



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**SÜTÇÜ İNEKLERDE SENKRONİZASYON
YÖNTEMLERİNİN GEBELİK ORANI ÜZERİNE ETKİSİNİN
AĞ META-ANALİZİ YÖNTEMİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Kadriye Pınar AMBARCIOĞLU

**BIYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İ. Safa GÜRCAN**

**ANKARA
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SÜTÇÜ İNEKLERDE SENKRONİZASYON
YÖNTEMLERİNİN GEBELİK ORANI ÜZERİNE ETKİSİNİN
AĞ META-ANALİZİ YÖNTEMİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Kadriye Pınar AMBARCIOĞLU

**BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İ. Safa GÜRCAN**

**ANKARA
2020**

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

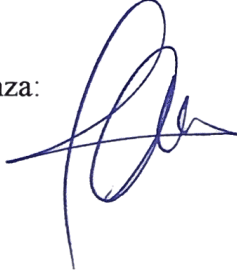
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Sütçü İneklerde Senkronizasyon Yöntemlerinin Gebelik Oranı Üzerine Etkisinin Ağ Meta-Analizi Yöntemi İle Karşılaştırılması" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Kadriye Pınar AMBARCIOĞLU

Tarih: 13 / 03 / 2020

İmza:



KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyoistatistik Anabilim Dalında
Kadriye Pınar AMBARCIOĞLU tarafından hazırlanan
“Sütçü İneklerde Senkronizasyon Yöntemlerinin Gebelik Oranı Üzerine Etkisinin Ağ
Meta-Analizi Yöntemi İle Karşılaştırılması” adlı tez çalışması
aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak Oy Birliği
ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13 / 03 / 2020


Prof. Dr. M. Rifat YURAL
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. İ. Şafa GÜRCAN
Ankara Üniversitesi


Prof. Dr. Mehtap AKÇİL OK
Başkent Üniversitesi


Doç. Dr. Aytaç AKÇAY
Erciyes Üniversitesi


Dr. Öğr. Üyesi Doğukan ÖZEN
Ankara Üniversitesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet AKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----------|
| Etik beyan | ii |
| Kabul ve onay | iii |
| İçindekiler | iv |
| Önsöz | vii |
| Simgeler ve kısaltmalar | ix |
| Şekiller | xi |
| Çizelgeler | xiii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Meta-Analizi | 2 |
| 1.1.1. Hipotezin Belirlenmesi | 4 |
| 1.1.2. Literatür Taraması | 4 |
| 1.1.3. Taranan Çalışmaların Seçimi | 5 |
| 1.1.4. Belirlenen Çalışmalardan Özet Bilgilerin Çıkarılması | 6 |
| 1.1.5. Yanlılık Riskinin ve Çalışmanın Kalitesinin Değerlendirilmesi | 6 |
| 1.1.6. Etki Büyüklüklerinin Hesaplanması | 7 |
| 1.1.7. Heterojenliğin Belirlenmesi | 9 |
| 1.1.8. Ortak Etki Kestiriminin Yapılması | 10 |
| 1.1.9. Yayın Yanlılığının Değerlendirilmesi | 13 |
| 1.1.10. Alt-grup Analizi ve Meta-Regresyon | 14 |
| 1.2. Ağ (Network) Meta-Analizi | 15 |
| 1.2.1. Ağ Diyagramı ve Katkı Diyagramı | 17 |
| 1.2.2. Ağ Meta-Analizi Varsayımları | 20 |
| 1.2.2.1. Geçişlilik | 20 |
| 1.2.2.2. Tutarlılık | 21 |
| 1.2.2.3. Homojenlik | 25 |
| 1.2.3. Ağ Meta-Analizi Modeli | 26 |
| 1.2.4. Rölatif Sıralama | 30 |
| 1.2.5. Yayın Yanlılığının Değerlendirilmesi | 31 |
| 1.3 Ağ Meta-Analizinin Veteriner Hekimliği Alanında Kullanımı | 31 |
| 1.4. Sütçü İneklere Östrus ve Ovulasyonun Senkronizasyonu ve Fertilité Parametreleriyle İlişkileri | 32 |
| 1.4.1. Presynch | 34 |
| 1.4.2. Ovsynch | 35 |
| 1.4.3. Cosynch | 36 |
| 1.4.4. Heatsynch | 37 |
| 1.4.5. Selectsynch | 37 |
| 1.4.6. Double-Ovsynch | 38 |
| 1.5. Çalışmanın Amacı | 39 |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM | 40 |
| 2.1. Makale Değerlendirme Kriterleri | 40 |
| 2.1.1. Çalışmaların Türü | 40 |
| 2.1.2. Katılımcıların Türü ve Dâhil Etme - Dışlama Kriterleri | 40 |

| | |
|--|-----------|
| 2.1.3. Senkronizasyon Yöntemleri | 41 |
| 2.1.4. Sonuç Değişkenler | 42 |
| 2.2. Makale Tarama Yöntemleri | 42 |
| 2.2.1. Elektronik Tarama | 42 |
| 2.2.2. Diğer Kaynaklarda Tarama | 43 |
| 2.3. Veri Toplama ve Değerlendirme | 44 |
| 2.3.1. Makalelerin Seçimi | 44 |
| 2.3.2. Veri Elde Edilmesi ve Düzenlenmesi | 44 |
| 2.3.3. Tedavi Etkisinin Ölçümü | 45 |
| 2.3.4. Yanlılık Riski Değerlendirmesi | 45 |
| 2.3.5. Veri Analizi | 46 |
| 2.3.6. Duyarlılık Analizi | 47 |
| 2.3.7. Kullanılan Paket Programlar | 48 |
| 3. BULGULAR | 49 |
| 3.1. Literatür Taraması Sonuçları | 49 |
| 3.2. Yanlılık Riski Değerlendirmesi | 50 |
| 3.3. Meta-Analizi Sonuçları | 52 |
| 3.4. Ağ Meta-Analizi Sonuçları | 57 |
| 3.4.1. Gebelik Oranı | 57 |
| 3.4.1.1. Ağ Özellikleri | 57 |
| 3.4.1.2. Ağ Meta-Analizi Modeli | 59 |
| 3.4.1.3. Rölatif sıralama | 62 |
| 3.4.1.4. Tutarlılık Varsayımının Değerlendirilmesi | 64 |
| 3.4.1.5. Yayın Yanlılığının Değerlendirilmesi | 65 |
| 3.4.1.6. Duyarlılık Analizi | 66 |
| 3.4.2. Konsepsiyon Oranı | 70 |
| 3.4.2.1. Ağ Özellikleri | 70 |
| 3.4.2.2. Ağ Meta-Analizi Modeli | 72 |
| 3.4.2.3. Rölatif sıralama | 76 |
| 3.4.2.4. Tutarlılık Varsayımının Değerlendirilmesi | 78 |
| 3.4.2.5. Yayın Yanlılığının Değerlendirilmesi | 79 |
| 3.4.2.6. Duyarlılık Analizi | 80 |
| 3.4.3. Kümülatif Gebelik Oranı | 82 |
| 3.4.3.1. Ağ Özellikleri | 82 |
| 3.4.3.2. Ağ Meta-Analizi Modeli | 84 |
| 3.4.3.3. Rölatif Sıralama | 86 |
| 3.4.3.4. Tutarlılık Varsayımının Değerlendirilmesi | 88 |
| 3.4.3.5. Yayın Yanlılığının Değerlendirilmesi | 89 |
| 4. TARTIŞMA | 91 |
| 4.1. Gebelik Oranı | 92 |
| 4.2. Konsepsiyon Oranı | 93 |
| 4.3. Kümülatif Gebelik Oranı | 94 |

| | |
|--|------------|
| 5. SONUÇ VE ÖNERİLER | 98 |
| ÖZET | 101 |
| SUMMARY | 102 |
| KAYNAKLAR | 103 |
| EKLER | 115 |
| EK-1. Dâhil edilen çalışmaların özellikleri. | 115 |
| EK-2. Dâhil edilen çalışmaların yanlılık riski değerlendirmesi. | 122 |
| EK-3. Gebelik oranı için katkı diyagramının çizelge gösterimi. | 126 |
| EK-4. Konsepsiyon oranı için katkı diyagramının çizelge gösterimi. | 128 |
| EK-5. Kümülatif gebelik oranı için katkı diyagramının çizelge gösterimi. | 130 |
| ÖZGEÇMİŞ | 131 |



ÖNSÖZ

Meta-analizi, aynı soruyu yanıtlamak üzere, birbirinden bağımsız olarak yürütülmüş bilimsel araştırmaların sonuçlarını sistematik bir şekilde derleyerek, bu sonuçları kantitatif yöntemlerle bir araya getirip özet bir bulgu halinde sunmak için kullanılan istatistiksel yöntem olarak tanımlanır. Diğer bilimsel araştırma yöntemlerine göre daha güçlü kanıt sağlaması nedeniyle araştırmacıların sıklıkla başvurduğu bir yöntem olmasına rağmen, sonuç değişken açısından yalnızca iki grubun kıyaslanabiliyor olması meta-analizinin bir dezavantajı olarak görülmektedir. Meta-analizinin bu eksikliğinden yola çıkılarak geliştirilen ağ meta-analizi ile ikiden çok grubun kıyaslanabilmesinin yanı sıra, gruplar arasında ilgilenilen sonuç değişken üzerindeki etkinlikleri açısından bir sıralama da yapılabilmektedir.

Yapılan çalışma ile süt verimi yüksek ineklerde uygulanan senkronizasyon yöntemleri gebelik oranı, konsepsiyon oranı ve kümülatif gebelik oranı parametreleri açısından ağ meta-analizi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ağ meta-analizinin varsayımları göz önünde bulundurularak her fertilité parametresi için oluşturulan ağların yapıları değerlendirilmiş ve yöntemler arasında bir sıralama oluşturulmuştur. Son yıllarda tıp alanında sıklıkla başvurulan bir istatistiksel yöntem haline gelen ağ-meta-analizinin kullanımı veteriner bilimleri alanında henüz yeterince yaygınlaşmamış olup, bu tez çalışması ile ülkemizde veteriner bilimleri alanındaki ilk uygulaması gerçekleştirilmiştir.

Doktora öğrenimim ve tez çalışmam boyunca sağladığı her türlü katkı, destek ve kolaylıktan dolayı doktora tez danışmanım sayın Prof. Dr. İ. Safa GÜRCAN'a,

Yine doktora öğrenimim boyunca gösterdiği yardımseverlikten ötürü Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Dr. Öğr. Üyesi Doğukan ÖZEN'e ve diğer çalışma arkadaşlarım Araş. Gör. Dr. Ufuk KAYA, Araş. Gör. Erman GÜLENDAG ve Araş. Gör. Tuba BALAK'a,

Tez verilerimi elde etme aşamasından sonuçların yorumlanmasına kadar olan süreçte doğum ve jinekoloji alanında sundukları katkılardan ötürü Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim elemanları sayın Prof. Dr. M. Rıfat VURAL'a ve Araş. Gör. Dr. Murat Onur YAZLIK'a,

Tez çalışmam süresince meta-analizi alanında yapmış olduğu katkılardan ötürü Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Mehtap AKÇİL OK'a,

Doktora öğrenimim boyunca idari işlerdeki yardımlarından ve her daim gösterdikleri gülyüzlerinden ötürü Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'nün tüm personeline,

Tez çalışmam boyunca en büyük motivasyon kaynağım olan, dostum Araş. Gör. Füsun ERHAN'a,

Hayatım boyunca yoluma ışık tutacak bilimsel ve kişisel kazanımlar edinmemi sağlayan, akademik hayata atılmaya beni teşvik eden ve bana cesaret veren saygıdeğer hocam İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa Şükrü ŞENOCAK'a,

Tez çalışmamın metodolojik kısmına ve istatistiksel analizlerine sağladıkları çok değerli katkılardan dolayı, Yunanistan'da geçirdiğim 5 ay boyunca beni evimde hissettiren ve dostluklarını esirgemeyen University of Ioannina öğretim üyesi sayın Asst. Prof. Dr. Dimitris MAVRIDIS'e ve ekibine,

Son olarak, mutluluğumu ve başarılarımı görmenin onlar için ne kadar önemli olduğunu bildiğim, desteklerini hep arkamda hissettiğim aileme teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|------------------------|---|
| β_i | Regresyon katsayısı |
| δ_i | Rastgele etki |
| ε_i | Hata terimi |
| EB | Östradiol benzoat (Estradiol benzoate) |
| ECP | Östradiol sipionat (Estradiol cypionate) |
| GA | Güven aralığı |
| GnRH | Gonadotropin salgılatıcı hormon (Gonadotropin releasing hormone) |
| H | Şapka matrisi |
| H^2 | Heterojenlik katsayısı |
| H_0 | Yokluk hipotezi |
| I^2 | Heterojenlik indeksi |
| IF | Tutarsızlık faktörü (Inconsistency factor) |
| küm | Kümülatif |
| LH | Luteinleştirici hormon |
| mg | Mmiligram |
| μ | Ortalama etki büyüklüğü |
| μg | Mikrogram |
| OR | Odds oranı |
| θ_i | Etki büyüklüğü |
| $\theta^{\text{ağ}}$ | Ağ kestirim matrisi |
| θ^{dir} | Doğrudan etki büyüklüğü |
| θ^{ind} | Dolaylı etki büyüklüğü |
| P/AI | Tohumlama başına gebelik oranı (Pregnancy per artificial insemination) |
| $\text{PGF}_{2\alpha}$ | Prostaglandin F ₂ alfa |
| PICO | Participant (katılımcı, denek), Intervention (girişim, müdahale, tedavi), Comparator (karşılaştırılan grup) ve Outcome (sonuç değişken) |
| PrI | Kestirim aralığı (Predictive interval) |

| | |
|------------|--|
| PRISMA | Sistemantik derlemeler ve meta-analizler için tercih edilen raporlama ögeleri (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) |
| REML | Kısıtlanmış maksimum olabirlik (Restricted maximum likelihood) |
| RF | Riskler farkı |
| RR | Rölatif risk |
| sd | Serbestlik derecesi |
| SH | Standart hata |
| ST | Suni tohumlama |
| SUCRA | Kümülatif sıra eğrisi altında kalan alan (the Surface Under the Cumulative RAnking curve) |
| σ^2 | Varyans |
| τ^2 | Çalışmalar-arası varyans |
| V_i | Çalışma-içi varyans |
| W_i | Ağırlıklandırma terimi |
| ξ_i | Çalışmalar-arası varyasyon terimi |
| χ^2 | Ki-kare istatistiği |

ŞEKİLLER

| | |
|---|----|
| Şekil 1.1. Meta-analizi uygulanan makalelerin yıllara göre yayımlanma sıklığı. | 3 |
| Şekil 1.2. Orman diyagramı (Forest plot). | 12 |
| Şekil 1.3. Huni diyagramı (Funnel plot). | 13 |
| Şekil 1.4. Ağ meta-analizi uygulanan makalelerin yıllara göre yayımlanma sıklığı. | 16 |
| Şekil 1.5. Doğrudan ve dolaylı etkiler. | 17 |
| Şekil 1.6. Olası ağ örnekleri. | 18 |
| Şekil 1.7. Ağırlıklandırılmış kompleks ağ diyagramı örnekleri. | 18 |
| Şekil 1.8. Presynch protokolü. | 35 |
| Şekil 1.9. Ovsynch protokolü. | 36 |
| Şekil 1.10. Cosynch protokolü. | 36 |
| Şekil 1.11. Heatsynch protokolü. | 37 |
| Şekil 1.12. Selectsynch protokolü. | 38 |
| Şekil 1.13. Double-Ovsynch protokolü. | 38 |
| Şekil 3.1. Akış diyagramı. | 50 |
| Şekil 3.2. Yanlılık riski değerlendirmesi. | 52 |
| Şekil 3.3. Gebelik oranı sonuç değişkenine ait ağ diyagramı. | 57 |
| Şekil 3.4. Gebelik oranı sonuç değişkenine ait katkı diyagramı. | 58 |
| Şekil 3.5. Gebelik oranı için ağ orman diyagramı. | 60 |
| Şekil 3.6. Gebelik oranı için rankogram diyagramı. | 63 |
| Şekil 3.7. Gebelik oranı için kümülatif rankogram diyagramı. | 63 |
| Şekil 3.8. Gebelik oranı için IF diyagramı. | 65 |
| Şekil 3.9. Gebelik oranı için huni diyagramı. | 66 |
| Şekil 3.10. Gebelik oranı için duyarlılık analizi IF diyagramı. | 69 |
| Şekil 3.11. Gebelik oranı için duyarlılık analizi huni diyagramı. | 70 |
| Şekil 3.12. Konsepsiyon oranı sonuç değişkenine ait ağ diyagramı. | 71 |
| Şekil 3.13. Konsepsiyon oranı sonuç değişkenine ait katkı diyagramı. | 72 |
| Şekil 3.14. Konsepsiyon oranı için ağ orman diyagramı. | 74 |
| Şekil 3.15. Konsepsiyon oranı için rankogram grafiği. | 77 |
| Şekil 3.16. Konsepsiyon oranı için kümülatif rankogram grafiği. | 77 |
| Şekil 3.17. Konsepsiyon oranı için IF diyagramı. | 79 |

| | |
|---|----|
| Şekil 3.18. Konsepsiyon oranı için huni diyagramı. | 80 |
| Şekil 3.19. Konsepsiyon oranı için duyarlılık analizi IF diyagramı. | 81 |
| Şekil 3.20. Konsepsiyon oranı için duyarlılık analizi huni diyagramı. | 82 |
| Şekil 3.21. Kümülatif gebelik oranı sonuç değişkenine ait ağ diyagramı. | 83 |
| Şekil 3.22. Kümülatif gebelik oranı sonuç değişkenine ait katkı diyagramı. | 84 |
| Şekil 3.23. Kümülatif gebelik oranı için ağ orman grafiği. | 86 |
| Şekil 3.24. Kümülatif gebelik oranı için rankogram grafiği. | 87 |
| Şekil 3.25. Kümülatif gebelik oranı için kümülatif rankogram grafiği. | 88 |
| Şekil 3.26. Kümülatif gebelik oranı için IF diyagramı. | 89 |
| Şekil 3.27. Kümülatif gebelik oranı için huni diyagramı. | 90 |



ÇİZELGELER

| | |
|--|----|
| Çizelge 1.1. En sık kullanılan etki büyüklükleri. | 8 |
| Çizelge 3.1. Gebelik oranı sonuç değişkenine ait klasik meta-analizi sonuçları. | 53 |
| Çizelge 3.2. Konsepsiyon oranı sonuç değişkenine ait klasik meta-analizi sonuçları. | 54 |
| Çizelge 3.3. Kümülatif gebelik oranı sonuç değişkenine ait klasik meta-analizi sonuçları. | 55 |
| Çizelge 3.4. Gebelik oranı için ağ meta-analizi modeli. | 59 |
| Çizelge 3.5. Gebelik oranı için lig tablosu. | 61 |
| Çizelge 3.6. Gebelik oranı için SUCRA tablosu. | 62 |
| Çizelge 3.7. Gebelik oranı için döngü-spesifik yaklaşım sonuçları. | 64 |
| Çizelge 3.8. Gebelik oranı için duyarlılık analizi lig tablosu. | 68 |
| Çizelge 3.9. Gebelik oranı için duyarlılık analizi döngü-spesifik yaklaşım tablosu. | 69 |
| Çizelge 3.10. Konsepsiyon oranı için ağ meta-analizi modeli. | 73 |
| Çizelge 3.11. Konsepsiyon oranı için lig tablosu. | 75 |
| Çizelge 3.12. Konsepsiyon oranı için SUCRA tablosu. | 76 |
| Çizelge 3.13. Konsepsiyon oranı için döngü-spesifik yaklaşım tablosu. | 78 |
| Çizelge 3.14. Konsepsiyon oranı için duyarlılık analizi döngü-spesifik yaklaşım tablosu. | 81 |
| Çizelge 3.15. Kümülatif gebelik oranı için ağ meta-analizi modeli. | 85 |
| Çizelge 3.16. Kümülatif gebelik oranı için lig tablosu. | 86 |
| Çizelge 3.17. Kümülatif gebelik oranı için SUCRA tablosu. | 87 |
| Çizelge 3.18. Kümülatif gebelik oranı için döngü-spesifik yaklaşım tablosu. | 89 |

1. GİRİŞ

Tekrarlanabilirlik, bilimin en temel ilkelerinden biridir. Dolayısıyla bilimin doğası gereği aynı hipotezin doğruluğunun çok sayıda bağımsız deney ile kontrol edilmiş olması karşılaşılabılır bir durumdur. Bununla birlikte bir hipotezin doğruluğunun tek bir deneyin sonucuna dayalı olarak yorumlanması hatalı bir yaklaşım olacaktır. Çünkü örneklem büyüklüğü hesaplamalarında ya da deney tasarımında sıklıkla yapılan hatalar, tek bir çalışmanın genellenebilir olmasının önüne geçmektedir. Bu sebeple, aynı konudaki benzer tüm çalışmalar göz önünde bulundurulmalıdır (Murad ve Montori, 2013). Günümüzde, bilimsel çalışmaların ve bilimsel dergilerin sayısının artması, bu çalışmaların tamamının göz önünde bulundurularak birlikte değerlendirilmesini zorlaştırmıştır. Ayrıca sağlık bilimleri gibi alanlarda, özellikle klinisyenler için, karar verme noktasında oldukça zaman ve emek gerektiren bir boyuta ulaşmıştır.

Sistemik derleme, belirli bir araştırma sorusunu yanıtlamak üzere, önceden belirlenmiş kriterlere bağlı kalınarak ilgili tüm deneysel bulguları bir araya getirip düzenleyen bilimsel yöntem olarak tanımlanmaktadır (Higgins ve Green, 2008). Dolayısıyla, aynı araştırma sorusunu yanıtlayan deneylerin sonuçlarını bir arada görebilmek mümkün hale gelmiştir. Sistemik derlemelerin, kapsadığı tüm çalışmaların örneklem büyüklüklerinin toplamını değerlendiriyor olması, çalışmanın gücünü artırarak ilgili araştırma sorusuna verilen yanıtı genellenebilir hale getirmektedir. Bu durum, sistemik derlemeleri metodolojik olarak diğer bilimsel araştırma yöntemlerinden üstün kılmaktadır. Sistemik derlemeler ile bir araya getirilen çalışmaların bulgularını istatistiksel yöntemlerle birleştirerek, ortak tek bir bulgu haline getiren meta-analizler ise bilimsel araştırma yöntemleri piramidinin en üst sırasında yer almaktadır (Cook ve ark., 1997).

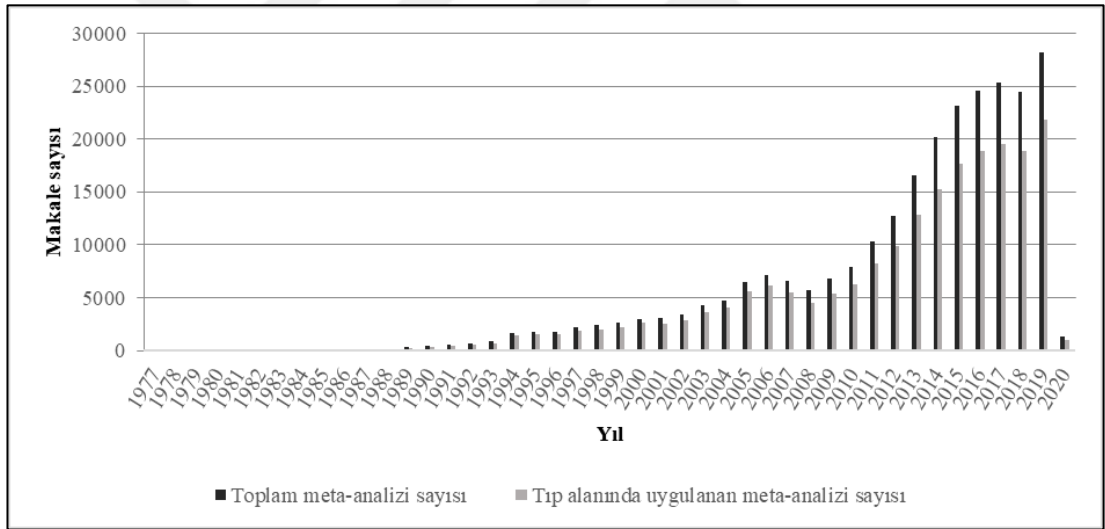
1.1. Meta-Analizi

Literatürde aynı bilimsel soruyu yanıtlamaya yönelik yürütülmüş, yayımlanmış veya yayımlanmamış pek çok çalışma bulunmakta ve çoğunlukla her çalışmada farklı sonuçlara ulaşılması durumuyla karşılaşmaktadır. Bu durum zamanla farklı çalışmalardan elde edilen sonuçların bir araya getirilerek ortak bir sonuç elde edilmesi ihtiyacını da beraberinde getirmiştir. Sistemik derlemelerle, aynı hipotezi çözümleyen çalışmalar bir araya getirilerek sonuçları subjektif olarak değerlendirilmiştir. Ancak daha sonra meta-analizi yönteminin geliştirilmesi sayesinde sistemik derlemelerle bir araya getirilen çalışmaların sonuçları istatistiksel yöntemlerle birleştirilmiş, dolayısıyla bu sonuçları objektif olarak yorumlayabilme şansı doğmuştur. Pearson (1904)'ın tifo aşısı ile ilgili çalışmalardaki korelasyon katsayılarını özetleyerek, Tippett (1931) ve Fisher (1932)'in farklı çalışmalardaki p değerlerini birleştirerek, Yates ve Cochran (1938)'in farklı tarımsal deneylerden aldıkları sonuçları bir araya getirerek geliştirdikleri metotlar meta-analizine benzer ilk uygulamalar olmakla birlikte, ilk meta-analizi çalışması Smith ve Glass (1977) tarafından psikoterapinin etkinliğini araştırmak amacıyla yaklaşık 400 kontrollü değerlendirmenin sonuçlarının sentezlenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, dâhil edilen her çalışma sistemik bir şekilde deney ve kontrol gruplarına göre kodlanarak analiz edilmiş ve sonuç olarak psikoterapi alan kişilerin (deney grubu) tedavi edilmeyen (kontrol grubu) kişilerden daha iyi durumda olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Glass (1976) meta-analizini, bulguların birleştirilmesi amacıyla çok sayıda bireysel çalışmadan toplanan sonuçları bir araya getiren istatistiksel analiz olarak tanımlamıştır (Whitehead, 2002).

Yunanca kökenli “meta” kelimesi “sonra, ardından, arkasından” anlamına gelmekte ancak bilimsel anlamda “kapsamlı, ayrıntılı, üstün olan, ötesinde olan” anlamlarında kullanılmaktadır (Sacks ve ark., 1987). Meta-analizi daha kapsamlı bir şekilde; aynı soruyu yanıtlamak üzere, birbirinden bağımsız olarak yürütülmüş bilimsel araştırmaların sonuçlarını sistemik bir şekilde derleyerek, bu sonuçları kantitatif yöntemlerle bir araya getirip özet bir bulgu halinde sunmak için kullanılan istatistiksel yöntem olarak tanımlanabilmektedir.

Meta-analizi uygulamaları ilk olarak sosyal bilimler alanında başlamış olsa da, sağlık bilimleri alanında da yaygın bir şekilde kullanılm alanı bulmuştur. Ayrıca sağladığı avantajlar nedeniyle, giderek popüler hale gelmiştir ve günümüzde de popülerliğini korumaktadır. Elektronik veri tabanı Scopus'ta 2020 yılı Ocak ayı itibariyle “meta-analysis” anahtar kelimesi ile yapılan arama sonuçlarına göre meta-analizi yöntemi kullanılarak yayımlanan makalelerin sayısında hızlı bir artış görülmektedir (Şekil.1.1).

Şekil 1.1'de ayrıca tıp alanında yayımlanan meta-analizi çalışmalarındaki artış da görülmektedir. Elde edilen verilere göre, veteriner hekimliği alanında yayımlanan meta-analizi sayısı toplam 878'tir. Bu sayı yayımlanan toplam meta-analizi çalışmalarının sadece %3'üne karşılık gelmektedir.



Şekil 1.1. Meta-analizi uygulanan makalelerin yıllara göre yayımlanma sıklığı.

Meta-analizinin amaçları, istatistiksel gücü artırmak, çalışma sonuçları arasında tutarsızlık olması halinde belirsizliği gidermek, etki büyüklüğü kestirimlerini değerlendirmek ve bireysel çalışmaların başlangıcında yer verilmemiş veya düşünülmemiş soruları cevaplamak olarak sıralanabilir (Sacks ve ark., 1987). Meta-analiziyle, küçük örneklemlemlerle veya belirli kısıtlılıklar altında gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarının birleştirilmesi, bu sonuçların daha genellenebilir ve kesin hale gelmesini sağlamaktadır (DerSimonian ve Laird, 1986). Ayrıca araştırmacılara,

aynı konuda yapılmış araştırma sonuçlarını bir arada görüp, bunlarla ilgili özet bilgilere ulaşma imkanı da sunmaktadır.

Meta–analizinin uygulanışında izlenen adımlar genel hatları ile; araştırma probleminin belirlenmesi, literatür taraması, verilerin derlenmesi ve analizi, son olarak da sonuçların yorumlanması ve raporlanması şeklinde özetlenebilir (Cooper ve ark., 2009).

1.1.1. Hipotezin Belirlenmesi

Meta-analizi uygulamalarında ilk aşama, araştırma hipotezini belirlemek olmalıdır. Araştırmanın hipotezi PICO kriterleri çerçevesinde belirlenmektedir. PICO kriterleri, İngilizce Participant (katılımcı, denek), Intervention (girişim, müdahale, tedavi), Comparator (karşılaştırılan grup) ve Outcome (sonuç değişken) kelimelerini ifade etmektedir (Basu, 2017). Örneğin, araştırma sorusu “Antioksidanlarca zengin yemlerle beslenen sığırların et kalitesi, geleneksel yemlerle beslenen sığırlardan daha yüksek midir?” şeklinde olan bir çalışmada, sığırlar iki gruba ayrılarak ilk grup antioksidanlarca zengin yemlerle, ikinci grup ise geleneksel yemlerle beslenmiştir. Deney sonunda sığırların etlerindeki Omega-3 miktarı ölçülerek antioksidanların et kalitesi üzerine etkisi belirlenmek istenmiştir. Bu çalışmada katılımcılar, “eçi sığırlar”; girişim, “yeme yapılan antioksidan ilavesi”; karşılaştırılan gruplar, “antioksidanlı yem” grubu ile “geleneksel yem” grubu; sonuç değişken ise “Omega-3” miktarıdır.

1.1.2. Literatür Taraması

Araştırma hipotezi ve PICO kriterleri çerçevesinde belirlenen anahtar kelimelerle öncelikle bir arama stratejisi oluşturulmaktadır. Bu arama stratejisi en az iki elektronik veri tabanında (Pubmed, Embase, Google Scholar vb.) kullanılarak araştırma sorusuna cevap arayan çalışmalar taranmaktadır (Higgins ve Green, 2008).

Her elektronik veri tabanının kendine özgü arama terimleri veya simgeleri bulunabilmektedir (Basu, 2017). Literatür taraması yapılırken, elektronik veri tabanlarının dışında kongre özet kitapları, araştırma konusuyla doğrudan ilgili olduğu düşünülen bilimsel dergiler, araştırma konusuyla ilgili yayımlanmış derlemelerin kaynakçaları ve araştırma konusuyla ilgili daha önceden uygulanmış sistematik derlemeler ve meta-analizleri gibi ek kaynaklar da değerlendirilmelidir.

1.1.3. Taranan Çalışmaların Seçimi

Elektronik veri tabanları ve diğer kaynaklardan elde edilen çok sayıda çalışmanın genellikle büyük bir kısmı araştırmanın hipotezi ile doğrudan ilgili olmadığından, bunların araştırmadan elenmesi için bir seçim prosedürü oluşturulmaktadır. Bu prosedür, toplanan çalışmaların önce başlık ve özet taramasından, daha sonra da daha detaylı bir şekilde tam metin taramasından geçirilmesi şeklindedir. Başlık ve özet taraması ile tam metin taraması sırasında, önceden belirlenen seçim kriterlerine bağlı kalınarak ilgili çalışmalar seçilmelidir. Çalışma seçiminde aşağıda verilen kriterler dikkate alınmalıdır:

- Çalışma, araştırma hipotezinde belirtilen popülasyonda gerçekleştirilmiş olmalıdır.
- Çalışmada, araştırma hipotezinde belirlenen girişim veya tedavi uygulanmış olmalıdır.
- Çalışmada, araştırma hipotezinde belirlenen gruplar karşılaştırılmış olmalıdır.
- Çalışmada, araştırma hipotezinde belirlenen sonuç değişken(ler) değerlendirilmiş olmalıdır.
- Çalışma, önceden belirlenmiş dillerden birinde yayımlanmış olmalıdır.
- Çalışma, önceden belirlenmiş tarih aralığı içinde yayımlanmış olmalıdır.
- Çalışma, derleme niteliğinde olmamalıdır.
- Her çalışmadan bir adetten fazla bulunmamalıdır (duplike çalışmalar elenmelidir) (Basu, 2017).

1.1.4. Belirlenen Çalışmalardan Özet Bilgilerin Çıkarılması

Başlık ve özet taraması ve tam metin taramasının ardından meta-analizine dâhil edilecek çalışmalar kesin olarak belirlendikten sonra, bu çalışmaların her birinden meta-analizinde kullanılacak verilerin derlenmesi gerekmektedir. Bu veriler, her meta-analizi çalışmasının amacına ve kapsamına göre değişiklik göstermekle birlikte, en az aşağıdaki şekilde olmaktadır:

- İlk yazar ismi,
- Yayımlanma tarihi,
- Çalışmanın yürütüldüğü popülasyon,
- Çalışmanın türü (gözlemsel, randomize kontrollü vb.),
- Girişim veya tedavi bilgisi,
- Sonuç değişken ve ölçüm şekli (sürekli veya dikotom),
- Deney grubu ve kontrol (karşılaştırma) grubu örneklem büyüklüğü,
- Sonuç değişken sürekli bir değişken ise deney grubuna ait ortalama ve standart sapma değerleri,
- Sonuç değişken sürekli bir değişken ise kontrol (karşılaştırma) grubuna ait ortalama ve standart sapma değerleri,
- Sonuç değişken dikotom bir değişken ise deney grubunda etkene maruz kalan örneklem büyüklüğü,
- Sonuç değişken dikotom bir değişken ise kontrol (karşılaştırma) grubunda etkene maruz kalan örneklem büyüklüğü (Basu, 2017).

1.1.5. Yanlılık Riskinin ve Çalışmanın Kalitesinin Değerlendirilmesi

Çalışmalardan meta-analizinde kullanılacak veriler elde edildikten sonra, istatistiksel analizlere geçilmeden önce yanlılık riski ve/veya çalışmaların kalitesi değerlendirilmektedir. Yanlılık riski değerlendirilirken genellikle çalışmalarda randomizasyon uygulanıp uygulanmadığı, randomizasyon sürecinin doğru ve gizli bir şekilde yürütülüp yürütülmediği, körleme yapılıp yapılmadığı, sonuç değişkene ait

verilerin eksiksiz toplanıp toplanmadığı, sonuç değişkenin seçici bir şekilde raporlanıp raporlanmadığı gibi başlıklar incelenmektedir (Higgins ve Green, 2008). Çalışmaların kalitesi değerlendirilmek istendiğinde ise çalışmanın örneklem büyüklüğünün yeterli olup olmadığı, yanlılık riskine neden olacak faktörlerin elenip elenmediği, gözlemsel çalışmalarda seçim yanlılığının olup olmadığı, etki karıştırıcı değişkenlerin kontrol edilip edilmediği gibi başlıklar incelenmektedir (Schünemann ve ark., 2013).

1.1.6. Etki Büyüklüklerinin Hesaplanması

Meta-analizi, dâhil edilen her bir çalışmanın bulgularından hesaplanan etki büyüklüklerinin birleştirilmesi temeline dayandığından, etki büyüklüklerinin istatistiksel analizi olarak da tanımlanmaktadır. Etki büyüklüğü, kantitatif bir bilimsel araştırmada çalışılan olgu ile ilgili yapılan gözlem, girişim, manipülasyon veya işlemlerin oluşturduğu etkinin miktarı olarak tanımlanmaktadır. Çalışılan olgunun ölçüm türüne göre etki büyüklüğünün de türü değişiklik gösterir. Çalışmalarda en sık rastlanan etki büyüklükleri üç ana başlıkta toplanmaktadır. Bunların birincisi, özellikle sağlık bilimleri alanında sıkça kullanılan ve dikotom sonuç değişkenlerle ilişkili olan rölatif risk ve odds oranı; ikincisi, sürekli sonuç değişkenlerle ilişkili olan ve standardize veya standardize olmayan şekilde kullanılabilen ortalamalar arası fark; üçüncüsü ise sonuç değişkeninin diğer bir değişkenle ilişkisine dayanan korelasyon katsayısıdır (Çizelge 1.1) (Cheung ve Vijayakumar, 2016).

Çizelge 1.1. En sık kullanılan etki büyüklükleri (Cheung ve Vijayakumar, 2016).

| Etki büyüklüğünün türü | Etki büyüklüğünün hesaplanmasında kullanılan özet istatistikler | Etki büyüklüğü | Etki büyüklüğünün varyansı |
|---|--|--|--|
| Rölatif risk (RR) Odds oranı (OR) | a: Grup 1'deki başarı sıklığı b: Grup 1'deki başarısızlık sıklığı $n_1 = a + b$ c: Grup 2'deki başarı sıklığı d: Grup 2'deki başarısızlık sıklığı $n_2 = c + d$ | $y_{RR} = \log\left(\frac{a * n_2}{c * n_1}\right)$ $y_{OR} = \log\left(\frac{a * d}{b * c}\right)$ | $v_{RR} = \frac{1}{a} - \frac{1}{n_1} + \frac{1}{c} - \frac{1}{n_2}$ $v_{OR} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$ |
| Ortalamalar farkı (MD) Standardize ortalamalar farkı (SMD) | \bar{X}_1 : Grup 1 ortalaması S_1^2 : Grup 1 varyansı n_1 : Grup 1 örneklem büyüklüğü \bar{X}_2 : Grup 2 ortalaması S_2^2 : Grup 2 varyansı n_2 : Grup 2 örneklem büyüklüğü | $y_{MD} = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$ | $v_{MD} = S_{ortak}^2 = \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)$ |
| | $S_{ortak}^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$ | $y_{SMD} = \left(1 - \frac{3}{4(n_1 + n_2) - 9}\right) \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{ortak}}$ | $v_{SMD} = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{y_{SMD}^2}{2(n_1 + n_2)}$ |
| Korelasyon (r) Fisher'in z skoru (z) | r: Korelasyon katsayısı n: Örneklem büyüklüğü | | |

1.1.7. Heterojenliğin Belirlenmesi

Sistemik derlemelerde, içerik olarak farklılık gösteren birimlerin bir araya getirilmesi sonucunda kaçınılmaz olarak bir çeşitlilik problemi ortaya çıkmaktadır. Bir araya getirilen çalışmalar, deneme düzeni, örneklem özellikleri, tedavi yöntemleri veya sonuç değişkenler açısından gösterdiği çeşitlilik metodolojik veya klinik heterojenlik olarak tanımlanmaktadır. İstatistiksel heterojenlik ise gerçek etkilerin şansa bağlı olmaksızın çalışmadan çalışmaya farklılık göstermesi durumunda ortaya çıkmaktadır (Higgins ve Thompson, 2002). Meta-analizinde istatistiksel heterojenliğin belirlenmesinde en yaygın yöntemlerden biri Cochran'ın Ki-Kare Testi (Q-Testi)'dir. Tedavi (T) ve kontrol (K) gruplarının karşılaştırıldığı k çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizinde, θ_i , i 'inci çalışmanın etki büyüklüğü, $\hat{\theta}_i$, i 'inci çalışmanın etki büyüklüğü kestirimi, $\hat{\theta}$, homojenlik varsayımı altında elde edilen ortak etki büyüklüğü kestirimi, w_i ise, $\hat{\theta}_i$ 'nin asimtotik varyansının inversi olsun. Asimtotik olarak $\hat{\theta}_i$ 'nin normal dağıldığı varsayılırsa;

$$\hat{\theta}_i \sim N(\theta_i, w_i^{-1}), i=1, \dots, k \quad (1.1)$$

Çalışmalar arası etki büyüklüklerinin heterojenliğini test etmek için Q istatistiği:

$$Q = \sum w_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2 \quad (1.2)$$

şeklinde hesaplanmaktadır.

Sapmaların ağırlıklı kareler toplamı olarak ifade edilebilecek Q istatistiği, $(k-1)$ serbestlik dereceli χ^2 dağılımına sahiptir (Whitehead ve Whitehead, 1991).

Meta-analizinde heterojenliğin belirlenmesinde kullanılan diğer bir yöntem ise Eşitlik 1.3'teki H^2 istatistiğinden hesaplanan I^2 istatistiğidir. Buna göre I^2 istatistiği;

$$H^2 = Q/(k - 1) \quad (1.3)$$

$$I^2 = H^2 - 1/H^2 \quad (1.4)$$

şeklinde hesaplanmaktadır.

I^2 istatistiği, çalışmalar arası etki büyüklüğü heterojenliğinden kaynaklanan varyasyonun toplam varyasyona olan oranı olarak yorumlanmaktadır. Ayrıca I^2 indeksinin %25 olarak hesaplandığında düşük, %50 olarak hesaplandığında orta ve %75 olarak hesaplandığında yüksek heterojenliği ifade ettiği bilinmektedir (Higgins, 2003; Higgins ve Thompson, 2002).

1.1.8. Ortak Etki Kestiriminin Yapılması

Meta-analizinde, dâhil edilen çalışmaların etki büyüklüklerinin sentezlenerek ortak bir etki kestirimi yapılması aşamasına geçilmeden önce, homojenlik varsayımının veya başka bir deyişle çalışmalar arası heterojenlik olup olmadığının kontrol edilmesi önem taşımaktadır. Çünkü etki büyüklüklerinin birleştirilmesinde kullanılacak istatistiksel model heterojenliğin varlığına göre değişecektir. Gözlenen etki büyüklüklerinin çeşitlilik göstermemesi yani homojen olması durumunda sabit-etki modeli (fixed-effect model), heterojen dağılması durumunda ise rastgele-etkiler modeli (random-effects model) önerilmektedir (Cooper ve ark., 2009).

Sabit-etki modeli; Θ , ortak gerçek (true) etki, Y_i , i 'inci çalışmadan hesaplanan gözlenen etki olmak üzere;

$$Y_i = \Theta + \varepsilon_i, \quad (1.5)$$

şeklinde gösterilir. Modelde yer alan ε_i terimi, ortak gerçek etki ile gözlenen etki arasındaki farkı ifade etmektedir ve çalışma-içi (within-study) hata olarak da

tanımlanmaktadır. Dâhil edilen çalışmaların etki büyüklüklerinin dağılımının homojen olduğu varsayıldığından sabit-etki modelinde genel hata varyansı göz ardı edilmekte; toplam varyasyon çalışma-içi (within-study) varyasyona eşit kabul edilmektedir (Borenstein ve ark., 2010). Sabit-etki modelinde i 'inci çalışmaya ait varyans V_i olmak üzere, invers varyans ağırlıklandırma terimi;

$$W_i = 1/V_i \quad (1.6)$$

şeklinde gösterilir.

Rastgele-etkiler modeli ise, Y_i , i 'inci çalışmadan hesaplanan gözlenen etki ve μ , ortalama genel etki büyüklüğü olmak üzere,

$$Y_i = \mu + \xi_i + \varepsilon_i \quad (1.7)$$

şeklinde gösterilir. Modelde yer alan ξ_i terimi, Θ , ortak gerçek (true) etki ile μ , ortalama genel etki büyüklüğü arasındaki farkı ifade etmektedir.

$$\Theta_i = \mu + \xi_i \quad (1.8)$$

Dolayısıyla rastgele-etkiler modelinin ξ_i ve ε_i olmak üzere, iki varyasyon kaynağı olduğu görülmektedir.

Meta-analize dahil edilen çalışmaların her birinden elde edilen çalışmalar-arası varyasyon kaynağı ξ_i 'lerin dağılımının standart sapması T ve varyansı T^2 ; bunların örneklem kestirimleri ise sırasıyla τ ve τ^2 şeklinde gösterilmektedir. Çalışma-içi ve çalışmalar-arası varyasyon terimlerinin dağılımı,

$$\varepsilon_i \sim N(0, s_i^2) \quad \xi_i \sim N(0, \tau^2) \quad (1.9)$$

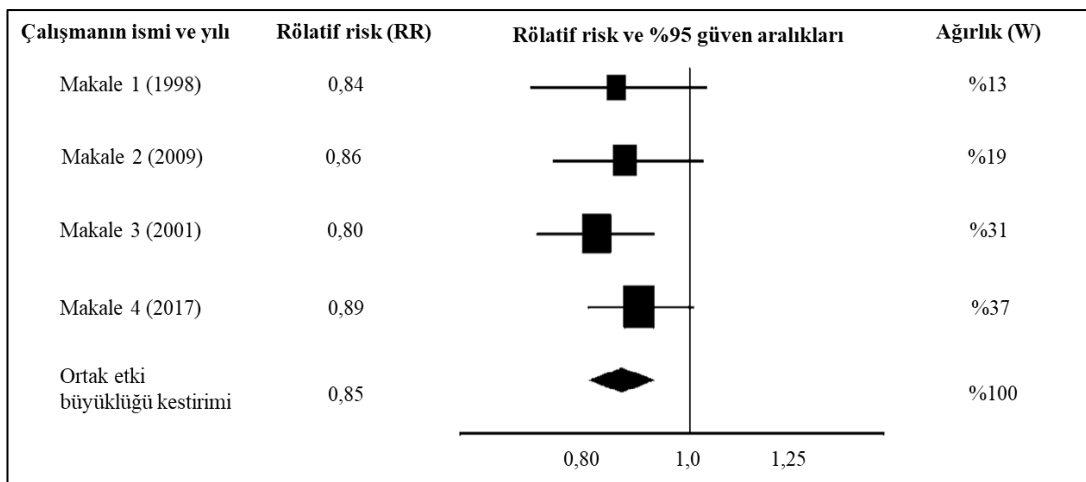
şeklinde belirtilir. Çalışma-içi varyans V_i , her çalışma için farklılık gösterirken, çalışmalar-arası varyans T^2 , tüm çalışmalar için ortaktır.

Dolayısıyla i 'inci çalışma için invers varyans ağırlıklandırma terimi;

$$W_i = 1/V_i + T^2 \quad (1.10)$$

şeklinde gösterilir (Borenstein ve ark., 2010).

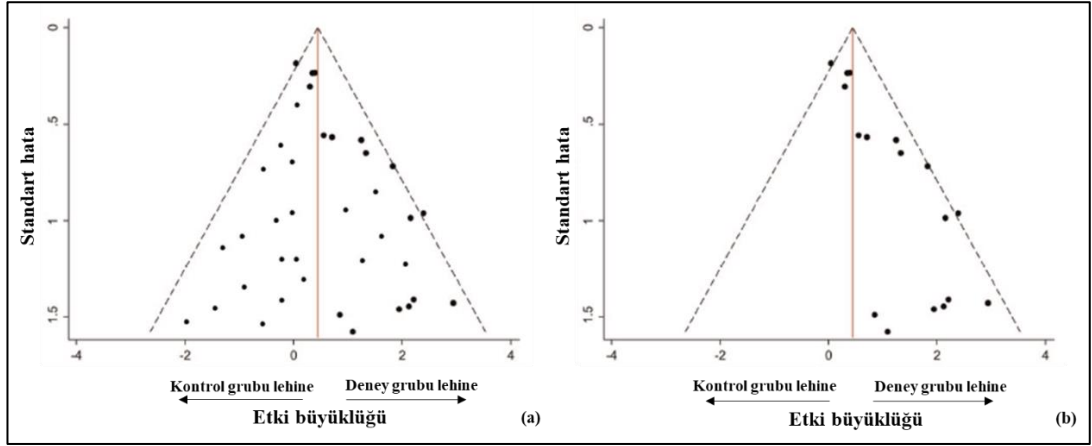
Meta-analizine dâhil edilen çalışmaların sonuçları sabit-etki veya rastgele-etkiler modeline göre sentezlenerek elde edilen bulgular orman diyagramı (forest plot) ile özetlenmektedir. Orman diyagramı, x ekseninde etki büyüklüğü, y ekseninde ise genellikle her bir çalışmaya ait yazar ve yıl bilgileri bulunmaktadır. Grafikteki kutu şekilleri kestirilen etki büyüklüklerini, kutuların her iki yanındaki çizgiler ise etki büyüklüklerine ait %95 güven aralıklarını göstermektedir. Bu kutuların büyüklüğü ise çalışmaların varyansı (V_i) ile ters orantılı, invers varyansı yani ağırlığı (W_i) ile doğru orantılıdır. Grafiğin en alt kısmındaki elmas şekli, meta-analizi sonucunda elde edilen ortak etki büyüklüğünü ifade etmektedir. Ortak etki büyüklüğünün %95 güven aralığı ise elmas şeklinin genişliği ile ifade edilmektedir (Basu, 2017) (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Orman diyagramı (Forest plot) (Borenstein ve ark., 2009).

1.1.9. Yayın Yanlılığının Değerlendirilmesi

Yayın yanlılığı, araştırmacıların ve bilimsel dergilerin istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmayan, pozitif sonuçlara ulaşamayan veya küçük örneklerle düzenlenen çalışmaları yayımlamama eğiliminde olmasından ötürü ortaya çıkan yanlılık türü olarak tanımlanmaktadır. Meta-analizi de çoğunlukla yayımlanmış makalelerin derlenmesine dayandığı için, yayın yanlılığından etkilenebilen bir istatistiksel analizdir. Yayın yanlılığını tespit etmede genellikle, başta huni diyagramı (funnel plot) olmak üzere, Egger Testi, Trim and Fill metodu ve seçim modelleri kullanılmaktadır (Dickersin, 1990; Thornton ve Lee, 2000). Huni diyagramı, her bir çalışmadan hesaplanan etki büyüklüğü tahminine karşılık, genellikle standart hata olmak üzere etkinin kesinlik ölçüm birimi ile oluşturulan bir saçılım grafiğidir. Şekil 1.3'te (a) bölümünde görüldüğü gibi, huni diyagramında simetrisinin sağlanmış olması, çalışmada yayın yanlılığının bulunmadığına işaret etmektedir. Ancak grafikteki saçılımın asimetric olması, her zaman yayın yanlılığı olduğu anlamına gelmeyebilir. Asimetric olma durumu şansa bağlı olma, heterojenlik kaynaklı olma veya aykırı değer bulunması gibi durumlardan dolayı da ortaya çıkabilir.



Şekil 1.3. Huni diyagramı (Funnel plot) (Mavridis ve Salanti, 2014).

Huni diyagramları, küçük çalışma etkisi (small-study effect) olup olmadığını ortaya çıkarmak için de kullanılmaktadır. Küçük örneklemlerle çalışmalarda sistematik olarak, büyük örneklemlerle çalışmalara göre daha büyük etki büyüklüklerine ulaşıldığı ve küçük örneklemlerle çalışmaların standart hatası daha büyük olduğu için, Şekil 1.3'te

(b) bölümünde görüldüğü gibi grafiğin sağ alt köşesindeki yoğunlaşma küçük çalışma etkisi olduğuna dair yorumlanmaktadır. Huni grafiğinde istatistiksel anlamlılık bölgelerinin renklendirilerek vurgulanması, çalışmaların sonuçların istatistiksel anlamlılıklarına göre yayımlanıp yayımlanmadığı yani yayın yanlılığı hakkında yorum yapabilmeye katkı sağlamaktadır (Mavridis ve Salanti, 2014).

1.1.10. Alt-grup Analizi ve Meta-Regresyon

Meta-analizi rastgele-etkiler modeline göre uygulandığında, yani dâhil edilen çalışmalar arasında istatistiksel heterojenlik bulunduğunda, heterojenliğe neden olan faktörlerin araştırılması ihtiyacı doğmaktadır. Bu ihtiyaca yönelik çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Çalışmalar arası etki büyüklüklerinde farklılığa yol açabileceği düşünülen yayın yılı veya ülkesi, katılımcıların yaş ortalaması veya cinsiyeti gibi çalışma özelliklerinin etkileri, rastgele-etkiler meta-analizi modeline eklenerek karma-etkili meta-analizi, diğer bir deyişle meta-regresyon analizi ile incelenebilmektedir. Meta-regresyon modeli; x_i , i'nci çalışmada etkisi incelenen çalışma özelliği, β_0 , regresyon sabiti ve β_1 , regresyon katsayısı olmak üzere;

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \xi_i + \varepsilon_i \quad (1.11)$$

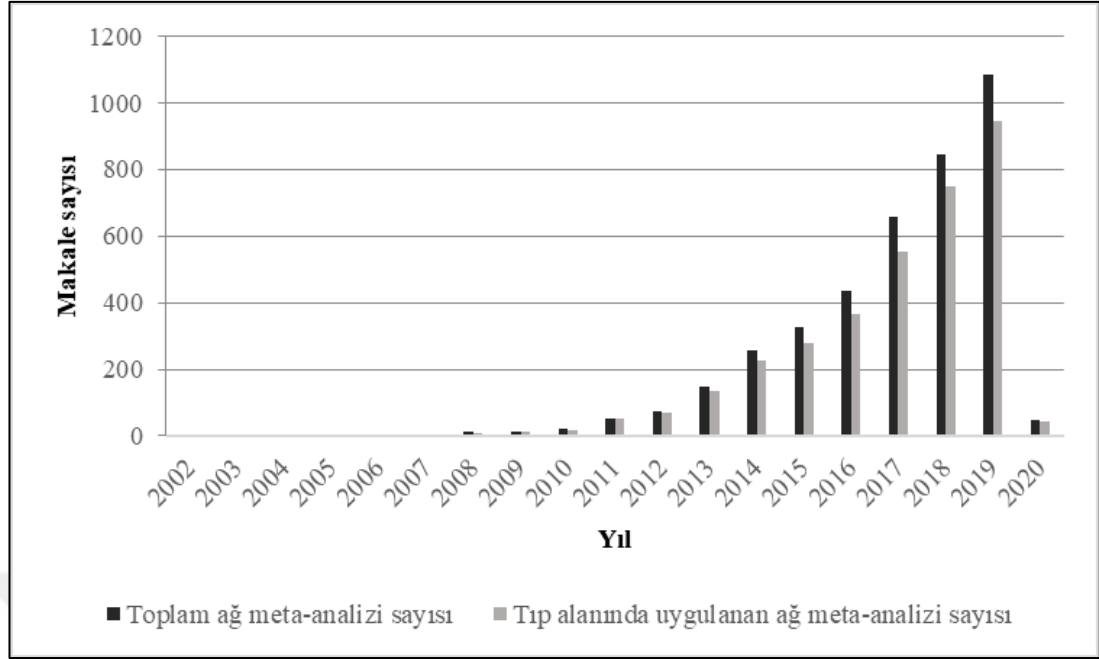
şeklinde gösterilir. Meta-regresyon modelinde dikkat edilmesi gereken nokta, klasik regresyon modellerindeki gibi bireyler bazında değil çalışmalar bazında yorum yapılması gerektiğidir (Basu, 2017; Cheung ve Vijayakumar, 2016).

Alt-grup analizinde ise, heterojenliğe neden olabileceği öngörülen kategorik özelliklerin her alt grubu için ayrı ayrı meta-analizi uygulanmaktadır (Basu, 2017). Alt grupların ortak etki büyüklüğü kestirimlerinin klinik olarak önemli ölçüde farklılık gösterip göstermemesine bağlı olarak, bu özelliğin heterojenliğe neden olup olmadığıyla ilgili yorum yapılmaktadır.

1.2. Ağ (Network) Meta-Analizi

Çok sayıda çalışmayı bir araya getirerek istatistiksel gücün artmasını sağlayan ve bireysel çalışmaların sonuçlarını tek bir sonuçta birleştirip özetleyebilen meta-analizi oldukça popüler hale gelmiştir. Ancak meta-analizin, bilimsel araştırma yöntemleri arasındaki hiyerarşide en üst sıraya taşıyan bu özelliklerinin yanında bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi, meta-analizi ile sadece iki grubun karşılaştırılabilir olmasıdır. Oysaki ikili karşılaştırmalar literatürde her zaman karşılaşılan bir durum olmamakla birlikte, çoğu zaman araştırma sorusunu yanıtlamakta da yetersiz kalmaktadırlar (Greco ve ark., 2015). Örneğin, sağlık bilimlerinde ikiden çok tedavi yönteminin bir hastalık üzerindeki etkisi araştırılırken, her bir tedavi çiftinin meta-analiziyle ikili kıyaslanması, tablonun bütünü yansıtmayıp kısmi bir bilgi sunmakta ve bu yöntemlerden hangisinin en etkin tedavi olduğu sorusunu da yanıtlama olanağını sunmamaktadır (Cipriani ve ark., 2013; Mavridis ve ark., 2015). Meta-analizin genişletilmiş bir adaptasyonu olan “ağ (network) meta-analizi” bu sorunların giderilmesine yönelik geliştirilmiş meta-analitik bir yöntemdir. Özetle, ağ meta-analizi, aynı anda birden çok yöntemi, bu yöntemler arasında bir ağ oluşturup doğrudan ve dolaylı bulguları sentezleyerek tek bir istatistiksel model ile karşılaştıran, aynı zamanda bu yöntemler arasındaki hiyerarşiyi belirleyebilen istatistiksel yöntem olarak tanımlanmaktadır (Caldwell ve ark., 2005; Mavridis ve ark., 2015).

Ağ meta-analizi, öncelikle metodolojik olarak Bayesçi yaklaşıma göre geliştirilmiş, daha sonra olasılıkçı yaklaşıma göre de uyarlanmıştır. Ağ meta-analizin kullanımına, klasik meta-analizine göre çok daha geç başlanmış da olsa, olasılıkçı yaklaşıma göre paket programlarda uygulanabilir hale gelmesiyle birlikte, özellikle sağlık bilimleri alanında çalışan araştırmacılar için oldukça cazip hale gelmiştir. Elektronik veri tabanı Scopus'ta, “network meta-analysis” anahtar kelimesi ile yapılan aramaya göre ağ meta-analizi uygulanarak yayımlanan makalelerin yıllara göre dağılımı Şekil 1.4'te görülmektedir.



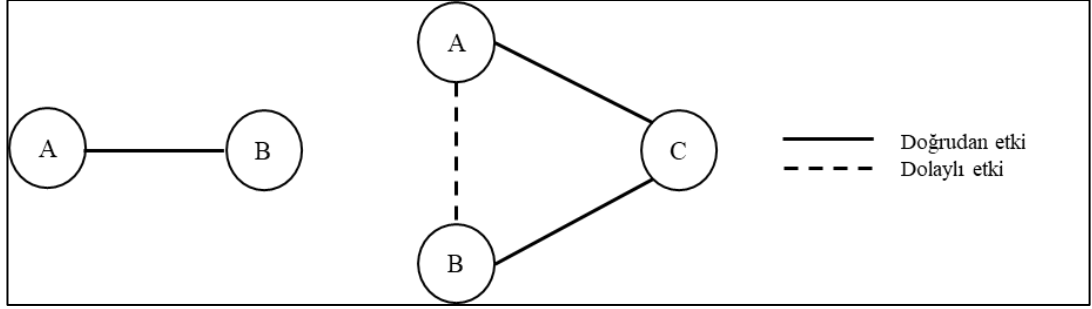
Şekil 1.4. Ağ meta-analizi uygulanan makalelerin yıllara göre yayımlanma sıklığı.

Şekil 1.4'e göre yayımlanan ağ meta-analizi çalışmalarının çok büyük bir kısmının tıp alanında olduğu, yine Scopus verilerine göre veteriner hekimliği alanında yayımlanan toplam ağ meta-analizi çalışma sayısının yalnızca 5 olduğu görülmektedir.

Tanımında da belirtilen dolaylı bulgular veya dolaylı etki, ağ meta-analizinin temel ilkesini ifade etmektedir ve ilk kez Bucher (1997) tarafından kullanılmıştır. Doğrudan bulgu veya doğrudan etki, birbirleriyle doğrudan karşılaştırılan iki grup ile elde edilen; dolaylı bulgu veya dolaylı etki ise başka bir ortak karşılaştırıcı aracılığıyla karşılaştırılan iki grup ile elde edilen bulgu veya etki olarak tanımlanmaktadır (Cipriani ve ark., 2013). Örneğin bir ağ meta-analizine dâhil edilen çalışmalar arasında A ve B yöntemlerini doğrudan karşılaştıran herhangi bir çalışma olmasa bile, ortak karşılaştırıcı olarak, her iki yöntemin de üçüncü bir C yöntemi ile karşılaştırıldığı çalışmalar varsa, A ve B yöntemleri arasındaki göreceli etkinlik C yöntemi aracılığıyla dolaylı olarak hesaplanabilmektedir (Şekil 1.5). Dolaylı etki, Θ , etki kestirimi olmak üzere;

$$\Theta_{AB}^{ind} = \Theta_{AC}^{dir} - \Theta_{BC}^{dir} \quad (1.12)$$

şeklinde gösterilir (Mavridis, 2015).



Şekil 1.5. Doğrudan ve dolaylı etkiler.

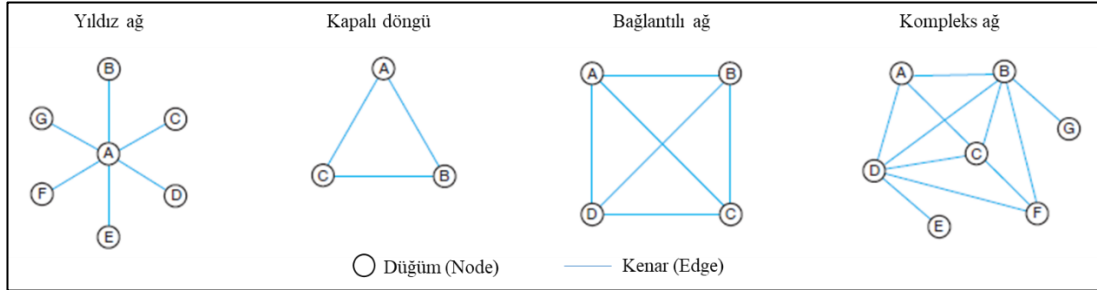
Buna ek olarak A ve B yöntemlerini karşılaştıran çalışmalar da ağ meta-analizine dâhil edilmişse, bu durumda A ve B yöntemlerinin karşılaştırılması, hem dolaylı hem doğrudan etkileri barındıran karma (mixed) etki olarak isimlendirilen tek bir ortak etki şeklinde hesaplanabilmektedir. Karma etki, doğrudan ve dolaylı etkilerin ağırlıklı ortalamaları ile hesaplanmaktadır (Cipriani ve ark., 2013; Mavridis ve ark., 2015).

Ağ meta-analizinin sistematik derleme aşaması meta-analizi ile aynı şekilde yürütülmektedir. Meta-analizinde olduğu gibi hipotezin belirlenmesini, literatür taraması, hedef çalışmaların seçimi, belirlenen çalışmalardan özet bilgilerin derlenmesi ile yanlılık riskinin ve/veya çalışmaların kalitesinin değerlendirilmesi adımları izlemektedir. Ağ meta-analizinde bu aşamadan sonra etki büyüklüklerinin hesaplanıp ortak etki kestiriminin yapılması için kullanılan istatistiksel modellemeler ve varsayımlar meta-analizine göre farklılık göstermektedir. Ayrıca ağ meta-analizinde grafiksel gösterimlere meta-analizine göre daha çok ağırlık verilmektedir.

1.2.1. Ağ Diyagramı ve Katkı Diyagramı

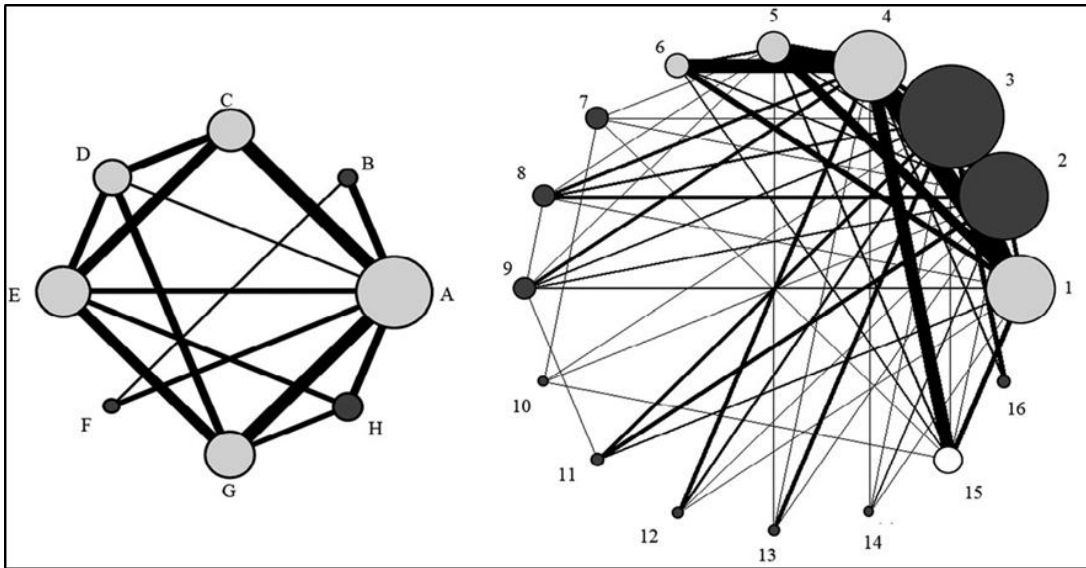
Ağ diyagramı (network plot), ağ meta-analizinde karşılaştırılan grupların görsel olarak sunulmasını sağlayan, analizin yapısına dair özet bir bilgi sunan, düğümler (node) ve kenarlar (edge) ile oluşturulan ağ (network) şeklindeki grafikdir. Ağ diyagramındaki düğümler grupları, kenarlar ise gruplar arasındaki doğrudan

karşılaştırmaları belirtmektedir (Şekil 1.6). Ağ hakkındaki bilgi, düğümler ve kenarların ağırlıklandırılmasıyla verilebilmektedir (Chaimani ve ark., 2013; Chaimani ve Salanti, 2015).



Şekil 1.6. Olası ağ örnekleri (Mills ve ark., 2012).

Örneğin, her yönetime ait düğümlerin büyüklüğü, o yöntemin ağ meta-analizine dâhil edilen çalışmalarda bulunma sıklığına göre; iki düğüm arasındaki kenarların kalınlığı ise, söz konusu yöntemlerin ağ meta-analizine dâhil edilen çalışmalarda karşılaştırılmış olma sıklığına göre ağırlıklandırılabilir. Bunun dışında karşılaştırmaların içerdiği yanlılık riski düzeyine göre kenarlara farklı renkler verilerek, ağ diyagramına yanlılık riski veya benzer faktörler ile ilgili bilgi de eklenebilmektedir (Şekil 1.7) (Chaimani ve ark., 2013; Cahimani ve Salanti, 2015).



Şekil 1.7. Ağırlıklandırılmış kompleks ağ diyagramı örnekleri (Efthimiou ve ark., 2016).

Ağ meta-analizi uygulanırken her bir doğrudan karşılaştırmanın, ortak ağ meta-analitik etki kestirimine katkısı farklı ağırlıkta olmaktadır. Ağ meta-analizi ile oluşturulan ağın yapısını anlamak açısından karşılaştırmaların ağa yaptıkları katkıyı tanımlamak önem taşımaktadır. Bu katkılar, ağın yapısının ve kestirilen doğrudan etkilerin varyansının bir fonksiyonu olarak elde edilmektedir. Bu yaklaşıma göre, $\hat{\Theta}^{dir}$, doğrudan etki kestirimi, \hat{V}^{dir} , doğrudan etki kestiriminin varyansı ve X, doğrudan karşılaştırmalar ile temel kestirimler arasındaki doğrusal ilişkiyi gösteren dizayn matrisi olmak üzere; ağ kestirim matrisi $\hat{\Theta}^{ağ}$;

$$\hat{\Theta}^{ağ} = \{X'(\hat{V}^{dir})^{-1}X\}X'(\hat{V}^{dir})^{-1}\hat{\Theta}^{dir} \quad (1.13)$$

şeklinde gösterilir. Eşitlik 1.13'teki şapka matrisi H, her bir doğrudan kestirimi ağ kestirimi ile ilişkilendirmekte ve her bir doğrudan karşılaştırmanın ağırlığını içermektedir.

$$H = \{X'(\hat{V}^{dir})^{-1}X\}X'(\hat{V}^{dir})^{-1} \quad (1.14)$$

Şapka matrisinin elemanları h_{ij} ($i=1, \dots, N$ ve $j=1, \dots, N'$); N , mümkün tüm ikili karşılaştırmalar ve N' , mümkün tüm doğrudan karşılaştırmalar olmak üzere, doğrudan karşılaştırmaların ağ kestirimine katkıları yüzde olarak ifade edilebilmektedir. Her doğrudan karşılaştırmanın tüm ağa katkısı yüzde olarak; $(\sum_{i=1}^N |h_{ij}|) / (\sum_{j=1}^{N'} \sum_{i=1}^N |h_{ij}|)$ şeklinde gösterilir. Bu sonuçların, doğrudan kestirimlerin katkısının sütunlarda, ağ kestirimlerinin ve dolaylı kestirimlerin de satırlarda olacak şekilde sunulduğu matris katkısı diyagramı (contribution plot) denilmektedir (Chaimani ve Salanti, 2015; Krahn ve ark., 2013).

1.2.2. Ağ Meta-Analizi Varsayımları

Ağ meta-analizinde yapılan dolaylı ve karma kestirimlerin geçerli ve genellenebilir sayılabilmesi için bazı varsayımların sağlanması gerekmektedir. Bu varsayımlar geçişlilik (transitivity), tutarlılık (consistency) ve homojenlik (homogeneity) şeklindedir.

1.2.2.1. Geçişlilik

Ağ meta-analizine dâhil edilen çalışmalarda yer alan bireylerin tamamı randomize çalışmalarda yer alıp buldukları gruplara rastgele atanmış olsalar bile, grup karşılaştırmaları rastgele seçilemediği için ağ meta-analizi rastgele değil gözlemsel bir süreç olarak belirtilmektedir. Dolayısıyla farklı çalışmalarda bulunup ağ meta-analizinde dolaylı olarak karşılaştırılan gruptaki bireyler farklı özelliklere sahip olabilmektedir. Geçişlilik varsayımı, grup karşılaştırmaları arasında etki karıştırıcıların aynı dağılımı göstermiş olmaları esasına dayanmaktadır. Örneğin, A ve B yöntemlerini karşılaştıran çalışmalar, B ve C yöntemlerini karşılaştıran çalışmalardan daha genç bireylerden oluşuyorsa ve yaş değişkeninin bir etki karıştırıcı olarak sonuç değişkeni üzerinde etkisi olduğu biliniyorsa; B ve C yöntemleri için yapılan dolaylı etki kestirimi geçişlilik varsayımını sağlamadığından geçerli kabul edilmeyecektir. Ancak yaş değişkeni sonuç değişkeni doğrudan etkileyen bir değişken değilse, karşılaştırmalar arasında benzer bir dağılım gözlenirse bile, bu durum geçişlilik varsayımını etkilememektedir (Mavridis ve ark., 2015). Bunun dışında, örneğin A ve B tedavilerini karşılaştıran çalışmalarda B tedavisi oral tablet şeklinde, B ve C tedavilerini karşılaştıran çalışmalarda ise B tedavisi kas içi enjeksiyon şeklinde uygulanmışsa, diğer bir deyişle sistematik olarak farklı şekillerde bir uygulama söz konusuysa, bu durum da geçişlilik varsayımının sağlanmasının önüne geçecektir (Cipriani ve ark., 2013).

Geçişlilik varsayımının kontrolü, çalışmanın başında belirlenmiş etki karıştırıcılarının dağılımlarının gözlemsel olarak incelenmesine dayanmaktadır.

Ancak pratikte, çalışmaların çoğunda etki karıştırıcılar detaylı bir şekilde raporlanmadığından, varsayımın sağlanıp sağlanmadığıyla ilgili makul bir kanıya varmak güç hale gelmektedir (Cipriani ve ark., 2013).

1.2.2.2. Tutarlılık

Tutarlılık varsayımı, geçişlilik varsayımının istatistiksel olarak değerlendirilmesi olarak belirtilmektedir. Bu varsayım, doğrudan bulgular ile bir veya birden fazla dolaylı bulgunun uyumlu olmasını gerektirmektedir. Uygulamada, A, B ve C yöntemleri kapalı bir döngü (loop) şeklinde olduğunda yani her biri birbiriyle doğrudan karşılaştırıldığında, tutarlılık eşitliği

$$\theta_{BC}^{dir} = \theta_{AC}^{dir} - \theta_{AB}^{dir} \quad (1.15)$$

şeklinde gösterilir. Tutarlılık varsayımının değerlendirilebilmesi için karşılaştırılan yöntemlerin kapalı bir döngü oluşturmuş olması, yani hem doğrudan etkilerin hem de dolaylı etkilerin hesaplanabiliyor olması gerekmektedir (Mavridis ve ark., 2015; Salanti ve ark., 2011).

Tutarlılık varsayımının sağlanıp sağlanmadığı farklı yöntemlerle incelenebilmektedir. Bu yöntemlerden bir tanesi Bucher ve ark. (1997) tarafından önerilen döngü-spesifik (loop-spesific) yaklaşımdır. Bu yaklaşıma göre doğrudan ve dolaylı etkiler arasında istatistiksel olarak bir fark olup olmadığı z testi ile incelenir. Bir ağ meta-analizinde A, B ve C yöntemlerinin AB, AC ve BC şeklinde karşılaştırıldığı ve ABC şeklinde bir kapalı döngü oluşturdukları varsayılınsın. i'nci çalışmada A ve B yöntemlerinin karşılaştırılmasında gözlenen etki büyüklüğü $y_{i,AB}$, rastgele-etkiler modeline göre;

$$y_{i,AB} = \mu_{AB} + \delta_{i,AB} + \varepsilon_{i,AB} \quad (1.16)$$

şeklinde gösterilir. Burada, μ_{AB} , A ve B yöntemlerinin karşılaştırmasına ait etki büyüklüğü dağılımının ortalaması, $\delta_{i,AB}$, i'nci çalışma için rastgele etki ve $\varepsilon_{i,AB}$, çalışma-içi örnekleme hatası şeklinde ifade edilir. Benzer şekilde A ve C ile B ve C yöntemleri için rastgele-etkiler modelleri de;

$$y_{i,AC} = \mu_{AC} + \delta_{i,AC} + \varepsilon_{i,AC} \quad (1.17)$$

$$y_{i,BC} = \mu_{BC} + \delta_{i,BC} + \varepsilon_{i,BC} \quad (1.18)$$

şeklinde gösterilir. Varsayılan kapalı döngüdeki tüm doğrudan etkileri kestirmek için rastgele-etkiler meta-analizi uygulandığında, rastgele etkilerin dağılımının;

$$\delta_{i,AB} \sim N(0, \tau_{AB}^2) \quad \delta_{i,AC} \sim N(0, \tau_{AC}^2) \quad \delta_{i,BC} \sim N(0, \tau_{BC}^2) \quad (1.19)$$

çalışma-içi örnekleme hatalarının dağılımının da;

$$\varepsilon_{i,AB} \sim N(0, v_{i,AB}) \quad \varepsilon_{i,AC} \sim N(0, v_{i,AC}) \quad \varepsilon_{i,BC} \sim N(0, v_{i,BC}) \quad (1.20)$$

şeklinde olduğu varsayılır. Burada τ_{AB}^2 , τ_{AC}^2 ve τ_{BC}^2 , heterojenlik varyanslarını, $v_{i,AB}$, $v_{i,AC}$ ve $v_{i,BC}$ ise çalışma-içi varyansları ifade etmektedir. Her bir kapalı döngüde;

$$\mu_{BC} = \mu_{AC} - \mu_{AB} \quad (1.21)$$

tutarlılık varsayımının sağlanıp sağlanmadığının kontrol edilmesi gerekmektedir. ABC döngüsü için tutarsızlık faktörü (inconsistency factor (IF)) ve varyansı;

$$\widehat{IF}_{ABC} = \hat{\mu}_{BC} - (\hat{\mu}_{AC} - \hat{\mu}_{AB}) \quad (1.22)$$

$$\hat{\sigma}_{IF_{ABC}}^2 = var(\hat{\mu}_{BC}) + var(\hat{\mu}_{AC}) + var(\hat{\mu}_{AB}) \quad (1.23)$$

şeklinde tahmin edilir. Döngüde tutarsızlık bulunmadığı yokluk hipotezi altında ($H_0 : IF_{ABC} = 0$), test istatistiği;

$$Z = \frac{\hat{IF}_{ABC}}{\hat{\sigma}_{IF_{ABC}}} \sim N(0,1) \quad (1.24)$$

şeklinde elde edilir. $|z| > 1,96$ olması durumunda yokluk hipotezi reddedilir ve döngünün istatistiksel olarak tutarlı olmadığı sonucuna varılır (Veroniki ve ark., 2013).

Bir ağ meta-analizinde, ağ diyagramında meydana gelen tüm kapalı döngüler için tutarlılık varsayımının ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir. Tüm ağdaki kapalı döngüler, IF diyagramı olarak isimlendirilen orman diyagramında, her bir kapalı döngüye ait IF faktörü ve %95 güven aralıkları gösterilerek görsel olarak sunulabilmektedir (Chaimani ve ark., 2013).

Tutarlılık varsayımını değerlendiren diğer bir yaklaşım, tüm ağın tutarlılık varsayımını birlikte değerlendiren ve global yaklaşım olarak da anılan “design-by-treatment” yaklaşımıdır. Bir çalışmanın deneme düzeni, bu çalışmada karşılaştırılan grup veya yöntem setini ifade etmektedir. Örneğin, A ve B gruplarının karşılaştırıldığı çalışmanın deneme düzeni AB; A, B ve C gruplarının karşılaştırıldığı çalışmanın deneme düzeni ABC şeklinde gösterilebilmekte; A ve B yöntemlerini karşılaştıran iki çalışmanın aynı deneme düzenine (AB) sahip olduğu söylenebilmektedir. Deneme düzeni tutarsızlığı ise, farklı grup veya yöntem setlerini karşılaştıran, yani farklı deneme düzeni olan çalışmaların etki büyüklükleri arasındaki farklılık anlamına gelmektedir. Dolayısıyla döngü tutarsızlığı, bir döngüdeki doğrudan ve dolaylı etkiler arasındaki farkı ifade ederken; deneme düzeni tutarsızlığı, bir çalışmadaki belirli yöntemlerin, belirli karşılaştırmalardaki etki büyüklüklerinin farklılığını ifade etmektedir. “Design-by-treatment” etkileşim modeli hem döngü tutarlılığını hem de deneme düzeni tutarlılığını barındırmaktadır. $J = A, B, \dots$ karşılaştırılan yöntemler indeksi, $d = 1, \dots$ deneme düzeni indeksi ve $i = 1, \dots$ çalışma indeksi olmak üzere;

$y_{d,i,AJ}$, d'inci deneme düzeninde, i'nci çalışmada, A (referans yöntem) ve J karşılaştırmasının gözlenen etki büyüklüğü olmak üzere model;

$$y_{d,i,AJ} = \mu_{AJ} + \delta_{d,i,AJ} + IF_{d,AJ} + \varepsilon_{d,i,AJ} \quad (1.25)$$

şeklinde gösterilir. Burada, μ_{AJ} , A ve J yöntemlerinin karşılaştırmasına ait etki büyüklüğü dağılımının ortalaması, $\delta_{d,i,AJ}$, i'nci çalışma, d'inci deneme düzeni için rastgele etki ve $\varepsilon_{d,i,AJ}$, i'nci çalışma, d'inci deneme düzeni için çalışma-içi örnekleme hatası şeklinde ifade edilir. S_i , çalışma-içi varyans-kovaryans matrisi ve Σ , çalışmalar-arası varyans-kovaryans matrisi olmak üzere; $\varepsilon_{d,i} \sim N(0, S_i)$ ve $\delta_{d,i} \sim N(0, \Sigma)$ olduğu bilinmektedir (Veroniki ve ark., 2013; White ve ark., 2012).

k tane bağımsız tutarsızlık parametresi bulunan bir design-by-treatment etkileşim modelinde, yokluk hipotezi ($H_0 : IF_1 = \dots = IF_k$) olmak üzere Ki-kare dağılımlı test istatistiği;

$$W = \sum_{j=1}^k \frac{\widehat{IF}_j^2}{\widehat{\sigma}_j^2} \sim \chi_j^2 \quad (1.26)$$

şeklinde elde edilir (Veroniki ve ark., 2013).

Tutarlılık varsayımını değerlendiren diğer bir yöntem ise Dias ve ark. (2010) tarafından geliştirilen düğüm-ayırma (node-splitting) yaklaşımıdır. Bu yaklaşım; ağda yer alan her bir ikili karşılaştırmadan elde edilen bulguları, doğrudan ve dolaylı bulgular olarak ayırma ve bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını inceleme esasına dayanmaktadır. Bu süreç özellikle karşılaştırılan yöntem veya grup sayısı fazla olduğunda işlemsel olarak zor ve elverişsiz olsa bile, tutarlılık varsayımının sağlanmamasına yol açan kilit yöntem veya grupların belirlenmesi noktasında detaylı bir gözlem imkanı sunmaktadır (Salanti ve ark., 2011).

1.2.2.3. Homojenlik

Ağ meta-analizinde, homojenlik varsayımının, iki yöntem arasındaki gerçek etki büyüklüğünün, bu iki yöntemin karşılaştırıldığı tüm çalışmalarda benzer olması durumunda sağlandığı belirtilmektedir. Gerçek etki büyüklüğü, herhangi bir etki karıştırıcı değişken nedeniyle çalışmalar arasında değişkenlik gösteriyorsa, heterojenlik durumu ortaya çıkmaktadır. Heterojenlik her bir karşılaştırmada görülebilmekle birlikte, heterojenliğin miktarı her bir döngü için (döngü-içi heterojenlik) ve tüm ağ için (ağ-içi heterojenlik) olmak üzere iki şekilde tahmin edilebilmektedir (Donegan ve ark., 2013; Veroniki ve ark., 2013).

Döngü-spesifik yaklaşıma göre, bir ağ meta-analizinde, ABC ve BCD şeklinde iki kapalı döngü, AB, AC, BC, BD ve CD karşılaştırmaları ile oluşuyor olsun. Döngü-içi heterojenlik yaklaşımına göre, her bir döngüdeki karşılaştırmaların aynı heterojenlik miktarına sahip olduğu varsayılır.

$$\tau_{döngü,ABC}^2 = \tau_{AB}^2 = \tau_{AC}^2 = \tau_{BC}^2 \quad (1.27)$$

$$\tau_{döngü,BCD}^2 = \tau_{BC}^2 = \tau_{BD}^2 = \tau_{CD}^2 \quad (1.28)$$

Eğer bir döngü üç veya daha fazla yöntemin karşılaştırıldığı tek bir çalışma ile oluşmuş ise, döngü-içi heterojenlik $\tau_{döngü}^2 = 0$ olacaktır.

Design-by-treatment yaklaşımına göre ise ağdaki tüm karşılaştırmaların aynı heterojenlik varyansını paylaştığı varsayılır.

$$\tau_{AB}^2 = \tau_{AC}^2 = \tau_{BC}^2 = \tau_{BD}^2 = \tau_{CD}^2 = \dots = \tau_{ağ}^2 \quad (1.29)$$

Ağa dâhil edilen toplam yöntem veya grup sayısının p olduğu varsayılırsa, rastgele-etkiler için varyans-kovaryans matrisi;

$$\Sigma_{(p-1) \times (p-1)} = \tau_{ağ}^2 \begin{pmatrix} 1 & \cdots & 1/2 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 1/2 & \cdots & 1 \end{pmatrix} \quad (1.30)$$

şeklinde gösterilir (Veroniki ve ark., 2013).

Heterojenlik parametre kestirimi DerSimonian ve Laird (1986)'nın geliştirdiği momentler metodu veya kısıtlanmış maksimum olabilirlik metodu ile yapılabilmektedir. Meta-analizine dâhil edilen çalışma sayısı ne kadar fazlaysa, heterojenlik parameresinin kestiriminin o kadar kesin olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, $\hat{\tau}_{ağ}^2$ kestiriminin $\hat{\tau}_{dönü}^2$ kestiriminden daha kesin olduğu söylenebilmektedir (Veroniki ve ark., 2013; Viechtbauer, 2005).

Ağ meta-analizinin homojenlik varsayımının değerlendirilmesinde meta-analizinde kullanılan I^2 gibi bir indeksin kullanımı henüz yaygınlaşmış olmadığından, heterojenlik katsayısı (τ^2) üzerinden yapılan yorumlar ile varsayım değerlendirilmektedir. Turner ve ark. (2012), yayımladıkları çalışmada, gelecekte yapılacak meta-analizi ve ağ meta-analizi çalışmalarına yol gösterici olması adına, Cochrane Sistemik Derleme Veritabanı'nda yayımlanmış 14.886 meta-analizi çalışmasında hesaplanan heterojenlik katsayılarını (τ^2) değerlendirmişlerdir. Çalışmaya göre, objektif sonuç değişkenler (mortalite vb.) için tedavi grubu ve kontrol/plasebo grubu karşılaştırmalarında heterojenlik katsayısı ortancası 0,017 (0,001; 0,30) hesaplanmış, iki tedavi grubu karşılaştırmalarında ise ortanca 0,014 (0,0008; 0,25) olarak belirlenmiştir. Meta-analizi ve ağ meta-analizi çalışmalarında hesaplanan heterojenlik katsayılarının büyüklüğü, bahsedilen çalışmanın sonuçlarına göre karşılaştırmalı olarak değerlendirilebilmektedir.

1.2.3. Ağ Meta-Analizi Modeli

Ağ meta-analizi modeli, temel olarak çok değişkenli rastgele-etkiler meta-regresyon (multivariate random-effects meta-regression) modeli olarak

gösterilebilmektedir. Buna göre p , ilgilenilen çalışma sayısını ifade ederken; y_i , $(1 \times p)$ etki büyüklüğü vektörü, S_i , y_i 'ye ait $(p \times p)$ çalışma-içi varyans-kovaryans matrisi ve X_i , kovaryansları içeren $(p \times q)$ dizayn matrisi olmak üzere;

$$y_i \sim N(\alpha X_i, \Sigma + S_i) \quad (1.31)$$

şeklinde gösterilmektedir. Burada bilinmeyen parametreler $(1 \times q)$ regresyon katsayıları vektörü ve dâhil edilen tüm çalışmalarda aynı olduğu varsayılan Σ , $(p \times p)$ çalışmalar-arası varyans-kovaryans matrisidir.

$$\alpha = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_p) \quad (1.32)$$

$$X_i = \begin{pmatrix} X_{i1} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & X_{i2} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & X_{ip} \end{pmatrix} \quad (1.33)$$

Çoklu meta-analizi modeli X_i 'nin $(p \times p)$ birim matrise eşit olduğu özel bir durum olduğundan;

$$y_i \sim N(\alpha, \Sigma + S_i) \quad (1.34)$$

şeklinde gösterilebilir. Σ matrisinde varyans elemanları genellikle kısıtlanmış maksimum olabilirlik (restricted maximum likelihood (REML)) yöntemi ile tahmin edilmektedir. Standart meta-regresyon modelinde $p=1$ olduğundan y_i , S_i ve Σ matrisleri, skaler ölçüm şeklindedir.

Toplam T adet yöntemin karşılaştırıldığı (A, B, C, ...) bir ağda, $d = 1, \dots, D$ deneme düzeni indeksi olmak üzere d 'inci deneme düzeni ile karşılaştırma yapan ve her biri T_d adet yöntemi veya grubu karşılaştıran n_d adet çalışma olsun. A yönteminin tüm deneme düzenlerinde bulunan ortak karşılaştırıcı olduğu varsayılırsa, $J = B, C, \dots$

olmak üzere, $y_{d,i}^{AJ}$, d'inci deneme düzeni ile karşılaştırma yapan i'nci çalışmaya ait gözlenen etki büyüklüğünü ifade etmektedir. Buna göre gözlenen veri için ağ meta-analizi modeli;

$$y_{d,i}^{AJ} = \delta^{AJ} + \beta_{d,i}^{AJ} + \omega_d^{AJ} + \varepsilon_{d,i}^{AJ}, \quad J = B, C, \dots, \quad (1.35)$$

Buna göre, δ^{AJ} , A ve J karşılaştırmasına ait etki, $\beta_{d,i}^{AJ}$, A ve J karşılaştırmasındaki çalışmalar-arası heterojenlik terimi, ω_d^{AJ} , A ve J karşılaştırmasındaki tutarsızlık terimi ve $\varepsilon_{d,i}^{AJ}$ çalışma-içi hata terimini belirtmektedir. Bu modele ait vektör notasyonu ise, $y_{di} = (y_{di}^{AB}, y_{di}^{AB}, \dots)'$, $\delta = (\delta^{AB}, \delta^{AB}, \dots)'$, $\beta_{di} = (\beta_{di}^{AB}, \beta_{di}^{AB}, \dots)'$, $\omega_d = (\omega_d^{AB}, \omega_d^{AB}, \dots)'$ ve $\varepsilon_{di} = (\varepsilon_{di}^{AB}, \varepsilon_{di}^{AB}, \dots)'$ olmak üzere;

$$y_{di} = \delta + \beta_{di} + \omega_d + \varepsilon_{di} \quad (1.36)$$

şeklinde gösterilir (White ve ark., 2012).

Ağ meta-analizi modeli oluşturulup, doğrudan, dolaylı ve karma etkilerle birlikte, heterojenlik katsayısının da tahmin edilmesinden sonra, elde edilen bulgular grafiksel veya nümerik olmak üzere çeşitli şekillerde sunulmaktadır. Bunlardan bir tanesi klasik meta-analizinde de kullanılan orman diyagramıdır. Meta-analizi bölümünde de bahsedildiği üzere, orman diyagramı, meta-analizine dâhil edilen her bir çalışmaya ait etki büyüklüğü kestirimlerini, analiz sonucunda elde edilen ortak etki büyüklüğü kestirimini ve I^2 , heterojenlik indeksini bir arada sunmaktadır. Ancak ağ meta-analizinde ikiden çok grup karşılaştırdığı için etki büyüklüklerinin çalışma düzeyinde tek bir orman diyagramı ile sunulması mümkün değildir. Bundan ötürü ağ-orman grafiği olarak da isimlendirilen bu diyagramlar, genellikle her bir grubun ortak bir gruba veya kontrol grubu ile karşılaştırıldığı etki büyüklüğü kestirimlerini sunan grafikler halinde kullanılmaktadır. Ağ-orman diyagramları, özet etki büyüklüğü bilgilerini çalışma düzeyinde değil karşılaştırma düzeyinde sunmaktadır. Ağ-orman diyagramlarının ağ meta-analizi bulgularını sunmada yetersiz kalması nedeniyle lig

tablosu (league table) olarak isimlendirilen tablolar ile, ağdaki mümkün tüm ikili karşılaştırmalara ait etki büyüklüğü kestirimlerinin bir arada sunulması mümkün olmaktadır (Hutton ve ark., 2015).

Ağ-orman diyagramlarında, orman diyagramlarında olduğu gibi etki büyüklüğü ve % 95 güven aralığının gösterimine ek olarak %95 kestirim aralığı (predictive intervals (PrI)) da sunulabilmektedir. Klasik meta-analizinde olduğu gibi ağ meta-analizi için de heterojenliğin miktarını belirten, çok değişkenli heterojenlik indeksi (I^2) geliştirilmiştir. Ancak uygulamada henüz yaygın bir şekilde kullanılamamaktadır. Homojenlik varsayımında açıklandığı gibi, ağ meta-analizinde karşılaştırmalar arasında ortak bir heterojenlik varyansı olduğu varsayılmaktadır. Bu heterojenlik varyansı, gelecekte ağa dâhil edilecek çalışmaların belirsizliğine göre, her bir karşılaştırmayı farklı miktarlarda etkileyebilmektedir. Kestirim aralıklarının da eklendiği ağ-orman diyagramı olan kestirim aralığı diyagramında, sonuçların heterojenlik miktarı da göz önünde bulundurularak yorumlanması mümkün olmaktadır. Kestirim aralığı, t_{sd}^{α} , sd serbestlik dereceli t dağılımı tablo değeri ve $\hat{\mu}$, etki büyüklüğü kestirimi olmak üzere;

$$\hat{\mu} \pm t_{sd}^{\alpha} \times \sqrt{\hat{\tau}^2 + SH(\hat{\mu})^2} \quad (1.37)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Ağ meta-analizinde serbestlik derecesinin (sd),

$$sd = \sum_{i=1}^{n_s} (k_i - 1) - (n - 1) \quad (1.38)$$

$$= \sum_{k=2}^{k_{max}} n_k (k - 1) - (n - 1) \quad (1.39)$$

$$= n_a - n_s - (n - 1) \quad (1.40)$$

olarak hesaplanması önerilmektedir. Buna göre n , ağ meta-analizinde karşılaştırılan grup sayısı, n_s , ağ meta-analize dahil edilen çalışma sayısı ($i = 1, 2, 3, \dots, n_s$), k_i , i 'nci çalışmadaki çalışma kolu sayısı, n_k , k sayıda kol içeren çalışma sayısı ($k = 2, 3, \dots, k_{max}$) ve n_a , toplam kol sayısı olarak ifade edilmiştir (Chaimani ve ark., 2013).

1.2.4. Rölatif Sıralama

Ağ meta-analizini, meta-analizine göre avantajlı kılan özelliklerinden bir tanesinin de ilgilenilen sonuç değişken göz önünde bulundurularak, karşılaştırılan gruplar arasında bir sıralama (ranking) yapma imkanı sunması olarak belirtilmiştir. Karşılaştırılan grupların sıralama olasılıkları, belirli bir sırada (birinci, ikinci, ...) olma olasılığı şeklinde tahmin edildiğinde, ilgili grupların olasılıklarına ait belirsizlik faktörü hesaba katılmamaktadır. Bu durum, ağa daha az katkı sağlayan bir grubun daha üst sıralarda yer almasına yol açabilmektedir. Rankogramlar ve kümülatif sıra olasılığı diyagramları ise sıralama olasılıklarının belirsizlik faktörlerini de göz önünde bulundurup hesaplama yapan, daha güvenilir ve kapsamlı grafiksel bir yöntem olarak geliştirilmiştir. T, ağda karşılaştırılan toplam grup sayısı olmak üzere; rankogram, belirli bir j grubunun mümkün her T sırasında bulunma olasılığını gösteren diyagram olarak tanımlanmaktadır. Kümülatif sıra olasılığı diyagramı, n, 1 ile T arasında değişmek üzere, grupların n'inci en iyi grup olma olasılığını sunmaktadır. Ortalama sıra numarasının basit bir dönüşümü olan kümülatif sıra eğrisi altında kalan alan (the Surface Under the Cumulative RAnking curve (SUCRA)) ise, grupların hem sıralamasını hem de etki büyüklüklerinin varyansını göz önüne alan bir yöntemdir ve j'inci grup için kümülatif adım fonksiyonunun altında kalan alan;

$$SUCRA_j = \frac{\sum_{n=1}^{T-1} küm_{j,n}}{T-1} \quad (1.41)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. SUCRA değeri ayrıca basit bir şekilde, kümülatif sıra eğrisi altında kalan alanın toplam alana oranı şeklinde de ifade edilmektedir. SUCRA değeri, yüzde olarak görülmektedir ve en yüksek SUCRA değerine sahip

grubun, ilgili sonuç değişken açısından en etkin grup olduğu yorumuna ulaşılmaktadır (Chaimani ve ark., 2013; Mavridis ve ark., 2015; Salanti ve ark., 2011).

1.2.5. Yayın Yanlılığının Değerlendirilmesi

Yayın yanlılığının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntemin huni diyagramı olduğu ve bu diyagramın her bir çalışmanın etki büyüklüğüne karşılık etki büyüklüğünün standart hataları ile oluşturulan bir saçılım diyagramı olduğu belirtilmiştii. Ağ meta-analizinde aynı çalışmadan elde edilen birden çok etki kestirimi kullanıldığı için klasik meta-analizinde olduğu gibi tek bir referans ile yayın yanlılığının değerlendirilmesi mümkün değildir. Bu nedenle ağ meta-analizi için huni grafiğinin, “karşılaştırma-düzeltilmeli” (comparison-adjusted) şeklinde geliştirilmesine gereksinim duyulmuştur. “Karşılaştırma-düzeltilmeli” huni grafiğinde, klasik huni grafiğinden farklı olarak yatay ekseninde, çalışmaya özgü etki büyüklüğü ile karşılaştırmaya özgü etki büyüklüğü farkı bulunmaktadır. Örneğin, ABC gruplarının karşılaştırıldığı bir döngüde, A ve B gruplarını karşılaştıran her bir çalışmadan elde edilen gözlenen etki büyüklüğü y_i ve A ve B karşılaştırmalarından ağ meta-analizi ile tahmin edilen ortak etki büyüklüğü μ_{AB} olmak üzere yatay eksen $y_i - \mu_{AB}$ farkını sunmaktadır. Benzer şekilde A ve C grupları için $y_i - \mu_{AC}$ farkını, B ve C grupları için de $y_i - \mu_{BC}$ farkını sunmaktadır. Klasik meta-analizinde olduğu gibi “karşılaştırma-düzeltilmeli” huni diyagramının da sıfır çizgisi etrafında simetrik olması yayın yanlılığı olmadığı anlamına gelmektedir. “Karşılaştırma-düzeltilmeli” huni diyagramı ayrıca, aykırı değerlerin tespit edilmesine de olanak sağlamaktadır (Chaimani ve ark., 2013; Mavridis ve ark., 2015).

1.3 Ağ Meta-Analizin Veteriner Hekimliği Alanında Kullanımı

Ağ meta-analizin veteriner hekimliği alanında kullanım yaygınlığının tıp alanına göre çok daha az olduğu Ağ (Network) Meta-Analizi bölümünde (Bölüm 1.2) belirtilmiştii. Scopus'ta yapılan taramada veteriner hekimliği alanında yayımlanan ağ

meta-analizi çalışmalarının köpeklerde doğumsal ekstrahepatik portosistemik şantların tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasında (Serrano ve ark., 2019), domuzlarda solunum yolu enfeksiyonlarının enjektabl antibiyotik tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasında (O'Connor ve ark., 2018), sığırlarda digital dermatitin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan ayak banyosu protokollerinin karşılaştırılmasında (Jacobs ve ark., 2019), astımdan etkilenen atlarda kortikosteroidlerin etkilerinin karşılaştırılmasında (Calzetta ve ark., 2017), astımdan etkilenen atlarda farmakolojik tedavilerin karşılaştırılmasında (Calzetta ve ark., 2018) kullanıldığı görülmüştür. Bu çalışmalar dışında farklı veri tabanlarında yayımlanmış az sayıda ağ meta-analizi çalışmasına rastlamak mümkündür.

Literatürde sütçü ineklerde uygulanan senkronizasyon protokollerini fertilité parametreleri açısından değerlendiren yayımlanmış pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçlarını birleştirerek ortak bir yorum yapma amacıyla klasik meta-analizi çalışmaları yapılmıştır. Ancak sütçü ineklerde östrus (kızgınlık) ve ovulasyonun senkronizasyonunda kullanılan çok sayıda yöntem bulunmakta, meta-analizi bu yöntemlerin tamamının aynı anda değerlendirilmesine yetersiz kalmaktadır. Dolayısıyla bu yöntemlerin kompleks yapıdaki karşılaştırmaları için ağ meta-analizi uygulamasının daha uygun bir istatistiksel yöntem olacağı düşünülmüştür.

1.4. Sütçü İneklerde Östrus ve Ovulasyonun Senkronizasyonu ve Fertilité Parametreleriyle İlişkileri

İnek ve düvelerde üreme, östrus, ovulasyon ve doğumun istenilen zamana göre ayarlanması gibi yöntemlerle denetlenmektedir. Bunların yanı sıra pubertasın erken yaşta uyarılması, sıklık aktivitenin baskılanması, istenmeyen gebeliklerin sona erdirilmesi ile embriyo transferi ve in-vitro fertilizasyon gibi yardımcı üreme teknikleri de kullanılmaktadır. Östrus, ovulasyon ve doğumun istenilen zamana göre ayarlanmasının öncelikli amacı çiftlik hayvanlarında üremenin kontrol edilebilmesini sağlamaktır. Ayrıca üremede verimin artırılması, hayvanlar ve verimleri hakkında

daha doğru kayıt tutulması, işletme bölümlerinin daha planlı ve verimli kullanılması gibi katkıları da beraberinde getirmektedir.

İnekler ve düvelerde üremenin denetlenmesinde ilk olarak Prostaglandin F₂ alfa (PGF_{2α}) enjeksiyonuyla korpus luteumun daha erken sürede ortadan kaldırılması veya progesteron tabanlı ürünler kullanılarak lüteal evrenin daha uzun hale getirilmesiyle seksüel siklusun kontrol edilmesi hedeflenmiştir. Ancak son yıllarda foliküler aktivitenin ve ovulasyonun kontrol mekanizmaları üzerine odaklanılmıştır. Bunun sonucunda bu amaca yönelik farklı yöntemler geliştirilmiştir.

Bir sürüdeki ineklerin tamamında veya belli bir bölümünde suni tohumlama veya çiftleştirme işlemlerini toplulaştırmak amacıyla, aynı anda kızgınlığa girmelerinin sağlanması prosedürü östrus senkronizasyonu veya östrus siklusunun senkronizasyonu olarak tanımlanmaktadır. Östrus senkronizasyonu yapılarak gözlemsel östrus aktivitesinin daha kısa sürede belirlenmesi, suni tohumlamanın etkinliği artırılarak ırk ıslahının hızlandırılması, ineklerde doğum ilk tohumlama aralığının kısaltılması (45-90 gün), düvelerde ilk tohumlama yaşında (14-15 aylık) gebe kalma oranının artırılması, sürüdeki doğumların verimliliği artıracak şekilde istenilen zaman aralığına denk getirilmesi ve buzağuların benzer özelliklerde olması beklenmektedir (Semacan ve ark, 2015).

Östrus senkronizasyonu uygulamaları farklı ineklerdeki lüteal yapıların eş zamanlı olarak ortadan kaldırılmasını veya farklı ineklerde yapay bir diöstrus dönemi oluşturarak bu dönemin kontrol altında tutularak sonlandırılmasını sağlamaktadır. Bu her iki yöntemle progesteron tabanlı ürünlerin ön hipofize olan olumsuz geri tepkileri kontrollü bir zaman içerisinde ortadan kaldırılarak öngörülebilir bir zamanda kızgınlığa ulaşılmasına olanak sağlamaktadır (Nebel ve Jobst, 1998).

Klasik olarak uygulanan östrus senkronizasyon yöntemleri sadece korpus luteumun aktif olduğu siklusun diöstrus evresinin süresini kısaltmaya veya uzatmaya yöneliktir. Ancak bir sürüde östrusların çok daha dar bir zaman aralığında eş zamanlı olarak ortaya çıkmasını sağlamak, diöstrus süresinin ayarlanmasının yanı sıra, folikül

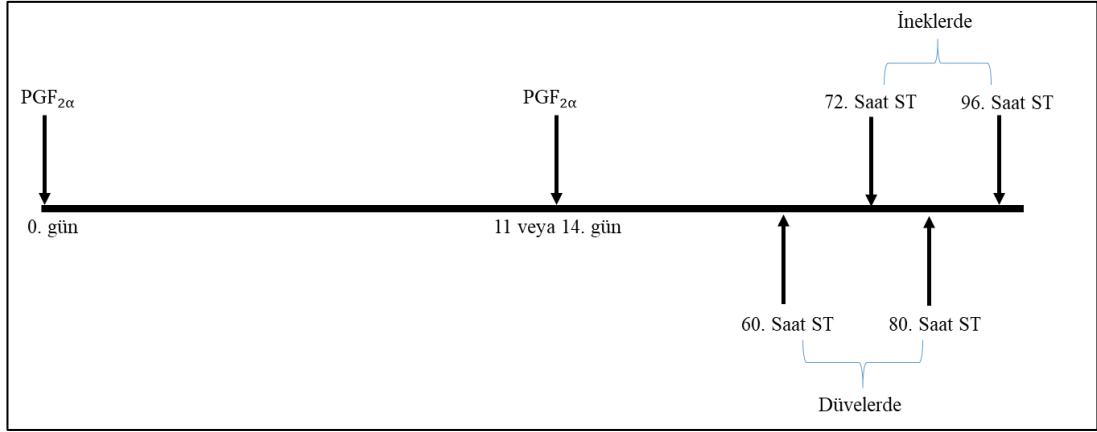
gelişimlerinin kontrol edilmesiyle mümkün olabilmektedir. Östrusların gözlemsel olarak takip edilmesi bir takım zorluklar ve kısıtlamalar ortaya çıkarmaktadır. Kızgınlıkların takip edilmesi sürecini ortadan kaldırmak için duyulan gereksinim, ovulasyonun senkronize edilmesi yoluyla sabit zamanlı suni tohumlama yapılmasını sağlayan yöntemlerin geliştirilmesine neden olmuştur (Semacan ve ark, 2015).

Östrus senkronizasyon protokollerinin etki gücü; yüksek oranda gözlenebilir östrus, tohumlama zamanı ile uyumlu, kaliteli oositin ovulasyonu ve tek uygulama ile yüksek gebelik oranı elde edilmesi parametreleri ile belirlenir. Protokollerin temel etki mekanizmaları, gelişen folikülün senkronizasyonu, luteal dokunun desteklenmesi, luteal evrenin sonlandırılması ve ovulasyon zamanının tohumlama zamanı ile uyumunun sağlanması olarak sıralanır (Martins ve Pursley, 2016).

Östrus ve ovulasyonun senkronizasyonunda en çok kullanılan yöntemler aşağıdaki şekilde açıklanmıştır:

1.4.1. Presynch

Bir sürüde östrus senkronizasyonunu sağlamak için tüm hayvanlarda prostaglandin enjeksiyonuna cevap verebilecek aktif bir luteal yapının oluşmasını sağlamak için 11-14 gün arayla iki $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonu yapılması gerekmektedir (Şekil 1.8). Böylelikle ilk $PGF_{2\alpha}$ uygulaması sırasında uygulamaya cevap vermeyen östrus siklusunun proöstrus, östrus ve metöstrus evrelerinde olan hayvanlar 11-14 gün sonra yapılacak ikinci $PGF_{2\alpha}$ uygulaması sırasında diöstrus döneminde olacaklardır. Yine ilk $PGF_{2\alpha}$ uygulaması sırasında östrus siklusunun diöstrus döneminde olan inekler ise ilk $PGF_{2\alpha}$ uygulamasından sonra kızgınlık gösterip bu hayvanlarda da yeni bir luteal yapının oluşması nedeniyle 11-14 gün sonra yapılacak ikinci $PGF_{2\alpha}$ uygulaması sırasında da diöstrus döneminde olacaklar ve böylece sürüdeki hayvanların tamamında kızgınlıkların eş zamanlı olarak ortaya çıkması (senkronizasyon) sağlanabilecektir. Çoğunlukla düveler için 11 gün, inekler için 14 gün arayla çift $PGF_{2\alpha}$ uygulaması önerilmektedir (Folman ve ark., 1990; O'Connor ve ark., 2011).



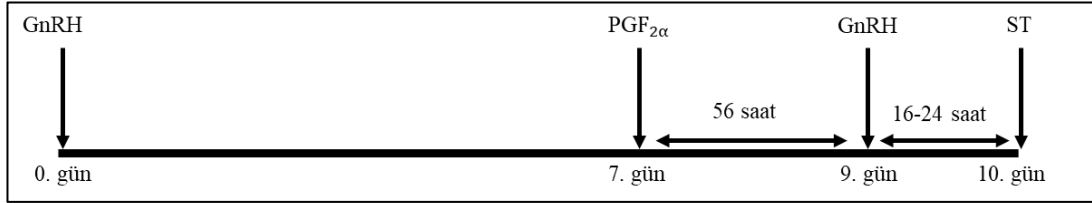
Şekil 1.8. Presynch protokolü (Semacan ve ark., 2015).

Presynch yönteminde, ilk $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan sonra, hayvanların yaklaşık %60'ı kızgınlık göstermektedir. Bu nedenle eğer kızgınlık belirlenebiliyorsa uygulama masraflarını azaltmak için ilk $PGF_{2\alpha}$ uygulamasından sonra kızgınlık gösterenler tohumlanabilir. Kızgınlık göstermeyenlere ise 11-14 gün sonra ikinci $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonu uygulanarak programa aynı şekilde devam edilebilir. Ayrıca, rektal muayene, transrektal ultrasonografi veya kan/süt progesteron testi gibi tanı testleriyle olgun korpus luteum tespit edilen hayvanlara tek bir $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonu uygulandıktan sonra kızgınlık takibine göre tek veya çift sabit zamanlı olarak suni tohumlama uygulanabilmektedir.

1.4.2. Ovsynch

Yeni bir folikül dalgasının senkronize bir şekilde gelişimi, GnRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon) ve $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonlarıyla sağlanmaktadır. Bu uygulama kapsamındaki GnRH enjeksiyonu ile yeni bir folikül dalgasının gelişimi sağlanmakta ve yedi gün sonra uygulanan $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonu ile de korpus luteumun lizisi sağlanmaktadır. Böylelikle $PGF_{2\alpha}$ uygulamasından 48-72 saat sonra kızgınlık görülmekte ve takiben yeni geliştirilen dominant folikülde ovulasyon oluşmaktadır. $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan 48 saat veya 56 saat sonra ikinci bir GnRH enjeksiyonu ile sürüdeki ovulasyonların daha dar bir zamanda senkronize bir şekilde olması sağlanarak ineklerin kızgınlık gösterip göstermemesi göz önünde bulundurulmaksızın,

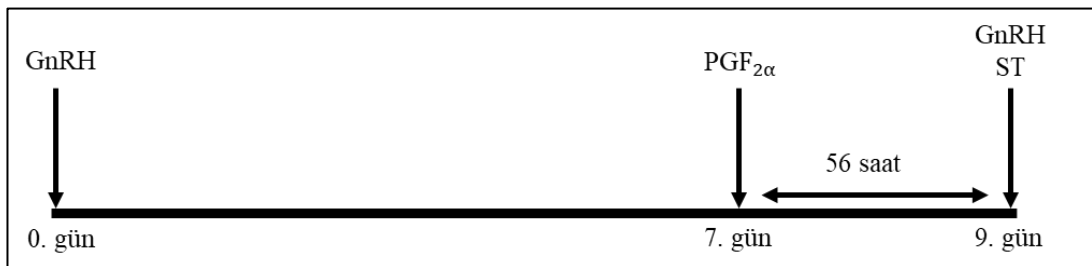
ikinci GnRH enjeksiyonundan 16-24 saat sonra sabit zamanlı suni tohumlama mümkün olabilmektedir (Şekil 1.9). Bu senkronizasyon yöntemi Ovsynch olarak tanımlanmaktadır (O'Connor ve ark., 2011; Pursley ve ark., 1995).



Şekil 1.9. Ovsynch protokolü (Semacan ve ark., 2015).

1.4.3. Cosynch

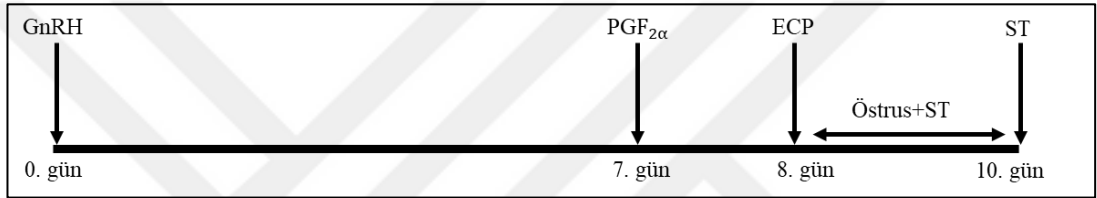
Yapılan çalışmalarda, Ovsynch protokolünde uygulanan ikinci GnRH enjeksiyonu ile aynı anda sabit zamanlı suni tohumlama uygulandığında Ovsynch protokolüne benzer fertiliteye ulaşıldığı görülmüştür. Ovsynch protokolünde uygulanan ikinci GnRH enjeksiyonu ile aynı anda sabit zamanlı suni tohumlama uygulanan bu protokol Cosynch olarak tanımlanmıştır (Şekil 1.10). Ovsynch protokolünde hayvanlara dört kez uygulama yapılırken, Cosynch protokolünde bu sayı üçe düşmüştür. Bu da Cosynch protokolünde iş gücü ve uygulama süresini azaltmasını sağlamaktadır. Ovsynch ve Cosynch protokollerinde $PGF_{2\alpha}$ ile ikinci GnRH enjeksiyonları genellikle 48 saat arayla uygulanmakta olup, bazı çalışmalarda $PGF_{2\alpha}$ ile ikinci GnRH enjeksiyonları arasındaki sürenin 60-64 saat olabileceği gösterilmiştir. Uygulama kolaylığı açısından bu süre 56 saat olarak önerilmektedir (Brusveen ve ark., 2008).



Şekil 1.10. Cosynch protokolü (Semacan ve ark., 2015).

1.4.4. Heatsynch

Ovsynch protokolündeki ikinci GnRH enjeksiyonunun yerine $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan 24 saat sonra östradiol sipionat (ECP) uygulanarak yeni bir protokol geliştirilmiş ve Heatsynch olarak isimlendirilmiştir (Şekil 1.11). Heatsynch protokolü ile GnRH'ya göre ucuz olan östradiolün düşük dozda kullanımıyla protokolün maliyeti düşürülmüştür. Ancak ECP'nin Avrupa Birliği ülkelerinde kullanımına izin verilmemesi nedeniyle ülkemizde de Heatsynch protokolü uygulanmamaktadır (Pancarlı ve ark., 2002).

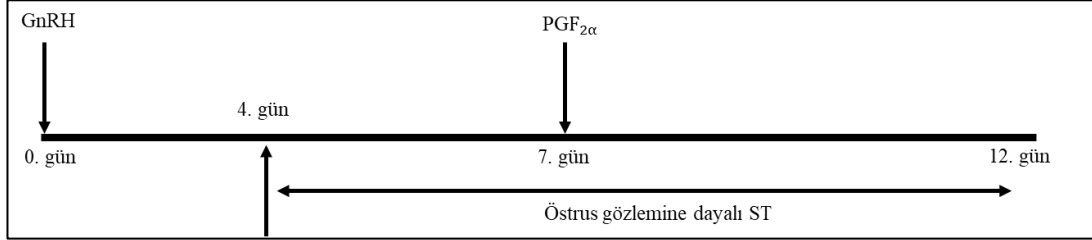


Şekil 1.11. Heatsynch protokolü (Semacan ve ark., 2015).

1.4.5. Selectsynch

Ovsynch protokolü uygulanan ineklerin yaklaşık %10'u $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan önce kızgınlık göstermekte ve dolayısıyla sabit zamanlı tohumlamadan önce bir ovulasyon şekillenmektedir. Ovsynch protokolü sırasında $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan önce kızgınlık gösteren hayvanlar bu protokole östrus siklusunun en geç dönemlerinde başlayan hayvanlar olup bu hayvanlarda ilk GnRH uygulaması ile folikül senkronizasyonu sağlanamadığından ve $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan önce uterustan endojen $PGF_{2\alpha}$ salgılanarak doğal luteolizis oluştuğundan, planlanan zamandan önce kızgınlık gösterip ovulasyon yapmaktadırlar. İkinci GnRH enjeksiyonundan ve dolayısıyla planlanan sabit zamanlı tohumlamadan önce kızgınlık gösteren bu ineklerin belirlenerek tohumlanmaları durumunda, uygulanan bu protokol Selectsynch olarak isimlendirilmektedir (Şekil 1.12). Selectsynch protokolünde $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonundan üç gün öncesi ile beş gün sonrasına kadar kızgınlık gösteren inekler,

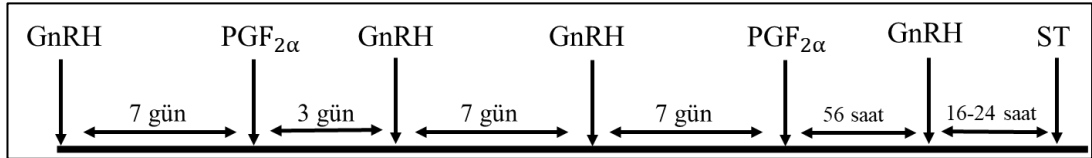
kızgınlığın belirlenmesinden 12 saat sonra tohumlanmakta ve sabit zamanlı tohumlama yapılmamaktadır (Cartmill ve ark., 2001b).



Şekil 1.12. Selectsynch protokolü (Semacan ve ark., 2015).

1.4.6. Double-Ovsynch

Ovsynch protokolünün arka arkaya iki kez uygulandığı senkronizasyon protokolü Double-Ovsynch olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1.13). Double-Ovsynch protokolü ile daha etkin bir senkronizasyon sağlanmaktadır. Ayrıca ovaryum siklus faaliyetleri olmayan (asiklik) ineklerde de döl verimini artırdığı bildirilmiştir (Souza ve ark., 2008).



Şekil 1.13. Double-Ovsynch protokolü (Semacan ve ark., 2015).

İneklerde senkronizasyon protokolleri ile kızgınlıkların gözlenebilirliği ve toplulaştırılmasında yüksek başarı elde edilmektedir. Bununla birlikte, üremenin senkronizasyon ile denetlenmesi sırasında hormonların kullanımı, konusunda deneyimli bir uzmana ihtiyaç durulması ve eğer yeterli bir işletme alt yapısı mevcut değilse perinatal dönemde yüksek oranda buzağı kaybı gibi ciddi sorunlara yol açabilmesi gibi olumsuz yönleri de bulunmaktadır. Ovulasyon zamanının değişkenliği, embriyonik ölüm oranları ve elde edilen gebelik-yavru oranları yönünden senkronizasyon protokollerini karşılaştıran çalışmalarda belirgin farklılıklar görülmektedir.

1.5. Çalışmanın Amacı

Bu tez çalışmasının öncelikli amacı, veteriner hekimliği alanında kullanımı henüz yeterince yaygınlaşmamış olan ağ meta-analizinin, alanla ilgili uygulaması yapılarak tanıtılmasıdır.

Literatürde sütçü ineklerde uygulanan senkronizasyon yöntemlerinin kontrol grubuna göre veya başka bir senkronizasyon protokolüne göre; gebelik oranı, konsepsiyon oranı veya kümülatif gebelik oranı gibi bazı reproduktif parametreler üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği çok sayıda bireysel çalışmaya rastlamak mümkündür. Bunun yanı sıra bu alanda yayımlanmış klasik meta-analizi çalışmaları da bulunmaktadır (Bisinotto ve ark., 2015; Borchardt ve ark., 2017; Borchardt ve ark., 2018a; Rabiee ve ark., 2004; Rabiee ve ark., 2005; Yan ve ark., 2015). Ancak yapılan literatür taramalarında senkronizasyon protokollerini bahsedilen reproduktif parametreler açısından bir arada değerlendiren ve bu protokoller arasındaki hiyerarşiyi ortaya koyan herhangi bir ağ meta-analizi çalışmasına rastlanmamıştır. Buradan yola çıkarak, çalışmanın bir diğer amacı, sütçü ineklerde kullanılan senkronizasyon yöntemlerinin reproduktif parametreler üzerindeki etkinliğinin ağ meta-analizi yöntemi kullanılarak belirlenmesidir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Uygulanan sistematik derleme ve ağ meta-analizi çalışması, ağ meta-analizi için genişletilmiş olan “Sistematik Derlemeler ve Meta-Analizler İçin Tercih Edilen Raporlama Ögeleri” PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) raporunun rehberliğinde hazırlanmıştır (Hutton ve ark., 2015).

2.1. Makale Değerlendirme Kriterleri

2.1.1. Çalışmaların Türü

Araştırma kapsamına dâhil edilen çalışmalar için herhangi bir yıl, bölge/ülke veya örneklem büyüklüğü kısıtlaması belirlenmemiştir. Araştırmaya yalnızca İngilizce veya Türkçe dillerinde yayımlanmış makaleler dâhil edilmiştir. Aynı örneklemin birden çok kez değerlendirilme ihtimalinden kaçınmak amacıyla kongre/konferans/sempozyum vb. toplantıların kitapçıklarında yayımlanan bildiri özetleri ve raporlar ile tezler çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Seçim yanlılığının önüne geçebilmek ve tutarlılık varsayımının sağlanmasını kolaylaştırabilmek amacıyla araştırmaya yalnızca randomize çalışmalar dâhil edilmiştir (Hennessy ve ark., 2019).

2.1.2. Katılımcıların Türü ve Dâhil Etme - Dışlama Kriterleri

Araştırmaya hayvan materyali olarak Holstein, Friesian, Jersey gibi süt verimi yönünden yüksek verimli inek (*Bos taurus*) ırklarının veya bunların kendi aralarında melezlenmesiyle oluşturulan ırkların kullanıldığı çalışmalar dâhil edilmiştir. Et verimi yönünden yüksek verimli sığır ırkları ile sığır ve zebu ırklarının melezlerinin (*Bos taurus x Bos indicus*) kullanıldığı çalışmalar araştırma kapsamı dışında bırakılmıştır. Reprodüktif açıdan herhangi bir problemi olmayan sağlıklı hayvanların kullanıldığı çalışmalar dâhil edilirken, endometritis, mastitis, pyometra vb. hastalık tanısı konmuş, ovaryum kisti tanısı konmuş ve asiklik olduğu bilinen ineklerin kullanıldığı çalışmalar

araştırma dışında bırakılmıştır. Bunun dışında erken postpartum dönemde (postpartum 45. günden önce) bulunan ve dönen ineklerin (repeat breeder syndrome) kullanıldığı çalışmalar da araştırmaya dâhil edilmemiştir. Aynı alışma içerisinde bu özelliklere sahip ineklere ait bulgular ile sağlıklı ineklere ait bulgular ayrı ayrı raporlanmışsa sadece sağlıklı ineklere ait bulgular çalışma kapsamına alınmıştır. Ayrıca ineklerin ısı stresine maruz kaldığı bildirilen veya yalnızca yaz mevsiminde yürütülen çalışmalar da araştırma dışı bırakılmıştır. Ancak çalışmanın deney süreci hem yaz hem de kış mevsimlerini kapsayıp mevsimlere ait bulgular ayrı ayrı raporlanmışsa sadece kış mevsimine ait bulgular değerlendirilmiş; ayrıca yaz ve kış mevsimlerine ait bulgular birlikte raporlanmış ancak ısı stresine maruziyet bildirilmemişse bu çalışmalar da araştırmaya dâhil edilmiştir.

2.1.3. Senkronizasyon Yöntemleri

Araştırmaya aşağıdaki yöntemlerden herhangi ikisini veya daha fazlasını karşılaştıran randomize çalışmalar dâhil edilmiştir:

- Kontrol (Senkronizasyon uygulanmayan)
- Cosynch
- Double-Ovsynch
- Heatsynch
- Ovsynch
- Presynch
- Selectsynch

Ayrıca Presynch protokolü ile yukarıda belirtilen protokollerden herhangi biri arka arkaya uygulanmışsa (rneğin Presynch+Ovsynch, Presynch+Cosynch vb.), bu yöntemler de ayrı bir grup olarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

Bu senkronizasyon yöntemleri, prostaglandin tabanlı ve enjeksiyon şeklinde uygulanan geleneksel ve en çok bilinen yöntemler olduğundan, ağ meta-analizinde birlikte değerlendirilmeleri uygun görülmüştür (Semacan, 2008).

2.1.4. Sonuç Değişkenler

Araştırmada birincil sonuç değişken olarak “gebelik oranı”, ikincil sonuç değişkenler olarak ise “konsepsiyon oranı” veya “tohumlama başına gebelik oranı (P/AI)” ile “kümülatif gebelik oranı” değerlendirilmiştir. Gebelik oranı, ilk tohumlamada gebe kalan hayvan sayısının toplam hayvan sayısına oranı; konsepsiyon oranı; ilk tohumlamada gebe kalan hayvan sayısının toplam tohumlanan hayvan sayısına oranı; kümülatif gebelik oranı ise, tüm deney süreci boyunca yapılan tohumlamalar için gebe kalan hayvan sayısının toplam hayvan sayısına oranı şeklinde tanımlanmıştır (Rabiee, 2005).

2.2. Makale Tarama Yöntemleri

2.2.1. Elektronik Tarama

Araştırmaya dâhil edilecek çalışmalar belirlenirken aşağıdaki elektronik veri tabanlarında tarama yapılmıştır. Yapılan elektronik tarama 13 Mayıs 2019 tarihinde sonlandırılmış, araştırmaya bu tarihe kadar yayımlanmış olan çalışmalar dâhil edilmiştir. Bu tarihte basım aşamasında olan çalışmalar kapsam dışı bırakılmıştır.

- Pubmed
- Scopus
- Web of Science
- Cabi Direct
- The Cochrane Library

Elektronik tarama yapılırken, her elektronik veri tabanının yayın arama prosedürüne uygun olacak şekilde aşağıdaki anahtar kelimeleri içiren bir tarama stratejisi kullanılmıştır:

1. “dairy cow” OR “dairy cattle” OR “dairy heifer” OR “dairy bos taurus” OR “dairy herd” OR “dairy farm” OR holstein
2. ovsynch OR cosynch OR “co-synch” OR heatsynch OR selectsynch OR presynch OR “double-ovsynch” OR synchron*
3. pregnancy OR pregnant OR “pregnancy rate” OR “conception rate” OR “P/AI”
4. 1 AND 2 AND 3

Bu algoritma, birinci aşamada süt verimi yönünden yüksek verimli ineklerin kullanıldığı çalışmaların, ikinci aşamada senkronizasyon yöntemlerinin en az birinin uygulandığı çalışmaların, üçüncü aşamada sonuç değişken olarak gebelik oranı, konsepsiyon oranı veya tohumlama başına gebelik oranından en az birinin kullanıldığı çalışmaların seçilmesine; dördüncü aşamada ise her üç koşulu aynı anda sağlayan çalışmaların seçilmesine olanak sağlamıştır.

2.2.2. Diğer Kaynaklarda Tarama

Yapılan elektronik taramaya ek olarak, araştırmaya dâhil edilen çalışmalarda atıf yapılan çalışmalar incelenmiş, ayrıca konuyla ilgili daha önce yapılmış meta-analizi çalışmalarına dâhil edilen çalışmalar taranmıştır.

2.3. Veri Toplama ve Değerlendirme

2.3.1. Makalelerin Seçimi

Yukarıda belirtilen tarama stratejisi kullanılarak beş farklı veri tabanından ve diğer kaynaklardan toplanan çalışmalar, bibliyografik bilgileri bulmak, saklamak ve yönetmek için kullanılan Endnote X9 yazılımına yüklenerek burada birleştirilmiştir. İlk aşamada duplike (farklı veri tabanlarından birden çok kez çekilen) çalışmalar elenerek her çalışmadan sadece bir adet bulunduğundan emin olunmuştur. Bu aşamadan sonra bir gözlemci (PA) tarafından “başlık ve özet taraması” yapılmaya başlanmıştır. Çalışmanın başında belirlenen dâhil etme ve dışlama kriterlerine bağlı kalınarak yapılan “başlık ve özet taraması” sonucunda uygun bulunan çalışmalar için “tam metin taraması” yapılmaya başlanmıştır. “Tam metin taraması” iki bağımsız gözlemci (PA ve MOY) tarafından yine dâhil etme ve dışlama kriterlerine bağlı kalınarak yapılmış, gerekli durumlarda üçüncü bir gözlemcinin (RV) görüşüne başvurulmuştur.

2.3.2. Veri Elde Edilmesi ve Düzenlenmesi

Ağ meta-analizine dâhil edilen her bir çalışmadan şu veriler temin edilmiştir:

- Çalışmaya ait özellikler (çalışmanın yazarı, çalışmanın yayımlandığı yıl, çalışmanın yapıldığı ülke)
- Çalışmaya dâhil edilen hayvanlara ait özellikler (parite, yaş, postpartum gün, ırk)
- Çalışmada uygulanan senkronizasyon yöntemlerine ait özellikler (deneyin uygulandığı yıl ve aylar, hangi senkronizasyon yöntemlerinin uygulandığı, senkronizasyon yöntemlerinde kullanılan hormonlar ve dozları ile bu hormonların kaç gün veya saat arayla uygulandığı, tohumlamanın son hormon enjeksiyonundan kaç saat sonra uygulandığı, gebelik teşhisinin tohumlamadan kaç gün sonra yapıldığı)

- Çalışmada değerlendirilen sonuç değişkene ait özellikler (her gruptaki toplam hayvan sayısı, her gruptaki gebe hayvan sayısı)

2.3.3. Tedavi Etkisinin Ölçümü

Ağ meta-analizi modelinde birincil ve ikincil sonuç değişkenler açısından senkronizasyon yöntemleri arasında fark olup olmadığını değerlendirmek için kullanılacak etki büyüklüğü, klinisyenler için yorumlama kolaylığı sağladığından rölatif risk (RR) olarak tercih edilmiştir. Ayrıca klasik meta-analizinde rölatif riske ek olarak riskler farkı (RF) da hesaplanmıştır.

2.3.4. Yanlılık Riski Değerlendirmesi

Ağ meta-analizine dâhil edilen her bir çalışmanın yanlılık riski “Cochrane Birliği Yanlılık Riski Değerlendirme Aracı”na (Cochrane Collaboration’s Tool for Assessing Risk of Bias) göre incelenmiştir. Bu araca göre yanlılık riski beş farklı başlık altında incelenmiştir (Higgins ve Green, 2008):

- Rastgele dizi üretimi, bir çalışmadaki randomizasyon prosedüründe katılımcıların gruplara atanmasının rastgele sayılar tablosu, bilgisayar tabanlı rastgele sayı üretimi, yazı-tura atma, zar atma, zarftan çekme gibi yöntemlerle gerçekleştirilmesini gerektirir. Katılımcılar gruplara, araştırmacının kararına, katılımcının tercihinin, tedavinin uygunluğuna göre ya da katılımcının doğum tarihi, hastaneye kayıt tarihi, klinik kayıt numarası ve benzeri sistematik kurallar dizi üretiminin rastgele olmamasına neden olur.
- Randomizasyon bilgisinin gizlenmesi, bir çalışmadaki randomizasyon prosedüründe katılımcıların gruplara atanmasının gizlilik içinde yürütülmesini gerektirir.
- Körleme, deneklerin veya personelin hangi tedavinin hangi gruba uygulandığı bilgisine sahip olmamasını, eğer körleme uygulanmadıysa da

sonuç değişkenin bundan etkilenmeyecek özellikte olmasını gerektirmektedir. Bu çalışmanın materyali sütçü ineklerden oluştuğundan, yalnızca personelin körlemesiyle ilgilenilmiştir.

- Sonuç değişkene ait eksik veri raporlanması: Bu madde, sonuç değişkene ait eksik veri bulunmamasını, eksik veri bulunması durumunda gruplar arasında benzer nedenlerle ve benzer şekilde dağılmasını ya da uygun yerine koyma yöntemleriyle eksik veri probleminin giderilmiş olmasını gerektirmektedir.
- Sonuç değişkenin seçimli raporlanması: Bu madde, çalışmaların önceden belirlenmiş protokollerinde belirtilen sonuç değişkenlerin tamamının raporlanmış olmasını veya önceden belirlenmiş bir protokol yoksa konuyla ilgili bilinen tüm sonuç değişkenlerin yayımlanmış olmasını gerektirmektedir.
- Bahsedilen beş madde dışında yanlılık riskine neden olabileceği düşünülen diğer faktörler de “diğer riskler” maddesi altında incelenmektedir.

Her çalışma için bu maddeler tek tek incelenerek, belirtilen gereklilikler yerine getirilmiş ve açıkça belirtilmiş ise “düşük yanlılık riski altında”, belirtilen gereklilikleri ihlal edilecek şekilde uygulama yapılmışsa “yüksek yanlılık riski altında”, madde ile ilgili yeterli bilgi raporlanmamışsa “belirsiz yanlılık riski altında” şeklinde değerlendirme yapılmıştır.

2.3.5. Veri Analizi

Araştırma kapsamına alınan her çalışmanın bulguları değerlendirilerek veri seti oluşturulmuştur. Veri setinin oluşturulmasından sonra, ilk aşamada birincil ve ikincil sonuç değişkenler açısından senkronizasyon yöntemlerinin ikili karşılaştırmaları klasik meta-analizi ile değerlendirilmiştir. Meta-analizinde rastgele etki modeli kullanılarak çalışmaların ayrı ayrı etki büyüklükleri ile birleştirilmiş etki (pooled effect) hesaplanmıştır. Ardından her bir sonuç değişken için tüm senkronizasyon yöntemlerinin birlikte karşılaştırıldığı ağ meta-analizi yöntemi uygulanmıştır. Ağ meta-analizinde, senkronizasyon yöntemleri arasında oluşan ilişki görsel olarak ağ

diyagramı ile, her bir yöntemin ağa yaptıkları doğrudan, dolaylı ve karma etkiler katkı diyagramı ile değerlendirilmiştir. Ardından ağ meta-analizi modeli kurularak, senkronizasyon yöntemlerinin referans kategoriye (kontrol grubu) göre farklılık gösterip göstermediği incelenmiş ve modelin heterojenlik katsayısı (τ^2) hesaplanmıştır. Ağ meta-analizi modeli ile ayrıca tüm senkronizasyon yöntemleri arasındaki etki büyüklükleri tahmin edilmiş ve bu tahminlerin ikili olarak gösterimi lig tablosu ile yapılmıştır. İlgili sonuç değişken için, senkronizasyon yöntemleri arasındaki rölatif sıralama ise rankogramlar ve SUCRA (Surface Under the Cumulative RAnking Curve) değerlerine göre belirlenmiştir. Daha sonra global yaklaşıma göre modelin tutarlılık varsayımı test edilmiş, buna göre modelin bütününde tutarlılık varsayımının sağlanmadığının tespit edilmesi durumunda yerel yaklaşım ile IF diyagramından yararlanılarak “döngü-spesifik” yaklaşıma göre tutarsızlık durumları incelenmiştir. Ağ meta-analizinde yayın yanlılığının değerlendirilmesinde ise karşılaştırma-düzeltilmeli huni diyagramı kullanılmıştır. Senkronizasyon yöntemlerinin kontrol grubu ile ikili karşılaştırmalarına ait etki büyüklükleri, %95 güven aralıkları ağ-orman diyagramları aracılığı ile gösterilmiştir. Ayrıca tüm çalışmalar için ayrı ayrı yanlılık riski değerlendirilmesi yapılmış, bu değerlendirmenin sonuçları, yanlılık riski değerlendirme kriterleri bazlı ve çalışma bazlı olmak üzere iki farklı grafikte özetlenmiştir.

2.3.6. Duyarlılık Analizi

Global yaklaşıma göre tutarlılık varsayımının sağlanmadığının belirlenmesi durumunda, yerel yaklaşıma göre yapılan “döngü-spesifik” incelemede tutarsızlığa neden olduğu öngörülen çalışmalar analiz dışı bırakılarak ağ meta-analizi yeniden uygulanmıştır. Bunun dışında tutarlılık varsayımının ihlaline neden olabileceği ön görülen alt gruplar varsa, bu alt grupları barındıran çalışmaların araştırma kapsamından çıkarılıp yeniden ağ meta-analizi uygulanması ile duyarlılık analizi gerçekleştirilmiştir.

2.3.7. Kullanılan Paket Programlar

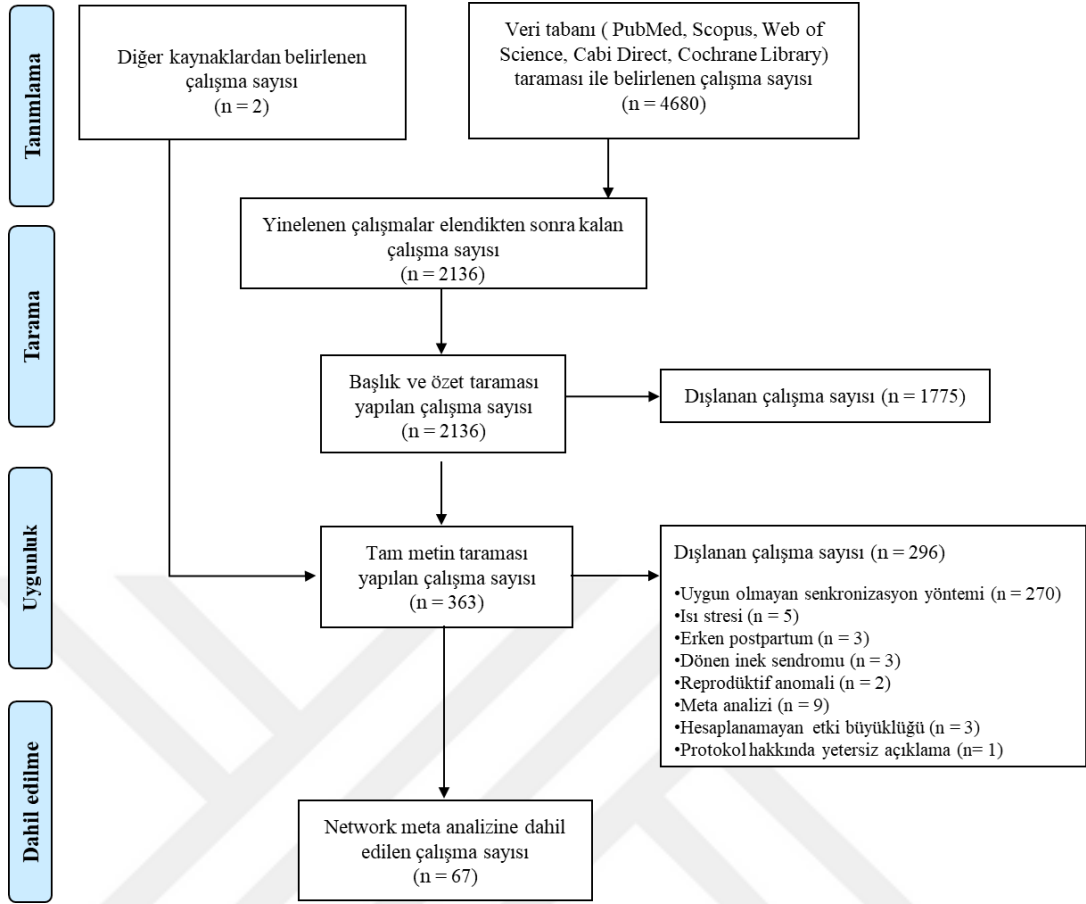
Farklı elektronik veri tabanlarından indirilen çalışmaların birleştirilmesi, duplike çalışmaların ayıklanması, başlık ve özet taraması ile tam metin taraması aşamalarında Endnote X9 yazılımından yararlanılmıştır. Ağ-orman diyagramları için R (3.6.0) programlama dilinde yer alan “netmeta” paketi (Rücker ve ark., 2019), geri kalan tüm istatistiksel analizler ve grafikler için Stata/SE 15 (Lisans no: 401506375519) paket programında yer alan “mvmeta” paketi kullanılmıştır (Stata Corp., 2017; White, 2011).



3. BULGULAR

3.1. Literatür Taraması Sonuçları

Çalışmanın sistematik derleme aşamasında, 1974 ve 2019 yılları arasında yayımlanmış 67 çalışma dâhil edilmiştir. Tarama süreci Şekil 3.1'deki akış diyagramında gösterilmiştir. Dâhil edilen çalışmalarda, birbirleriyle veya kontrol grubuyla karşılaştırılan senkronizasyon yöntemleri Cosynch, Double-Ovsynch, Heatsynch, Ovsynch, Presynch, Selectsynch, Presynch+Cosynch, Presynch+Heatsynch, Presynch+Ovsynch ve Presynch>Selectsynch protokolleri olmuştur. Dâhil edilen çalışmalardan beş tanesi bağımsız iki ayrı veri seti içerdiğinden, bu veri setlerine ait sonuçlar ağ meta-analizinde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Dâhil edilen çalışmalar, 17'si ABD'de, 13'ü Türkiye'de, 6'sı İran'da, 3'ü Almanya'da, 3'ü Mısır'da, ikişer tanesi Avustralya, Kanada ve İtalya'da ve birer tanesi İngiltere, Fransa, Yunanistan, Macaristan, İsrail, Japonya, Ürdün ve Romanya'da olmak üzere 16 farklı ülkede yürütülmüştür. Çalışma özelliklerine ait özet bilgiler Ek-1'de sunulmuştur.



Şekil 3.1. Akış diyagramı.

3.2. Yanlılık Riski Değerlendirmesi

Dâhil edilen çalışmaların genel yanlılık riski değerlendirmesi Şekil 3.2’de sunulmuştur. Çalışmaların hiçbirinde randomizasyon süreciyle ilgili herhangi bir bilgi raporlanmadığı için “Randomizasyon bilgisinin gizlenmesi” ve araştırma protokolü bulunmadığı için “Sonuç değişkenin seçimli raporlanması” maddelerinin değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Bu nedenle bu maddeler için tüm çalışmalar “belirsiz yanlılık riski altında” şeklinde değerlendirilmiştir. Randomizasyon, ineklerin doğum tarihlerine veya kulak numaralarına göre yapıldığı için, “Rastgele dizi üretimi” maddesi altı çalışmada (Arechiga ve ark., 1998; Borchardt ve ark., 2018b; Burke ve ark., 1996; Herlihy ve ark., 2012; Lean ve ark., 2003 ve Tenhagen ve ark., 2004) “yüksek yanlılık riski altında” şeklinde değerlendirilmiştir. “Körleme” maddesi, çalışmanın doğası gereği katılımcılar (inekler) üzerinde değerlendirilememiş ancak veteriner hekim, teknisyen veya çiftlik sahibi için körleme değerlendirmesi

yapılmıştır. Buna göre; yalnızca iki çalışmanın (Cordoba ve Fricke, 2001; Cordoba ve Fricke, 2002) “düşük yanlılık riski altında” olduğu, diğer tüm çalışmaların ise körleme ile ilgili herhangi bir bilgi raporlanmadığı için “belirsiz yanlılık riski altında” olduğu belirlenmiştir. “Sonuç değişkene ait eksik veri raporlanması” maddesi çoğunlukla “düşük yanlılık riski altında” şeklinde değerlendirilmiştir.

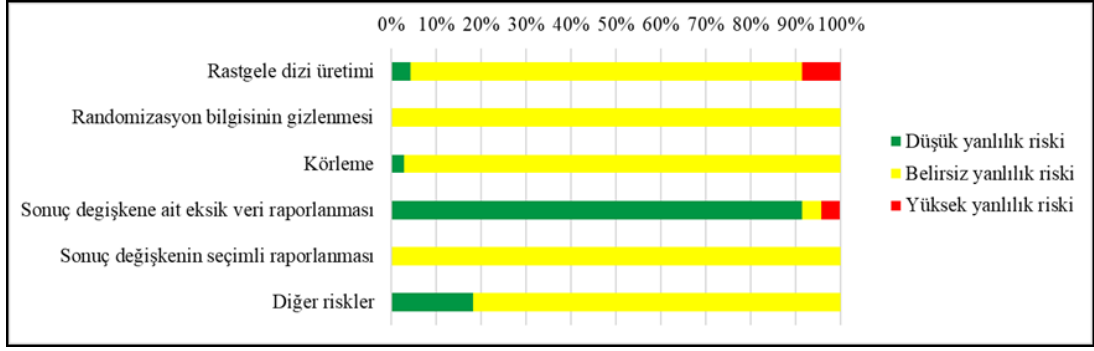
Her madde için ayrı ayrı yapılan değerlendirmenin ardından, her bir çalışmanın yanlılık riski değerlendirmesi için tüm maddeler göz önünde bulundurularak genel bir değerlendirme yapılmıştır. Genel değerlendirmede yapılan skora için aşağıdaki kurallar takip edilmiştir:

1. Bir çalışma, en az iki madde için “yüksek yanlılık riski altında” ve ikiden az madde için “düşük yanlılık riski altında” şeklinde puanlandırıldıysa, çalışma genel olarak “yüksek yanlılık riski altında” şeklinde değerlendirilmiştir.

2. Bir çalışma, en az üç madde için “düşük yanlılık riski altında” şeklinde puanlandırıldıysa ve hiçbir madde “yüksek yanlılık riski altında” şeklinde puanlandırılmadıysa, çalışma genel olarak “düşük yanlılık riski altında” şeklinde değerlendirilmiştir.

3. Bunlar dışındaki tüm koşullar için çalışmalar “belirsiz yanlılık riski altında” şeklinde değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, 67 çalışmadan dördü (Cordoba and Fricke, 2001; Jemmeson ve ark., 2000; Kasimanickam ve ark., 2005 ve Stevenson ve ark., 2008) “düşük yanlılık riski altında” olarak puanlanırken, diğer tüm çalışmalar “belirsiz yanlılık riski altında” olarak puanlanmıştır. Ek-2’de çalışmaların ayrı ayrı yanlılık riski değerlendirmeleri sunulmuştur.



Şekil 3.2. Yanlılık riski değerlendirmesi.

3.3. Meta-Analizi Sonuçları

Ağ meta-analizi değerlendirmelerine geçilmeden önce tüm senkronizasyon yöntemlerinin klasik meta-analizi değerlendirmesine ait sonuçlar Çizelge 1.1, 1.2 ve 1.3'te verilmiştir.

Çizelge 3.1. Gebelik oranı sonuç değişkenine ait klasik meta-analizi sonuçları.

| Çalışma | N | RF (%) (%95 GA) | RR (%95 GA) | I ² | p |
|---|----|----------------------|--------------------|----------------|------------------|
| Presynch+Ovsynch - Kontrol | 7 | 4,0 (1,7; 6,2) | 1,11 (1,03; 1,19) | %77,5 | 0,006 |
| Presynch - Ovsynch | 16 | 0,7 (-2,4; 3,8) | 1,10 (1,00; 1,20) | %57,9 | 0,053 |
| Ovsynch - Cosynch | 3 | 3,1 (-3,1; 9,4) | 1,11 (0,92; 1,34) | %8,3 | 0,283 |
| Ovsynch - Kontrol | 17 | -1,0 (-2,7; 0,8) | 0,88 (0,82; 0,95) | %70,4 | 0,001 |
| Presynch + Ovsynch - Ovsynch | 9 | 8,5 (6,0; 11,0) | 1,30 (1,19; 1,42) | %68,4 | <0,001 |
| Ovsynch - Heatsynch | 6 | 4,1 (-3,0; 11,3) | 1,10 (0,89; 1,37) | %0,0 | 0,376 |
| Presynch - Kontrol | 6 | -1,1 (-5,2; 0,3) | 0,98 (0,88; 1,09) | %56,1 | 0,704 |
| Selectsynch - Kontrol | 2 | -0,5 (-0,9; 0,8) | 0,99 (0,83; 1,20) | %0,0 | 0,953 |
| Selectsynch - Presynch | 4 | -2,6 (-8,8; 3,6) | 0,95 (0,83; 1,08) | %0,0 | 0,408 |
| Presynch - Heatsynch | 1 | -42,9 (-65,1; -20,6) | 0,05 (0,003; 0,85) | - | 0,038 |
| Heatsynch - Kontrol | 1 | -9,6 (-21,8; 2,6) | 0,72 (0,48; 1,09) | - | 0,119 |
| Presynch + Ovsynch - Presynch | 1 | 11,8 (5,2; 18,3) | 1,38 (1,15; 1,66) | - | 0,001 |
| Selectsynch - Ovsynch | 5 | 5,1 (0,1; 10,1) | 1,19 (1,03; 1,37) | %62,8 | 0,021 |
| Presynch + Selectsynch – Presynch + Heatsynch | 1 | -20,4 (-26,8; -14,1) | 0,52 (0,42; 0,65) | - | <0,001 |
| Presynch + Ovsynch – Presynch + Heatsynch | 1 | 2,0 (-7,8; 11,7) | 1,06 (0,80; 1,39) | - | 0,692 |

Çizelge 3.2. Konsepsiyon oranı sonuç değişkenine ait klasik meta-analizi sonuçları.

| Çalışma | N | RF (%95 GA) | RR (%95 GA) | I² | p |
|---|----------|---------------------|--------------------|----------------------|------------------|
| Ovsynch - Cosynch | 2 | 6,5 (0,7; 12,2) | 1,31 (1,03;1,66) | %0,0 | 0,028 |
| Selectsynch - Cosynch | 1 | -6,3 (-16,3; 3,7) | 0,74 (0,46;1,20) | - | 0,223 |
| Selectsynch - Ovsynch | 8 | 2,8 (-1,9; 7,5) | 1,18 (1,02;1,36) | %68,9 | 0,022 |
| Ovsynch - Kontrol | 7 | -5,3 (-7,8; -2,8) | 0,80 (0,73;0,87) | %53,5 | <0,001 |
| Presynch + Ovsynch - Kontrol | 1 | 7,0 (4,0; 10,0) | 1,28 (1,16;1,43) | - | <0,001 |
| Presynch + Ovsynch - Ovsynch | 3 | 9,6 (6,5; 12,7) | 1,40 (1,25-1,56) | %0,0 | <0,001 |
| Selectsynch - Kontrol | 3 | -11,5 (-20,3; -2,6) | 0,72 (0,53;0,97) | %52,1 | 0,029 |
| Selectsynch - Presynch | 4 | -2,7 (-9,4; 4,0) | 0,998 (0,85;1,17) | %70,7 | 0,979 |
| Presynch + Ovsynch – Presynch + Heatsynch | 3 | -1,1 (-6,6; 4,3) | 0,95 (0,77;1,16) | %0,0 | 0,613 |
| Presynch + Heatsynch - Presynch | 1 | 0,1 (-21,5; 21,8) | 1,002 (0,66;1,53) | - | 0,991 |
| Presynch + Ovsynch - Presynch | 1 | -4,5 (-25,4; 16,4) | 0,91 (0,60;1,4,0) | - | 0,673 |
| Ovsynch - Heatsynch | 2 | -1,2 (-10,3; 8,0) | 0,97 (0,75;1,25) | %0,0 | 0,799 |
| Presynch - Ovsynch | 8 | 12,4 (8,2; 16,6) | 1,39 (1,25;1,54) | %78,7 | <0,001 |
| Presynch + Selectsynch – Presynch + Heatsynch | 1 | -7,4 (-15,1; 0,2) | 0,83 (0,68;1,01) | - | 0,065 |
| Presynch - Kontrol | 3 | -2,0 (-9,7; 5,7) | 1,00 (-0,18;0,18) | %58,7 | 0,999 |
| Presynch + Ovsynch – Presynch + Cosynch | 1 | 7,3 (-5,6; 20,2) | 1,19 (0,87;1,63) | - | 0,275 |
| Ovsynch – Double-Ovsynch | 2 | -8,6 (-12,8; -4,5) | 0,78 (0,69;0,88) | %0,0 | <0,001 |
| Presynch + Ovsynch - Double-Ovsynch | 4 | -4,6 (-8,2; -1,0) | 0,90 (0,83;0,98) | %4,1 | 0,014 |
| Cosynch - Kontrol | 1 | -8,2 (-18,6; 2,1) | 0,82 (0,64;1,05) | - | 0,123 |

Çizelge 3.3. Kümülatif gebelik oranı sonuç değişkenine ait klasik meta-analizi sonuçları.

| Çalışma | N | RF (%95 GA) | RR (%95 GA) | <i>I</i>² | p |
|---|----------|--------------------|--------------------|-----------------------------|------------------|
| Ovsynch - Cosynch | 1 | 4,6 (-4,2; 13,5) | 1,09 (0,93; 1,27) | - | 0,305 |
| Presynch + Ovsynch – Presynch + Cosynch | 1 | 9,4 (3,5; 15,3) | 1,35 (1,12; 1,25) | - | 0,002 |
| Ovsynch - Kontrol | 5 | 11,5 (7,3; 15,7) | 1,18 (1,10; 1,25) | %75,5 | <0,001 |
| Selectsynch - Kontrol | 3 | 4,7 (-3,3; 12,6) | 1,09 (0,95; 1,25) | %54,3 | 0,230 |
| Selectsynch - Ovsynch | 7 | 0,3 (-2,9; 3,6) | 1,00 (0,97; 1,04) | %0,0 | 0,916 |
| Selectsynch - Presynch | 4 | -0,8 (-4,2; 2,6) | 0,99 (0,96; 1,03) | %0,0 | 0,673 |
| Presynch - Ovsynch | 5 | 0,9 (-2,4; 4,2) | 1,01 (0,97; 10,05) | %26,8 | 0,629 |
| Presynch - Kontrol | 1 | 1,1 (-7,8; 10,0) | 1,02 (0,86; 1,21) | - | 0,811 |
| Cosynch - Kontrol | 1 | 5,2 (-4,9; 15,4) | 1,09 (0,92; 1,29) | - | 0,315 |

Çizelge 3.1'deki klasik meta-analizi sonuçlarına göre gebelik oranının Presynch+Ovsynch protokolünde kontrol grubuna göre %4 (1,11 kat), kontrol grubunun Ovsynch protokolüne göre %1 (1,14 kat), Presynch+Ovsynch protokolünün Ovsynch protokolüne göre %8,5 (1,3 kat), Heatsynch protokolünün Presynch protokolüne göre %42,9 (20 kat), Presynch+Ovsynch protokolünün Presynch protokolüne göre %11,8 (1,38 kat), Selectsynch protokolünün Ovsynch protokolüne göre %5,1 (1,19 kat) ve Presynch+Heatsynch protokolünün Presynch+Selectsynch protokolüne göre %20,4 (1,9 kat) daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çizelge 3.2'deki konsepsiyon oranının klasik meta-analizi sonuçlarına göre Ovsynch protokolünde Cosynch protokolüne göre %6,5 (1,31 kat), kontrol grubunda Ovsynch protokolüne göre %5,3 (1,25 kat), Presynch+Ovsynch protokolünün kontrol grubuna göre %7 (1,28 kat), Presynch+Ovsynch protokolünün Ovsynch protokolüne göre %9,6 (1,40 kat), kontrol grubunun Selectsynch protokolüne göre %11,5 (1,39 kat), Presynch protokolünde Ovsynch protokolüne göre %12,4 (1,39 kat), Double-Ovsynch protokolünde Ovsynch protokolüne göre %8,6 (1,28) ve Double-Ovsynch protokolünde Presynch+Ovsynch protokolüne göre %4,6 (1,11 kat) daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çizelge 3.3'teki klasik meta-analizi sonuçlarına göre kümülatif gebelik oranının Presynch+Ovsynch protokolünde Presynch+Cosynch protokolüne göre %9,4 (1,35 kat) ve Ovsynch protokolünün kontrol grubuna göre %11,5 (1,18 kat) daha yüksek olduğu görülmüştür.

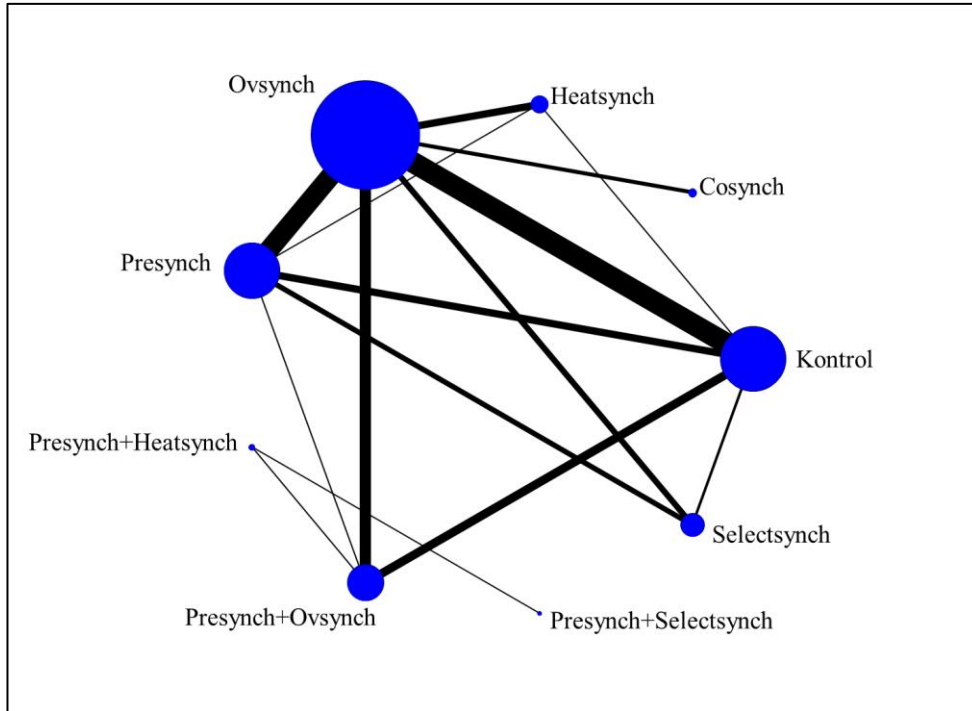
Klasik meta-analizine göre senkronizasyon protokollerinin ikili karşılaştırmalarının önemli bir çoğunluğunun örneklem büyüklüğünün düşük olması, sonuçlara olan güvenirliliği azaltmaktadır. Özellikle, tek bir çalışmanın bulunduğu ikili karşılaştırmaların sonuçlarının genellenmesi mümkün değildir. Bu nedenle ağ meta-analizi ile yapılacak değerlendirme hem güvenirliliği artırmakta, hem de tek bir analiz ile tüm yöntemler aynı anda karşılaştırılabilmekte ve çalışmanın gücü artmaktadır.

3.4. Ağ Meta-Analizi Sonuçları

3.4.1. Gebelik Oranı

3.4.1.1. Ağ Özellikleri

Gebelik oranı sonuç değişkeni için uygulanan ağ meta-analizine 48 çalışma dâhil edilmiştir. Çalışmalardan üç tanesi iki bağımsız veri seti içerdiğinden bu veri setleri ağ meta-analizinde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Ağ meta-analizine dâhil edilen toplam örneklem büyüklüğü 19.416 baş inek olarak belirlenmiştir. Analizde; Cosynch, Heatsynch, Ovsynch, Presynch, Presynch+Heatsynch, Presynch+Ovsynch, Presynch+Selectsynch, Selectsynch ve kontrol grupları karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda on adet döngü içeren, bağlantılı tek bir ağ elde edilmiştir (Şekil 3.3). Ağ diyagramı incelendiğinde, düğümlerin büyüklüğüne göre Ovsynch protokolünün en sık kıyaslanan senkronizasyon protokolü, kenarların kalınlığına göre ise Ovsynch-kontrol grubu ve ardından Ovsynch-Presynch karşılaştırmalarının en sık rastlanan karşılaştırma olduğu belirlenmiştir.



Şekil 3.3. Gebelik oranı sonuç değişkenine ait ağ diyagramı.

Şekil 3.4'teki katkı diyagramında senkronizasyon yöntemlerinin ikili karşılaştırmalarının ağa yaptıkları katkı oranları sırasıyla Presynch+Heatsynch – Presynch+Ovsynch (%15,7), Cosynch – Ovsynch (%8,9), Ovsynch – Presynch+Ovsynch (%8,9), Presynch+Heatsynch – Presynch+Selectsynch (%8,9), Kontrol – Presynch+Ovsynch (%7,6), Presynch – Presynch+Ovsynch (%7,6), Heatsynch – Ovsynch (%7,4), Ovsynch – Presynch (%7,3), Presynch – Selectsynch (%6,9), Kontrol – Ovsynch (%6,6), Kontrol – Selectsynch (%4,7), Kontrol – Presynch (%3,6), Ovsynch – Selectsynch (%3,3), Kontrol – Heatsynch (%2,6), Heatsynch – Presynch (%0,1) şeklinde olmuştur. Ayrıca ağdaki en sık gözlenen ikili karşılaştırmaların Kontrol – Ovsynch karşılaştırması (17 karşılaştırma) olduğu katkı diyagramı ile de görülebilmektedir. Şekil 3.4'te görülen gebelik oranı sonuç değişkenine ait katkı diyagramının çizelge gösterimi Ek.3'te yer almaktadır.

| | | Ağdaki doğrudan karşılaştırmalar | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|--|
| | | AvsC | AvsD | AvsE | AvsG | AvsI | BvsD | CvsD | CvsE | DvsE | DvsG | DvsI | EvsG | EvsI | FvsG | FvsH | |
| Ağ meta-analizi kestirimleri | Karma kestirimler | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | AvsC | 12.0 | 17.3 | 6.0 | 6.0 | 5.2 | | 34.3 | 0.2 | 7.7 | 5.8 | 3.4 | 0.2 | 1.7 | | | |
| | AvsD | 3.2 | 30.4 | 10.5 | 10.5 | 9.0 | | 3.2 | | 13.7 | 10.3 | 6.0 | 0.2 | 2.9 | | | |
| | AvsE | 1.5 | 14.5 | 19.8 | 9.9 | 12.5 | | 1.5 | 0.1 | 14.3 | 0.1 | 1.6 | 10.0 | 14.1 | | | |
| | AvsG | 1.5 | 14.3 | 9.8 | 26.1 | 6.9 | | 1.5 | | 0.4 | 16.8 | 1.4 | 15.8 | 5.6 | | | |
| | AvsI | 1.2 | 11.7 | 11.8 | 6.6 | 23.4 | | 1.2 | | 5.7 | 1.3 | 8.5 | 5.3 | 22.9 | | | |
| | BvsD | | | | | | 100.0 | | | | | | | | | | |
| | CvsD | 15.7 | 8.0 | 2.7 | 2.7 | 2.3 | | 59.4 | 0.4 | 3.7 | 2.7 | 1.6 | | 0.7 | | | |
| | CvsE | 9.3 | 4.9 | 8.4 | 1.7 | 4.2 | | 30.6 | 0.2 | 16.5 | 5.1 | 4.1 | 6.8 | 8.2 | | | |
| | DvsE | 1.4 | 13.9 | 10.6 | 0.3 | 4.5 | | 1.5 | 0.1 | 28.0 | 10.0 | 7.4 | 10.3 | 11.9 | | | |
| | DvsG | 1.5 | 14.2 | 0.1 | 16.9 | 1.4 | | 1.5 | | 13.4 | 2.1 | 4.3 | 16.5 | 2.9 | | | |
| | DvsI | 1.4 | 13.5 | 2.6 | 2.2 | 14.5 | | 1.4 | | 16.2 | 7.0 | 12.7 | 4.8 | 23.6 | | | |
| | EvsG | | 0.3 | 10.0 | 16.0 | 5.6 | | | | 13.9 | 16.6 | 3.0 | 25.8 | 8.6 | | | |
| | EvsI | 0.3 | 2.4 | 8.5 | 3.4 | 14.5 | | 0.2 | | 9.7 | 1.8 | 8.8 | 5.1 | 45.3 | | | |
| | FvsG | | | | | | | | | | | | | | 100.0 | | |
| | FvsH | | | | | | | | | | | | | | | 100.0 | |
| | Dolaylı kestirimler | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | AvsB | 1.9 | 18.6 | 6.4 | 6.4 | 5.5 | 38.9 | 2.0 | | 8.3 | 6.3 | 3.7 | 0.1 | 1.8 | | | |
| | AvsF | 0.9 | 9.0 | 6.2 | 16.4 | 4.4 | | 0.9 | | 0.3 | 10.6 | 0.9 | 9.9 | 3.5 | 37.0 | | |
| | AvsH | 0.7 | 6.6 | 4.5 | 12.0 | 3.2 | | 0.7 | | 0.2 | 7.7 | 0.6 | 7.5 | 2.6 | 27.0 | 27.0 | |
| BvsC | 9.0 | 4.6 | 1.5 | 1.6 | 1.3 | 43.0 | 33.8 | 0.2 | 2.1 | 1.6 | 0.9 | | 0.4 | | | | |
| BvsE | 0.9 | 8.7 | 6.6 | 0.2 | 2.8 | 37.8 | 0.9 | | 17.4 | 6.2 | 4.6 | 6.4 | 7.4 | | | | |
| BvsF | 0.7 | 6.4 | | 7.7 | 0.6 | 27.4 | 0.7 | | 6.1 | 12.3 | 2.0 | 7.5 | 1.3 | 27.4 | | | |
| BvsG | 0.9 | 8.8 | 0.1 | 10.6 | 0.9 | 37.7 | 0.9 | | 8.4 | 16.9 | 2.7 | 10.3 | 1.8 | | | | |
| BvsI | 0.9 | 8.9 | 1.7 | 1.5 | 9.6 | 33.7 | 1.0 | | 10.8 | 4.6 | 8.4 | 3.2 | 15.6 | | | | |
| BvsH | 0.5 | 5.0 | | 6.0 | 0.5 | 21.5 | 0.5 | | 4.8 | 9.6 | 1.5 | 5.9 | 1.0 | 21.5 | 21.5 | | |
| CvsF | 6.7 | 3.7 | 1.1 | 9.1 | 0.2 | | 22.1 | 0.2 | 5.0 | 11.9 | 1.5 | 7.9 | 1.7 | 29.0 | | | |
| CvsG | 9.5 | 5.2 | 1.5 | 12.9 | 0.3 | | 31.1 | 0.2 | 7.0 | 16.8 | 2.0 | 11.1 | 2.4 | | | | |
| CvsI | 8.7 | 5.8 | 3.2 | 0.3 | 11.6 | | 27.9 | 0.2 | 9.9 | 3.7 | 8.4 | 3.4 | 16.7 | | | | |
| CvsH | 5.2 | 2.9 | 0.8 | 7.1 | 0.2 | | 17.1 | 0.1 | 3.9 | 9.2 | 1.1 | 6.1 | 1.3 | 22.5 | 22.5 | | |
| DvsF | 0.9 | 8.8 | 0.1 | 10.6 | 0.9 | | 0.9 | | 8.4 | 16.9 | 2.7 | 10.3 | 1.8 | 37.7 | | | |
| DvsH | 0.7 | 6.4 | | 7.7 | 0.6 | | 0.7 | | 6.1 | 12.3 | 2.0 | 7.5 | 1.3 | 27.4 | 27.4 | | |
| EvsF | | 0.2 | 6.3 | 10.1 | 3.6 | | | | 8.8 | 10.5 | 1.9 | 16.3 | 5.4 | 36.9 | | | |
| EvsH | | 0.1 | 4.6 | 7.4 | 2.6 | | | | 6.4 | 7.7 | 1.4 | 11.9 | 4.0 | 26.9 | 26.9 | | |
| FvsI | 0.1 | 1.0 | 1.5 | 10.2 | 9.7 | | 0.1 | | 3.1 | 9.7 | 5.6 | 11.5 | 16.1 | 31.4 | | | |
| GvsI | 0.1 | 1.4 | 2.2 | 14.8 | 14.1 | | 0.2 | | 4.5 | 14.2 | 8.2 | 16.8 | 23.5 | | | | |
| GvsH | | | | | | | | | | | | | | 50.0 | 50.0 | | |
| IvsH | 0.1 | 0.7 | 1.2 | 7.7 | 7.4 | | 0.1 | | 2.3 | 7.4 | 4.3 | 8.7 | 12.3 | 23.9 | 23.9 | | |
| | Tüm ağ | 2.6 | 6.6 | 3.6 | 7.6 | 4.7 | 8.9 | 7.4 | 0.1 | 7.0 | 8.9 | 3.4 | 7.6 | 6.9 | 15.7 | 8.9 | |
| | Dahil edilen çalışma sayısı | 1 | 17 | 6 | 7 | 2 | 3 | 6 | 1 | 15 | 9 | 5 | 1 | 4 | 1 | 1 | |

Şekil 3.4. Gebelik oranı sonuç değişkenine ait katkı diyagramı.

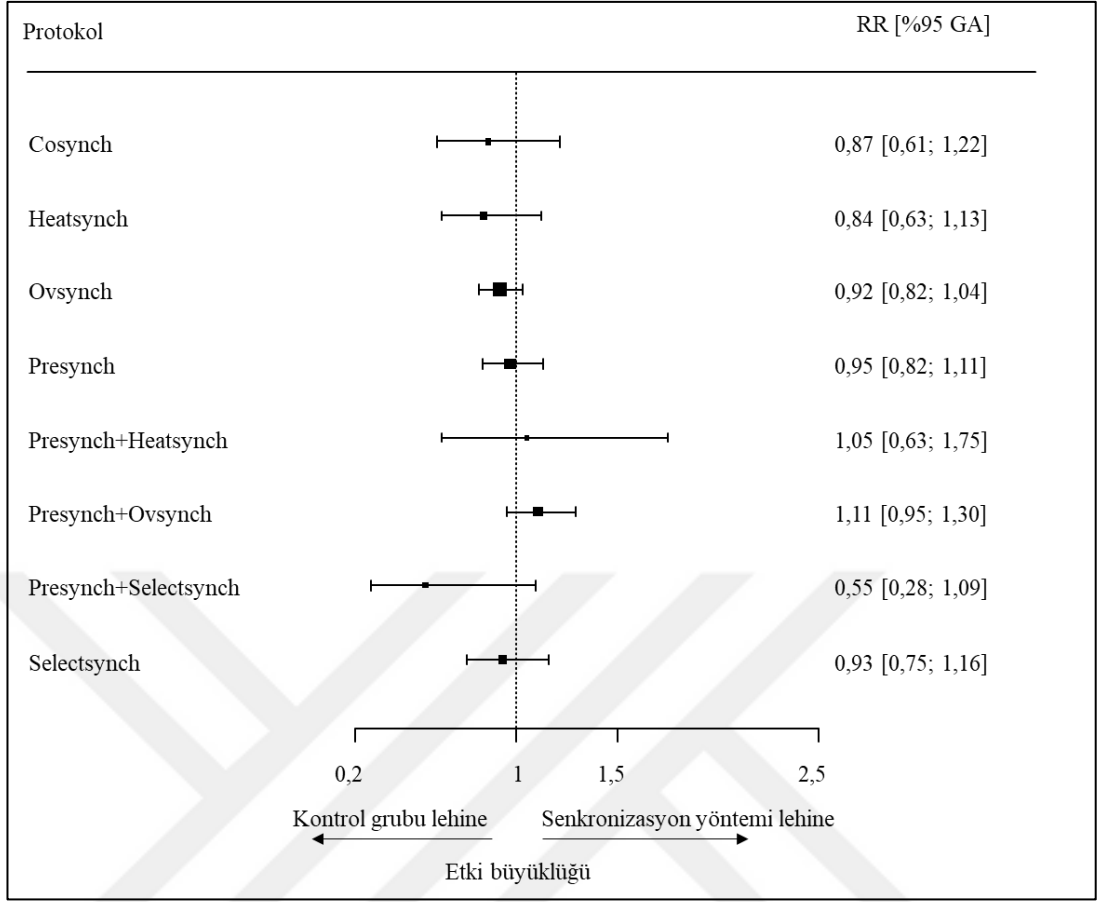
A: Kontrol, B: Cosynch, C: Heatsynch, D: Ovsynch, E: Presynch, F: Presynch+Heatsynch, G: Presynch+Ovsynch, H: Presynch+Selectsynch, I: Selectsynch

3.4.1.2. Ağ Meta-Analizi Modeli

Ağ meta-analizi modeline göre, gebelik oranı açısından senkronizasyon yöntemlerinin herhangi biri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı belirlenmiştir (Çizelge 3.4). Buna karşın, Presynch+Ovsynch ve Presynch+Heatsynch protokollerinin gebelik oranı üzerinde Presynch>Selectsynch protokolüne göre istatistiksel olarak daha etkili olduğu belirlenmiştir [RR=2,00; %95 GA (1,04; 3,85); RR=1,92; %95 GA (1,21; 3,03)]. Ayrıca Presynch+Ovsynch protokolünün Ovsynch protokolüne göre de istatistiksel olarak daha etkin olduğu görülmüştür [RR=1,21; %95 GA (1,04; 1,40)] (Çizelge 3.5). Çizelge 3.5'te bir senkronizasyon protokolünün diğerine göre etkinliği, 1'in kestirilen etki büyüklükleri ve güven aralıklarına bölümü ile ters yönlü olarak değerlendirilebilmektedir. Şekil 3.5'te her bir senkronizasyon yöntemi ile kontrol grubu kıyaslamasını görsel olarak yansıtan ağ-orman diyagramı görülmektedir. Ayrıca sınırlandırılmış en çok olabilirlik yöntemine göre heterojenlik kestirimi (τ^2) 0,042 olarak hesaplanmıştır. Buna göre homojenlik varsayımının sağlandığı söylenebilmektedir.

Çizelge 3.4. Gebelik oranı için ağ meta-analizi modeli.

| Senkronizasyon yöntemi | RR (%95 GA) | SH | Z değeri | p |
|------------------------|-------------------|------|----------|-------|
| Cosynch | 0,87 (0,61; 1,22) | 0,15 | -0,82 | 0,414 |
| Heatsynch | 0,84 (0,63; 1,13) | 0,13 | -1,15 | 0,250 |
| Ovsynch | 0,92 (0,82; 1,04) | 0,06 | -1,34 | 0,182 |
| Presynch | 0,95 (0,82; 1,11) | 0,08 | -0,61 | 0,544 |
| Presynch+Heatsynch | 1,05 (0,63; 1,75) | 0,27 | 0,20 | 0,844 |
| Presynch+Ovsynch | 1,11 (0,95; 1,30) | 0,09 | 1,36 | 0,174 |
| Presynch>Selectsynch | 0,55 (0,28; 1,09) | 0,19 | -1,71 | 0,087 |
| Selectsynch | 0,93 (0,75; 1,16) | 0,10 | -0,65 | 0,518 |



Şekil 3.5. Gebelik oranı için ağ orman diyagramı.

Çizelge 3.5. Gebelik oranı için lig tablosu.

| | | | | | | | | |
|-------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| Kontrol | | | | | | | | |
| 1,07 (0,87; 1,33) | Selectsynch | | | | | | | |
| 1,81 (0,92; 3,58) | 1,69 (0,83; 3,42) | P+S | | | | | | |
| 0,90 (0,77; 1,05) | 0,84 (0,66; 1,07) | 0,50 (0,26; 0,96) | P+O | | | | | |
| 0,95 (0,57; 1,58) | 0,89 (0,52; 1,52) | 0,52 (0,33; 0,83) | 1,06 (0,65; 1,72) | P+H | | | | |
| 1,05 (0,90; 1,22) | 0,98 (0,79; 1,20) | 0,58 (0,29; 1,15) | 1,17 (0,97; 1,40) | 1,10 (0,66; 1,85) | Presynch | | | |
| 1,08 (0,96; 1,22) | 1,01 (0,83; 1,23) | 0,60 (0,30; 1,18) | 1,21 (1,04; 1,40) | 1,14 (0,69; 1,89) | 1,03 (0,90; 1,18) | Ovsynch | | |
| 1,19 (0,89; 1,59) | 1,11 (0,79; 1,55) | 0,66 (0,31; 1,36) | 1,32 (0,97; 1,80) | 1,25 (0,70; 2,22) | 1,13 (0,83; 1,54) | 1,10 (0,83; 1,44) | Heatsynch | |
| 1,16 (0,82; 1,63) | 1,08 (0,73; 1,58) | 0,64 (0,30; 1,36) | 1,28 (0,90; 1,84) | 1,22 (0,67; 2,22) | 1,10 (0,77; 1,57) | 1,07 (0,77; 1,47) | 0,97 (0,63; 1,49) | Cosynch |

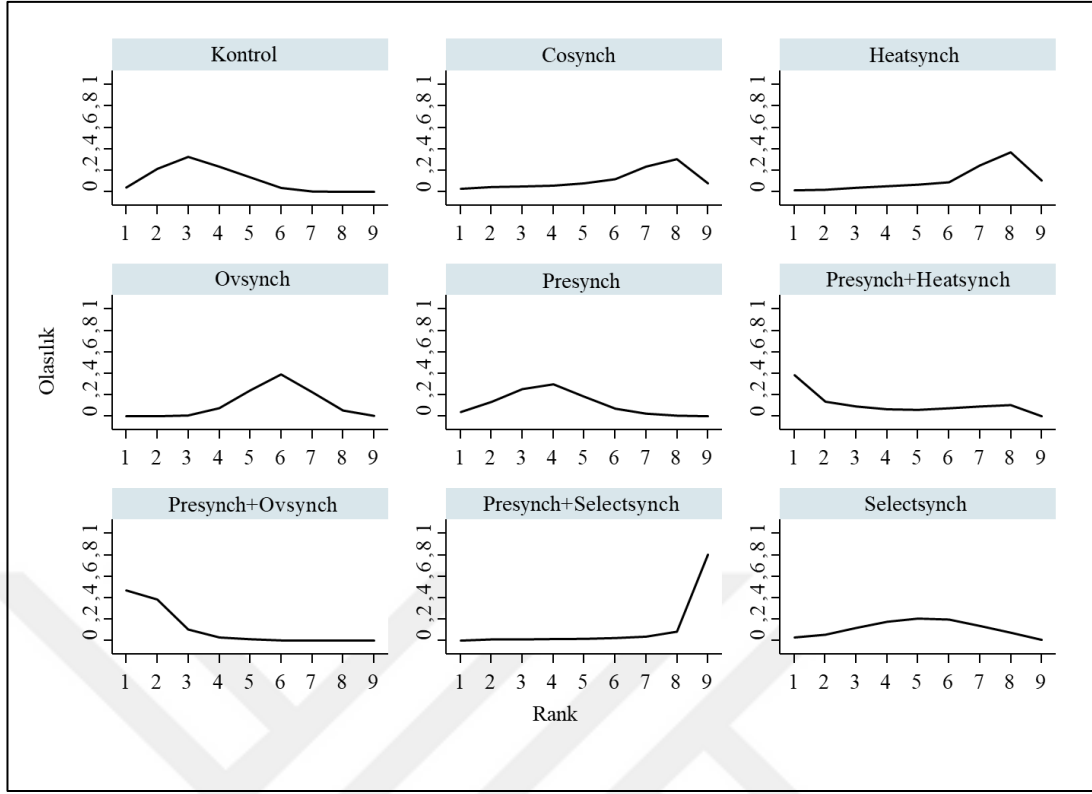
3.4.1.3. Rölatif sıralama

SUCRA değerlerine göre, senkronizasyon yöntemlerinin gebelik oranı üzerindeki etkinliği açısından oluşturulan sıralama; Presynch+Ovsynch, kontrol grubu, Presynch+Heatsynch, Presynch, Selectsynch, Ovsynch, Cosynch, Heatsynch ve Presynch+Selectsynch şeklinde olmuştur (Çizelge 3.6).

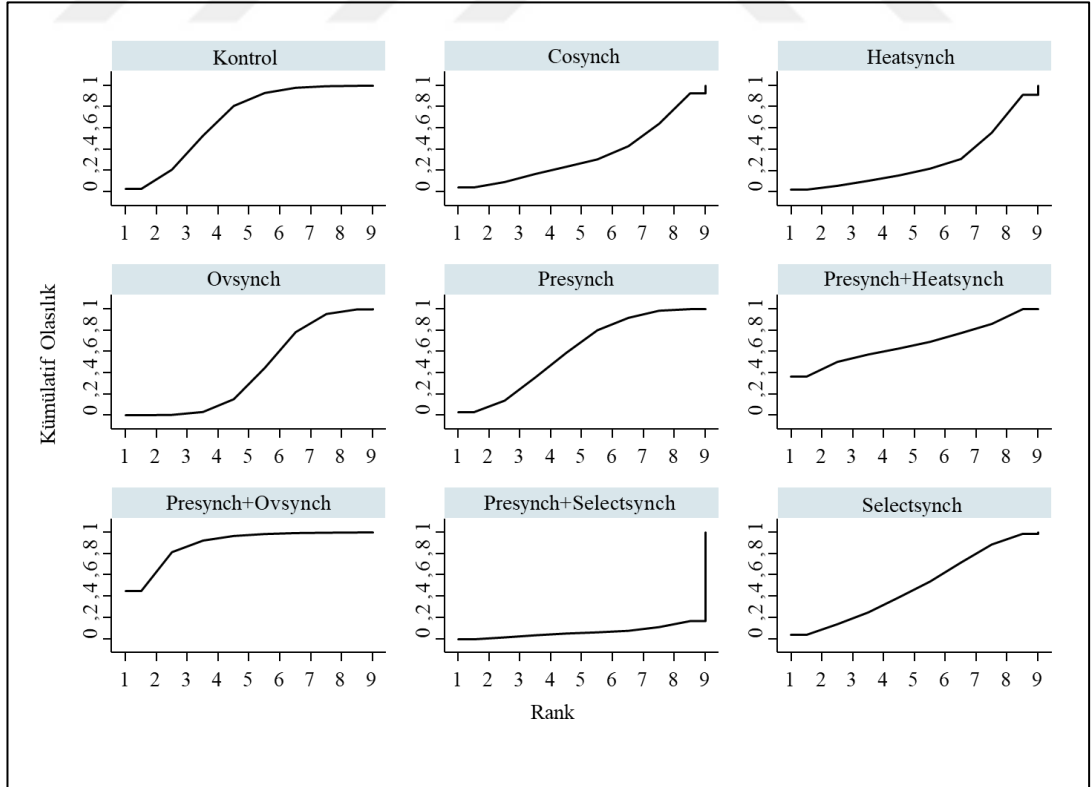
Çizelge 3.6. Gebelik oranı için SUCRA tablosu.

| Sıralama | Senkronizasyon yöntemi | SUCRA | Ortalama Rank |
|----------|------------------------|-------|---------------|
| 1 | Presynch+Ovsynch | 89,7 | 1,8 |
| 2 | Kontrol | 69,1 | 3,5 |
| 3 | Presynch+Heatsynch | 68,0 | 3,6 |
| 4 | Presynch | 55,3 | 4,6 |
| 5 | Selectsynch | 49,5 | 5,0 |
| 6 | Ovsynch | 43,3 | 5,5 |
| 7 | Cosynch | 37,5 | 6,0 |
| 8 | Heatsynch | 30,7 | 6,5 |
| 9 | Presynch+Selectsynch | 7,1 | 8,4 |

Rankogram grafiklerine göre, senkronizasyon yöntemlerinin gebelik oranı üzerindeki etkileri ele alınarak, her bir rank değerinde bulunma olasılıkları Şekil 3.6'da, kümülatif olasılıkları ise Şekil 3.7'de görülmektedir. Buna göre, birinci sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Presynch+Ovsynch, ikinci sırada bulunma olasılığı en yüksek yöntem kontrol grubu, üçüncü sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Presynch+Heatsynch, dördüncü sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Presynch, beşinci sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Selectsynch, altıncı sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Ovsynch, yedinci sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Cosynch, sekizinci sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Heatsynch ve son sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol ise Presynch+Selectsynch olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.6. Gebelik oranı için rankogram diyagramı.



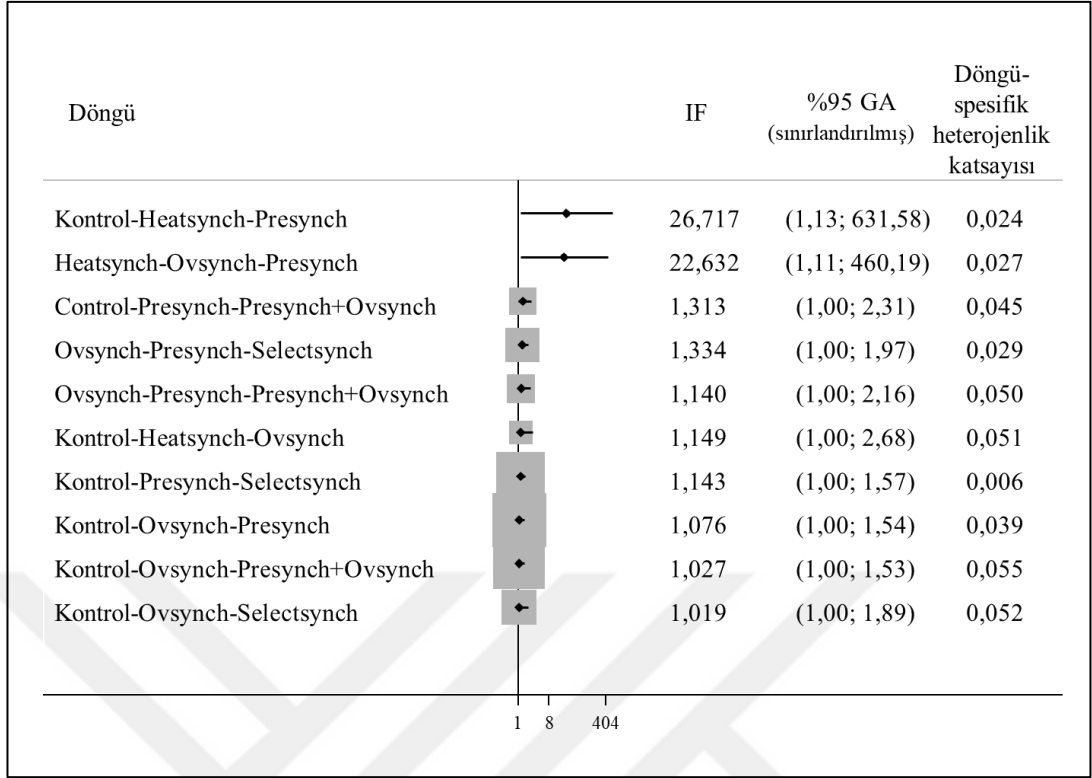
Şekil 3.7. Gebelik oranı için kümülatif rankogram diyagramı.

3.4.1.4. Tutarlılık Varsayımının Değerlendirilmesi

Tutarlılık varsayımının sağlanıp sağlanmadığı öncelikli olarak global yaklaşıma göre değerlendirilmiştir. Buna göre tüm ağ genel olarak değerlendirildiğinde tutarlılık varsayımının global teste göre sağlanmadığı belirlenmiştir ($\chi^2(20)= 32,07, p=0,043$). Tutarlılık varsayımı daha sonra döngü-spesifik yaklaşıma göre incelendiğinde toplam on döngünün ikisinde doğrudan ve dolaylı kestirimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu görülmüştür (Çizelge 3.7, Şekil 3.8).

Çizelge 3.7. Gebelik oranı için döngü-spesifik yaklaşım sonuçları.

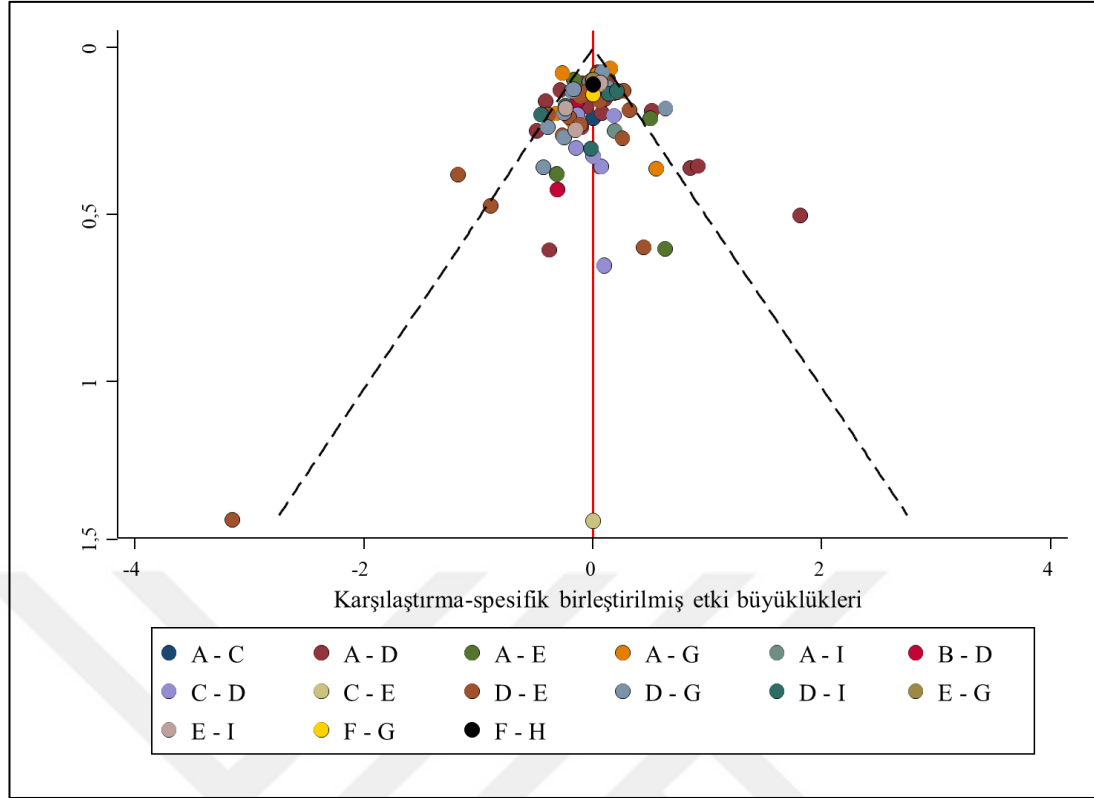
| Döngü | IF (%95 GA) | Z değeri | p | r^2 |
|-----------------------------------|-----------------------|----------|--------------|-------|
| Kontrol-Heatsynch-Presynch | 26,717 (1,13; 631,58) | 2,04 | 0,042 | 0,024 |
| Heatsynch-Ovsynch-Presynch | 22,632 (1,11; 460,19) | 2,03 | 0,042 | 0,027 |
| Kontrol-Presynch-Presynch+Ovsynch | 1,313 (1,00; 2,31) | 0,95 | 0,345 | 0,045 |
| Ovsynch-Presynch- Selectsynch | 1,334 (1,00; 1,97) | 1,44 | 0,150 | 0,029 |
| Ovsynch-Presynch-Presynch+Ovsynch | 1,140 (1,00; 2,16) | 0,40 | 0,688 | 0,050 |
| Kontrol-Heatsynch-Ovsynch | 1,149 (1,00; 2,68) | 0,32 | 0,748 | 0,051 |
| Kontrol-Presynch-Selectsynch | 1,143 (1,00; 1,57) | 0,82 | 0,411 | 0,006 |
| Kontrol-Ovsynch-Presynch | 1,076 (1,00; 1,54) | 0,40 | 0,689 | 0,039 |
| Kontrol-Ovsynch-Presynch+Ovsynch | 1,027 (1,00; 1,53) | 0,13 | 0,897 | 0,055 |
| Kontrol-Ovsynch- Selectsynch | 1,019 (1,00; 1,89) | 0,06 | 0,952 | 0,052 |



Şekil 3.8. Gebelik oranı için IF diyagramı.

3.4.1.5. Yayın Yanlılığının Değerlendirilmesi

“Karşılaştırma-spesifik” huni diyagramında, senkronizasyon yöntemlerinin gebelik oranı sonuç değişkeni üzerindeki etkisini değerlendiren ağdaki, çalışmaya özgü etki büyüklüğü ile karşılaştırmaya özgü etki büyüklüğü farklarına karşı, bu etki büyüklüklerinin standart hatalarının saçılımı görülmektedir. Şekilde okla gösterilen ikili karşılaştırma dışında, simetrik bir saçılım gözlenmektedir. Okla gösterilen karşılaştırmada yer alan senkronizasyon yöntemlerinin, aynı zamanda tutarlılık varsayımının sağlanmamasına neden olan yöntemler olduğu da görülmektedir (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Gebelik oranı için huni diyagramı.

A: Kontrol, B: Cosynch, C: Heatsynch, D: Ovsynch, E: Presynch, F: Presynch+Heatsynch, G: Presynch+Ovsynch, H: Presynch+Selectsynch, I: Selectsynch

3.4.1.6. Duyarlılık Analizi

Döngü-spesifik yaklaşıma göre “Kontrol-Heatsynch-Presynch” ve “Heatsynch-Ovsynch-Presynch” döngülerinde tutarlılık varsayımının sağlanmadığı belirlenmiştir (Çizelge 3.7, Şekil 3.8). Doğrudan ve dolaylı kestirimler arasında tutarsızlığa neden olan çalışmaları tespit etmek için kontrol grubu, Heatsynch, Ovsynch ve Presynch protokollerinin karşılaştırıldığı çalışmalar tek tek incelenmiş, tutarsızlığa neden olabileceği öngörülen çalışmalar (Karimi ve ark, 2007; Momcilovic ve ark, 1998) dışlanarak yeniden ağ meta-analizi uygulanmıştır. Yapılan bu duyarlılık analizinin sonucunda hem global yaklaşıma göre ($\chi^2(16)=12,23$, $p=0,728$), hem de döngü-spesifik yaklaşıma göre tutarlılık varsayımının sağlandığı görülmüştür (Çizelge 3.9, Şekil 3.10). Ayrıca duyarlılık analizi ile elde edilen senkronizasyon yöntemleri arasındaki ikili kıyaslama sonuçları Çizelge 3.8’deki lig tablosunda verilmiştir. Çizelgeye göre, duyarlılık analizinden sonra ikili kıyaslama sonuçlarının Çizelge

3.5'teki birincil analiz lig tablosu ile yaklaşık olarak aynı olduğu görülmüştür. Yalnızca kontrol grubu-Ovsynch, kontrol grubu-Presynch+Selectsynch ve Heatsynch-Presynch+Ovsynch karşılaştırmaları istatistiksel olarak sınırda anlamlı hale gelmiştir. Rölatif sıralama sonuçlarının ise Çizelge 3.6'daki birincil analiz sonuçları ile yaklaşık olarak aynı olduğu görülmüştür.



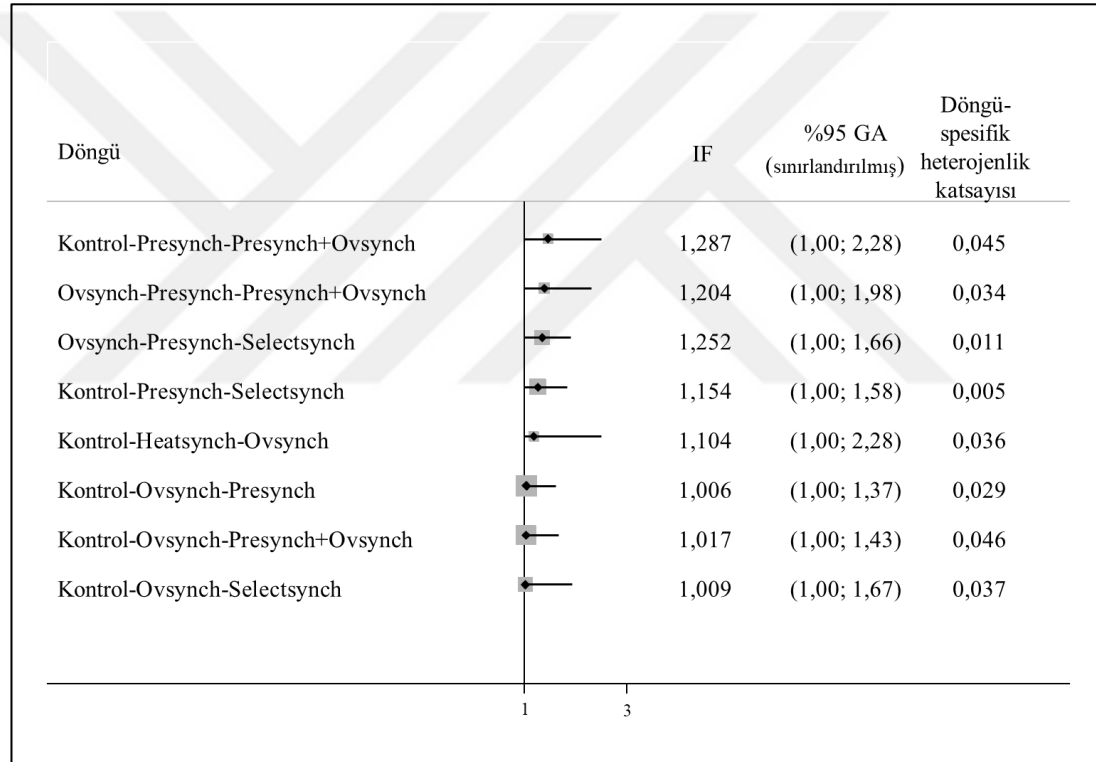
Çizelge 3.8. Gebelik oranı için duyarlılık analizi lig tablosu.

| | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| Kontrol | | | | | | | | |
| 1,08 (0,89; 1,32) | Selectsynch | | | | | | | |
| 1,84 (0,99; 3,42) | 1,69 (0,89; 3,23) | P+S | | | | | | |
| 0,91 (0,79; 1,05) | 0,84 (0,67; 1,05) | 0,50 (0,27; 0,91) | P+O | | | | | |
| 0,96 (0,60; 1,53) | 0,89 (0,54; 1,46) | 0,52 (0,35; 0,79) | 1,06 (0,68; 1,65) | P+H | | | | |
| 1,04 (0,90; 1,20) | 0,96 (0,79; 1,16) | 0,57 (0,30; 1,06) | 1,14 (0,96; 1,35) | 1,08 (0,67; 1,74) | Presynch | | | |
| 1,12 (1,00; 1,25) | 1,03 (0,86; 1,24) | 0,61 (0,33; 1,13) | 1,23 (1,07; 1,41) | 1,16 (0,73; 1,85) | 1,08 (0,95; 1,22) | Ovsynch | | |
| 1,24 (0,92; 1,66) | 1,14 (0,81; 1,60) | 0,67 (0,34; 1,33) | 1,36 (0,99; 1,85) | 1,28 (0,75; 2,21) | 1,19 (0,87; 1,62) | 1,11 (0,83; 1,47) | Heatsynch | |
| 1,20 (0,87; 1,65) | 1,10 (0,78; 1,57) | 0,65 (0,33; 1,30) | 1,31 (0,94; 1,83) | 1,24 (0,71; 2,16) | 1,15 (0,83; 1,60) | 1,07 (0,79; 1,45) | 0,97 (0,64; 1,46) | Cosynch |

P+S: Presynch+Ovsynch, P+O: Presynch+Ovsynch, P+H: Presynch+Heatsynch

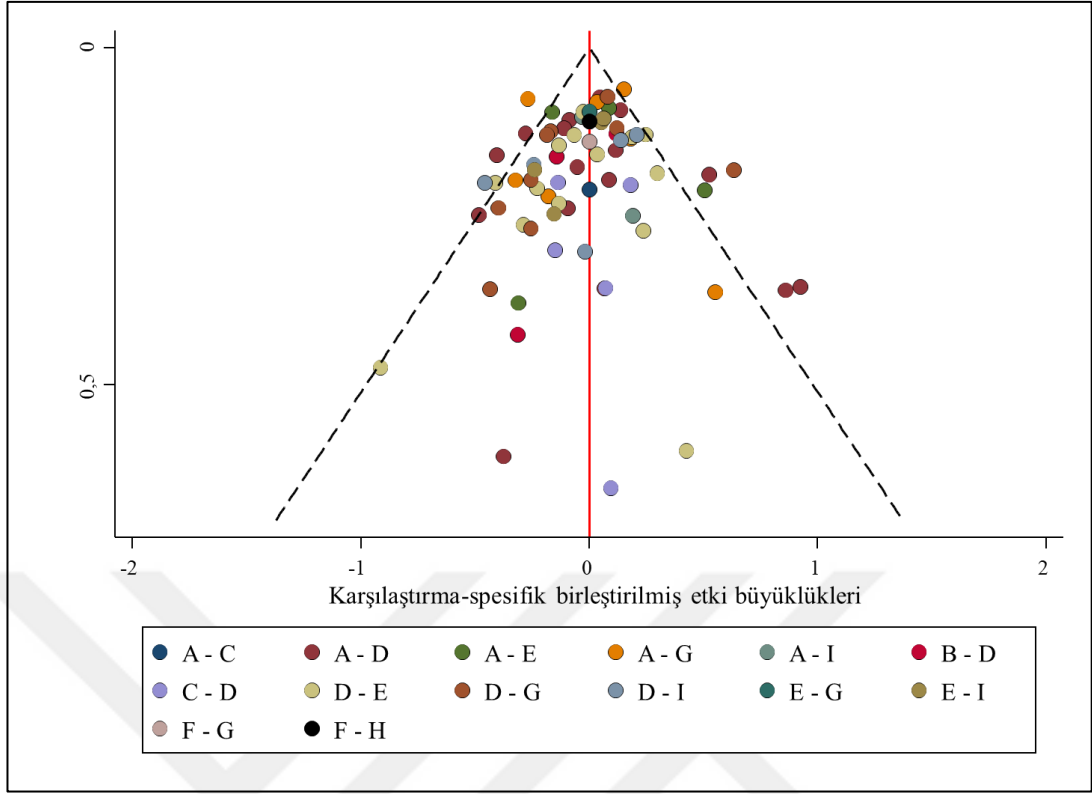
Çizelge 3.9. Gebelik oranı için duyarlılık analizi döngü-spesifik yaklaşım tablosu.

| Döngü | IF (%95 GA) | Z değeri | p | τ^2 |
|-----------------------------------|--------------------|----------|-------|----------|
| Kontrol-Presynch-Presynch+Ovsynch | 1,287 (1,00; 2,28) | 0,87 | 0,387 | 0,045 |
| Ovsynch-Presynch-Presynch+Ovsynch | 1,204 (1,00; 1,98) | 0,73 | 0,466 | 0,034 |
| Ovsynch-Presynch-Selectsynch | 1,252 (1,00; 1,66) | 1,55 | 0,123 | 0,011 |
| Kontrol-Presynch-Selectsynch | 1,154 (1,00; 1,58) | 0,90 | 0,371 | 0,005 |
| Kontrol-Heatsynch-Ovsynch | 1,104 (1,00; 2,28) | 0,27 | 0,788 | 0,036 |
| Kontrol-Ovsynch-Presynch | 1,006 (1,00; 1,37) | 0,04 | 0,927 | 0,029 |
| Kontrol-Ovsynch-Presynch+Ovsynch | 1,017 (1,00; 1,43) | 0,10 | 0,924 | 0,046 |
| Kontrol-Ovsynch-Selectsynch | 1,009 (1,00; 1,67) | 0,03 | 0,974 | 0,037 |



Şekil 3.10. Gebelik oranı için duyarlılık analizi IF diyagramı.

Duyarlılık analizinde, Şekil 3.9’da okla işaretlenmiş karşılaştırma, ağa dâhil edilmemiş ve “karşılaştırma-spesifik” huni diyagramı Şekil 3.11’deki gibi simetrik bir saçılım göstermiştir. Dolayısıyla duyarlılık analizi sonucunda yayın yanlılığına rastlanmadığı söylenebilmektedir.



Şekil 3.11. Gebelik oranı için duyarlılık analizi huni diyagramı.

A: Kontrol, B: Cosynch, C: Heatsynch, D: Ovsynch, E: Presynch, F: Presynch+Heatsynch, G: Presynch+Ovsynch, H: Presynch+Selectsynch, I: Selectsynch

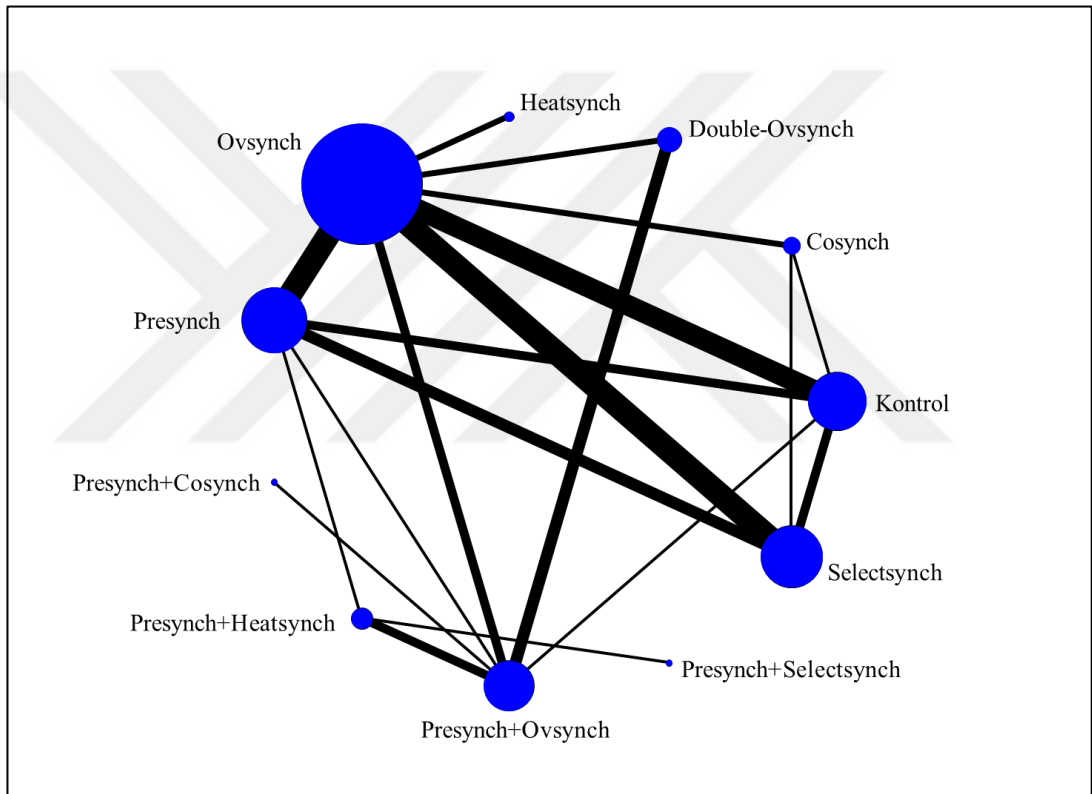
Sonuç olarak, duyarlılık analizi sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda gebelik oranı üzerinde en etkili olduğu belirlenen senkronizasyon yöntemi Presynch+Ovsynch, en az etkili olduğu belirlenen senkronizasyon yöntemi ise Presynch+Selectsynch olmuştur.

3.4.2. Konsepsiyon Oranı

3.4.2.1. Ağ Özellikleri

Konsepsiyon oranı sonuç değişkeni için uygulanan ağ meta-analizine 33 çalışma dâhil edilmiştir. Bu çalışmalardan üçü iki bağımsız veri seti içerdiğinden bu veri setleri ağ meta-analizinde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Ağ meta-analizine dâhil edilen toplam örneklem büyüklüğü 18.215 baş inek olarak belirlenmiştir. Ağ meta-analizinde;

Cosynch, Double-Ovsynch, Heatsynch, Ovsynch, Presynch, Presynch+Cosynch, Presynch+Heatsynch, Presynch+Ovsynch, Presynch+Selectsynch, Selectsynch ve kontrol grupları karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda on iki adet döngü içeren, bağlantılı tek bir ağ elde edilmiştir (Şekil 3.12). Ağ diyagramı incelendiğinde, düğümlerin büyüklüğüne göre Ovsynch protokolünün en sık karşılaştırılan senkronizasyon protokolü, kenarların kalınlığına göre ise Ovsynch-Presynch, Ovsynch-Selectsynch ve Ovsynch-Kontrol grubu karşılaştırmalarının en sık rastlanan karşılaştırmalar oldukları belirlenmiştir.



Şekil 3.12. Konsepsiyon oranı sonuç değişkenine ait ağ diyagramı.

Şekil 3.13'teki katkı diyagramında senkronizasyon yöntemlerinin ikili karşılaştırmalarının ağa yaptıkları katkı oranları sırasıyla; Presynch+Heatsynch – Presynch+Ovsynch (%11,3), Kontrol – Presynch+Ovsynch (%9,2), Ovsynch – Presynch+Ovsynch (%8,8), Double-Ovsynch – Presynch+Ovsynch (%8,6), Heatsynch – Ovsynch (%7,1), Presynch+Cosynch – Presynch+Ovsynch (%7,1), Presynch+Heatsynch – Presynch+Selectsynch (%7,1), Double-Ovsynch – Ovsynch

(%6,8), Ovsynch – Selectsynch (%4,6), Cosynch – Ovsynch (%4,4), Kontrol – Cosynch (%4,1), Ovsynch – Presynch (%3,9), Kontrol – Ovsynch (%3,5), Presynch – Presynch+Heatsynch (%3,4), Presynch – Selectsynch (%3,1), Kontrol – Presynch (%2,6), Cosynch – Selectsynch (%1,9), Presynch – Presynch+Ovsynch (%1,6), Kontrol – Selectsynch (%1,2) şeklinde olmuştur. Ayrıca ağdaki en sık gözlenen ikili karşılaştırmaların Ovsynch – Presynch ve Ovsynch - Selectsynch karşılaştırmaları (sekizer karşılaştırma) olduğu katkı diyagramı ile de görülebilmektedir.

| | | Ağdaki doğrudan karşılaştırmalar | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|---------------------|----------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|-------|------|-------|---|
| | | AvsB | AvsE | AvsF | AvsI | AvsK | BvsE | BvsK | CvsE | CvsI | DvsE | EvsF | EvsI | EvsK | FvsH | FvsI | FvsK | GvsI | HvsI | HvsJ | |
| Ağ meta-analizi kestirimleri | Karma kestirimler | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | AvsB | 24,4 | 8,9 | 1,8 | 14,1 | 1,3 | 21,4 | 4,7 | 4,8 | 4,8 | - | 0,8 | 8,8 | 1,9 | 0,2 | 0,3 | 1,6 | - | 0,2 | - | |
| | AvsE | 4,5 | 17,5 | 2,8 | 27,3 | 1,2 | 4,1 | 0,4 | 9,7 | 9,7 | - | 2,7 | 17,5 | 1,9 | 0,1 | 0,1 | 0,3 | - | 0,1 | - | |
| | AvsF | 3,0 | 9,8 | 12,1 | 19,7 | 1,7 | 1,6 | 1,4 | 2,7 | 17,5 | - | 15,8 | 4,9 | 3,1 | 5,8 | 6,8 | 6,2 | - | 5,8 | - | |
| | AvsI | 3,4 | 13,0 | 2,8 | 46,7 | 1,0 | 3,0 | 0,4 | 6,4 | 6,4 | - | 0,9 | 11,7 | 1,2 | 0,9 | 1,1 | 0,2 | - | 0,9 | - | |
| | AvsK | 5,3 | 9,5 | 4,0 | 15,9 | 5,6 | 0,8 | 6,1 | 4,7 | 4,7 | - | 2,4 | 8,5 | 19,4 | 1,3 | 1,5 | 9,2 | - | 1,3 | - | |
| | BvsE | 21,1 | 8,1 | 0,9 | 12,8 | 0,2 | 26,8 | 5,4 | 4,5 | 4,5 | - | 1,8 | 8,2 | 4,0 | 0,1 | 0,2 | 1,2 | - | 0,1 | - | |
| | BvsK | 15,7 | 2,6 | 2,8 | 5,2 | 5,1 | 18,1 | 10,9 | 0,9 | 0,9 | - | 3,4 | 1,6 | 19,8 | 1,2 | 1,4 | 8,9 | - | 1,2 | - | |
| | CvsE | 1,3 | 5,3 | 0,5 | 7,4 | 0,3 | 1,3 | 0,1 | 31,1 | 18,2 | 56,0 | - | 1,4 | 19,8 | 0,7 | 0,6 | 0,7 | 0,3 | 0,6 | - | |
| | CvsI | 0,9 | 3,4 | 0,3 | 4,7 | 0,2 | 0,6 | - | - | - | - | 100,0 | 0,9 | 12,6 | 0,5 | 0,4 | 0,5 | 0,2 | - | - | |
| | DvsE | 0,9 | 6,2 | 10,8 | 4,4 | 0,7 | 2,1 | 1,2 | 6,1 | 6,1 | - | 19,5 | 11,0 | 5,8 | 5,8 | 6,9 | 7,2 | - | 5,8 | - | |
| | EvsF | 2,2 | 8,5 | 0,7 | 11,9 | 0,5 | 2,0 | 0,1 | 17,5 | 17,5 | - | - | 31,8 | 1,2 | 1,0 | 1,2 | 0,6 | - | 1,0 | - | |
| | EvsI | 2,5 | 5,0 | 2,5 | 6,3 | 6,8 | 5,2 | 7,8 | 3,5 | 3,5 | - | 6,0 | 6,3 | 27,9 | 1,6 | 1,9 | 12,0 | - | 1,6 | - | |
| | EvsK | 0,5 | 0,4 | 7,2 | 8,7 | 0,7 | 0,3 | 0,8 | 5,0 | 5,0 | - | 11,2 | 9,0 | 2,8 | 13,5 | 5,0 | 4,3 | - | 27,7 | - | |
| | FvsH | 0,7 | 0,5 | 10,4 | 12,6 | 1,0 | 0,5 | 1,2 | 7,2 | 7,2 | - | 16,2 | 13,0 | 4,0 | 6,0 | 7,2 | 6,2 | - | 6,0 | - | |
| | FvsI | 3,1 | 1,4 | 8,0 | 1,4 | 4,9 | 2,6 | 5,7 | 2,7 | 2,7 | - | 13,2 | 4,8 | 19,5 | 4,0 | 4,9 | 17,3 | - | 4,0 | - | |
| | FvsK | 0,2 | 0,2 | 3,1 | 3,8 | 0,3 | 0,1 | 0,4 | 2,2 | 2,2 | - | 4,9 | 3,9 | 1,2 | 12,0 | 2,2 | 1,9 | 100,0 | 61,5 | 100,0 | |
| | GvsI | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | HvsI | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | HvsJ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | Dolaylı kestirimler | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | AvsC | 2,9 | 11,2 | 2,1 | 29,6 | 0,8 | 2,6 | 0,3 | 15,9 | 30,7 | - | 1,2 | 0,2 | 1,1 | 0,4 | 0,5 | - | - | 0,4 | - | |
| | AvsD | 3,0 | 11,4 | 1,9 | 17,8 | 0,8 | 2,7 | 0,3 | 6,3 | 6,3 | - | 3,8 | 1,7 | 11,4 | 1,2 | 0,1 | 0,1 | - | 0,2 | - | |
| | AvsG | 2,0 | 7,8 | 1,7 | 28,0 | 0,6 | 1,8 | 0,2 | 3,9 | 3,9 | - | 0,5 | 7,0 | 0,7 | 0,6 | 0,7 | 0,1 | - | 40,1 | - | |
| | AvsH | 2,2 | 8,2 | 3,5 | 26,9 | 0,8 | 1,8 | 0,4 | 2,8 | 2,8 | - | 2,2 | 5,0 | - | 7,4 | 0,5 | 1,2 | - | 34,2 | - | |
| | AvsJ | 1,6 | 5,8 | 2,5 | 19,0 | 0,5 | 1,3 | 0,3 | 2,0 | 2,0 | - | 1,5 | 3,6 | - | 5,2 | 0,4 | 0,8 | - | 24,2 | 29,4 | |
| | BvsC | 15,9 | 0,4 | 12,9 | 0,5 | 17,4 | 3,6 | 15,9 | 20,4 | - | - | 0,4 | 6,4 | 2,2 | 2,2 | 0,9 | 0,5 | - | 6,9 | - | |
| | BvsD | 13,9 | 5,3 | 0,6 | 8,1 | 0,1 | 17,5 | 3,5 | 3,0 | 3,0 | - | 34,9 | 1,2 | 5,4 | 2,6 | 0,1 | 0,1 | - | 0,8 | - | |
| | BvsF | 10,9 | 1,2 | 9,4 | 5,9 | 0,4 | 18,6 | 5,0 | 1,5 | 1,5 | - | 14,4 | 2,6 | 1,3 | 4,5 | 5,8 | 6,7 | - | 4,5 | - | |
| | BvsG | 13,0 | 0,5 | 0,2 | 12,6 | 0,4 | 14,1 | 3,0 | 5,8 | 5,8 | - | 0,1 | 10,4 | 1,7 | 0,5 | 0,7 | 0,9 | - | 30,0 | 0,5 | |
| | BvsH | 13,5 | 0,6 | 1,5 | 11,4 | 0,2 | 14,4 | 3,2 | 5,0 | 5,0 | - | 2,1 | 9,1 | 1,2 | 5,6 | 0,2 | 1,8 | - | 23,3 | - | |
| | BvsI | 18,5 | 0,8 | 0,3 | 18,0 | 0,5 | 20,1 | 4,2 | 8,2 | 8,2 | - | 0,1 | 14,9 | 2,4 | 0,8 | 0,9 | 1,3 | - | 0,8 | - | |
| | BvsJ | 10,1 | 0,5 | 1,1 | 8,7 | 0,2 | 11,0 | 2,4 | 3,8 | 3,8 | - | 1,6 | 7,0 | 0,9 | 4,3 | 0,2 | 1,3 | - | 19,8 | - | |
| CvsD | 0,8 | 3,3 | 0,3 | 4,6 | 0,2 | 0,8 | - | 19,5 | 17,3 | - | 37,4 | 0,9 | 12,4 | 0,5 | 0,4 | 0,5 | - | 0,2 | - | | |
| CvsF | 0,1 | 1,3 | 8,4 | 8,0 | 0,7 | 0,8 | 0,9 | 15,2 | 22,6 | - | 13,8 | 4,2 | 3,8 | 4,7 | 5,7 | 5,7 | - | 4,7 | - | | |
| CvsG | 0,5 | 1,9 | 0,2 | 2,7 | 0,1 | 0,5 | - | 10,5 | 32,1 | - | 0,5 | 7,3 | 0,3 | 0,2 | 0,3 | 0,1 | - | 42,6 | 0,2 | | |
| CvsH | 0,4 | 1,8 | 1,6 | 0,5 | 0,1 | 0,5 | 0,2 | 11,5 | 30,3 | - | 3,3 | 4,9 | 1,0 | 7,1 | 1,0 | 1,2 | - | 34,8 | - | | |
| CvsJ | 0,2 | 1,3 | 1,1 | 0,4 | - | 0,4 | 0,1 | 8,1 | 21,4 | - | 2,3 | 3,5 | 0,7 | 5,0 | 0,7 | 0,8 | - | 24,5 | 29,5 | | |
| DvsH | 2,4 | 0,1 | 1,9 | 8,4 | 4,3 | 2,6 | 5,0 | 15,9 | 13,9 | - | 3,0 | 7,4 | 17,6 | 1,4 | 1,7 | 7,9 | - | 1,4 | - | | |
| DvsI | 0,6 | 4,1 | 7,2 | 9,9 | 0,5 | 1,4 | 0,8 | 4,0 | 4,0 | - | 33,4 | 13,0 | 7,3 | 3,8 | 1,8 | 4,8 | - | 3,8 | - | | |
| DvsJ | 1,0 | 3,7 | 0,3 | 5,2 | 0,2 | 0,9 | 0,1 | 7,7 | 7,7 | - | 27,9 | 1,0 | 14,0 | 0,5 | 0,4 | 0,5 | - | 0,2 | - | | |
| EvsJ | 0,9 | 3,7 | 0,3 | 5,2 | 0,2 | 0,9 | 0,1 | 7,7 | 7,7 | - | 27,9 | 1,0 | 14,0 | 0,5 | 0,4 | 0,5 | - | 0,2 | - | | |
| FvsJ | 0,7 | 2,9 | 0,7 | 3,0 | 0,1 | 0,8 | 0,1 | 5,5 | 5,5 | - | 27,7 | 2,3 | 10,0 | 0,8 | 4,0 | 0,2 | - | 0,8 | - | | |
| DvsK | 1,6 | 3,2 | 1,6 | 4,1 | 4,1 | 3,4 | 5,0 | 2,3 | 2,3 | - | 35,1 | 3,9 | 4,1 | 18,1 | 1,0 | 1,2 | - | 7,8 | - | | |
| EvsK | 1,2 | 3,2 | 0,4 | 7,8 | 0,3 | 1,2 | 0,1 | 10,7 | 10,7 | - | 1,4 | 19,5 | 0,7 | 0,6 | 0,7 | 0,3 | - | 38,8 | 0,6 | | |
| FvsK | 1,2 | 3,2 | 1,2 | 5,4 | 0,2 | 1,4 | 0,1 | 9,9 | 9,9 | - | 4,1 | 18,0 | 1,4 | 7,2 | 0,4 | 1,4 | - | 32,9 | - | | |
| GvsH | 0,9 | 3,8 | 0,9 | 3,9 | 0,1 | 1,0 | 0,1 | 7,1 | 7,1 | - | 2,9 | 12,8 | 1,0 | 5,1 | 0,3 | 1,0 | - | 23,5 | - | | |
| FvsG | 0,5 | 0,4 | 7,1 | 8,7 | 0,7 | 0,3 | 0,8 | 4,9 | 4,9 | - | 11,1 | 8,9 | 2,7 | 4,1 | 4,9 | 4,8 | - | 31,5 | 4,1 | | |
| FvsJ | 0,3 | 0,3 | 5,2 | 6,8 | 0,5 | 0,2 | 0,6 | 3,6 | 3,6 | - | 8,0 | 6,5 | 2,0 | 8,3 | 3,6 | 3,1 | - | 19,9 | 28,2 | | |
| GvsI | 0,1 | 0,1 | 1,8 | 3,2 | 0,2 | 0,1 | 0,2 | 1,2 | 1,2 | - | 1,8 | 2,3 | 0,7 | 6,9 | 1,2 | 1,1 | - | 42,4 | 35,5 | | |
| GvsJ | 0,1 | 0,1 | 1,3 | 1,5 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,9 | 0,9 | - | 2,0 | 1,6 | 0,5 | 4,9 | 0,9 | 0,8 | - | 29,8 | 24,9 | | |
| GvsK | 2,3 | 1,2 | 1,6 | 8,5 | 3,8 | 1,8 | 4,1 | 5,9 | 5,9 | - | 2,1 | 10,7 | 13,9 | 1,3 | 1,5 | 6,4 | - | 23,0 | 1,3 | | |
| HvsK | 7,4 | 1,2 | 0,8 | 8,0 | 3,8 | 2,0 | 4,4 | 5,8 | 5,8 | - | 0,2 | 10,4 | 15,2 | 6,6 | 0,8 | 8,1 | - | 2,9 | - | | |
| IvsI | 0,1 | 0,1 | 1,8 | 3,2 | 0,2 | 0,1 | 0,2 | 1,2 | 1,2 | - | 0,8 | 2,3 | 0,7 | 6,9 | 1,2 | 1,1 | - | 42,4 | 35,5 | | |
| IvsK | 3,1 | 1,6 | 2,2 | 11,8 | 4,9 | 2,8 | 5,7 | 8,2 | 8,2 | - | 2,9 | 14,9 | 19,4 | 1,7 | 2,1 | 8,9 | - | 1,7 | - | | |
| JvsK | 1,9 | 0,9 | 0,4 | 6,1 | 2,9 | 1,5 | 3,4 | 4,4 | 4,4 | - | 0,2 | 7,9 | 11,5 | 5,0 | 0,6 | 6,1 | - | 19,0 | 23,9 | | |
| Tüm ağ | 4,1 | 3,5 | 2,6 | 9,2 | 1,2 | 4,4 | 1,9 | 6,8 | 8,6 | 7,1 | 3,9 | 8,8 | 4,6 | 3,4 | 1,6 | 3,1 | 7,1 | 11,5 | 7,1 | | |
| Dahil edilen çalışma sayısı | 1 | 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 | 4 | 2 | 8 | 3 | 8 | 1 | 1 | 4 | 1 | 3 | 1 | | |

Şekil 3.13. Konsepsiyon oranı sonuç değişkenine ait katkı diyagramı.

A: Kontrol, B: Cosynch, C: Double-Ovsynch, D: Heatsynch, E: Ovsynch, F: Presynch, G: Presynch+Cosynch, H: Presynch+Heatsynch, I: Presynch+Ovsynch, J: Presynch+Selectsynch, K: Selectsynch

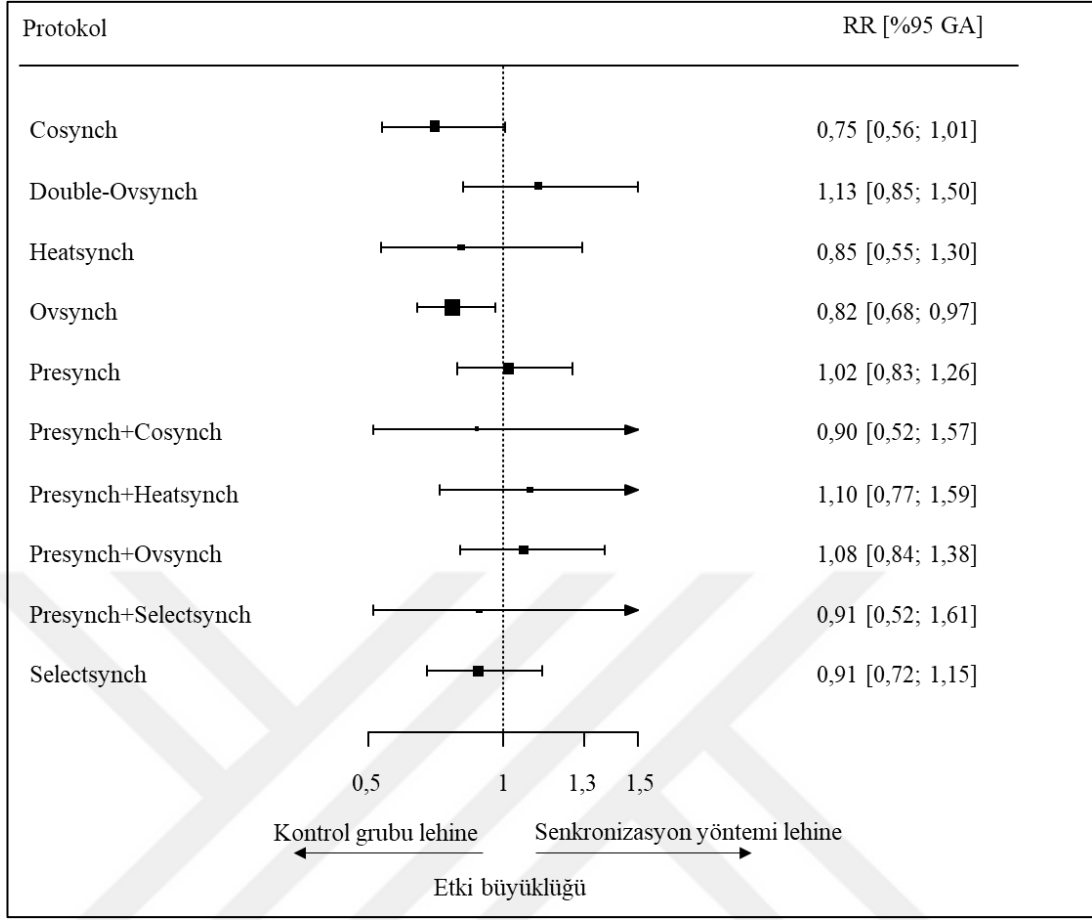
3.4.2.2. Ağ Meta-Analizi Modeli

Ağ meta-analizi modeline göre, Ovsynch ile kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, diğer senkronizasyon protokollerinin ise kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (Çizelge

3.10). Kontrol grubu ile Ovsynch arasındaki istatistiksel fark lig tablosunda da görülmektedir [RR=1,23; 95% GA (1,03; 1,46)]. Ayrıca konsepsiyon oranı açısından Presynch+Ovsynch, Presynch ve Double-Ovsynch protokollerinin de Ovsynch protokolüne göre istatistiksel olarak daha etkili olduğu belirlenmiştir [sırasıyla RR=1,32; %95 GA (1,07; 1,62), RR=1,25; 95% GA (1,03; 1,52) ve RR=1,38; %95 GA (1,09; 1,75)]. Bunun dışında, Presynch+Ovsynch ve Double-Ovsynch protokollerinin Cosynch protokolüne göre istatistiksel olarak daha etkin olduğu görülmüştür [sırasıyla RR=1,44; %95 GA (1,02; 2,03) ve RR=1,51; 95% GA (1,04; 2,18)]. Diğer ikili karşılaştırmalar incelendiğinde senkronizasyon protokolleri arasında herhangi bir istatistiksel farklılığa rastlanmamıştır (Çizelge 3.11). Çizelge 3.11’de bir senkronizasyon protokolünün diğerine göre etkinliği, 1’in kestirilen etki büyüklükleri ve güven aralıklarına bölümü ile ters yönlü olarak değerlendirilebilmektedir. Şekil 3.14’te her bir senkronizasyon yöntemi ile kontrol grubu kıyaslamasını görsel olarak yansıtan ağ-orman diyagramı görülmektedir. Ayrıca sınırlandırılmış en çok olabilirlik yöntemine göre heterojenlik kestirimi (τ^2) 0,060 olarak hesaplanmıştır. Buna göre homojenlik varsayımının sağlandığı söylenebilmektedir.

Çizelge 3.10. Konsepsiyon oranı için ağ meta-analizi modeli.

| Senkronizasyon yöntemi | RR (%95 GA) | SH | Z değeri | p |
|------------------------|-------------------|------|----------|--------------|
| Cosynch | 0,75 (0,56; 1,01) | 0,11 | -1,90 | 0,058 |
| Double-Ovsynch | 1,13 (0,85; 1,50) | 0,16 | 0,86 | 0,391 |
| Heatsynch | 0,85 (0,55; 1,30) | 0,18 | -0,77 | 0,441 |
| Ovsynch | 0,82 (0,68; 0,97) | 0,07 | -2,28 | 0,022 |
| Presynch | 1,02 (0,83; 1,26) | 0,11 | 0,20 | 0,841 |
| Presynch+Cosynch | 0,90 (0,52; 1,57) | 0,25 | -0,36 | 0,718 |
| Presynch+Heatsynch | 1,10 (0,77; 1,59) | 0,21 | 0,53 | 0,595 |
| Presynch+Ovsynch | 1,10 (0,84; 1,38) | 0,14 | 0,58 | 0,559 |
| Presynch>Selectsynch | 0,91 (0,52; 1,61) | 0,26 | -0,31 | 0,753 |
| Selectsynch | 0,91 (0,72; 1,15) | 0,11 | -0,80 | 0,425 |



Şekil 3.14. Konsepsiyon oranı için ağ orman diyagram

Çizelge 3.11. Konsepsiyon oranı için lig tablosu.

| | | | | | | | | | | |
|------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------|------------------------------|----------------|
| Kontrol | | | | | | | | | | |
| 1,10 (0,87; 1,39) | Selectsynch | | | | | | | | | |
| 1,10 (0,62; 1,93) | 1,00 (0,56; 1,77) | P+S | | | | | | | | |
| 0,93 (0,73; 1,19) | 0,85 (0,64; 1,11) | 0,85 (0,50; 1,43) | P+O | | | | | | | |
| 0,91 (0,63; 1,30) | 0,82 (0,56; 1,20) | 0,83 (0,54; 1,27) | 0,97 (0,73; 1,31) | P+H | | | | | | |
| 1,11 (0,64; 1,92) | 1,01 (0,57; 1,77) | 1,01 (0,49; 2,08) | 1,19 (0,73; 1,95) | 1,22 (0,69; 2,17) | P+C | | | | | |
| 0,98 (0,79; 1,21) | 0,89 (0,72; 1,10) | 0,89 (0,51; 1,56) | 1,05 (0,83; 1,34) | 1,08 (0,76; 1,54) | 0,88 (0,51; 1,53) | Presynch | | | | |
| 1,23 (1,03; 1,46) | 1,12 (0,92; 1,35) | 1,12 (0,65; 1,94) | 1,32 (1,07; 1,62) | 1,35 (0,96; 1,90) | 1,11 (0,65; 1,89) | 1,25 (1,06; 1,48) | Ovsynch | | | |
| 1,18 (0,77; 1,82) | 1,08 (0,70; 1,66) | 1,08 (0,55; 2,12) | 1,27 (0,82; 1,98) | 1,31 (0,78; 2,19) | 1,07 (0,55; 2,08) | 1,21 (0,79; 1,85) | 0,96 (0,65; 1,43) | Heatsynch | | |
| 0,88 (0,67; 1,17) | 0,80 (0,60; 1,09) | 0,81 (0,46; 1,41) | 0,95 (0,78; 1,16) | 0,98 (0,69; 1,38) | 0,80 (0,47; 1,36) | 0,90 (0,68; 1,19) | 0,72 (0,57; 0,92) | 0,75 (0,47; 1,18) | D-O | |
| 1,33 (0,99; 1,80) | 1,21 (0,88; 1,68) | 1,22 (0,66; 2,25) | 1,44 (1,02; 2,03) | 1,47 (0,95; 2,28) | 1,20 (0,66; 2,20) | 1,36 (0,99; 1,88) | 1,09 (0,82; 1,45) | 1,13 (0,69; 1,83) | 1,51 (1,04; 2,18) | Cosynch |

P+S: Presynch+Selectsynch, P+O: Presynch+Ovsynch, P+H: Presynch+Heatsynch, P+C: Presynch+Cosynch, D-O: Double-Ovsynch

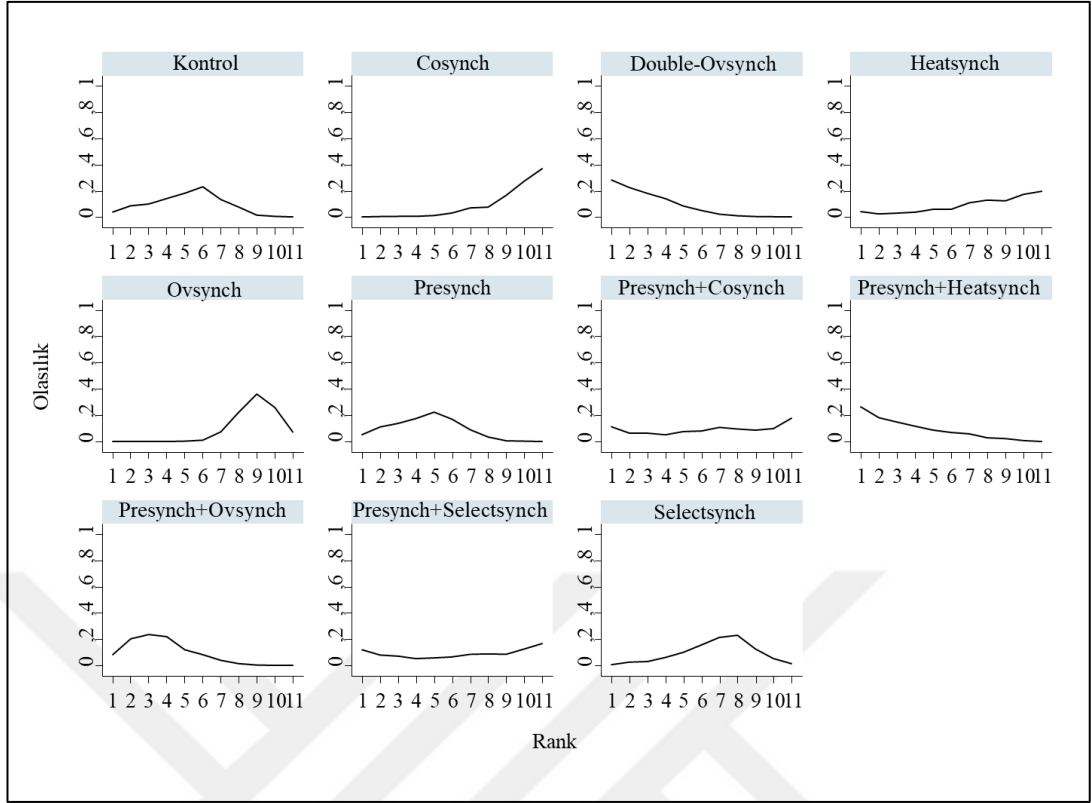
3.4.2.3. Rölatif sıralama

SUCRA değerlerine göre, senkronizasyon yöntemlerinin konsepsiyon oranı üzerindeki etkinliği açısından oluşturulan sıralama; Double-Ovsynch, Presynch+Heatsynch, Presynch+Ovsynch, Presynch, kontrol grubu, Presynch+Selectsynch, Presynch+Cosynch, Selectsynch, Heatsynch, Ovsynch ve Cosynch, şeklinde olmuştur (Çizelge 3.12).

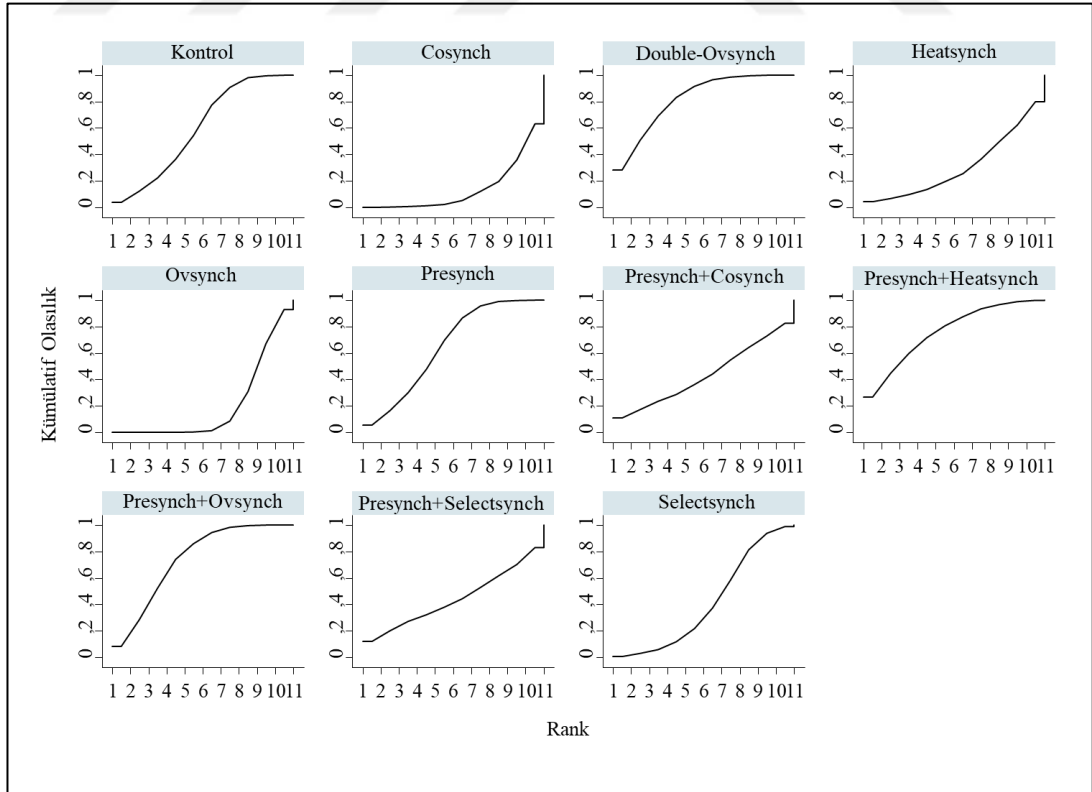
Çizelge 3.12. Konsepsiyon oranı için SUCRA tablosu.

| Sıralama | Senkronizasyon Yöntemi | SUCRA | Ortalama Rank |
|----------|------------------------|-------|---------------|
| 1 | Double-Ovsynch | 81,8 | 2,8 |
| 2 | Presynch+Heatsynch | 75,9 | 3,4 |
| 3 | Presynch+Ovsynch | 74,2 | 3,6 |
| 4 | Presynch | 64,9 | 4,5 |
| 5 | Kontrol | 59,5 | 5,1 |
| 6 | Presynch+Selectsynch | 44,2 | 6,6 |
| 7 | Presynch+Cosynch | 43,5 | 6,6 |
| 8 | Selectsynch | 41,2 | 6,9 |
| 9 | Heatsynch | 30,7 | 7,9 |
| 10 | Ovsynch | 20,1 | 9,0 |
| 11 | Cosynch | 14,1 | 9,6 |

Rankogram grafiklerine göre, senkronizasyon yöntemlerinin konsepsiyon oranı üzerindeki etkileri ele alınarak, her bir rank değerinde bulunma olasılıkları Şekil 3.15'te, kümülatif olasılıkları ise Şekil 3.16'da görülmektedir. Buna göre, birinci sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Double-Ovsynch, ikinci sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Presynch+Heatsynch, üçüncü sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Presynch+Ovsynch, dördüncü sırada bulunma olasılığı en yüksek yöntem Presynch, beşinci sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol kontrol grubu, altıncı sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Presynch+Selectsynch, yedinci sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Presynch+Cosynch, sekizinci sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Selectsynch, dokuzuncu sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Heatsynch, onuncu sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Ovsynch ve son sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol ise Cosynch olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.15. Konsepsiyon oranı için rankogram grafiği.



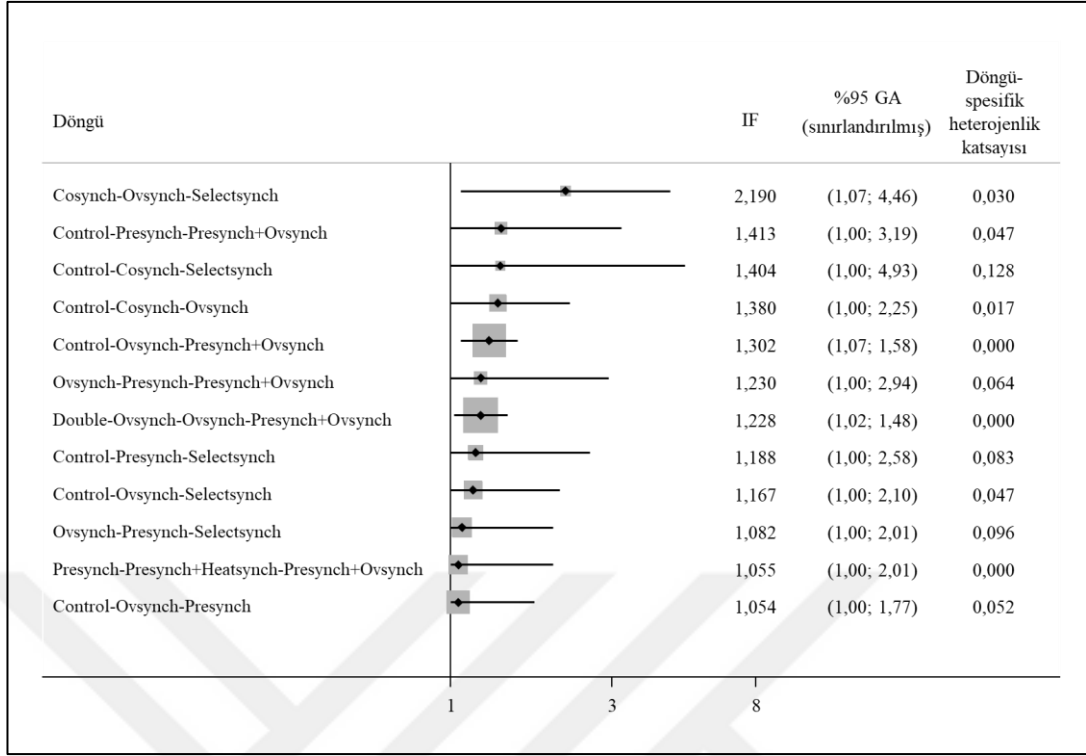
Şekil 3.16. Konsepsiyon oranı için kümülatif rankogram grafiği.

3.4.2.4. Tutarlılık Varsayımının Değerlendirilmesi

Tutarlılık varsayımının sağlanıp sağlanmadığı öncelikli olarak global yaklaşıma göre değerlendirilmiştir. Buna göre tüm ağ genel olarak değerlendirildiğinde tutarlılık varsayımının global teste göre istatistiksel olarak sağlandığı belirlenmiştir ($\chi^2(21)=21,41$, $p=0,434$). Buna karşın, tutarlılık varsayımı daha sonra döngü-spesifik yaklaşıma göre incelendiğinde üç döngüde doğrudan ve dolaylı kestirimler arasında istatistiksel olarak fark bulunduğu, diğer bir deyişle bu döngülerde tutarlılık varsayımının sağlanmadığı görülmüştür (Çizelge 3.13, Şekil 3.17).

Çizelge 3.13. Konsepsiyon oranı için döngü-spesifik yaklaşım tablosu.

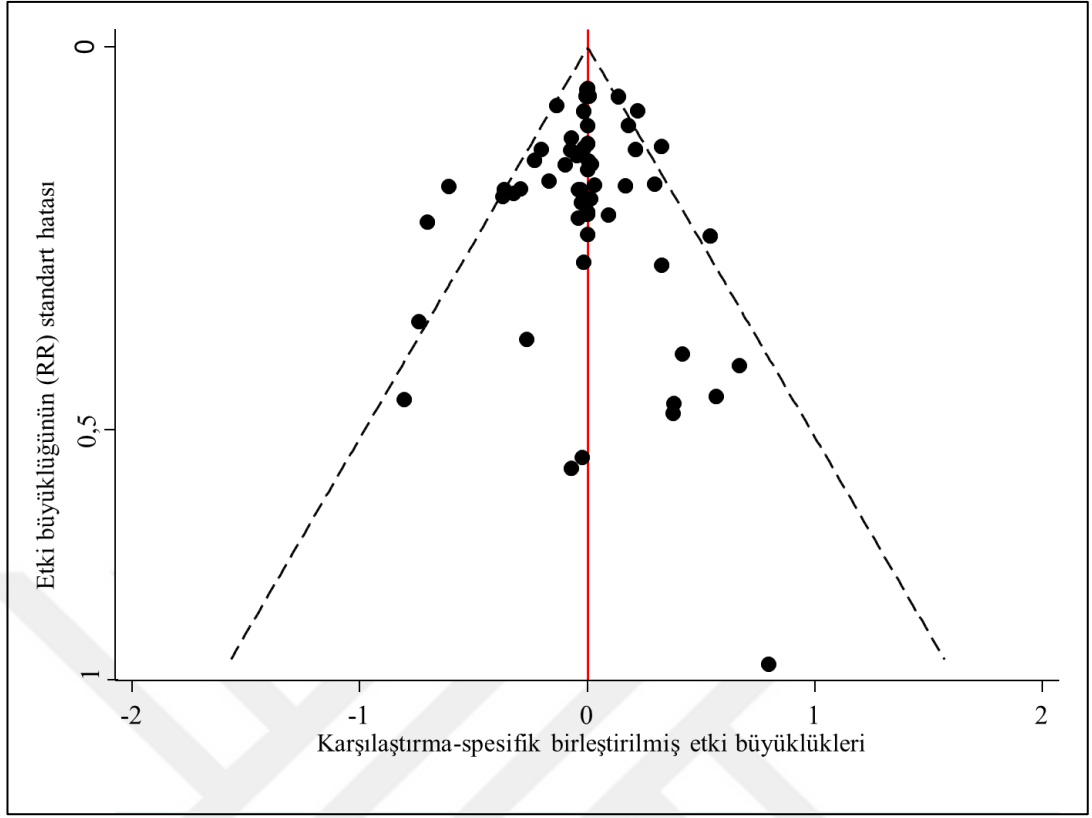
| Döngü | IF (%95 GA) | Z değeri | p | τ^2 |
|--|--------------------|----------|--------------|----------|
| Cosynch-Ovsynch-Selectsynch | 2,190 (1,07; 4,46) | 2,157 | 0,031 | 0,030 |
| Control-Presynch-Presynch+Ovsynch | 1,413 (1,00; 3,19) | 0,831 | 0,406 | 0,047 |
| Control-Cosynch-Selectsynch | 1,404 (1,00; 4,93) | 0,529 | 0,596 | 0,128 |
| Control-Cosynch-Ovsynch | 1,380 (1,00; 2,25) | 1,288 | 0,198 | 0,017 |
| Control-Ovsynch-Presynch+Ovsynch | 1,302 (1,07; 1,58) | 2,667 | 0,008 | 0,000 |
| Ovsynch-Presynch-Presynch+Ovsynch | 1,230(1,00; 2,94) | 0,466 | 0,642 | 0,064 |
| Double-Ovsynch-Ovsynch-Presynch+Ovsynch | 1,228 (1,02; 1,48) | 2,202 | 0,028 | 0,000 |
| Control-Presynch-Selectsynch | 1,188 (1,00; 2,58) | 0,437 | 0,662 | 0,083 |
| Control-Ovsynch-Selectsynch | 1,167 (1,00; 2,10) | 0,516 | 0,606 | 0,047 |
| Ovsynch-Presynch-Selectsynch | 1,082 (1,00; 2,01) | 0,250 | 0,802 | 0,096 |
| Presynch-Presynch+Heatsynch-Presynch+Ovsynch | 1,055 (1,00; 2,01) | 0,162 | 0,871 | 0,000 |
| Control-Ovsynch-Presynch | 1,054 (1,00; 1,77) | 0,200 | 0,842 | 0,052 |



Şekil 3.17. Konsepsiyon oranı için IF diyagramı.

3.4.2.5. Yayın Yanlılığının Değerlendirilmesi

Şekil 3.18'deki huni diyagramında, senkronizasyon yöntemlerinin konsepsiyon oranı sonuç değişkeni üzerindeki etkisini değerlendiren ağdaki, çalışmaya özgü etki büyüklüğü ile karşılaştırmaya özgü etki büyüklüğü farklarına karşı, bu etki büyüklüklerinin standart hatalarının saçılımı görülmektedir. Grafikte genel olarak simetrik ve rastgele bir saçılım gözlenmiştir, dolayısıyla yayın yanlılığına veya küçük çalışma etkisine dair herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.



Şekil 3.18. Konsepsiyon oranı için huni diyagramı.

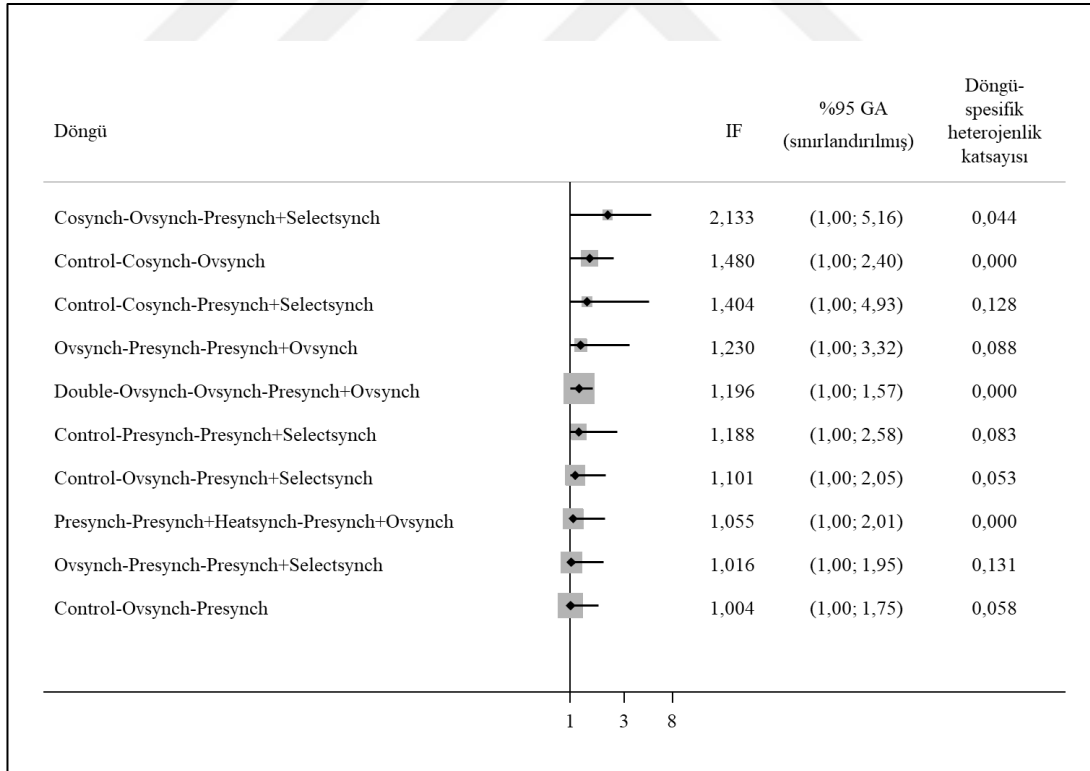
3.4.2.6. Duyarlılık Analizi

Döngü-spesifik yaklaşıma göre “Cosynch-Ovsynch-Selectsynch”, “Kontrol-Ovsynch-Presynch+Ovsynch” ve “Double-Ovsynch-Ovsynch-Presynch+Ovsynch” döngülerinde tutarlılık varsayımının sağlanmadığı belirlenmiştir (Çizelge 3.13, Şekil 3.17). Doğrudan ve dolaylı kestirimler arasında tutarsızlığa neden olan çalışmaları tespit etmek için Ovsynch, Cosynch, Presynch+Ovsynch ve Double-Ovsynch protokollerinin karşılaştırıldığı çalışmalar tek tek incelenmiş; tutarsızlığa neden olabileceği öngörülen çalışmalar (El-Tarabany, 2006; Borchardt ve ark, 2018b) dışlanarak yeniden ağ meta-analizi uygulanmıştır. Yapılan bu duyarlılık analizinin sonucunda hem global yaklaşıma göre ($\chi^2(18)=19,22$, $p=0,378$), hem de döngü-spesifik yaklaşıma göre tutarlılık varsayımının sağlandığı görülmüştür (Çizelge 3.14, Şekil 3.19). Ayrıca duyarlılık analizi ile elde edilen senkronizasyon yöntemleri arasındaki ikili kıyaslama sonuçları ve rölatif sıralama sonuçlarının, birincil analizde

elde edilen ikili kıyaslama sonuçları (Çizelge 3.11) ve rölatif sıralama sonuçları (Çizelge 3.12) ile yaklaşık olarak aynı olduğu görülmüştür.

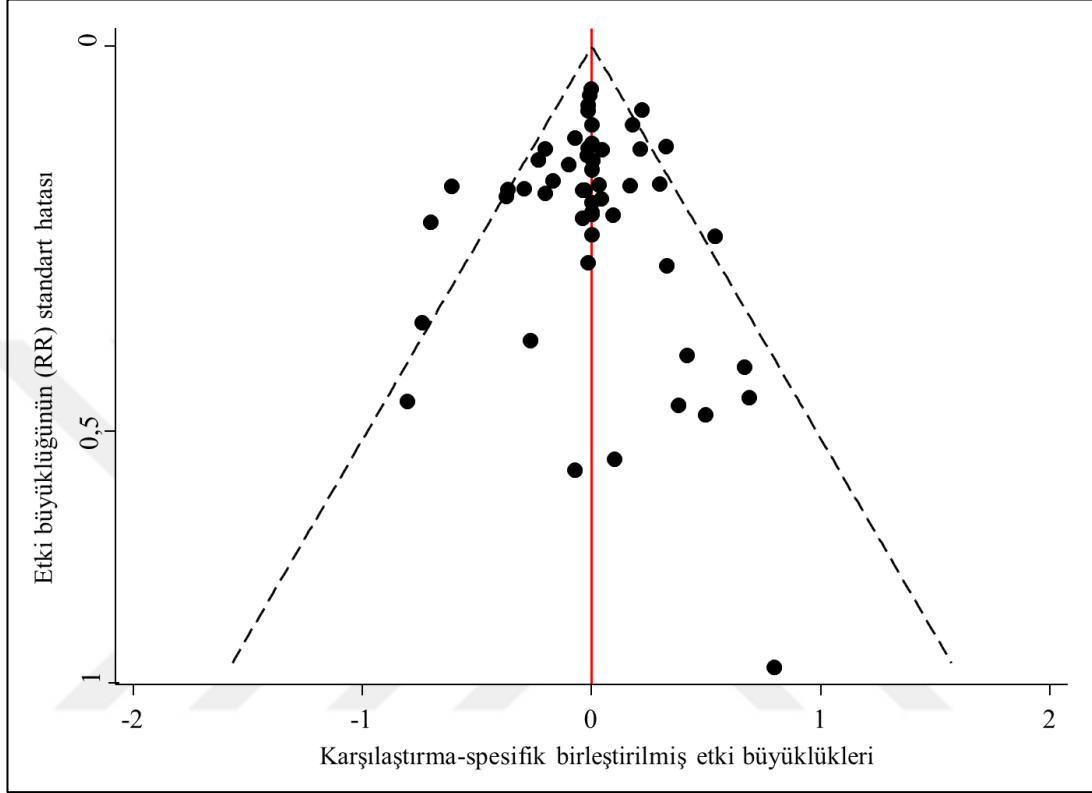
Çizelge 3.14. Konsepsiyon oranı için duyarlılık analizi döngü-spesifik yaklaşım tablosu.

| Döngü | IF (%95 GA) | Z değeri | p | τ^2 |
|--|--------------------|----------|-------|----------|
| Cosynch-Ovsynch-Presynch+Selectsynch | 2,133 (1,00; 5,16) | 1,681 | 0,093 | 0,044 |
| Control-Cosynch-Ovsynch | 1,480 (1,00; 2,40) | 1,589 | 0,112 | 0,000 |
| Control-Cosynch-Presynch+Selectsynch | 1,404 (1,00; 4,93) | 0,529 | 0,596 | 0,128 |
| Ovsynch-Presynch-Presynch+Ovsynch | 1,230 (1,00; 3,32) | 0,408 | 0,683 | 0,088 |
| Double-Ovsynch-Ovsynch-Presynch+Ovsynch | 1,196 (1,00; 1,57) | 1,305 | 0,192 | 0,000 |
| Control-Presynch-Presynch+Selectsynch | 1,188 (1,00; 2,58) | 0,437 | 0,662 | 0,083 |
| Control-Ovsynch-Presynch+Selectsynch | 1,101 (1,00; 2,05) | 0,304 | 0,761 | 0,053 |
| Presynch-Presynch+Heatsynch-Presynch+Ovsynch | 1,055 (1,00; 2,01) | 0,162 | 0,871 | 0,000 |
| Ovsynch-Presynch-Presynch+Selectsynch | 1,016 (1,00; 1,95) | 0,047 | 0,963 | 0,131 |
| Control-Ovsynch-Presynch | 1,004 (1,00; 1,75) | 0,014 | 0,989 | 0,058 |



Şekil 3.19. Konsepsiyon oranı için duyarlılık analizi IF diyagramı.

Duyarlılık analizinde, “karşılaştırma-spesifik” huni diyagramı birincil analizdekine benzer bir saçılım göstermiş olup yayın yanlılığı veya küçük çalışma etkisine dair bir bulguya rastlanmamıştır (Şekil 3.20).



Şekil 3.20. Konsepsiyon oranı için duyarlılık analizi huni diyagramı.

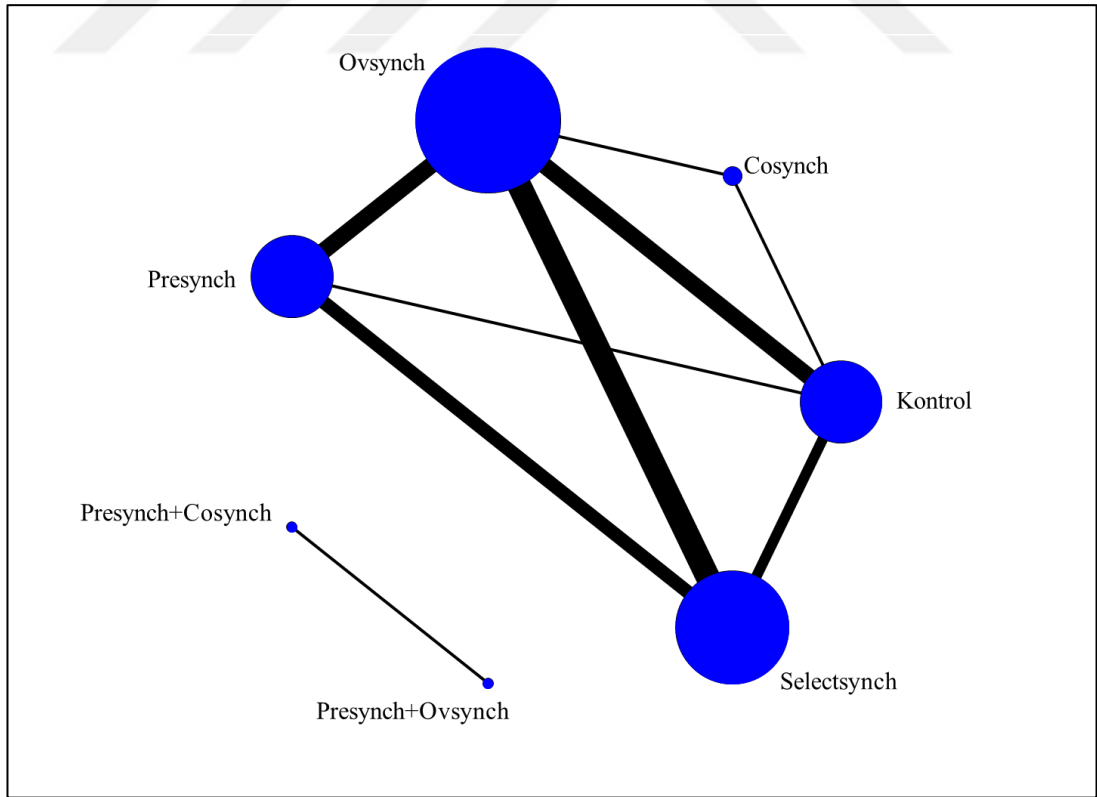
Sonuç olarak, duyarlılık analizi sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda konsepsiyon oranı üzerinde en etkili olduğu belirlenen senkronizasyon yöntemi Double-Ovsynch, en az etkili olduğu belirlenen senkronizasyon yöntemi ise Cosynch olmuştur.

3.4.3. Kümülatif Gebelik Oranı

3.4.3.1. Ağ Özellikleri

Kümülatif gebelik oranı sonuç değişkeni için uygulanan ağ meta-analizine 12 çalışma dâhil edilmiştir. Bu çalışmalardan üçü iki bağımsız veri seti içerdiğinden bu

veri setleri ağ meta-analizinde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Ağ meta-analizine dâhil edilen toplam örneklem büyüklüğü 5.491 baş inek olarak belirlenmiştir. Analizde; Cosynch, Ovsynch, Presynch, Selectsynch ve kontrol grupları karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda bağlantılı olmayan iki ayrı ağ elde edilmiş ve her iki ağ ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Şekil 3.21). İlk ağda Presynch+Cosynch ve Presynch+Ovsynch protokollerini karşılaştıran ve toplam örneklem büyüklüğü 951 baş inek olan yalnızca bir çalışma bulunmaktadır (Brusveen ve ark., 2008). Bu karşılaştırmaya göre, Presynch+Ovsynch protokolünün Presynch+Cosynch protokolüne göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha etkili olduğu görülmüştür. İkinci ağ, beş döngü içermektedir ve toplam örneklem büyüklüğü 4.540 baş inek olarak belirlenmiştir. Ağ meta-analizinde Cosynch, Ovsynch, Presynch, Selectsynch ve kontrol grupları karşılaştırılmıştır. Ağ diyagramı incelendiğinde, düğümlerin büyüklüğüne göre Ovsynch protokolünün en sık karşılaştırılan senkronizasyon protokolü, kenarların kalınlığına göre ise Ovsynch-Selectsynch karşılaştırmasının en sık rastlanan karşılaştırma olduğu belirlenmiştir.



Şekil 3.21. Kümülatif gebelik oranı sonuç değişkenine ait ağ diyagramı.

Şekil 3.22'deki katkı diyagramında senkronizasyon yöntemlerinin ikili karşılaştırmalarının ağa yaptıkları katkı oranları sırasıyla Ovsynch - Selectsynch (%21,5), Presynch - Selectsynch (%18,8), Cosynch - Ovsynch (%15,3), Kontrol – Cosynch (%12,5), Kontrol – Presynch (%10,1), Ovsynch – Presynch (%9,4), Kontrol – Ovsynch (%7,5), Kontrol – Selectsynch (%4,8) şeklinde olmuştur. Ayrıca ağdaki en sık gözlenen ikili karşılaştırmanın Ovsynch – Selectsynch karşılaştırması (7 karşılaştırma) olduğu katkı diyagramı ile de görülebilmektedir.

| | | Ağdaki doğrudan karşılaştırmalar | | | | | | | |
|------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| | | AvsB | AvsC | AvsD | AvsE | BvsC | CvsD | CvsE | DvsE |
| Ağ meta-analizi kestirimleri | Karma kestirimler | | | | | | | | |
| | AvsB | 32,0 | 8,5 | 10,2 | 5,0 | 23,8 | 5,0 | 10,2 | 5,2 |
| | AvsC | 10,2 | 15,3 | 18,4 | 9,0 | 10,2 | 9,0 | 18,4 | 9,4 |
| | AvsD | 8,8 | 13,2 | 18,7 | 8,4 | 8,8 | 10,4 | 11,6 | 20,0 |
| | AvsE | 9,1 | 13,6 | 17,8 | 9,0 | 9,1 | 0,9 | 21,9 | 18,6 |
| | BvsC | 22,3 | 8,0 | 9,6 | 4,7 | 36,3 | 4,7 | 9,6 | 4,9 |
| | CvsD | 0,8 | 1,2 | 2,0 | 0,1 | 0,8 | 23,4 | 35,8 | 35,8 |
| | CvsE | 0,7 | 1,1 | 1,0 | 0,9 | 0,7 | 15,3 | 64,2 | 16,2 |
| | DvsE | 0,4 | 0,6 | 1,7 | 0,7 | 0,4 | 15,8 | 16,7 | 63,7 |
| | | Dolaylı kestirimler | | | | | | | |
| | BvsD | 15,1 | 4,4 | 7,5 | 3,1 | 23,1 | 11,5 | 16,0 | 19,2 |
| | BvsE | 16,2 | 5,1 | 7,3 | 3,8 | 25,4 | 4,5 | 26,0 | 11,8 |
| | Tüm ağ | 12,5 | 7,5 | 10,1 | 4,8 | 15,3 | 9,4 | 21,5 | 18,8 |
| | Dahil edilen çalışma sayısı | 1 | 5 | 1 | 3 | 1 | 5 | 7 | 4 |

Şekil 3.22. Kümülatif gebelik oranı sonuç değişkenine ait katkı diyagramı.
A: Kontrol, B: Cosynch, C: Ovsynch, D: Presynch, E: Selectsynch

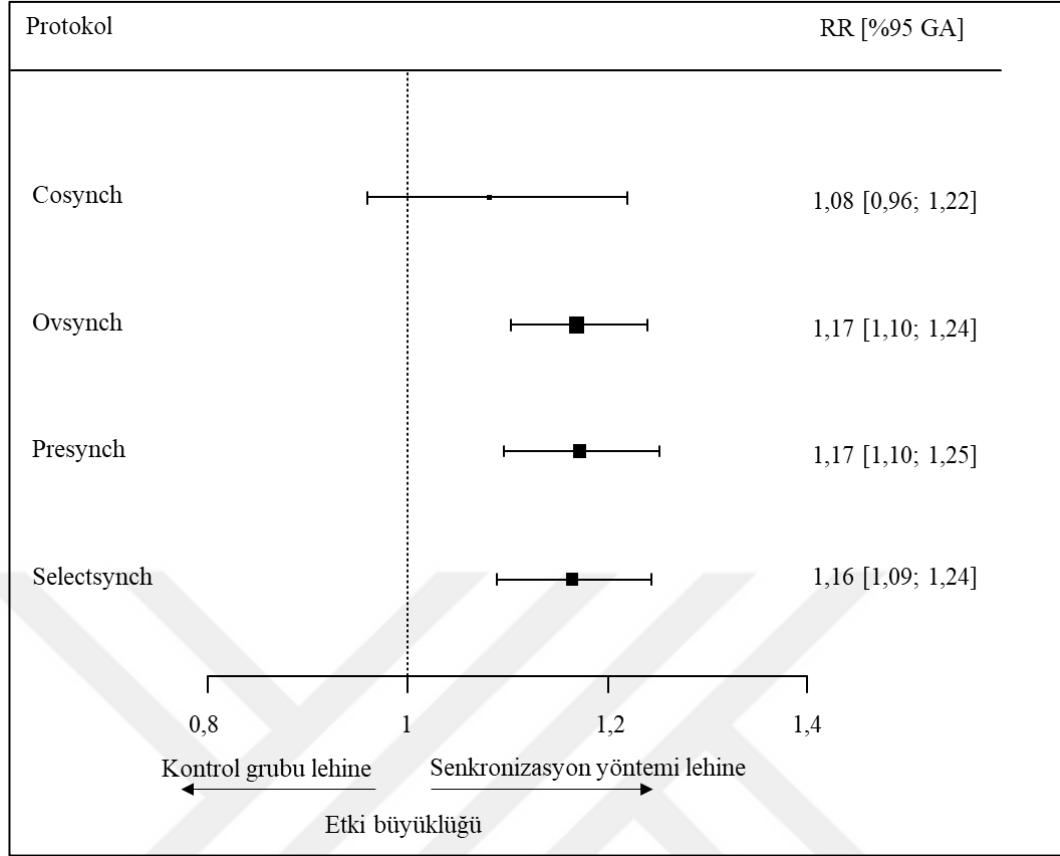
3.4.3.2. Ağ Meta-Analizi Modeli

Ağ meta-analizi modeline göre kümülatif gebelik oranı açısından Ovsynch, Presynch ve Selctsynch protokollerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha etkili olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.15). Kontrol grubu ile Ovsynch, Presynch ve Selectsynch protokolleri arasındaki istatistiksel fark lig tablosunda da görülmektedir

[sırasıyla RR=1,17; 95% GA (1,10; 1,24), RR=1,17; 95% GA (1,10; 1,25), RR=1,16; 95% GA (1,09; 1,24)]. Diğer ikili karşılaştırmalar incelendiğinde senkronizasyon protokolleri arasında herhangi bir istatistiksel farklılığa rastlanmamıştır (Çizelge 3.16). Çizelge 3.16'da bir senkronizasyon protokolünün diğerine göre etkinliği, 1'in kestirilen etki büyüklükleri ve güven aralıklarına bölümü ile ters yönlü olarak değerlendirilebilmektedir. Şekil 3.23'te her bir senkronizasyon yöntemi ile kontrol grubu kıyaslamasını görsel olarak yansıtan ağ-orman diyagramı görülmektedir. Ayrıca sınırlandırılmış en çok olabilirlik yöntemine göre heterojenlik kestirimi (τ^2) 0,012 olarak hesaplanmıştır. Buna göre homojenlik varsayımının sağlandığı söylenebilmektedir.

Çizelge 3.15. Kümülatif gebelik oranı için ağ meta-analizi modeli.

| Senkronizasyon yöntemi | RR (%95 GA) | SH | Z değeri | p |
|------------------------|-------------------|------|----------|--------|
| Cosynch | 1,08 (0,96; 1,22) | 0,07 | 1,30 | 0,193 |
| Ovsynch | 1,17 (1,10; 1,24) | 0,04 | 5,23 | <0,001 |
| Presynch | 1,17 (1,10; 1,25) | 0,04 | 4,71 | <0,001 |
| Selectsynch | 1,17 (1,09; 1,25) | 0,04 | 4,49 | <0,001 |



Şekil 3.23. Kümülatif gebelik oranı için ağ orman grafiği.

Çizelge 3.16. Kümülatif gebelik oranı için lig tablosu.

| | | | | |
|--------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| Kontrol | | | | |
| 0,86 (0,80; 0,92) | Selectsynch | | | |
| 0,85 (0,80; 0,91) | 0,99 (0,96; 1,03) | Presynch | | |
| 0,86 (0,81; 0,91) | 1,00 (0,96; 1,03) | 1,00 (0,97; 1,04) | Ovsynch | |
| 0,92 (0,82; 1,04) | 1,08 (0,95; 1,22) | 1,08 (0,96; 1,23) | 1,08 (0,96; 1,22) | Cosynch |

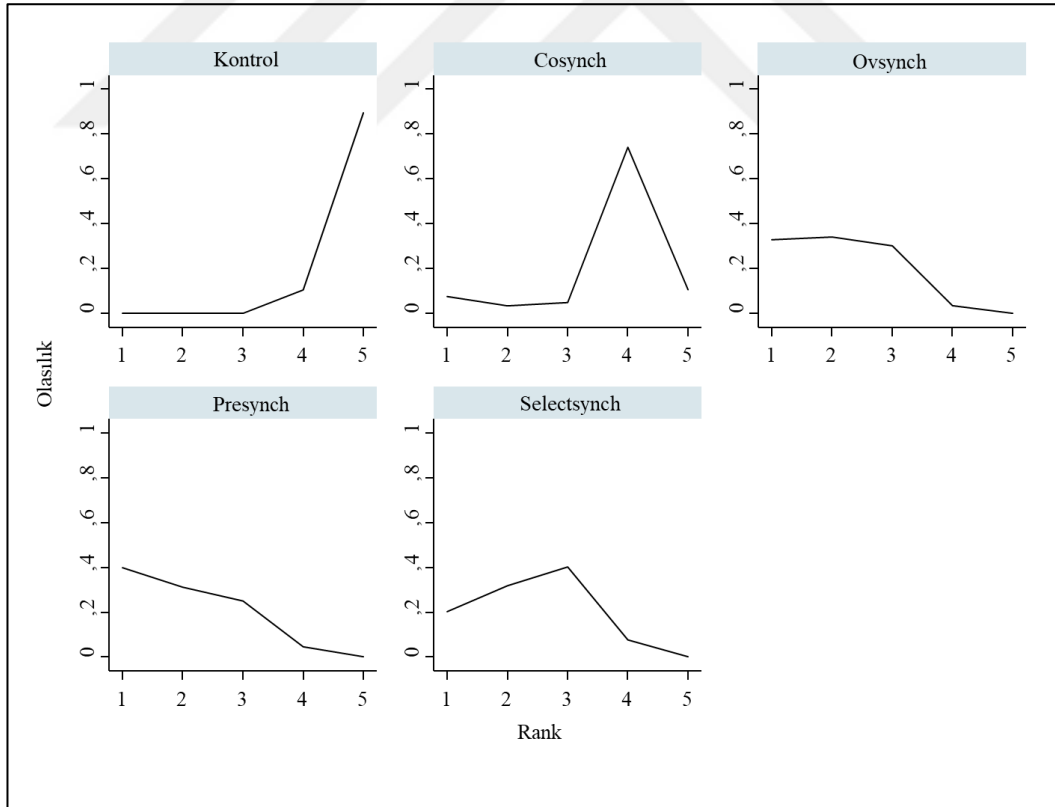
3.4.3.3. Rölatif Sıralama

SUCRA değerlerine göre, senkronizasyon yöntemlerinin kümülatif gebelik oranı üzerindeki etkinliği açısından oluşturulan sıralama; Presynch, Ovsynch, Selectsynch, Cosynch ve kontrol grubu şeklinde olmuştur (Çizelge 3.17).

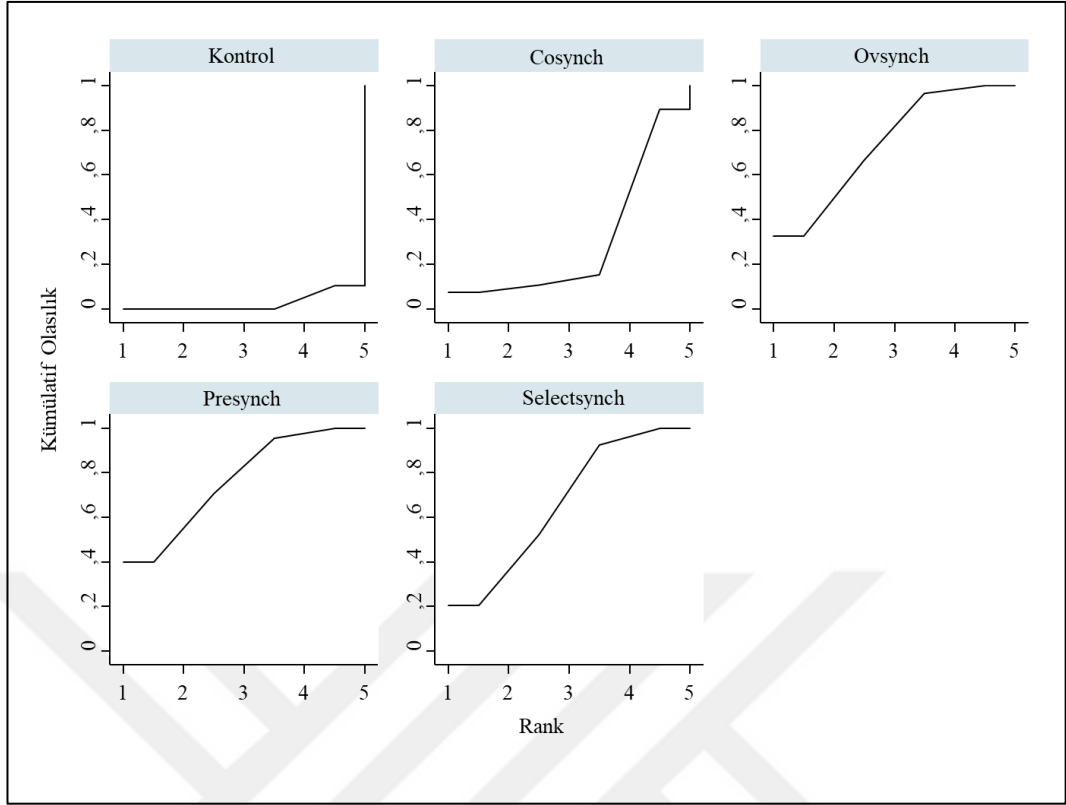
Çizelge 3.17. Kümülatif gebelik oranı için SUCRA tablosu.

| Sıralama | Senkronizasyon Yöntemi | SUCRA | Ortalama Rank |
|----------|------------------------|-------|---------------|
| 1 | Presynch | 76,5 | 1,9 |
| 2 | Ovsynch | 74,0 | 2,0 |
| 3 | Selectsynch | 66,2 | 2,4 |
| 4 | Cosynch | 30,7 | 3,8 |
| 5 | Kontrol | 2,6 | 4,9 |

Rankogram grafiklerine göre, senkronizasyon yöntemlerinin kümülatif gebelik oranı üzerindeki etkileri ele alınarak, her bir rank değerinde bulunma olasılıkları Şekil 3.24'te, kümülatif olasılıkları ise Şekil 3.25'te görülmektedir. Buna göre, birinci sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Presynch, ikinci sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Ovsynch, üçüncü sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Selectsynch, dördüncü sırada bulunma olasılığı en yüksek protokol Cosynch ve son sırada bulunma olasılığı en yüksek yöntem kontrol grubu olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.24. Kümülatif gebelik oranı için rankogram grafiği.



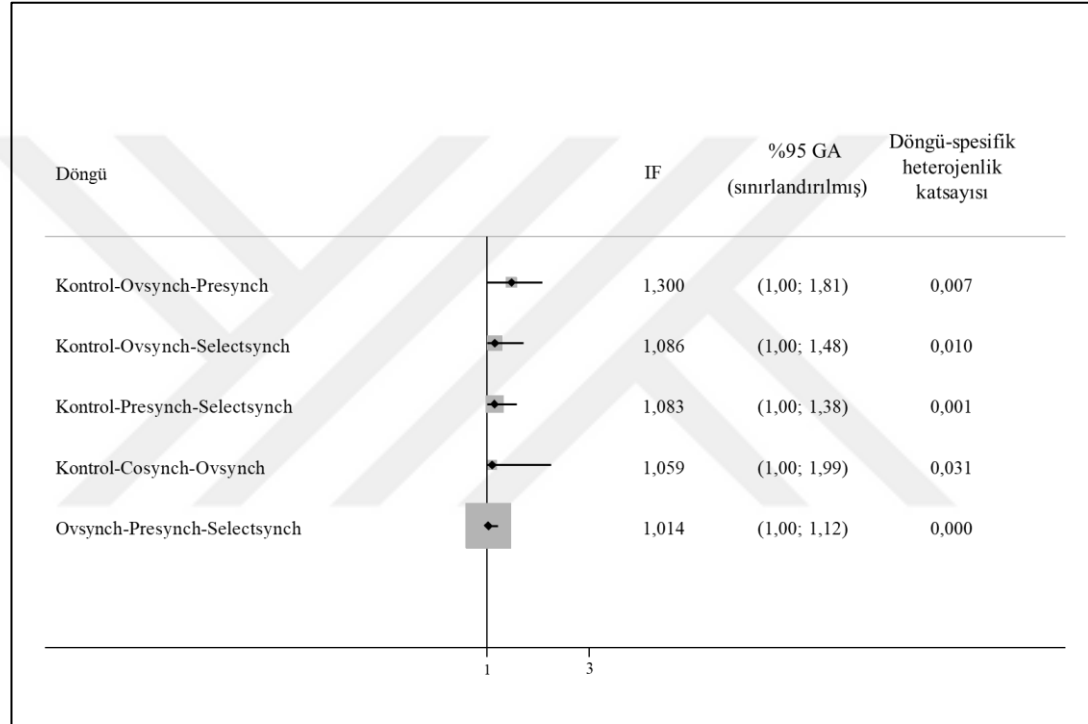
Şekil 3.25. Kümülatif gebelik oranı için kümülatif rankogram grafiği.

3.4.3.4. Tutarlılık Varsayımının Değerlendirilmesi

Tutarlılık varsayımının sağlanıp sağlanmadığı öncelikli olarak global yaklaşıma göre değerlendirilmiştir. Buna göre tüm ağ genel olarak değerlendirildiğinde tutarlılık varsayımının global teste göre istatistiksel olarak sağlandığı belirlenmiştir ($\chi^2(9)=5,36$, $p=0,802$). Tutarlılık varsayımı daha sonra döngü-spesifik yaklaşıma göre incelendiğinde toplam beş döngüde de, doğrudan ve dolaylı kestirimler arasında istatistiksel olarak fark bulunmadığı, diğer bir deyişle tüm döngülerde tutarlılık varsayımının sağlandığı görülmüştür (Çizelge 3.18, Şekil 3.26).

Çizelge 3.18. Kümülatif gebelik oranı için döngü-spesifik yaklaşım tablosu.

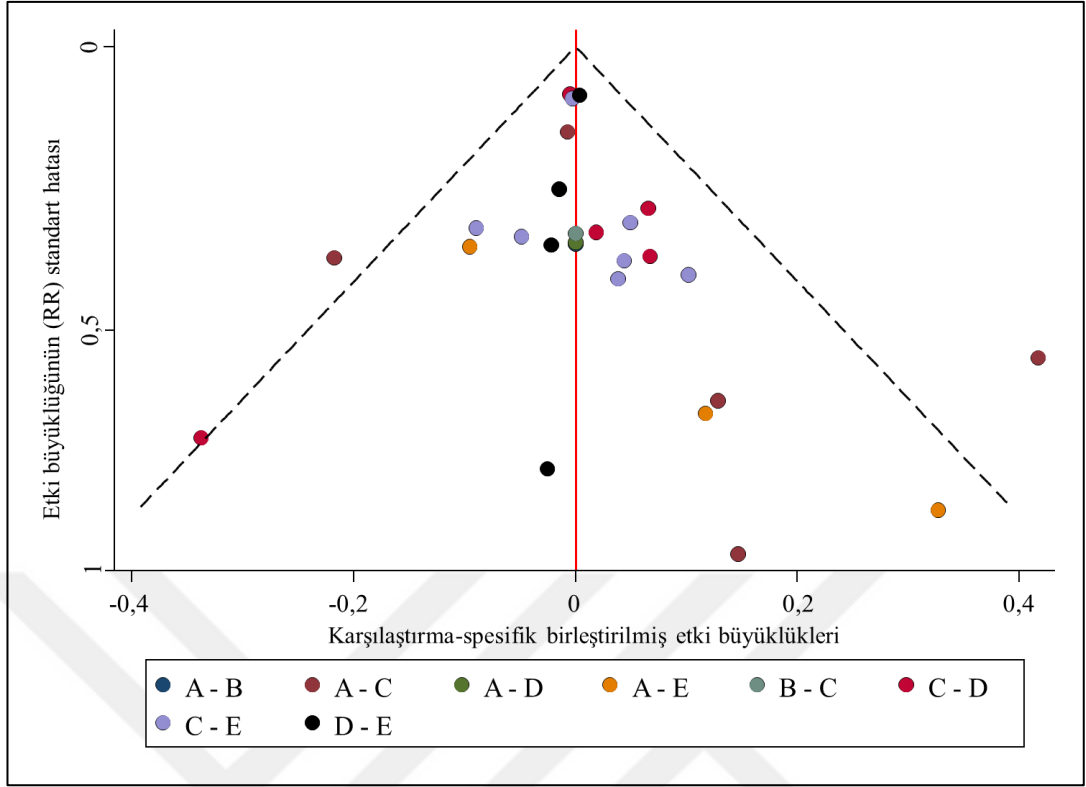
| Döngü | IF (%95 GA) | Z değeri | p | τ^2 |
|------------------------------|--------------------|----------|-------|----------|
| Kontrol-Ovsynch-Presynch | 1,300 (1,00; 1,81) | 0,81 | 0,421 | 0,007 |
| Kontrol-Ovsynch-Selectsynch | 1,086 (1,00; 1,48) | 0,53 | 0,600 | 0,010 |
| Kontrol-Presynch-Selectsynch | 1,083 (1,00; 1,38) | 0,64 | 0,522 | 0,001 |
| Kontrol-Cosynch-Ovsynch | 1,059 (1,00; 1,99) | 0,18 | 0,860 | 0,031 |
| Ovsynch-Presynch-Selectsynch | 1,014 (1,00; 1,12) | 0,26 | 0,792 | 0,000 |



Şekil 3.26. Kümülatif gebelik oranı için IF diyagramı.

3.4.3.5. Yayın Yanlılığının Değerlendirilmesi

Şekil 3.27’deki “karşılaştırma-spesifik” huni diyagramında, senkronizasyon yöntemlerinin kümülatif gebelik oranı sonuç değişkeni üzerindeki etkisini değerlendiren ağdaki, çalışmaya özgü etki büyüklüğü ile karşılaştırmaya özgü etki büyüklüğü farklarına karşı, bu etki büyüklüklerinin standart hatalarının saçılımı görülmektedir. Grafikte genel olarak simetrik bir saçılım gözlemlendiği için yayın yanlılığına rastlanmadığı yorumu yapabilmek mümkündür.



Şekil 3.27. Kümülatif gebelik oranı için huni diyagramı.
A: Kontrol, B: Cosynch, C: Ovsynch, D: Presynch, E: Selectsynch

Sonuç olarak, SUCRA değerleri ve rankogram grafikleri göz önünde bulundurulduğunda kümülatif gebelik oranı üzerinde en etkili olduğu belirlenen senkronizasyon yöntemi Presynch, en az etkili olduğu belirlenen yöntem ise kontrol grubu olmuştur.

Çalışmada son olarak, senkronizasyon yöntemlerini karşılaştıran ağ meta-analizi sonuçlarının düve ve ineklerde farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla bir duyarlılık analizi uygulanmıştır. Her üç sonuç değişken için düveler ile yürütülen çalışma veya çalışma alt-grupları analiz dışı bırakılıp ağ meta-analizi yalnızca inekler ile yeniden uygulandığında, analiz sonuçlarında önemli değişiklikler olmadığı görülmüştür. Bunun dışında araştırmaya dâhil edilen çalışmaların İngilizce ve Türkçe dillerinde yayımlanmış olmasının ağ meta-analizi sonuçları üzerine etkisini incelemek için diğer bir duyarlılık analizi yapılmıştır. Duyarlılık analizinde Türkçe dilinde yayımlanmış olan çalışmalar ağ meta-analizi dışında bırakılarak analiz sonuçları yeniden değerlendirilmiş ve önemli değişikliklere rastlanmamıştır.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada sütçü ineklerde senkronizasyon yöntemlerinin bazı fertilité parametreleri üzerindeki etkinliği ağ meta-analizi ile değerlendirilmiştir. Yapılan ağ meta-analizi ile ikiden çok senkronizasyon yöntemi bir arada değerlendirilmiş, ayrıca her bir fertilité parametresi açısından yöntemler arasında bir sıralama oluşturulmuştur. Literatürde senkronizasyon yöntemlerini fertilité parametreleri açısından kıyaslayan klasik meta-analizi çalışmaları mevcuttur (Bisinotto ve ark., 2015; Borchardt ve ark., 2017; Borchardt ve ark., 2018a; Rabiee ve ark., 2005; Rabiee ve ark., 2006; Yan ve ark., 2016). Ancak bu çalışmalarda senkronizasyon protokollerinin ikili kıyaslamaları uygulanmıştır. Bundan dolayı, protokolleri birlikte ele alarak, birbirlerine göre üstünlüklerini değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Sütçü ineklerde östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu, çiftliklerde üremenin denetlenmesini sağlamaktadır. Üremenin çiftlik koşullarına göre kontrollü bir şekilde planlanması, süt veriminin tüm sezona yayılarak optimum miktarda elde edilmesini sağlamaktadır. Üreticilerin senkronizasyon ve tohumlama ile çiftliklerin reproduktif yönetimini yapmak için hali hazırda kullanmakta olduğu pek çok reproduktif teknoloji bulunmaktadır. Odaklanması gereken nokta, bu teknolojilerden hangilerinin saha koşullarında pratik, ekonomik ve aynı zamanda verim açısından efektif olduğudur. Senkronizasyon uygulamalarında, östrusun belirlenip tohumlama oranının artırılmasının yanı sıra fertilitenin de optimize edilmesi hedeflenmektedir (Bisinotto ve ark., 2014).

Çalışma kapsamında senkronizasyon protokollerinin üreme verimliliği performansının karşılaştırması, üç farklı fertilité parametresi yönünden değerlendirilmiştir. Bu parametreler, gebelik oranı, konsepsiyon oranı ve kümülatif gebelik oranıdır.

4.1. Gebelik Oranı

Gebelik oranı sonuç değişkenini değerlendiren ağ meta-analizine 49 çalışma dâhil edilmiş; kontrol grubu, Cosynch, Heatsynch, Ovsynch, Presynch, Presynch+Heatsynch, Presynch+Ovsynch, Presynch>Selectsynch ve Selectsynch protokolleri karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre, Presynch+Heatsynch ve Presynch+Ovsynch protokollerinin Presynch>Selectsynch protokolüne göre; ayrıca Presynch+Ovsynch protokolünün Ovsynch protokolüne göre gebelik oranı açısından daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Senkronizasyon protokolleri arasında yapılan görelî sıralamada, SUCRA değerlerine ve rankogram grafiklerine göre gebelik oranı açısından en etkin protokolün Presynch+Ovsynch, en az etkin protokolün ise Presynch>Selectsynch olduğu belirlenmiştir. Ağda, tutarlılık varsayımının sağlanmamasına neden olan döngüler belirlendiğinden, tutarsızlığa yol açtığı öngörülen çalışmalar analiz dışı bırakılarak duyarlılık analizi yapılmıştır. Duyarlılık analizi sonucunda ikili kıyaslama ve görelî sıralama sonuçlarında önemli bir değişiklik görülmemiştir. Ayrıca “karşılaştırma-spesifik” huni diyagramına göre, yayın yanlılığı riski olmadığı gözlenmiştir.

Rabiee ve ark. (2005), Bayesçi yaklaşımla uyguladıkları klasik meta-analizi ile Ovsynch protokolü ile diğer senkronizasyon protokollerini karşılaştırmıştır. Gebelik oranı açısından, Ovsynch protokolü ile doğal tohumlama yöntemi [RR= 1,04; %95 GA (0,36; 3,23)], tek, çift veya üç doz PGF_{2α} uygulaması yapılan Presynch protokolü [RR= 1,11; %95 GA (0,61; 2,13)], Selectsynch protokolü [RR= 1,08; %95 GA (0,38; 3,09)] ve modifiye Ovsynch (Presynch+Ovsynch veya Cosynch) programları [RR=0,89; %95 GA (0,71; 1,12)] karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda Ovsynch protokolü ile karşılaştırılan diğer yöntemler gebelik oranı yönünden benzer bulunmuştur. Bu çalışmada da Ovsynch protokolü ile yalnızca Presynch+Ovsynch protokolü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş; diğer tüm protokoller ve kontrol grubu ile gebelik oranı açısından benzer olduğu görülmüştür.

4.2. Konsepsiyon Oranı

Konsepsiyon oranı sonuç değişkenini değerlendiren ağ meta-analizine 33 çalışma dâhil edilmiş; kontrol grubu, Cosynch, Double-Ovsynch, Heatsynch, Ovsynch, Presynch, Presynch+Cosynch, Presynch+Heatsynch, Presynch+Ovsynch, Presynch>Selectsynch ve Selectsynch protokolleri karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre, kontrol grubu, Presynch, Presynch+Ovsynch ve Double-Ovsynch protokollerinin Ovsynch protokolüne göre konsepsiyon oranı açısından daha etkin oldukları belirlenmiştir. Bunun dışında Presynch+Ovsynch ve Double-Ovsynch protokollerinin Cosynch protokolüne göre de daha etkin olduğu tespit edilmiştir. SUCRA değerlerine ve rankogram grafiklerine göre, konsepsiyon oranı açısından en etkin protokolün Double-Ovsynch, en az etkin protokolün ise Cosynch olduğu görülmüştür. Tutarsızlık varsayımının ortaya çıkması nedeniyle, duyarlılık analizinde bazı çalışmalar analiz dışı bırakılmıştır. Duyarlılık analizi sonucunda tutarlılık varsayımının sağlandığı görülmüş olup, ikili kıyaslama ve görelî sıralama sonuçlarında önemli bir değişikliğe rastlanmamıştır.

Rabiee ve ark. (2005), çalışmalarında uyguladıkları klasik meta-analizinde, konsepsiyon oranı açısından Ovsynch protokolü ile Presynch protokolü [RR=0,89; %95 GA (0,31; 2,64)] ve Selectsynch protokollerini [RR=0,94; %95 GA (0,52; 1,59)] karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada Presynch protokolü ile Ovsynch protokolü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, ancak Rabiee ve ark. (2005)'nin çalışmasında Ovsynch ile Presynch ve Selectsynch protokolleri arasında önemli bir farklılığa rastlanmamıştır.

Borchardt ve ark. (2017), klasik meta-analizi yöntemiyle Presynch+Ovsynch ve Double-Ovsynch protokollerini konsepsiyon oranı açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında, Presynch+Ovsynch için belirlenen ortak konsepsiyon oranı %41,7; %95 GA (39,1; 44,3) ve Double-Ovsynch için belirlenen ortak konsepsiyon oranı %46,2; %95 GA (41,9; 50,05) şeklindedir. Sonuç olarak Double-Ovsynch protokolü ile elde edilen konsepsiyon oranı Presynch+Ovsynch protokolüne göre %4,5 daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada iki protokolün karşılaştırması primipar ve

multipar sütçü inekler için ayrı ayrı da uygulanmıştır. Primipar ineklerde Double-Ovsynch protokolü ile elde edilen konsepsiyon oranı Presynch+Ovsynch protokolüne göre %8, multipar ineklerde ise %2,2 daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ise konsepsiyon oranı açısından Presynch+Ovsynch ve Double Ovsynch protokolleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır.

Borchart ve ark. (2018a), diğer bir çalışmalarında, klasik meta-analizi ile Ovsynch protokolü ile Ovsynch protokolünde uygulanan ilk PGF_{2α} uygulamasından 24 saat sonra ikinci doz PGF_{2α} uygulanan modifiye Ovsynch protokolünü konsepsiyon oranı açısından karşılaştırmışlardır. Bu karşılaştırmaya göre, Ovsynch protokolünde uygulanan ikinci doz PGF_{2α}'nın, Ovsynch protokolüne göre konsepsiyon oranını 1,14 kat artırdığı belirlenmiştir [RR=1,14; %95 GA (1,06; 1,22)].

4.3. Kümülatif Gebelik Oranı

Kümülatif gebelik oranı sonuç değişkenini değerlendiren ağ meta-analizine 12 çalışma dâhil edilmiş; kontrol grubu, Cosynch, Ovsynch, Presynch, Presynch+Cosynch, Presynch+Ovsynch ve Selectsynch protokolleri karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda bağlantısız iki ağ elde edilmiştir. İlk ağda Presynch+Ovsynch protokolünün Presynch+Cosynch protokolüne göre kümülatif gebelik oranı açısından daha etkin olduğu belirlenmiştir. İkinci ağda ise Ovsynch, Presynch ve Selectsynch protokollerinin kontrol grubuna göre daha etkin olduğu tespit edilmiştir. SUCRA değerlerine ve rankogram grafiklerine göre, kümülatif gebelik oranı açısından ikinci ağda en etkin protokolün Presynch, en az etkin protokolün ise kontrol grubu olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Tutarsızlığa ve yayın yanlılığına neden olan herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Çalışmalarında kümülatif gebelik oranı açısından Ovsynch protokolü ile Presynch protokollerini klasik meta-analizi ile karşılaştıran Rabiee ve ark. (2005), bu çalışmanın kümülatif gebelik oranı sonuçlarına benzer olarak iki yöntem arasında önemli bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (RR=1,01 (%95 GA: 0,78; 1,41)).

Araştırma kapsamında elde edilen tüm bulgular değerlendirildiğinde gebelik oranı ve konsepsiyon oranı sonuç değişkenleri için Presynch+Ovsynch ve Double-Ovsynch protokolleri ile diğer protokollere göre daha yüksek fertilitite oranlarına ulaşıldığı göze çarpmaktadır. Fertilitenin artırılmasında, ovulasyona yönlendirilen folikülün antral gelişim döneminde yönetiminin, progesteron hormon düzeyinin kontrolünün ve aksesör korpus luteumların veya ek progesteron desteklerinin oluşturulmasının önemli rolü vardır. Protokollerde ilk GnRH uygulamasının, siklusun altıncı veya yedinci gününe denk gelecek şekilde başlatılması veya ovulasyon sonrası ilk gelişen folikülün GnRH enjeksiyonu ile atretik pozisyona döndürülerek ve ikincil bir progesteron kaynağı oluşturarak aksesör korpus luteum fonksiyonu görmesi mevcut korpus luteumu destekler. Güçlü progesteron kaynağı etkisinde ovulasyona yönlendirilen yeni foliküler dalga gelişiminin başlatılması zamanlı tohumlama esnasında kaliteli oositin ovule olmasını güvence altına almaktadır. Bu mekanizmayı destekleyen Ovsynch, Presynch+Ovsynch ve Double-Ovsynch protokolleri öne çıkmaktadır. Ovsynch öncesi $PGF_{2\alpha}$ uygulanarak luteolizisin güvence altına alınması sırasında serum progesteron düzeyi ne kadar yüksek ise kaliteli oositin ovulasyonunun dolayısıyla gebelik şansının aynı oranda arttığı bilinmektedir. Ovsynch protokolünde $PGF_{2\alpha}$ uygulama zamanında serum progesteron düzeyinin 2ng/ml altında olması ovulasyon LH (Luteinleştirici hormon)'nın artmasına ve protokolda ovulasyonu kontrol etmek amacı ile $PGF_{2\alpha}$ alfa uygulamasından 56 saat sonra uygulanacak GnRH'dan daha önce spontan (kendiliğinden) ovulasyon tetiklenmesine neden olmaktadır. Dolayısıyla zamanlı tohumlama esnasında ovaryum üzerinde ovulasyona yönelmiş graff folikülü beklenirken gelişmekte olan korpus luteum ile karşılaşılır ve gebe kalma şansı azalır. Ovsynch öncesi Presynch veya Double-Ovsynch uygulamaları ile yeni bir foliküler dalganın başlatılması veya antral folikülün kontrol altına alınması, mevcut korpus luteumun ek korpus luteum kaynağı ile desteklenmesi ve Ovsynch protokolüne geçildiğinde ikinci GnRH uygulamasından önce aktif bir korpus luteumun bulunmasının güvence altına alınması gebelik oranını artırmaktadır (Martins ve ark., 2017).

Kümülatif gebelik oranı sonuç değişkeni için ise, Cosynch protokolü hariç tüm protokollerin kontrol grubuna göre daha etkin olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Kümülatif

gebelik oranı değerlendirmesinde, gebelik oranı ve konsepsiyon oranında olduğu gibi ilk tohumlama ile değil, deney süreci boyunca uygulanan tüm tohumlamaların toplam gebelik sonuçları ile ilgilenilmektedir. Bu durumda iki veya daha fazla kez tohumlanan ineklerin uygulanan senkronizasyon programından bağımsız olarak gebelik oranlarında artış görülmesi zaten beklenmektedir.

Bu çalışmadaki başlıca kısıt, çalışmada sadece prostaglandin tabanlı, enjeksiyon yoluyla uygulanan ve kullanımı en yaygın olan senkronizasyon protokollerinin değerlendirilmiş olmasıdır. Çalışmaya, progesteron tabanlı protokoller, kulak implantı veya vaginal sünger şeklinde uygulanan yöntemler ve kullanımı son yıllarda yaygınlaşmaya başlayan PG-3-G ve G-6-G gibi güncel protokoller dâhil edilmemiştir. Çalışma sonuçlarının, bu yöntemlerin de değerlendirmeye dâhil edilmesi durumunda, protokollerin rölatif karşılaştırmalarından elde edilen etki büyüklüklerinin ve rölatif sıralamaların değişebileceği göz önünde bulundurularak yorumlanması gerekmektedir.

Karşılaşılan bir diğer kısıt, her ne kadar çalışmaya randomize çalışmalar dâhil edilmiş de olsa, genellikle yanlılık riskine neden olabilecek faktörler ile ilgili yeterli bilgi verilmemiş olmasıdır. Bu sebeple yanlılık riski değerlendirmesi çoğunlukla “belirsiz” olarak sonuçlanmıştır. Randomizasyonun sürecinin nasıl belirlendiği ile ilgili çoğunlukla herhangi bir bilgi verilmezken, randomizasyon bilgisinin gizliliğinden dâhil edilen hiçbir çalışmada bahsedilmemiştir. Ayrıca çalışmaların hiçbirinde, araştırmanın başında bir protokol yayımlanmadığından veya bununla ilgili herhangi bir bilgi verilmediğinden, sonuç değişkenin seçimli raporlanıp raporlanmadığı da değerlendirilememiştir. Sonuç olarak, çalışmanın sonuçları değerlendirilirken, dâhil edilen çalışmaların çoğunlukla düşük yanlılık riski altında olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmada ayrıca, sonuç değişkenler olarak değerlendirilen gebelik oranı, konsepsiyon oranı, suni tohumlama başına gebelik oranı ve kümülatif gebelik oranı gibi fertilité parametreleri arasındaki kavramsal ayrımın yeterince net yapılmamış olması sorunuyla karşılaşmıştır. Bu nedenle, dâhil edilen her bir çalışmada bildirilen

örneklem birimleri titizlikle incelenerek hangi parametre için değerlendirilmesi gerektiğine karar verilmiştir.

Son olarak, ağ meta-analizine dâhil edilen çalışmalarda karşılaştırma sonuçlarını etkileyebilecek etki-karıştırıcı faktörlerin raporlanması yönünde eksiklik olduğu görülmüştür. Bu durum geçişlilik varsayımının gözlemsel olarak değerlendirilmesini zorlaştırmıştır. Ancak tutarlılık varsayımı değerlendirmeleri ile geçişlilik varsayımı da istatistiksel olarak değerlendirilebilmiştir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çiftlik hayvanlarında östrus ve ovulasyonun senkronizasyonu çok sayıda hayvanın aynı anda tohumlanmasına olanak sağlamaktadır. Bir sütçü ineğin optimum süt verimine ulaşması ve yaklaşık her 12 ayda bir buzağılaması için postpartum 85. günde gebe kalması gerektiği bilinmektedir. Dolayısıyla sütçü ineklerde aynı anda yapılan toplu tohumlamalar sürü verimliliğini optimum hale getirme açısından büyük önem arz etmektedir. Senkronizasyon uygulamaları sayesinde pazardaki arz durumuna göre sürüdeki laktasyon planlanarak süt verimi işletmenin karlılığını artıracak şekilde kontrol edilmektedir. Hayvanların aynı anda gebe kalması sağlanarak, iş gücü tasarrufu elde edilmekte, dolayısıyla doğum masrafları azaltılmaktadır. Ayrıca östrusun gözlem yoluyla belirlenmesiyle oluşan iş gücü ve zaman kaybının da önüne geçilmektedir. Bunun dışından embriyo transferi döneminde embriyo donörlerinin ve taşıyıcıların bakımı yönünden iş gücü kolaylığı sağlanmaktadır.

Bahsedilen avantajları sayesinde bir işletmenin verimliliğini ve karlılığını doğrudan etkileyen senkronizasyon uygulamalarının fertilitate parametreleri üzerindeki etkinliği büyük önem taşımaktadır. Senkronizasyon yöntemlerinin uygulandığı sürülerdeki hayvanların, gebelik açısından en az doğal yollarla östrus ve ovulasyon gözlenen hayvanlar kadar verimli olması beklenmektedir. Bu sebeple senkronizasyon uygulamalarının sonucunda elde edilen gebelik oranları ile hormonal bir protokol uygulanmayan hayvanların gebelik oranlarının karşılaştırıldığı çok sayıda bilimsel araştırma yapılmıştır. Ayrıca zaman içinde geliştirilen farklı protokollerin fertilitate üzerindeki etkileri de yine çok sayıda araştırma ile kıyaslanmıştır.

Yapılan bu çalışmada, senkronizasyon protokollerinin sütçü ineklerin fertilitate performanslarının birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırdığı araştırmaların sonuçları birleştirilerek, ağ meta-analizi ile ortak bir sonuç elde edilmek istenmiştir. Ağ meta-analizi aracılığı ile dâhil edilen çalışmalarda karşılaştırılmış protokoller için doğrudan etkiler, karşılaştırılmayan protokoller için ise dolaylı etkiler hesaplanmıştır. Bu sayede, çalışmalarda doğrudan karşılaştırılmamış olsalar dahi, tüm protokoller

arasında bir ağ kurularak hepsinin birbirleriyle görelî kıyaslaması yapılabilmektedir. Ayrıca her bir fertilité parametresi açısından protokoller arasında bir sıralama oluşturulmuştur.

Araştırmada uygulanan ağ meta-analizi sonucuna göre gebelik oranı açısından en etkin protokolün Presynch+Ovsynch, konsepsiyon oranı açısından en etkin protokolün Double-Ovsynch ve kümülatif gebelik oranı açısından en etkin protokolün ise Presynch protokolü olduğu belirlenmiştir.

Çalışma sonuçlarını göz önünde bulundurarak, fertilité parametreleri üzerindeki etkinliklerine göre kullanacakları senkronizasyon protokolüne karar verecek çiftlik sahipleri ve işletmecilerinin reproduktif verimliliğinin yanında, bu protokollerin maliyetlerini, uygulama kolaylığını, uygulama süresini, çiftlik koşullarına ve sürü karakteristiklerine uygunluğunu ve gerektirdiği iş gücü miktarını da mutlaka değerlendirmeleri gerekmektedir.

Ağ meta-analizinin sonuçları değerlendirilirken, dolaylı etkilerin geçerli olabilmesi için, geçişlilik, tutarlılık ve homojenlik varsayımlarının sağlanmış olması gerektiği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Sağlanmaması durumunda ise karar verme noktasında, duyarlılık analizi sonuçları ile birincil analiz sonuçları karşılaştırılarak birlikte yorumlanmalıdır.

Ağ meta-analizinin sonuçlarını etkileyen bir diğer husus, yanlışlık riski değerlendirme sonuçlarıdır. Yüksek yanlışlık riski oluşturduğu belirlenen çalışmalardan hesaplanan doğrudan ve dolaylı etkiler yorumlanırken, düşük yanlışlık riski altındaki çalışmalardan hesaplanan doğrudan ve dolaylı etkilere göre daha dikkatli genellemeler yapılmalıdır.

Konuyla ilgili gelecek yapılacak ağ meta-analizi çalışmalarında, sahada uygulanan ve literatürde yer bulmuş tüm senkronizasyon protokolleri birlikte ele alınarak daha kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca gebelik kaybı gibi sürü

verimliliğini düşürecek parametreler açısından da karşılaştırmalar yapılarak, aynı anda hem gebelik ve konsepsiyon oranlarını en yüksek düzeye ulaştıran, hem de gebelik kaybını en düşük düzeye indiren senkronizasyon protokolleri belirlenmelidir.

Bu çalışmanın sonraki aşamalarında, literatürde mevcut tüm senkronizasyon protokollerinin dâhil edildiği yeni bir sistematik derleme düzenlenmesi hedeflenmektedir. Ayrıca Presynch+Ovsynch, Presynch+Heatsynch, Ovsynch+Cosynch gibi arka arkaya uygulanarak birleştirilen senkronizasyon yöntemlerinin etkileşimde bulunarak, beklenen toplam etkinliklerinden daha farklı etkinliklere neden olacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Yapılacak yeni sistematik derleme ve ağ meta-analizinde, oluşabilecek bu etkilerin de modelde dikkate alındığı karmaşık tedaviler (complex interventions) metodunun kullanılması hedeflenmektedir.

ÖZET

Sütçü İneklerde Senkronizasyon Yöntemlerinin Gebelik Oranı Üzerine Etkisinin Ağ Meta-Analizi Yöntemi ile Karşılaştırılması

Sütçü ineklerde uygulanan senkronizasyon protokolleri, sürüdeki hayvanların aynı anda tohumlanarak gebeliklerin eşzamanlı hale getirilmesini ve gebelik oranlarında artış elde edilmesini sağlamaktadır. Sürü verimliliği üzerinde doğrudan etkileri bulunan senkronizasyon protokollerinin fertilitate parametreleri açısından etkinliğini değerlendiren pek çok bilimsel araştırma mevcuttur. Ancak bu araştırmaların sonuçları, hangi protokolün daha etkin olduğu sorusuna ortak bir yanıt vermemektedir.

Literatürde aynı soruya yanıt arayan araştırmaları sistematik bir şekilde bir araya getirip ortak bir sonuca ulaşılmasını sağlayan klasik meta-analizi yöntemi sadece iki grubun karşılaştırılmasına olanak vermektedir. Klasik meta-analizine alternatif olarak geliştirilen ağ meta-analizinde ikiden çok grup karşılaştırılabilmekte, ayrıca bu grupların sonuç değişken üzerindeki etkinlikleri açısından bir sıralama da oluşturulabilmektedir.

Bu çalışmada, veteriner hekimliği alanında kullanımı yaygınlaşmamış bir istatistiksel yöntem olan ağ meta-analizin tanıtılması ve sütçü ineklerde senkronizasyon protokollerinin gebelik oranı üzerine etkileri incelenerek bir uygulamasının yapılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya, Pubmed, Scopus, Web of Science, Cabi Direct ve The Cochrane Library elektronik veri tabanlarında ve diğer kaynaklarda taranan 67 randomize çalışma dâhil edilmiştir. Cosynch, Double-Ovsynch, Heatsynch, Ovsynch, Presynch, Presynch+Cosynch, Presynch+Heatsynch, Presynch+Ovsynch, Presynch>Selectsynch, Selectsynch protokolleri ve kontrol grubu; gebelik oranı, konsepsiyon oranı ve kümülatif gebelik oranı açısından olasılıkçı yaklaşıma göre rastgele-etkiler ağ meta-analizi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde Stata 15 paket programı ve R programlama dili kullanılmıştır.

Çalışma sonucunda, gebelik oranı açısından Presynch+Ovsynch ve Presynch+Heatsynch protokollerinin Presynch>Selectsynch protokolüne göre, ayrıca Presynch+Ovsynch protokolünün Ovsynch protokolüne göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha etkin olduğu belirlenmiştir. Konsepsiyon oranı açısından, kontrol grubu, Presynch+Ovsynch, Presynch ve Double-Ovsynch protokollerinin Ovsynch protokolünden, ayrıca Presynch+Ovsynch ve Double-Ovsynch protokollerinin Cosynch protokolünden daha etkin olduğu belirlenmiştir. Kümülatif gebelik oranında ise, Selectsynch, Presynch ve Ovsynch protokollerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkin olduğu belirlenmiştir. SUCRA değerleri ve rankogram grafiklerine göre en etkin protokolün gebelik oranında Presynch+Ovsynch, konsepsiyon oranında Double-Ovsynch ve kümülatif gebelik oranında Presynch olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, ağ meta-analizi uygulamalarında bulgular yorumlanırken dâhil edilen çalışmaların ne düzeyde yanlılık riski altında bulunduğu göz önünde bulundurulmalı, dolaylı kestirimlerin geçerli olabilmesi için de geçişlilik, tutarlılık ve homojenlik varsayımlarının sağlanmış olması gerektiği bilinerek yorumlamalar yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Ağ meta-analizi, Dolaylı etki, Gebelik oranı, Senkronizasyon, Sütçü inekler.

SUMMARY

Comparison of the Effect of Synchronization Methods on Pregnancy Rate with Network Meta-Analysis in Dairy Cows

The synchronization protocols performed in dairy cows provide that the animals in the herd are inseminated in the same time and the pregnancy rates are increased. There are plenty scientific studies evaluating the effectiveness of synchronization protocols on fertility parameters, which have direct effects on herd productivity. However, the results of these studies do not give a common answer to the question of which protocol is more effective.

The pair-wise meta-analysis method, which brings together systematically the results of the studies giving the answer of the same research question in the literature to get a common result, allows to compare only two groups. In network meta-analysis which is an extension of the traditional pair-wise meta-analysis, can be compared more than two groups and a ranking can be created in terms of the effectiveness of these groups on the outcome.

In this study, it is aimed to introduce the network meta-analysis which is not widely used in veterinary sciences and to perform an application by examining the effects of synchronization protocols on some fertility parameters in dairy cows.

67 randomized studies scanned in Pubmed, Scopus, Web of Science, Cabi Direct and The Cochrane Library electronic databases and other sources were included to this study. Cosynch, Double-Ovsynch, Heatsynch, Ovsynch, Presynch, Presynch + Cosynch, Presynch + Heatsynch, Presynch + Ovsynch, Presynch + Selectsynch, Selectsynch protocols and control group are compared in terms of pregnancy rate, conception rate and cumulative pregnancy rate according to the frequentist approach, using random-effects model network meta-analysis. Stata 15 statistical software and R programming language were used in statistical analysis.

As a result of the study, it was determined that Presynch + Ovsynch and Presynch + Heatsynch protocols were more effective than Presynch + Selectsynch protocol and also Presynch + Ovsynch protocol was more effective than Ovsynch protocol in the pregnancy rate. In terms of conception rate, control group, Presynch + Ovsynch, Presynch and Double-Ovsynch protocols were more effective than Ovsynch protocol, and Presynch + Ovsynch and Double-Ovsynch protocols are more effective than Cosynch protocol. In the cumulative pregnancy rate, Selectsynch, Presynch and Ovsynch protocols were found to be more effective than the control group. According to SUCRA values and rankogram graphs, the most effective protocol was Presynch + Ovsynch in pregnancy rate, Double-Ovsynch in conception rate and Presynch in cumulative pregnancy rate.

In conclusion, while interpreting the findings of network meta-analysis, the level of risk of bias of the studies included should be taken into consideration, and the interpretations should be made by knowing that assumptions of transitivity, consistency and homogeneity must be provided for indirect estimates to be valid.

Keywords: Dairy cows, Indirect effects, Network meta-analysis, Pregnancy rate, Synchronization.

KAYNAKLAR

- AKBARABADI MA, SHABANKAREH HK, ABDOLMOHAMMADI A, SHAHSAVARI MH (2014). Effect of PGF2 α and GnRH on the reproductive performance of postpartum dairy cows subjected to synchronization of ovulation and timed artificial insemination during the warm or cold periods of the year. *Theriogenology*, **82**: 5509-516.
- AKÖZ M, AYDIN I, DİNÇ DA (2008). Efficacy of presynch+ovsynch program on some reproductive parameters in postpartum dairy cows. *Acta Veterinaria*, **58 (5-6)**: 477-486.
- AKSU EH, BOZKURT T, TÜRK G (2010). Farklı senkronizasyon uygulamaları ile senkronize edilen ineklerde üreme performansı üzerine vitamin E'nin etkisi. *F.Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg.* **24 (2)**: 71-76.
- ALNIMER M, DE ROSA G, GRASSO F, NAPOLITANO F, BORDI A (2002). Effect of climate on the response to three oestrous synchronization techniques in lactating dairy cows. *Animal Reproduction Science*, **71**: 157-168.
- ALNIMER MA, TABBAA MJ, ABABNEH MM, LUBBADEH WF (2009). Applying variations of the ovsynch protocol at the middle of the estrus cycle on reproductive performance of lactating dairy cows during summer and winter. *Theriogenology*, **72**: 731-740.
- AMIRIDIS GS, BELIBASAKI S, LEONTIDES L, LYMBEROPOULOS A, VAINAS E (2000). Reproductive efficiency of three estrus synchronization schemes comprising fixed-time insemination in dairy cows. *J. Vet. Med.*, **47**: 271-276.
- ARDELEAN V, MUREŞAN MG, MIRCU RKC, CERNESCU H, OTAVA G, ARDELEAN A, BONCA GH, ZARCULA S, KORODI G (2009). Results obtained after use of treatments for inducing and synchronizing oestrus in cows. *Scientific Works C Series* **3**: 1-7.
- ARECHIGA CF, STAPLES CR, McDOWELL LR, HANSEN PJ (1998). Effects of timed insemination and supplemental β -carotene on reproduction and milk yield of dairy cows under heat stress. *J Dairy Sci*, **81**: 390-402.
- BARTOLOME JA, SOZZI A, McHALE J, MELENDEZ P, ARTECHE ACM, SILVESTRE FT, KELBERT D, SWIFT K, ARCHBALD LF, TATCHET WW (2005). Resynchronization of ovulation and timed insemination in lactating dairy cows, II: assigning protocols according to stages of the estrous cycle, or presence of ovarian cysts or anestrus. *Theriogenology*, **63**: 1628-1642.

- BASU A (2017). How to conduct meta-analysis: A basic tutorial. *PeerJ Preprints*, **5**: 1-15.
- BISINOTTO RS, RIBEIRO ES, SANTOS JEP (2014). Synchronization of ovulation for management of reproduction in dairy cows. *Animal*, **8(1)**: 151-159.
- BISINOTTO RS, LEAN IJ, TATCHER WW, SANTOS JEP (2015). Meta-analysis of progesterone supplementation during timed artificial insemination programs in dairy cows. *J Dairy Sci*, **98**: 2472-2487.
- BORCHARDT S, HAIMERL P, POHL A, HEUWIESER W (2017). Evaluation of prostaglandin F2 α versus prostaglandin F2 α plus gonadotropin-releasing hormone as presynch methods preceding an ovsynch in lactating dairy cows: a meta-analysis. *J Dairy Sci*, **100**: 4065-4077.
- BORCHARDT S, POHL A, CARVALHO PD, FRICKE PM, HEUWIESER W (2018a). Short communication: effect of adding a second prostaglandin F2 α injection during the ovsynch protocol on luteal regression and fertility in lactating dairy cows: a meta-analysis. *J Dairy Sci*, **101**: 8566-8571.
- BORCHARDT S, SCHÜLLER L, WOLF L, WESENAUER C, HEUWIESER W (2018b). Comparison of pregnancy outcomes using either an ovsynch or a cosynch protocol for the first timed AI with liquid or frozen semen in lactating dairy cows. *Theriogenology*, **107**: 21-26.
- BORENSTEIN M, HEDGES LV, HIGGINS JPT, ROTHSTEIN HR (2009). Introduction to Meta-Analysis. John Wiley & Sons Ltd, s.: 4.
- BORENSTEIN M, HEDGES LV, HIGGINS JPT, ROTHSTEIN HR (2010). A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res. Syn. Meth.*, **1**: 97-111.
- BRUSVEEN DJ, CUNHA AP, SILVA CD, CUNHA PM, STERRY RA, SILVA EPB, GUENTHER JN, WILTBANK MC (2008). Altering the time of the second gonadotropin-releasing hormone injection and artificial insemination (AI) during ovsynch affects pregnancies per AI in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, **91**: 1044-1052.
- BUCHER HC, GUYATT GH, GRIFFITH LE, WALTER SD (1997). The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*, **50(6)**: 683-691.
- BURKE JM, DE LA SOTA RL, RISCO CA, STAPLES CR, SCHMITT EJP, THATCHER WW (1996). Evaluation of timed insemination using a gonadotropin-releasing hormone agonist in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, **79**: 1385-1393.

- BÜLBÜL B, ATAMAN MB (2005). Saha şartlarındaki ineklerde farklı östrus senkronizasyon yöntemlerinin fertilité üzerine etkisinin araştırılması. *Vet. Bil. Derg.*, **21 (3-4)**: 15-22.
- CALDWELL DM, ADES AE, HIGGINS JPT (2005). Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ*, **331**: 897-900.
- CALZETTA L, RONCADA P, CAVE D, BONIZZİ L, URBANI A, PISTOCCHINI E, ROGLIANI P, MATERA MG (2017). Pharmacological treatments in asthma-affected horses: A pair-wise and network meta-analysis. *Equine Veterinary Journal*, **49**: 710-717.
- CALZETTA L, ROGLIANI P, PAGE C, RONCADA P, PISTOCCHINI E, SOGGIU A, PIRAS C, URBANI A, MATERA MG (2018). Clinical effect of corticosteroids in asthma-affected horses: a quantitative synthesis. *Equine Veterinary Journal*, **50**: 594-601.
- CARTMILL JA, EL-ZARKOUNY SZ, HENSLEY BA, LAMB GC, STEVENSON JS (2001a). Stage of cycle, incidence, and timing of ovulation, and pregnancy rates in dairy cattle after three timed breeding protocols. *J Dairy Sci*, **84**: 1051-1059.
- CARTMILL JA, EL-ZARKOUNY ZS, HENSLEY BA, ROZELL TG, SMITH JF, STEVENSON JS (2001b). An alternative AI breeding protocol for dairy cows exposed to elevated ambient temperatures before or after or both. *J Dairy Sci*, **84**: 799-806.
- CERRİ RLA, SANTOS JEP, JUCHEM SO, GALVAO KN, CHEBEL RC (2004). Timed artificial insemination with estradiol cypionate or insemination at estrus in high-producing dairy cows. *J Dairy Sci*, **87**: 3704-3715.
- CHAIMANI A, HIGGINS JPT, MAVRIDIS D, SPYRIDONOS P, SALANTI G (2013). Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *Plos One*, **8 (10)**: 1-12.
- CHAIMANI A, MAVRIDIS D, SALANTI G (2014). A hands-on practical tutorial on performing meta-analysis with Stata. *Evid Based Mental Health*, **17 (4)**: 111-116.
- CHAIMANI A, SALANTI G (2015). Visualizing assumptions and results in network meta-analysis: the network graphs package. *The Stata Journal*, **15 (4)**: 905-950.
- CHEUNG MWL, VIJAYAKUMAR R (2016). A guide to conducting a meta-analysis. *Neuropsychol Rev*, **26**: 121-128.
- CIPRIANI A, HIGGINS JPT, GEDDES JR, SALANTI G (2013). Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med.*, **159**: 130-137.

- CİRİT Ü, AK K, İLERİ İK (2007). New strategies to improve the efficiency of the ovsynch protocol in primiparous dairy cows. *Bull Vet Inst Pulawy*, **51**: 47-51.
- COOK DJ, MULROW CD, HAYNES RB (1997). Systematic reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.*, **126**: 376-380.
- COOPER H, HEDGES LV, VALENTINE JC (2009). *The Handbook of Research Synthesis and Meta-Analysis* (2nd Ed.). Russel Sage Foundation, s.:11-14, 296.
- CORDOBA MC, FRICKE PM (2001). Evaluation of two hormonal protocols for synchronization of ovulation and timed artificial insemination in dairy cows managed in grazing-based dairies. *J Dairy Sci*, **84**: 2700-2708.
- CORDOBA MC, FRICKE PM (2002). Initiation of the breeding season in a grazing-based dairy by synchronization of ovulation. *J Dairy Sci*, **85**: 1572-1763.
- ÇEVİK M, SELÇUK M, DOĞAN S (2010). Comparison of pregnancy rates after timed artificial insemination in ovsynch, heatsynch and CIDR-based synchronization protocols in dairy cows. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **16** (1): 85-89.
- DALTON JC, MANZO R, AHMADZADEH A, SHAFII B, PRICE WJ, DEJARNETTE JM (2005). Short communication: conception rates following detection of estrus and timed AI in dairy cows synchronized using GnRH and PGF2 α . *J Dairy Sci*, **88**: 4313-4316.
- DE RENSIS F, MARCONI P, CAPELLI T, GATTI F, FACCIOLONGO F, FRANZINI S, SCARAMUZZI RJ (2002). Fertility in postpartum dairy cows in winter or summer following estrus synchronization and fixed time AI after the induction of an LH surge with GnRH or hCG. *Theriogenology*, **58**: 1675-1687.
- DERSIMONIAN R, LAIRD N (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, **7**: 177-188.
- DIAS S, WELTON NJ, CALDWELL DM, ADES AE (2010). Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med.*, **29** (7-8): 932-944.
- DICKERSIN K (1990). The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA*, **263**: 1385-1389.
- DONEGAN S, WILLIAMSON P, D'ALESSANDRO U, SMITH CT (2013). Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res. Syn. Meth.*, **4**: 291-323.

- EFTHIMIOU O, MAVRIDIS D, DEBRAY TPA, SAMARA M, BELGER M, SIONTIS GCM, LEUCHT S, SALANTI G (2017). Combining randomized and non-randomized evidence in network meta-analysis. *Statist. Med.*, **36**: 1210-1226.
- EL-TARABANY MS, EL-TARABANY AA, ROUSHDY EM (2016). Impact of parity on the efficiency of ovulation synchronization protocols in holstein cows. *Theriogenology*, **86**: 2230-2237.
- EL-ZARKOUNY SZ (2010). Conception rates for standing estrus and fixed-time insemination in dairy heifers synchronized with GnRH and PGF2 α . *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, **34 (3)**: 243-248.
- EL-ZARKOUNY SZ, CARTMILL JA, HENSLEY BA, STEVENSON JS (2004). Pregnancy in dairy cows after synchronized ovulation regimen with or without presynchronization or progesterone. *J Dairy Sci*, **87**: 1024-1037.
- EL-ZARKOUNY SZ, SHAABAN MM, STEVENSON JS (2011). Blood metabolites and hormone-based programmed breeding treatments in anovular lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, **94**: 6001-6010.
- FISHER RA (1932). *Statistical Methods for Research Workers* (4th Ed.). Oliver & Boyd, s.: 1-9.
- FOLMAN Y, KAIM M, HERZ Z, ROSENBERG M (1990). Comparison of methods for the synchronization of estrous cycles in dairy cows. 2. Effects of progesterone and parity on conception. *J Dairy Sci*, **73**: 2817-2825.
- GIORDANO JO, WILTBANK MC, GUENTHER JN, PAWLISCH R, BAS S, CUNHA AP, FRICKE PM (2012). Increased fertility in lactating dairy cows resynchronized with double-ovsynch compared with ovsynch initiated 32 d after timed artificial insemination. *J Dairy Sci*, **95**: 639-653.
- GLASS GV (1976). Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Researcher*, **5**: 3-8.
- GORDON MB, DINN N, RAJAMAHENDRAN R (2009). Effects of presynchronization and postinsemination treatments on pregnancy rates to a timed breeding ovsynch protocol in dairy cows and heifers. *Canadian Journal of Animal Science*, **90 (1)**: 35-44.
- GRECO T, BIONDI-ZOCCAI G, SALEH O, PASIN L, CABRINI L, ZANGRILLO A, LANDONI G (2015). The attractiveness of network meta-analysis: a comprehensive systematic and narrative review. *Heart, Lung and Vessels*, **7 (2)**: 133-142.

- HENNESSY EA, TANNER-SMITH EE, MAVRIDIS D, GRANT SP (2019). Comparative effectiveness of brief alcohol interventions for college students: results from a network meta-analysis. *Prev Sci.*, **20** (5): 715-740.
- HERLIHY MM, GIORDANO JO, SOUZA AH, AYRES H, FERREIRA RM, KESKIN A, NASCIMENTO AB, GUENTHER JN, GASKA JM, KACUBA SJ, CROWE MA, BUTLER ST, WILTBANK MC (2012). Presynchronization with double- ovsynch improves fertility at first postpartum artificial insemination in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, **95**: 7003-7014.
- HIGGINS JPT, THOMPSON SG (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statist. Med.*, **21**: 1539-1558.
- HIGGINS JPT, THOMPSON SG, DEEKS JJ, ALTMAN DG (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, **327**: 557-560.
- HIGGINS J, GREEN S (2008). *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons Ltd.
- HUTTON B, SALANTI G, CALDWELL DM, CHAIMANI A, SCHMID CH, CAMERON C, IOANNIDIS JPA, STRAUS S, THORLUND K, JANSEN JP, MULROW C, CATALA-LOPEZ F, GOTZSCHE PC, DICKERSIN K, BOUTRON I, ALTMAN DG, MOHER D (2015). The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med.*, **162**: 777-784.
- IWAKUMA A, NARAHASHI T, KITAHARA G, OHKUBO M, KAMIMURA S (2008). Efficacy of intravaginal progesterone administration as an additional treatment on two times of timed AI protocols in a commercial herd of holstein heifers. *J. Vet. Med. Sci.*, **70** (3): 243-249.
- JACOBS C, BENINGER C, HAZLEWOOD GS, ORSEL K, BARKEMA HW (2019). Effect of footbath protocols for prevention and treatment of digital dermatitis in dairy cattle: A systematic review and meta-analysis. *Preventive Veterinary Medicine*, **164**: 56-71.
- JEMMESON A (2000). Synchronising ovulation in dairy cows with either two treatments of gonadotropin-releasing hormone and one of prostaglandin, or two treatments of prostaglandin. *Aust Vet J*, **78** (2): 108-111.
- JOBST SM, NEBEL RL, MCGILLIARD ML, PELZER KD (2000). Evaluation of reproductive performance in lactating dairy cows with prostaglandin F_{2α}, gonadotropin-releasing hormone, and timed artificial insemination. *J Dairy Sci*, **83**: 2366-2372.

- KAÇAR C, KAMİLOĞLU NN, UÇAR Ö, ARI UÇ, PANCARCI ŞM, GÜNGÖR Ö (2008). İneklerde β -karoten + E vitamini uygulamasıyla kombine edilen ovsynch ve cosynch senkronizasyon programlarının gebelik oranı üzerine etkisi. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, **14 (1)**: 45-50.
- KAIM M, ROSENBERG M, FOLMAN Y (1990). Management of reproduction in dairy heifers based on the synchronization of estrous cycles. *Theriogenology*, **34 (3)**: 537-547.
- KARAKAS E, NAK Y, NAK D (2009). Effects on reproductive parameters of cosynch, ovsynch and ovsynch+cosynch administration in unobserved estrous cows and heifers. *Cattle Practice*, **17 (1)**: 84-89.
- KARAKAYA-BİLEN E, YILMAZBAS-MECITOĞLU G, KESKIN A, GUNER B, SERIM E, SANTOS JEP, GUMEN A (2018). Fertility of lactating dairy cows inseminated with sex-sorted or conventional semen after ovsynch, presynch–ovsynch and double-ovsynch protocols. *Reprod Dom Anim.*, **54 (2)**: 309-316.
- KARIMI A, KARAMI H, MOINI MM, AHMADI SEFAT AA, HAGHVIRDILU E (2007). Comparison between different protocols of synchronization and their efficiency on pregnancy rate of dairy cattle. *Pak. J. Biol. Sci.*, **10 (20)**: 3557-3563.
- KASIMANICKAM R, CORNWELL JM, NEBEL RL (2005). Fertility following fixed-time AI or insemination at observed estrus in ovsynch and heatsynch programs in lactating dairy cows. *Theriogenology*, **63**: 2550-2559.
- KEISTER ZO, DeNISE SK, ARMSTRONG DV, AX RL, BROWN MD (1999). Pregnancy outcomes in two commercial dairy herds following hormonal scheduling programs. *Theriogenology*, **51**: 1587-1596.
- KING GJ, ROBERTSON HA (1974). A two injection schedule with prostaglandin F₂ α for the regulation of the ovulatory cycle of cattle. *Theriogenology*, **1 (3)**: 123-128.
- KRAHN U, BINDER H, KÖNIG J (2013). A graphical tool for locating inconsistency in network meta-analysis. *BMC Medical Research Methodology*, **13 (35)**: 3-18.
- LEAN IJ, PORTER JA, RABIEE AR, MORGAN WF, TRANTER WP, MOSS N, RHEINBERGER RJ (2003). Comparison of effects of GnRH and prostaglandin in combination, and prostaglandin on conception rates and time to conception in dairy cows. *Aust Vet J*, **81 (8)**: 488-493.
- MARTINS JPN, PURSLEY JR (2016). Fertility programs for lactating dairy cows, their physiological basis, and the factors that are critical for their success. *Anim Reprod*, **13 (3)**: 283-289.

- MARTINS JPN, ACEVEDO MJT, CUNHA TO, PITERINI C, PURSLEY JR (2017). The effect of presynchronization with prostaglandin F₂ α and gonadotropin-releasing hormone simultaneously, 7 d before Ovsynch, compared with Presynch-10/Ovsynch on luteal function and first-service pregnancies per artificial insemination. *J Dairy Sci*, **100**: 5107-5116.
- MAVRIDIS D, SALANTI G (2014). How to assess publication bias: funnel plot, trim-and-fill method and selection models. *Evid Based Mental Health*, **17 (1)**: 30.
- MAVRIDIS D, GIANNATSI M, CIPRIANI A, SALANTI G (2015). A primer on network meta-analysis with emphasis on mental health. *Evid Based Mental Health*, **18 (2)**: 40-46.
- MAWHINNEY I, BIGGADIKE H, DREW B (1999). Field trial of a planned breeding regimen for dairy cows, using gonadotropin-releasing hormone and prostaglandin F₂ α . *Veterinary Record*, **145**: 551-554.
- MIALOT JP, LAUMONNIER G, PONSART C, FAUXPOINT H, BARASSIN E, PONTER AA, DELETANG F (1999). Postpartum subestrus in dairy cows: comparison of treatment with prostaglandin F₂ α or GnRH + prostaglandin F₂ α + GnRH. *Theriogenology*, **52**: 901-911.
- MILLS EJ, IOANNIDIS JPA, THORLUND K, SCHÜNEMANN HJ, PUHAN MA, GUYATT GH (2012). How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. *JAMA*, **308 (12)**: 1246-1253.
- MOKHTARI A, KAFI M, ZAMIRI MJ, AKBARI R (2016). Factors affecting the size of ovulatory follicles and conception rate in high-yielding dairy cows. *Theriogenology*, **85**: 747-753.
- MOMCILOVIC D, ARCHBALD LF, WALTERS A, TRAN T, KELBERT D, RISCO C, THATCHER WW (1998). Reproductive performance of lactating dairy cows treated with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and/or prostaglandin F₂ α (PGF₂ α) for synchronization of estrus and ovulation. *Theriogenology*, **50**: 1131-1139.
- MOREIRA F, ORLANDI C, RISCO CA, MATTOS R, LOPES F, THATCHER WW (2001). Effects of presynchronization and bovine somatotropin on pregnancy rates to a timed artificial insemination protocol in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, **84**: 1646-1659.
- MURAD MH, MONTORÍ VM (2013). Synthesizing evidence shifting the focus from individual studies to the body of evidence. *JAMA*, **309 (21)**: 2217-2218.
- NAK Y, TUNA B, NAK D, KARAKAŞ E, ŞİMŞEK G (2011). The effects of ovsynch, ovsynch with progestin and progestin plus double TAI on pregnancy rates in unobserved oestrus dairy cows and heifers. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **17 (6)**: 917-922.

- NAVANUKRAW C, REDMER DA, REYNOLDS LP, KIRSCH JD, GRAZUL-BILSKA AT, FRICKE PM (2004). A modified presynchronization protocol improves fertility to timed artificial insemination in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, **87**: 1551-1557.
- NEBEL RL, JOBST SM (1998). Evaluation of systematic breeding programs for lactating dairy cows: a review. *J Dairy Sci*, **81**: 1169-1174.
- O'CONNOR AM, TOTTON AS, SHANE D (2019). A systematic review and network meta-analysis of injectable antibiotic treatment options for naturally occurring swine respiratory disease. *J Swine Health Prod.*, **27 (3)**: 133-149.
- ÖZTÜRK ÖA, CİRİT Ü, BARAN A, AK K (2010). Is doublesynch protocol a new alternative for timed artificial insemination in anestrous dairy cows. *Theriogenology*, **73**: 747-753.
- PANCARCI SM, JORDAN ER, RISCO CA, SCHOUTEN MJ, LOPES FL, MOREIRA F, THATCHER WW (2002). Use of estradiol cypionate in a presynchronized timed artificial insemination program for lactating dairy cattle. *J Dairy Sci*, **85**: 122-131.
- PEARSON K (1904). Report on certain enteric fever inoculations. *British Medical Journal*, **2**: 1243–1246.
- PURSLEY JR, MEE MO, WILTBANK MC (1995). Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF_{2α} and GnRH. *Theriogenology*, **44**: 915-923.
- RABIEE AR, LEAN IJ, STEVENSON MA (2005). Efficacy of ovsynch program on reproductive performance in dairy cattle: a meta-analysis. *J Dairy Sci*, **88**: 2754-2770.
- RABIEE AR, LEAN IJ, STEVENSON MA (2006). Effects of ovsynch and other synchrony programs in lactating dairy cows: a meta-analysis. Proceedings of the 11th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics, Cairns, Australia.
- RIVERA H, LOPEZ H, FRICKE PM (2004). Fertility of holstein dairy heifers after synchronization of ovulation and timed AI or AI after removed tail chalk. *J Dairy Sci*, **87**: 2051-2061.
- RÜCKER G, KRAHN U, KÖNIG J, EFTHIMIOU O, SCHWARZER G. netmeta: Network meta-Analysis using frequentist methods. URL <https://CRAN.R-project.org/package=netmeta>, R package version 1.2-0; 2019.
- SACKS HS, BERRIER J, REITMAN D, ANCONA-BERK VA, CHALMERS TC (1987). Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med*, **316 (8)**: 450-455.

- SALANTI G, ADES AE, IOANNIDIS JPA (2011). Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *Journal of Clinical Epidemiology*, **64**: 163-171.
- SALANTI G (2012). Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res. Syn. Meth.*, **3**: 80-97.
- SANI RN, FARZANEH N, MOEZIFAR M, SEIFI HA, TABATABEI AA (2011). Evaluation of five synchronization methods using different combinations of PGF_{2α}, GnRH, estradiol and an intravaginal progesterone device for insemination of holstein cows. *Animal Reproduction Science*, **124**: 1-6.
- SCHÜNEMANN H, BROZEK J, GUYATT G, OXMAN A (2013). GRADE Handbook. Erişim Adresi: [<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>]. Erişim Tarihi: 12/02/2020.
- SEMACAN A, KAYMAZ M, FINDIK M, RIŞVANLI A, KÖKER A (2012). Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. Medipres Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti. s.: 81-93.
- SERRANO G, CHARALAMBOUS M, DEVRIENDT N, ROOSTER HD, MORTIER F, PAEPE D (2019). Treatment of congenital extrahepatic portosystemic shunts in dogs: A systematic review and meta-analysis. *J Vet Intern Med*, **33**: 1865-1879.
- SHABANKAREH HK, ZANDI M, GANJALI M (2010). First service pregnancy rates following post-AI use of hCG in ovsynch and heatsynch programmes in lactating dairy cows. *Reprod Dom Anim*, **45**: 711-716.
- SMITH ML, GLASS GV (1977). Meta-analysis of psychotherapy outcome studies. *American Psychologist*, **32** (9): 752-760.
- SOUZA AH, AYRES H, FERREIRA RM, WILTBANK MC (2008). A new presynchronization system (Double-Ovsynch) increases fertility at first postpartum timed AI in lactating dairy cows. *Theriogenology*, **70**: 208-215.
- STANGAFERRO ML, WIJMA R, MASELLO M, GIORDANO JO (2018). Reproductive performance and herd exit dynamics of lactating dairy cows managed for first service with the presynch-ovsynch or double-ovsynch protocol and different duration of the voluntary waiting period. *J Dairy Sci*, **101**: 1673-1686.
- STATA CORP. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC.

- STEVENSON JS, KOBAYASHI Y, SHIPKA MP, RAUCHHOLZ KC (1996). Alterin conception of dairy cattle by gonadotropin-releasing hormone preceding luteolysis induced by prostaglandin F_{2α}. *J Dairy Sci*, **79**: 402-410.
- STEVENSON JS, KOBAYASHI Y, THOMPSON KE (1999). Reproductive performance of dairy cows in various programmed breeding systems including ovsynch and combinations gonadotropin-releasing hormone and prostaglandin F_{2α}. *J Dairy Sci*, **82**: 506-515.
- STEVENSON JS, SMITH JF, HAWKINS DE (2000). Reproductive outcomes for dairy heifers treated with combinations of prostaglandin F_{2α}, norgestomet, and gonadotropin-releasing hormone. *J Dairy Sci*, **83**: 2008-2015.
- STEVENSON JS, TIFFANY SM (2004a). Resynchronizing estrus and ovulation after non-pregnant diagnosis and various ovarian states including cysts. *J Dairy Sci*, **87**: 3658-3664.
- STEVENSON JS, TIFFANY SM, LUCY MC (2004b). Use of estradiol cypionate as a substitute for GnRH in protocols for synchronizing ovulation in dairy cattle. *J Dairy Sci*, **87**: 3298-3305.
- STEVENSON JS, PHATAK AP (2005). Inseminations at estrus induced by presynchronization before application of synchronized estrus and ovulation. *J Dairy Sci*, **88**: 399-405.
- STEVENSON JS, RODRIGUES JA, BRAGA FA, BITENTE S, DALTON JC, SANTOS JEP, CHEBEL RC (2008). Effect of breeding protocols and reproductive tract score on reproductive performance of dairy heifers and economic outcome of breeding programs. *J Dairy Sci*, **91**: 3424-3438.
- TENHAGEN BA, DRILLICH M, HEUWIESER W (2001a). Analysis of cow factors influencing conception rates after two timed breeding protocols. *Theriogenology*, **56**: 831-838.
- TENHAGEN BA, DRILLICH M, SURHOLT R, HEUWIESER W (2001b). Comparison of timed AI after synchronized ovulation to AI at estrus: reproductive and economic considerations. *Theriogenology*, **87**: 85-94.
- THORNTON A, LEE P (2000). Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *Journal of Clinical Epidemiology*, **53**: 207-216.
- TIPPETT LHC (1931). *The Methods of Statistics*. Williams and Norgate, s.:1-9.
- TOTH F, GABOR G, MEZES M, VARADI E, OZSVARI L, SASSER RG, ABONYI-TOTH ZS (2006). Improving the reproductive efficiency by zoo-technical methods at a dairy farm. *Reprod Dom Anim.*, **41**: 184-188.

- TURNER RM, DAVEY J, CLARKE MJ, THOMPSON SG, HIGGINS JPT (2012). Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *International Journal of Epidemiology*, **41**: 818-827.
- VERONIKI AA, VASILADIS HS, HIGGINS JPT, SALANTI G (2013). Evaluation inconsistency in networks of interventions. *International Journal of Epidemiology*, **42**: 332-345.
- VIECHTBAUER W (2005). Bias and efficiency of meta-analytic variance estimators in the random-effects model. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, **30** (3): 261-293.
- WHITE IR (2011). Multivariate random-effects meta-regression: Updates to mvmeta. *The Stata Journal*, **11** (2): 255-270
- WHITE IR, BARRETT JK, JACKSON D, HIGGINS JPT (2012). Consistency and inconsistency in network meta-analysis: model estimation using multivariate meta-regression. *Res. Syn. Meth.*, **3**: 111-125.
- WHITEHEAD A (2002). *Meta-Analysis in Controlled Trials*, John Wiley & Sons Ltd, s.:1-3.
- WHITEHEAD A, WHITEHEAD J (1991). A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Statist. Med*, **10**: 1665-1677.
- YAN L, ROBINSON R, SHI Z, MANN G (2016). Efficacy of progesterone supplementation during early pregnancy in cows: A meta-analysis. *Theriogenology*, **85**: 1390-1398.
- YATES F, COCHRAN WG (1938). The analysis of groups of experiments. *Journal of Agricultural Science*, **28**: 556-580.
- YILDIZ A (2010). Effect of administering ovsynch protocol plus postbreeding infusion on first service pregnancy outcome in cows. *J. Anim. Vet. Adv.* **9** (9): 1345-1350.
- YILMAZ C, YILMAZ O, UCAR M (2011). Effect of prostaglandin F_{2α} and GnRH injections applied before ovsynch on pregnancy rate in cows and heifers. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **17** (4): 641-644.
- YOUSSEFI R, VOJGANI M, GHARAGOZLOU F, AKBARINEJAD V (2013). More male calves born after presynch+ovsynch protocol with 24-hour timed AI in dairy cows. *Theriogenology*, **79**: 890-894.

EKLER

EK-1. Dâhil edilen çalışmaların özellikleri.

| Yazar (Yıl) | Ülke | İrk ¹ | Parite ² | Sonuç Değişken ³ | Snk. Yöntemi ⁴ | Snk. Protokolü ⁵ | Uygulama Günü | Uygulanan Hormon ve Dozu ⁵ |
|----------------------------|------------|------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---|
| Akbarabadi ve ark., (2014) | İran | H-F | P, M | GO | K P+O | Gözlem yoluyla 2xP + GPG | (0-14)+12+(0-7-9) | P: 500 µg cloprostenol sodyum G: 250 µg gonadorelin asetat |
| Aköz ve ark., (2008) | Türkiye | H | | GO | K P+O | Gözlem yoluyla 2xP + GPG | (0-14)+14+(0-7-9) | P: 150 µg D-cloprostenol G: 10 µg buserelin asetat |
| Aksu ve ark., (2010) | Türkiye | H | | GO | P O | 2xP GPG | (0-11) (0-7-9) | P: 25 mg dinoprost trometamin G: 10 mg buserelin asetat |
| Alnimer ve ark., (2002) | İtalya | F | P, M | GO, KO, KGO | O P | GPG 2xP | (0-7-9) (0-14) | P: 15 mg luprostinal G: 100 µg gonadorelin |
| Alnimer ve ark., (2009) | Ürdün | H-F | P, M | GO, KGO | O C | GPG GPG | (0-7-9) (0-7-9) | P: 25 mg dinoprost trometamin G: 10 µg buserelin asetat |
| Amiridis ve ark., (2000) | Yunanistan | H | M | GO | O P | GPG 2xP | (0-7-9) (0-11) | P: 15 mg luprostinal G: 200 µg gonadorelin |
| Ardelean ve ark., (2009) | Romanya | H | D, P, M | GO | O P+O K | GPG 2xP + GPG Gözlem yoluyla | (0-7-9) (0-11/14) + 4 + (0-7-9) | P: 0,5 mg cloprostenol G: 2 ml buserelin asetat |
| Arechiga ve ark. (1998) | ABD | H | P, M | GO | K O | Gözlem yoluyla GPG | (0-7-9) | P: 25 mg dinoprost trometamin G: 8 µg buserelin asetat |
| Bartolome ve ark., (2005) | ABD | | | GO | O H | GPG GPE | (0-7-9) (0-7-8) | P: 25 mg dinoprost trometamin G: 100 µg gonadorelin E: 1 mg ECP |

EK-1. (Devam) Dâhil edilen çalışmaların özellikleri.

| | | | | | | | | |
|---------------------------|---------|--------|------|-------------|---------------|------------------------------------|--|--|
| Borchardt ve ark., (2018) | Almanya | | P, M | KO | C O | GPG GPG | (0-7-9) (56 sa) (0-7-9) (56 sa) | P: 500 µg cloprostenol G: 100 µg gonadorelin |
| Brusveen ve ark., (2008) | ABD | H | P, M | KO | P+C P+O | 2xP+GPG 2xP+GPG | (0-14) + 11+ (0-7-9) (48 sa) (0-14) + 11+ (0-7-9) (56 sa) | P: 25 mg dinoprost trometamin G: 100 µg gonadorelin |
| Burke ve ark., (1996) | ABD | H | P, M | GO, KO, KGO | O S | GPG GP | (0-7-9) (0-7) | P: 25 mg dinoprost trometamin G: 8 µg Buserelin |
| Bülbül ve Ataman, (2005) | Türkiye | H | | GO | P S K | 2xP GP Gözlem yoluyla | (0-11) (0-7) | P: 500 µg cloprostenol G: 10 µg buserelin asetat |
| Cartmill ve ark., (2001) | ABD | H | P, M | GO | O P+O | GPG 1xP + GPG | (0-7-9) (0) + 12 + (0-7-9) | P: 25 mg dinoprost trometamin G: 100 µg gonadorelin |
| Cerri ve ark., (2004) | ABD | H | P, M | GO, KO | S H | GP GPE | (0-7) (0-7-9) | P: 25 mg dinoprost trometamin G: 100 µg gonadorelin |
| Cirit ve ark., (2006) | Türkiye | H-F | P | GO | O P+O | GPG 1xP + GPG | (0-7-9) (0) + 7 + (0-7-9) | P: 150 µg D-cloprostenol G: 50 µg lesirelin asetat |
| Cordoba ve Fricke (2001) | ABD | H, HxJ | | GO | O P+O K | GPG 1xP + GPG Gözlem yoluyla | (0-7-9) (0) + 12 + (0-7-9) | G: 50 µg gonadorelin P: 25 mg dinoprost trometamin |
| Cordoba ve Fricke (2002) | ABD | HxBS | P, M | GO, KO | O K | GPG Kuyruk boyası | (0-7-9) | G: 50 µg gonadorelin P: 25 mg dinoprost trometamin |
| Çevik ve ark. (2010) | Türkiye | H | | GO | O H | GPG GPE | (0-7-9) (0-7-8) | P: 500 µg cloprostenol G: 20 µg buserelin asetat E: 1 mg ECP |
| Dalton ve ark., (2005) | ABD | H | | KO | O C S | GPG GPG GP | (0-7-9) | G: 100 µg gonadorelin P: 25 mg dinoprost trometamin |

EK-1. (Devam) Dâhil edilen çalışmaların özellikleri.

| | | | | | | | | |
|---------------------------------|------------|---|---------|---------|-------------|------------------------------------|--|--|
| De Rensis ve ark., (2002) | İtalya | H | M | GO | K O | Gözlem yoluyla GPG | (0-7-9) | G: 12 µg Buserelin P: 15 mg luprostiol |
| El-Tarabany ve ark., (2016) | Mısır | H | P, M | KO, GO | K O O | Gözlem yoluyla GPG 2xP + GPG | (0-7-9) (56 sa) (0-14) + 12 + (0-7-9) (56 sa) | G: 10 µg Buserelin P: 25 mg dinoprost trometamin |
| El-Zarkouny, (2010) | Mısır | H | D | KO, KGO | K O S | Gözlem yoluyla GPG GP | (0-7-9) (0-7) | G: 20 µg buserelin asetat P: 150 µg cloprostenol |
| El-Zarkouny ve ark., (2004) | ABD | H | | GO | O K | GPG Gözlem yoluyla | (0-7-9) | G: 100 µg gonadorelin P: 25 mg dinoprost trometamin |
| El-Zarkouny ve ark., (2011) (1) | Mısır | H | | KO, KGO | S P | GP 2xP | (0-7) (0-12) | G: 8 µg buserelin asetat P: 500 µg cloprostenol |
| El-Zarkouny ve ark., (2011) (2) | Mısır | H | | KO, KGO | K S O | Gözlem yoluyla GP GPG | (0-7) (0-7-9) | G: 8 µg buserelin asetat P: 500 µg cloprostenol |
| Giordano ve ark., (2012) | ABD | H | P, M | KO | O D-O | GPG GPG + GPG | (0-7-9) (56 sa) (0-7-10) + 7 + (0-7-9) (56 sa) | G: 100 µg gonadorelin P: 500 µg cloprostenol |
| Gordon ve ark., (2009) | Kanada | H | D, P, M | GO | O P+O | GPG 2xP + GPG | (0-7-9) (0-14) + 14 +(0-7-9) | G: 100 µg buserelin asetat P: 25 mg dinoprost trometamin |
| Herlihy ve ark., (2012) | ABD | H | P, M | KO | D-O P+O | GPG + GPG 2xP + GPG | (0-7-10) + 7 + (0-7-9) (56 sa) (0-14) + 12 +(0-7-9) | G: 100 µg gonadorelin P: 35 mg dinoprost |
| Iwakuma ve ark., (2008) | Japonya | H | D | GO | O H | GPG GPE | (0-7-9) (0-7-8) | G: 100 µg gonadorelin P: 25 mg dinoprost trometamin E: 1 mg EB |
| Jemmeson, (2000) (1), (2) | Avustralya | | | KO | O P | GPG 2xP | (0-7-9) (0-14) | G: 10 µg buserelin asetat P: 25 mg dinoprost trometamin |

EK-1. (Devam) Dâhil edilen çalışmaların özellikleri.

| | | | | | | | | |
|--------------------------------|------------|---------|---------|-------------|-----|----------------|--------------------------------|--|
| Jobst ve ark., (2000) | ABD | H | P, M | GO, KO, KGO | K | Gözlem yoluyla | | G: 86 µg gonadorelin |
| | | | | | P | 2(3)xP | (0-14) | P: 500 µg cloprostenol |
| | | | | | S | GP | (0-7) | |
| | | | | | O | GPG | (0-7-9) | |
| Kaçar ve ark., (2008) | Türkiye | M,E,S,H | | GO | O | GPG | (0-7-9) | G: 25 mg lesirelin asetat |
| | | | | | C | GPG | (0-7-9) | P: 75 µg D-kloprostenol |
| Kaim ve ark., (1990) | İsrail | H | D | KO | K | Gözlem yoluyla | | P: 25 mg dinoprost trometamin |
| Karakaş ve ark., (2009) | Türkiye | H | D, P, M | GO | P | 2xP | (0-12) | |
| | | | | | C | GPG | (0-7-9) | G: 10 µg buserelin asetat |
| Karakaya-Bilen ve ark., (2018) | Türkiye | | P, M | KO | O | GPG | (0-7-9) (56 sa) | G: 10 µg buserelin asetat |
| | | | | | P+O | 2xP + GPG | (0-14) + 11 +(0-7-9) | P: 500 µg cloprostenol |
| | | | | | D-O | GPG + GPG | (0-7-10) + 7 + (0-7-9) (56 sa) | |
| Karimi ve ark., (2007) | İran | H | | GO | P | 2xP | (0-12) | P: 500 mg cloprostenol |
| | | | | | O | GPG | (0-7-9) | G: 500 mg gonadorelin |
| | | | | | H | GPE | (0-7-9) | E: 2 mg EB |
| Kasimanickam ve ark., (2005) | ABD | H | P, M | KO | P+O | 2xP + GPG | (0-14) + 11 +(0-7-9) | P: 25 mg dinoprost trometamin |
| | | | | | P+H | 2xP + GPE | (0-14) + 11 +(0-7-8) | G: 100 µg gonadorelin E: 0,5 mg ECP |
| Keister ve ark., (1998) (1) | ABD | H | P, M | GO, KGO | K | Gözlem yoluyla | | G: 100 µg gonadorelin |
| | | | | | O | GPG | (0-7-8) (28-32 sa) | P: 25 mg dinoprost trometamin |
| Keister ve ark., (1998) (2) | ABD | H | M | GO, KGO | P | 2xP | (0-14) | G: 100 µg gonadorelin |
| | | | | | O | GPG | (0-7-8) (28-32 sa) | P: 25 mg dinoprost trometamin |
| King ve Robertson, (1974) | Kanada | H | D | GO | K | | | |
| Lean ve ark., (2003) | Avustralya | H-F | P, M | GO | P | 2xP | (0-10) | P: 30 mg trometamin |
| | | | | | O | GPG | (0-7-9) | G: 100 µg gonadorelin |
| | | | | | P | 2xP | (0-11) | P: 15 mg luprostiol |

EK-1. (Devam) Dâhil edilen çalışmaların özellikleri.

| | | | | | | | | |
|----------------------------|-----------|-----|---------|--------|-------------|------------------------------|--|---|
| Mawhinney ve ark., (1999) | İngiltere | H-F | | GO | K O | Gözlem yoluyla GPG | (0-7-10) (68-72 sa) | G: 250 mg gonadorelin P: 15 mg luprostiol |
| Mialot ve ark., (1999) (1) | Fransa | H | P, M | GO | P O | 2xP GPG | (0-13) (0-7-9) | G: 100 µg gonadorelin P: 25 mg dinoprost |
| Mialot ve ark., (1999) (2) | Fransa | H | P, M | GO | P O | 2xP GPG | (0-13) (0-7-9) | G: 100 µg gonadorelin P: 25 mg dinoprost |
| Mokhtari ve ark., (2016) | İran | H | | KO | H O K | GPE GPG Gözlem yoluyla | (0-7-8) (0-7-9) | G: 100 µg gonadorelin P: 500 µg kloprostenol |
| Momcilovic ve ark., (1998) | ABD | | | GO, KO | P K O | 2xP GPG | (0-14) (0-7-9) | G: 100 µg gonadorelin P: 25 mg dinoprost trometamin |
| Moreira ve ark., (2001) | ABD | H | P, M | GO | P+O O | 2xP + GPG GPG | (0-14) + 12 +(0-7-9) (0-7-9) | G: 100 µg gonadorelin P: 25 mg dinoprost trometamin |
| Nak ve ark., (2011) | Türkiye | H | D, P, M | GO | O K | GPG | (0-7-9) | G: 10 mg buserelin P: 25 mg dinoprost trometamin |
| Navanukraw ve ark., (2004) | ABD | H | P, M | KO | O P+O | GPG 2xP + GPG | (0-7-9) (0-14) + 14 +(0-7-9) | G: 50 µg gonadorelin P: 25 mg dinoprost trometamin |
| Öztürk ve ark., (2010) | Türkiye | H | P | GO | O P+O | GPG 1xP + GPG | (0-7-9) (0) + 2 + (0-7-9) | G: 50 µg lesirelin asetat P: 150 µg D-kloprostenol |
| Pancarçı ve ark., (2002) | ABD | H | P, M | GO | P+O P+H | 2xP + GPG 2xP + GPe | (0-14) + 14 +(0-7-9) (0-14) + 14 +(0-7-8) | G: 100 µg gonadorelin P: 25 mg dinoprost trometamin E: 1 mg ECP |
| Rivera ve ark., (2004) | ABD | H | D | KO | K C | Kuyruk boyası GPG | (0-7-9) | G: 100 µg gonadorelin P: 25 mg dinoprost trometamin |
| Sani ve ark., (2011) | İran | H | | KO | O H | GPG GPE | (0-7-9) (0-7-8) | G: 250 µg gonadorelin P: 500 µg kloprostenol E: 1 mg EB |

EK-1. (Devam) Dâhil edilen çalışmaların özellikleri.

| | | | | | | | | |
|-------------------------------|------|---|---------|-------------|-----|----------------|--------------------------------|--|
| Shabankareh ve ark., (2010) | İran | H | P, M | GO | O | GPG | (0-7-9) | G: 100 µg gonadorelin |
| | | | | | H | GPE | (0-7-8) | P: 500 µg kloprostenol |
| | | | | | K | Gözlem yoluyla | | |
| Souza ve ark., (2008) | ABD | H | P, M | KO | D-O | 2xP + GPG | (0-14) + 12 + (0-7-9) (56 sa) | G: 100 µg gonadorelin diacetate tetrahydrate |
| | | | | | P+O | GPG + GPG | (0-7-10) + 7 + (0-7-9) (56 sa) | P: 25 mg dinoprost trometamine |
| Stangaferro ve ark., (2018) | ABD | H | P, M | KO | D-O | GPG + GPG | (0-7-10) + 7 + (0-7-9) (56 sa) | G: 100 mg gonadorelin diacetate tetrahydrate |
| | | | | | P+O | 2xP + GPG | (0-14) + 12 + (0-7-9) (56 sa) | P: 500 µg kloprostenol sodium |
| Stevenson ve ark., (1996) | ABD | H | D, P, M | GO, KO | O | GPG | (0-7-9) (30-32 sa) | G: 100 µg gonadorelin |
| | | | | | P | 2xP | (0-14) | P: 25 mg dinoprost trometamin |
| Stevenson ve ark., (1999) (1) | ABD | H | P, M | GO, KO, KGO | O | GPG | (0-7-8) (33 sa) | G: 100 µg gonadorelin |
| | | | | | P | 2xP | (0-14) | P: 25 mg dinoprost trometamin |
| | | | | | S | GP | (0-7) | |
| Stevenson ve ark., (1999) (2) | ABD | H | P, M | GO, KO, KGO | O | GPG | (0-7-9) | G: 100 µg gonadorelin |
| | | | | | S | GP | (0-7) | P: 25 mg dinoprost trometamin |
| Stevenson ve ark., (2000) | ABD | H | D | GO, KO, KGO | P | 2xP | (0-14) | G: 100 µg gonadorelin |
| | | | | | S | GP | (0-7) | P: 25 mg dinoprost trometamin |
| | | | | | O | GPG | (0-7-9) | |
| Stevenson and Tiffany, (2004) | ABD | H | D, P, M | KO | H | GPE | (0-7-8) | G: 100 µg gonadorelin |
| | | | | | O | GPG | (0-7-9) | P: 25 mg dinoprost trometamin E: 1 mg ECP |
| Stevenson ve ark., (2004) | ABD | H | | GO | H | GPE | (0-7-8) | G: 100 µg gonadorelin |
| | | | | | O | GPG | (0-7-9) | P: 25 mg dinoprost trometamin E: 1 mg ECP |
| Stevenson ve Phatak, (2005) | ABD | H | | KO | P+H | 2xP + GPE | (0-13,15) + 12 + (0-7-8) | G: 100 µg gonadorelin |
| | | | | | P+O | 2xP + GPG | (0-13,15) + 12 + (0-7-9) | P: 25 mg dinoprost trometamin E: 1 mg ECP |

EK-1. (Devam) Dâhil edilen çalışmaların özellikleri.

| | | | | | | | | |
|---------------------------|------------|-----|---------|--------|--------------------|---|---|---|
| Stevenson ve ark., (2008) | ABD | H | D | GO | K P | 2xP | (0-14) | P:25 mg dinoprost trometamin |
| Tenhagen ve ark., (2001) | Almanya | H-F | | GO | O | GPG | (0-7-9) | G: 0,02 mg buserelin P:25 mg dinoprost trometamin P: 0,75 mg tiaprost |
| Tenhagen ve ark., (2004) | Almanya | H-F | | GO, KO | O K | GPG | (0-7-9) | G: 0,02 mg buserelin P: 0,75 mg tiaprost |
| Toth ve ark., (2009) | Macaristan | H-F | P, M | GO | P O P+O K | 2xP GPG 2xP + GPG Gözlem yoluyla | (0-11,14) (0-7-9) (0-14) + 12 + (0-7-9) | P: 2 ml kloprostenol G: 150 µg gonadorelin |
| Yıldız, (2010) | Türkiye | H | | GO | K O | GPG | (0-7-9) | G: 4 µg buserelin P: 75 µg D-kloprostenol |
| Yılmaz ve ark., (2011) | Türkiye | H | D, P, M | GO | K O | Gözlem yoluyla GPG | (0-7-9) | G: 10 µg buserelin asetat P: 500 µg kloprostenol |
| Youssefi ve ark., (2013) | İran | H | M | GO | P+O K | 2xP + GPG Gözlem yoluyla | (0-14) + 12 + (0-7-9) | G: gonadorelin P: dinoprost trometamin |

¹ BS: Brown Swiss, E: Esmer, F: Friesian, H: Holstein, H-F: Holstein-Friesian, J: Jersey, M: Montofon, , S: Simental

² D: Düve, M: Multipar, P: Primipar

³ GO: Gebelik Oranı, KO: Konsepsiyon Oranı, KGO: Kümülatif Gebelik Oranı

⁴ K: Kontrol grubu, P: Presynch, O: Ovsynch, C: Cosynch, H: Heatsynch, S: Selectsynch, D-O: Double-Ovsynch

⁵ G: GnRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon), P: Prostaglandin F2 alfa, E: Östradiol, ECP: Östradiol sipionat, EB: Östradiol benzoat

EK-2. Dâhil edilen çalışmaların yanlışlık riski değerlendirilmesi.

| Yazar (Yayın yılı) | Rastgele dizi üretimi | Randomizasyon bilgisinin gizlenmesi | Körleme | Sonuç değişkene ait eksik veri raporlanması | Sonuç değişkenin seçimli raporlanması | Diğer riskler | Genel |
|----------------------------|-----------------------|-------------------------------------|----------|---|---------------------------------------|---------------|----------|
| Akbarabadi ve ark., (2014) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Yüksek | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Aköz ve ark., (2008) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz |
| Aksu ve ark., (2010) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz |
| Alnimer ve ark., (2002) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Alnimer ve ark., (2009) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Amiridis ve ark., (2000) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Ardelean ve ark., (2009) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz |
| Arechiga ve ark., (1998) | Yüksek | Belirsiz | Belirsiz | Yüksek | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Bartolome ve ark., (2005) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Borchardt ve ark., (2018b) | Yüksek | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Brusveen ve ark., (2008) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Burke ve ark., (1996) | Yüksek | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Bülbül ve Ataman, (2005) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz |
| Cartmill ve ark., (2001) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Cerri ve ark., (2004) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Cirit ve ark., (2007) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz |
| Cordoba ve Fricke., (2001) | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Düşük | Belirsiz | Düşük | Düşük |
| Cordoba ve Fricke., (2002) | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |

EK-2. (Devam) Dâhil edilen çalışmaların yanlılık riski değerlendirmesi.

| | | | | | | | |
|--------------------------------|----------|----------|----------|-------|----------|----------|----------|
| Çevik ve ark., (2005) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz |
| Dalton ve ark., (2005) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| De Rensis ve ark., (2002) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| El-Tarabany ve ark., (2016) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| El-Zarkouny ve ark., (2004) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| El-Zarkouny, (2010) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| El-Zarkouny, (2011) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Giordano ve ark., (2012) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Gordon ve ark., (2009) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Herlihy ve ark., (2012) | Yüksek | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Iwakuma ve ark., (2008) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Jemmeson ve ark., (2000) | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Düşük |
| Jobst ve ark., (2000) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Kaçar ve ark., (2008) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz |
| Kaim ve ark., (1990) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz |
| Karakaş ve ark., (2009) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Karakaya-Bilen ve ark., (2018) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Karimi ve ark., (2007) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Kasimanickam ve ark., (2005) | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Düşük |
| Keister ve ark., (1999) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |

EK-2. (Devam) Dâhil edilen çalışmaların yanlılık riski değerlendirmesi.

| | | | | | | | |
|-------------------------------|----------|----------|----------|--------|----------|----------|----------|
| King ve Robertson, (1974) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz |
| Lean ve ark., (2003) | Yüksek | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Mawhinney ve ark., (1999) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Yüksek | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Mialot ve ark., (1999) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Mokhtari ve ark., (2016) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Momcilovic, (1998) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Moreira ve ark., (2001) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Nak ve ark., (2011) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Navanukraw ve ark., (2004) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Öztürk ve ark., (2010) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Pancarıcı ve ark., (2002) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Rivera ve ark., (2004) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz |
| Sani ve ark., (2011) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Shabankareh ve ark., (2010) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Souza ve ark., (2008) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Stangaferro ve ark., (2018) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Stevenson ve ark., (1996) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Stevenson ve ark., (1999) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Stevenson ve ark., (2000) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Stevenson ve ark., (2004) (1) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |

EK-2. (Devam) Dâhil edilen çalışmaların yanlılık riski değerlendirmesi.

| | | | | | | | |
|-------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Stevenson ve ark., (2004) (2) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Stevenson and Phatak, (2005) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Stevenson ve ark., (2008) | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Düşük |
| Tenhagen ve ark., (2001) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |
| Tenhagen ve ark., (2004) | Yüksek | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz |
| Toth ve ark., (2006) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz |
| Yıldız, (2010) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz |
| Yılmaz ve ark., (2011) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz |
| Youssefi ve ark., (2013) | Belirsiz | Belirsiz | Belirsiz | Düşük | Belirsiz | Düşük | Belirsiz |

EK-3. Gebelik oranı için katkı diyagramının çizelge gösterimi

| Ağ meta-analizi kesitirmleri | Ağdaki doğrudan karşılaştırmalar | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|----------------------------------|------|------|------|------|-------|------|-----|------|------|------|------|------|-------|-------|
| | A-C | A-D | A-E | A-G | A-I | B-D | C-D | C-E | D-E | D-G | D-I | E-G | E-I | F-G | F-H |
| Karma kestirimler | | | | | | | | | | | | | | | |
| A-C | 12,0 | 17,3 | 6,0 | 6,0 | 5,2 | . | 34,3 | 0,2 | 7,7 | 5,8 | 3,4 | 0,2 | 1,7 | . | . |
| A-D | 3,2 | 30,4 | 10,5 | 10,5 | 9,0 | . | 3,2 | . | 13,7 | 10,3 | 6,0 | 0,2 | 2,9 | . | . |
| A-E | 1,5 | 14,5 | 19,8 | 9,9 | 12,5 | . | 1,5 | 0,1 | 14,3 | 0,1 | 1,6 | 10,0 | 14,1 | . | . |
| A-G | 1,5 | 14,3 | 9,8 | 26,1 | 6,9 | . | 1,5 | . | 0,4 | 16,8 | 1,4 | 15,8 | 5,6 | . | . |
| A-I | 1,2 | 11,7 | 11,8 | 6,6 | 23,4 | . | 1,2 | . | 5,7 | 1,3 | 8,5 | 5,3 | 22,9 | . | . |
| B-D | . | . | . | . | . | 100,0 | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| C-D | 15,7 | 8,0 | 2,7 | 2,7 | 2,3 | . | 59,4 | 0,4 | 3,7 | 2,7 | 1,6 | . | 0,7 | . | . |
| C-E | 9,3 | 4,9 | 8,4 | 1,7 | 4,2 | . | 30,6 | 0,2 | 16,5 | 5,1 | 4,1 | 6,8 | 8,2 | . | . |
| D-E | 1,4 | 13,9 | 10,6 | 0,3 | 4,5 | . | 1,5 | 0,1 | 28,0 | 10,0 | 7,4 | 10,3 | 11,9 | . | . |
| D-G | 1,5 | 14,2 | 0,1 | 16,9 | 1,4 | . | 1,5 | . | 13,4 | 27,1 | 4,3 | 16,5 | 2,9 | . | . |
| D-I | 1,4 | 13,5 | 2,6 | 2,2 | 14,5 | . | 1,4 | . | 16,2 | 7,0 | 12,7 | 4,8 | 23,6 | . | . |
| E-G | . | 0,3 | 10,0 | 16,0 | 5,6 | . | . | . | 13,9 | 16,6 | 3,0 | 25,8 | 8,6 | . | . |
| E-I | 0,3 | 2,4 | 8,5 | 3,4 | 14,5 | . | 0,2 | . | 9,7 | 1,8 | 8,8 | 5,1 | 45,3 | . | . |
| F-G | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | 100,0 | . |
| F-H | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | 100,0 |
| Dolaylı kestirimler | | | | | | | | | | | | | | | |
| A-B | 1,9 | 18,6 | 6,4 | 6,4 | 5,5 | 38,9 | 2,0 | . | 8,3 | 6,3 | 3,7 | 0,1 | 1,8 | . | . |
| A-F | 0,9 | 9,0 | 6,2 | 16,4 | 4,4 | . | 0,9 | . | 0,3 | 10,6 | 0,9 | 9,9 | 3,5 | 37,0 | . |
| A-H | 0,7 | 6,6 | 4,5 | 12,0 | 3,2 | . | 0,7 | . | 0,2 | 7,7 | 0,6 | 7,3 | 2,6 | 27,0 | 27,0 |
| B-C | 9,0 | 4,6 | 1,5 | 1,6 | 1,3 | 43,0 | 33,8 | 0,2 | 2,1 | 1,6 | 0,9 | . | 0,4 | . | . |
| B-E | 0,9 | 8,7 | 6,6 | 0,2 | 2,8 | 37,8 | 0,9 | . | 17,4 | 6,2 | 4,6 | 6,4 | 7,4 | . | . |
| B-F | 0,7 | 6,4 | . | 7,7 | 0,6 | 27,4 | 0,7 | . | 6,1 | 12,3 | 2,0 | 7,5 | 1,3 | 27,4 | . |
| B-G | 0,9 | 8,8 | 0,1 | 10,6 | 0,9 | 37,7 | 0,9 | . | 8,4 | 16,9 | 2,7 | 10,3 | 1,8 | . | . |
| B-I | 0,9 | 8,9 | 1,7 | 1,5 | 9,6 | 33,7 | 1,0 | . | 10,8 | 4,6 | 8,4 | 3,2 | 15,6 | . | . |
| B-H | 0,5 | 5,0 | . | 6,0 | 0,5 | 21,5 | 0,5 | . | 4,8 | 9,6 | 1,5 | 5,9 | 1,0 | 21,5 | 21,5 |
| C-F | 6,7 | 3,7 | 1,1 | 9,1 | 0,2 | . | 22,1 | 0,2 | 5,0 | 11,9 | 1,5 | 7,9 | 1,7 | 29,0 | . |
| C-G | 9,5 | 5,2 | 1,5 | 12,9 | 0,3 | . | 31,1 | 0,2 | 7,0 | 16,8 | 2,0 | 11,1 | 2,4 | . | . |
| C-I | 8,7 | 5,8 | 3,2 | 0,3 | 11,6 | . | 27,9 | 0,2 | 9,9 | 3,7 | 8,4 | 3,4 | 16,7 | . | . |

EK-3. (Devam) Gebelik oranı için katkı diyagramının çizelge gösterimi

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|-----|------|------|-----|------|-----|-----|------|-----|------|------|------|------|
| C-H | 5,2 | 2,9 | 0,8 | 7,1 | 0,2 | . | 17,1 | 0,1 | 3,9 | 9,2 | 1,1 | 6,1 | 1,3 | 22,5 | 22,5 |
| D-F | 0,9 | 8,8 | 0,1 | 10,6 | 0,9 | . | 0,9 | . | 8,4 | 16,9 | 2,7 | 10,3 | 1,8 | 37,7 | . |
| D-H | 0,7 | 6,4 | . | 7,7 | 0,6 | . | 0,7 | . | 6,1 | 12,3 | 2,0 | 7,5 | 1,3 | 27,4 | 27,4 |
| E-F | . | 0,2 | 6,3 | 10,1 | 3,6 | . | . | . | 8,8 | 10,5 | 1,9 | 16,3 | 5,4 | 36,9 | . |
| E-H | . | 0,1 | 4,6 | 7,4 | 2,6 | . | . | . | 6,4 | 7,7 | 1,4 | 11,9 | 4,0 | 26,9 | 26,9 |
| F-I | 0,1 | 1,0 | 1,5 | 10,2 | 9,7 | . | 0,1 | . | 3,1 | 9,7 | 5,6 | 11,5 | 16,1 | 31,4 | . |
| G-I | 0,1 | 1,4 | 2,2 | 14,8 | 14,1 | . | 0,2 | . | 4,5 | 14,2 | 8,2 | 16,8 | 23,5 | . | . |
| G-H | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | 50,0 | 50,0 |
| I-H | 0,1 | 0,7 | 1,2 | 7,7 | 7,4 | . | 0,1 | . | 2,3 | 7,4 | 4,3 | 8,7 | 12,3 | 23,9 | 23,9 |
| Tüm ağ | 2,6 | 6,6 | 3,6 | 7,6 | 4,7 | 8,9 | 7,4 | 0,1 | 7,0 | 8,9 | 3,4 | 7,6 | 6,9 | 15,7 | 8,9 |
| Dahil edilen çalışma sayısı | 1 | 17 | 6 | 7 | 2 | 3 | 6 | 1 | 15 | 9 | 5 | 1 | 4 | 1 | 1 |

A: Kontrol, B: Cosynch, C: Heatsynch, D: Ovsynch, E: Presynch, F: Presynch+Heatsynch, G: Presynch+Ovsynch, H: Presynch>Selectsynch, I: Selectsynch

EK-4. Konsepsiyon oranı için katkı diyagramının çizelge gösterimi

| Ağ meta-analizi kestirimleri | Ağdaki doğrudan karşılaştırmalar | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|------|------|------|-----|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|-----|------|-------|------|-------|
| | A-B | A-E | A-F | A-I | A-K | B-E | B-K | C-E | C-I | D-E | E-F | E-I | E-K | F-H | F-I | F-K | G-I | H-I | H-J |
| Karma kestirimler | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A-B | 24,4 | 8,9 | 1,8 | 14,1 | 1,3 | 21,4 | 4,7 | 4,8 | 4,8 | . | 0,8 | 8,8 | 1,9 | 0,2 | 0,3 | 1,5 | . | 0,2 | . |
| A-E | 4,5 | 17,5 | 2,8 | 27,3 | 1,2 | 4,1 | 0,4 | 9,7 | 9,7 | . | 2,7 | 17,5 | 1,9 | 0,1 | 0,1 | 0,3 | . | 0,1 | . |
| A-F | 3,0 | 9,3 | 12,1 | 19,2 | 1,7 | 1,6 | 1,4 | 2,7 | 2,7 | . | 15,3 | 4,9 | 3,1 | 5,3 | 6,3 | 6,2 | . | 5,3 | . |
| A-I | 3,4 | 13,0 | 2,8 | 46,7 | 1,0 | 3,0 | 0,4 | 6,4 | 6,4 | . | 0,9 | 11,7 | 1,2 | 0,9 | 1,1 | 0,2 | . | 0,9 | . |
| A-K | 5,3 | 9,5 | 4,0 | 15,9 | 5,6 | 0,8 | 6,1 | 4,7 | 4,7 | . | 2,4 | 8,5 | 19,4 | 1,3 | 1,5 | 9,2 | . | 1,3 | . |
| B-E | 21,3 | 8,1 | 0,9 | 12,5 | 0,2 | 26,8 | 5,4 | 4,5 | 4,5 | . | 1,8 | 8,2 | 4,0 | 0,1 | 0,2 | 1,2 | . | 0,1 | . |
| B-K | 15,7 | 2,6 | 2,8 | 5,2 | 5,1 | 18,1 | 10,9 | 0,9 | 0,9 | . | 3,4 | 1,6 | 19,8 | 1,2 | 1,4 | 8,9 | . | 1,2 | . |
| C-E | 1,3 | 5,3 | 0,5 | 7,4 | 0,3 | 1,3 | 0,1 | 31,1 | 28,5 | . | 1,4 | 19,8 | 0,7 | 0,6 | 0,7 | 0,3 | . | 0,6 | . |
| C-I | 0,9 | 3,4 | 0,3 | 4,7 | 0,2 | 0,8 | . | 18,2 | 56,0 | . | 0,9 | 12,6 | 0,5 | 0,4 | 0,5 | 0,2 | . | 0,4 | . |
| D-E | . | . | . | . | . | . | . | . | . | 100,0 | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| E-F | 0,9 | 6,2 | 10,8 | 4,4 | 0,7 | 2,1 | 1,2 | 6,1 | 6,1 | . | 19,5 | 11,0 | 5,3 | 5,8 | 6,9 | 7,2 | . | 5,8 | . |
| E-I | 2,2 | 8,5 | 0,7 | 11,9 | 0,5 | 2,0 | 0,1 | 17,5 | 17,5 | . | 2,3 | 31,8 | 1,2 | 1,0 | 1,2 | 0,6 | . | 1,0 | . |
| E-K | 2,5 | 5,0 | 2,5 | 6,3 | 6,3 | 5,2 | 7,8 | 3,5 | 3,5 | . | 6,0 | 6,3 | 27,9 | 1,6 | 1,9 | 12,0 | . | 1,6 | . |
| F-H | 0,5 | 0,4 | 7,2 | 8,7 | 0,7 | 0,3 | 0,8 | 5,0 | 5,0 | . | 11,2 | 9,0 | 2,8 | 11,5 | 5,0 | 4,3 | . | 27,7 | . |
| F-I | 0,7 | 0,5 | 10,4 | 12,6 | 1,0 | 0,5 | 1,2 | 7,2 | 7,2 | . | 16,2 | 13,0 | 4,0 | 6,0 | 7,2 | 6,2 | . | 6,0 | . |
| F-K | 3,1 | 1,4 | 8,0 | 1,4 | 4,9 | 2,6 | 5,7 | 2,7 | 2,7 | . | 13,2 | 4,8 | 19,5 | 4,0 | 4,9 | 17,3 | . | 4,0 | . |
| G-I | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | 100,0 | . | . |
| H-I | 0,2 | 0,2 | 3,1 | 3,8 | 0,3 | 0,1 | 0,4 | 2,2 | 2,2 | . | 4,9 | 3,9 | 1,2 | 12,0 | 2,2 | 1,9 | . | 61,5 | . |
| H-J | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | 100,0 |
| Dolaylı kestirimler | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A-C | 2,9 | 11,2 | 2,1 | 29,6 | 0,8 | 2,6 | 0,3 | 15,9 | 30,7 | . | 1,2 | 0,2 | 1,1 | 0,4 | 0,5 | . | . | 0,4 | . |
| A-D | 3,0 | 11,4 | 1,9 | 17,8 | 0,8 | 2,7 | 0,3 | 6,3 | 6,3 | 34,8 | 1,7 | 11,4 | 1,3 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | . | 0,1 | . |
| A-G | 2,0 | 7,8 | 1,7 | 28,0 | 0,6 | 1,8 | 0,2 | 3,9 | 3,9 | . | 0,5 | 7,0 | 0,7 | 0,6 | 0,7 | 0,1 | 40,1 | 0,6 | . |
| A-H | 2,2 | 8,2 | 3,5 | 26,9 | 0,8 | 1,8 | 0,4 | 2,8 | 2,8 | . | 2,2 | 5,0 | . | 7,4 | 0,5 | 1,2 | . | 34,2 | . |
| A-J | 1,6 | 5,8 | 2,5 | 19,0 | 0,5 | 1,3 | 0,3 | 2,0 | 2,0 | . | 1,5 | 3,6 | . | 5,2 | 0,4 | 0,8 | . | 24,2 | 29,4 |
| B-C | 15,3 | 2,3 | 0,4 | 12,9 | 0,3 | 17,4 | 3,6 | 15,9 | 20,4 | . | 0,4 | 6,4 | 2,2 | 0,5 | 0,6 | 1 | . | 0,5 | . |
| B-D | 13,9 | 5,3 | 0,6 | 8,1 | 0,1 | 17,5 | 3,5 | 3,0 | 3,0 | 34,9 | 1,2 | 5,4 | 2,6 | 0,1 | 0,1 | 0,8 | . | 0,1 | . |
| B-F | 16,9 | 1,2 | 9,4 | 5,9 | 0,4 | 18,6 | 5,0 | 1,5 | 1,5 | . | 14,4 | 2,6 | 1,3 | 4,5 | 5,5 | 6,7 | . | 4,5 | . |
| B-G | 13,0 | 0,5 | 0,2 | 12,6 | 0,4 | 14,1 | 3,0 | 5,8 | 5,8 | . | 0,1 | 10,4 | 1,7 | 0,5 | 0,7 | 0,9 | 30 | 0,5 | . |

EK-4. (Devam) Konsepsiyon oranı için katkı diyagramının çizelge gösterimi

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|------|-----|-----|------|-----|------|-----|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|------|------|------|
| B-H | 13,3 | 0,6 | 1,5 | 11,4 | 0,2 | 14,4 | 3,2 | 5,0 | 5,0 | . | 2,1 | 9,1 | 1,2 | 5,6 | 0,2 | 1,8 | . | 25,3 | . |
| B-I | 18,5 | 0,8 | 0,3 | 18,0 | 0,5 | 20,1 | 4,2 | 8,2 | 8,2 | . | 0,1 | 14,9 | 2,4 | 0,8 | 0,9 | 1,3 | . | 0,8 | . |
| B-J | 10,1 | 0,5 | 1,1 | 8,7 | 0,2 | 11,0 | 2,4 | 3,8 | 3,8 | . | 1,6 | 7,0 | 0,9 | 4,3 | 0,2 | 1,3 | . | 19,3 | 23,6 |
| C-D | 0,8 | 3,3 | 0,3 | 4,6 | 0,2 | 0,8 | . | 19,5 | 17,8 | 37,4 | 0,9 | 12,4 | 0,5 | 0,4 | 0,5 | 0,2 | . | 0,4 | . |
| C-F | 0,1 | 1,3 | 8,4 | 8,0 | 0,7 | 0,8 | 0,9 | 15,2 | 22,6 | . | 13,8 | 4,2 | 3,5 | 4,7 | 5,7 | 5,2 | . | 4,7 | . |
| C-G | 0,5 | 1,9 | 0,2 | 2,7 | 0,1 | 0,5 | . | 10,5 | 32,1 | . | 0,5 | 7,3 | 0,3 | 0,2 | 0,3 | 0,1 | 42,6 | 0,2 | . |
| C-H | 0,4 | 1,8 | 1,6 | 0,5 | 0,1 | 0,5 | 0,2 | 11,5 | 30,3 | . | 3,3 | 4,9 | 1,0 | 7,1 | 1,0 | 1,2 | . | 34,8 | . |
| C-J | 0,3 | 1,3 | 1,1 | 0,4 | . | 0,4 | 0,1 | 8,1 | 21,4 | . | 2,3 | 3,5 | 0,7 | 5,0 | 0,7 | 0,8 | . | 24,5 | 29,5 |
| C-K | 2,4 | 0,1 | 1,9 | 8,4 | 4,3 | 2,6 | 5,0 | 15,9 | 18,9 | . | 3,0 | 7,4 | 17,6 | 1,4 | 1,7 | 7,9 | . | 1,4 | . |
| D-F | 0,6 | 4,1 | 7,2 | 2,9 | 0,5 | 1,4 | 0,8 | 4,0 | 4,0 | 33,4 | 13,0 | 7,3 | 3,5 | 3,8 | 4,6 | 4,8 | . | 3,8 | . |
| D-G | 1,0 | 3,7 | 0,3 | 5,2 | 0,2 | 0,9 | 0,1 | 7,7 | 7,7 | 27,9 | 1,0 | 14,0 | 0,5 | 0,4 | 0,5 | 0,2 | 27,9 | 0,4 | . |
| D-H | 0,9 | 3,8 | 0,9 | 3,9 | 0,1 | 1,0 | 0,1 | 7,1 | 7,1 | 28,6 | 2,9 | 12,8 | 1,0 | 5,1 | 0,3 | 1 | . | 23,5 | . |
| D-I | 1,3 | 5,2 | 0,4 | 7,3 | 0,3 | 1,2 | 0,1 | 10,7 | 10,7 | 38,8 | 1,4 | 19,5 | 0,7 | 0,6 | 0,7 | 0,3 | . | 0,6 | . |
| D-J | 0,7 | 2,9 | 0,7 | 3,0 | 0,1 | 0,8 | 0,1 | 5,5 | 5,5 | 32,2 | 2,3 | 10,0 | 0,8 | 4,0 | 0,2 | 0,8 | . | 18,3 | 22,2 |
| D-K | 1,6 | 3,3 | 1,6 | 4,1 | 4,1 | 3,4 | 5,0 | 2,3 | 2,3 | 35,1 | 3,9 | 4,1 | 18,1 | 1,0 | 1,2 | 7,8 | . | 1 | . |
| E-G | 1,3 | 5,2 | 0,4 | 7,3 | 0,3 | 1,2 | 0,1 | 10,7 | 10,7 | . | 1,4 | 19,5 | 0,7 | 0,6 | 0,7 | 0,3 | 38,8 | 0,6 | . |
| E-H | 1,2 | 5,3 | 1,2 | 5,4 | 0,2 | 1,4 | 0,1 | 9,9 | 9,9 | . | 4,1 | 18,0 | 1,4 | 7,2 | 0,4 | 1,4 | . | 32,9 | . |
| E-J | 0,9 | 3,8 | 0,9 | 3,9 | 0,1 | 1,0 | 0,1 | 7,1 | 7,1 | . | 2,9 | 12,8 | 1,0 | 5,1 | 0,3 | 1 | . | 23,5 | 28,6 |
| F-G | 0,5 | 0,4 | 7,1 | 8,7 | 0,7 | 0,3 | 0,8 | 4,9 | 4,9 | . | 11,1 | 8,9 | 2,7 | 4,1 | 4,9 | 4,3 | 31,5 | 4,1 | . |
| F-J | 0,3 | 0,3 | 5,2 | 6,3 | 0,5 | 0,2 | 0,6 | 3,6 | 3,6 | . | 8,0 | 6,5 | 2,0 | 8,3 | 3,6 | 3,1 | . | 19,9 | 28,2 |
| G-H | 0,1 | 0,1 | 1,8 | 2,2 | 0,2 | 0,1 | 0,2 | 1,2 | 1,2 | . | 2,8 | 2,3 | 0,7 | 6,9 | 1,2 | 1,1 | 42,4 | 35,5 | . |
| G-J | 0,1 | 0,1 | 1,3 | 1,5 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,9 | 0,9 | . | 2,0 | 1,6 | 0,5 | 4,9 | 0,9 | 0,8 | 29,8 | 24,9 | 29,8 |
| G-K | 2,3 | 1,2 | 1,6 | 8,5 | 3,5 | 1,8 | 4,1 | 5,9 | 5,9 | . | 2,1 | 10,7 | 13,9 | 1,3 | 1,5 | 6,4 | 28 | 1,3 | . |
| H-K | 2,4 | 1,2 | 0,5 | 8,0 | 3,8 | 2,0 | 4,4 | 5,8 | 5,8 | . | 0,2 | 10,4 | 15,2 | 6,6 | 0,8 | 8,1 | . | 24,9 | . |
| I-J | 0,1 | 0,1 | 1,8 | 2,2 | 0,2 | 0,1 | 0,2 | 1,2 | 1,2 | . | 2,8 | 2,3 | 0,7 | 6,9 | 1,2 | 1,1 | . | 35,5 | 42,4 |
| I-K | 3,1 | 1,6 | 2,2 | 11,8 | 4,9 | 2,5 | 5,7 | 8,2 | 8,2 | . | 2,9 | 14,9 | 19,4 | 1,7 | 2,1 | 8,9 | . | 1,7 | . |
| J-K | 1,9 | 0,9 | 0,4 | 6,1 | 2,9 | 1,5 | 3,4 | 4,4 | 4,4 | . | 0,2 | 7,9 | 11,5 | 5,0 | 0,6 | 6,1 | . | 19 | 23,9 |
| Tüm ağ | 4,1 | 3,5 | 2,6 | 9,2 | 1,2 | 4,4 | 1,9 | 6,8 | 8,6 | 7,1 | 3,9 | 8,8 | 4,6 | 3,4 | 1,6 | 3,1 | 7,1 | 11,3 | 7,1 |
| Dahil edilen çalışma sayısı | 1 | 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 | 4 | 2 | 8 | 3 | 8 | 1 | 1 | 4 | 1 | 3 | 1 |

A: Kontrol, B: Cosynch, C: Double-Ovsynch, D: Heatsynch, E: Ovsynch, F: Presynch, G: Presynch+Cosynch, H: Presynch+Heatsynch, I: Presynch+Ovsynch, J: Presynch+Selectsynch, K: Selectsynch

EK-5. Kümülatif gebelik oranı için katkı diyagramının çizelge gösterimi

| Ağ meta-analizi kestirimleri | Ağdaki doğrudan karşılaştırmalar | | | | | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|------|------|-----|------|------|------|------|
| | A-B | A-C | A-D | A-E | B-C | C-D | C-E | D-E |
| Karma kestirimler | | | | | | | | |
| A-B | 32,0 | 8,5 | 10,2 | 5,0 | 23,8 | 5,0 | 10,2 | 5,2 |
| A-C | 10,2 | 15,3 | 18,4 | 9,0 | 10,2 | 9,0 | 18,4 | 9,4 |
| A-D | 8,8 | 13,2 | 18,7 | 8,4 | 8,8 | 10,4 | 11,6 | 20,0 |
| A-E | 9,1 | 13,6 | 17,8 | 9,0 | 9,1 | 0,9 | 21,9 | 18,6 |
| B-C | 22,3 | 8,0 | 9,6 | 4,7 | 36,3 | 4,7 | 9,6 | 4,9 |
| C-D | 0,8 | 1,2 | 2,0 | 0,1 | 0,8 | 23,4 | 35,8 | 35,8 |
| C-E | 0,7 | 1,1 | 1,0 | 0,9 | 0,7 | 15,3 | 64,2 | 16,2 |
| D-E | 0,4 | 0,6 | 1,7 | 0,7 | 0,4 | 15,8 | 16,7 | 63,7 |
| Dolaylı kestirimler | | | | | | | | |
| B-D | 15,1 | 4,4 | 7,5 | 3,1 | 23,1 | 11,5 | 16,0 | 19,2 |
| B-E | 16,2 | 5,1 | 7,3 | 3,8 | 25,4 | 4,5 | 26,0 | 11,8 |
| Tüm ağ | 12,5 | 7,5 | 10,1 | 4,8 | 15,3 | 9,4 | 21,5 | 18,8 |
| Dahil edilen çalışma sayısı | 1 | 5 | 1 | 3 | 1 | 5 | 7 | 4 |

A: Kontrol, B: Cosynch, C: Ovsynch, D: Presynch, E: Selectsynch

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Kadriye Pınar AMBARCIOĞLU

Doğum Yeri ve Tarihi: Antakya -25.05.1987

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Bekâr

İletişim Adresi ve Telefonu: Aydınlıkevler Mah. Çağdaş Sk. 88/7, Altındağ/ANKARA

+90 536 946 64 61

II- Eğitimi

2014- Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara (Doktora)

2010-2014 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul (Yüksek Lisans)

2005-2010 Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi İstatistik Bölümü, İstanbul (Lisans)

2004-2008 Hatay Osman Ötken Anadolu Lisesi, Hatay (Lise)

Yabancı Dili: İngilizce, İspanyolca

III- Ünvanları

2014- Araştırma Görevlisi

IV- Mesleki Deneyimi

2014- Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyoistatistik AD (Araştırma Görevlisi)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Biyoistatistik Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayımlar

AKIN M, ÇOLPAN ÖKSÜZ D, İKTUEREN B, **AMBARCIOĞLU P**, KARAÇAM S, KOCA S, ÖNER DİNÇBAŞ F (2014). Does rectum and bladder dose vary during the course of image-guided radiotherapy in the postprostatectomy setting? *Tumori*, **100**: 529-535.

ÖZDEMİR S, ÇOBAN Y, AKIN M, **AMBARCIOĞLU P**, ONAY Ö, YILDIRIM C, UZEL E, UZEL Ö (2014). Dosimetric evaluation of nasopharyngeal carcinomas irradiated with different IMRT techniques. *JBUON*, **19(4)**: 953-957.

ENGİN B, KUTLUBAY Z, YARDIMCI G, ERTEM VEHİD H, **AMBARCIOĞLU P**, SERDAROĞLU S, TÜZÜN Y (2014) Evaluation of body composition parameters in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*, **53**: 1468-147.

ELİÇİN O, SCHMÜCKING M, BRÖMME J, RAUCH D, **AMBARCIOĞLU P**, PLASSWİLM L, GERETSCHLAGER A., GHADJAR P., GİGER R., AEBERSOLD D.M. (2016) Volumetric regression ratio of the primary tumor and metastatic lymph nodes after induction chemotherapy predicts overall survival in head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective analysis. *JBUON*, **21(1)**: 175-181.

BENLİCE Ç, YILDIZ M. BAGHAKİ S, ERGÜNER İ, ÇEBİ OLGUN D, BATUR Ş, ERDAMAR S, **AMBARCIOĞLU P**, HAMZAOĞLU İ, KARAHASANOĞLU T, BACA B (2016). Fistula tract curettage and the use of biological dermal plugs improve high transsphincteric fistula healing in an animal model. *Int J Colorectal Dis*, **31**: 291-299.

ÇEBİ ŞEN Ç, FAUNDEZ R, JURKA P, AKÇAY E, PETRAJTIS-GOLOBOW M, **AMBARCIOĞLU P** (2016). Evaluation of the canine epididymal sperm morphology with the two different staining methods, one fixative solution and motile sperm organelle morphology examination (MSOME). *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **22(1)**: 57-62.

AMBARCIOĞLU P, KAYA U, ÖZEN D, GÜRCAN İS (2017). An examination of the relationships between live weight and body measurements in Karacabey merino sheep through the path analysis approach. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **23(6)**: 857-863.

TERZİ OS, SEVİM K, PIRPANAHI E, **AMBARCIOĞLU P**, ALİUSTAOĞLU A, CEYLAN E, BAŞ B (2017). What does white blood cells tell us at the first clinic visit of the cat? *TJVR*, **1(1)**: 24-28.

Sözlü Bildiriler

ŞENOCAK MŞ, **AMBARCIOĞLU P**, ŞAFAK YILMAZ E, ERTEM VEHİD H, CALAY Ö. Test sonuçları ile tanı dışlama (Rule-out) ve kesinleştirme (Rule-in). XIII. Ulusal Biyoistatistik Kongresi. 12-14 Eylül 2011, Ankara.

BAKIR A, **AMBARCIOĞLU P**, KIZILÇEÇ M, BULUT N, ŞENOCAK MŞ. MOM: Multiple of Median yaklaşımının tanı ayırımında diğer ölçütlere göre değerlendirilmesi. XIII. Ulusal Biyoistatistik Kongresi. 12-14 Eylül 2011, Ankara.

AMBARCIOĞLU P, BULUT N, KIZILÇEÇ M. Dikotom sonuçlu yorumlamalarda, İkiiden fazla değerlendiricinin sonuç uyumlarının Fleiss Kappa ve Cochran Q ile değerlendirilmelerinin irdelenmesi. Uluslararası Katılımlı XIV. Ulusal Biyoistatistik Kongresi. 4-7 Eylül 2012, Kayseri.

AKIN M, DİNCBAS FO, OKSUZ DC, İKTUEREN B, **AMBARCIOĞLU P**, CAVDAR SK, KOCA S. Rectum and bladder dose variations during the course of image guided radiation therapy for postoperative prostate cancer. ASTRO 54th Annual meeting. 2011, ABD.

TUNÇ Y, BAKIR A, **AMBARCIOĞLU P**, ŞENOCAK MŞ. “Sıfır Olgu” tasarımının benzetim çalışması ile değerlendirilmesi. Uluslararası Katılımlı XIV. Ulusal Biyoistatistik Kongresi. 4-7 Eylül 2012, Kayseri.

BULUT N, BAKIR A, **AMBARCIOĞLU P**, KIZILÇEÇ M, TUNÇ Y, ŞAFAK YILMAZ E, BAYKUŞ A, ŞENOCAK MŞ. Ters Örnekleme-II: Ters örnekleme yaklaşımında önkabulsel olgu sayısının sonuç güvenilirliğe etkileri. Uluslararası Katılımlı XIV. Ulusal Biyoistatistik Kongresi. 4-7 Eylül 2012, Kayseri.

AMBARCIOĞLU P, ÖZEN D, GÜRCAN İS. Etki büyüklüğü kavramı ve zootekni çalışmalarındaki kullanımı. VI. Ulusal Veteriner Zootekni Kongresi. 1-4 Haziran 2016, Kapadokya.

OSKAY D, TUNA Z, BAĞLAN YENTÜR S, METE O, GÖKKURT A, **AMBARCIOĞLU P**. The validity and reliability of Michigan Hand Questionnaire in patients with tendon injury. XXI Annual Congress of FESSH. 22-25 June 2016, Santander, Spain.

TUNA Z, OSKAY D, GÖKKURT A, METE O, BAĞLAN YENTÜR S, **AMBARCIOĞLU P**. Does daily use of hand earlier really affect the functional status after tendon repairs? XXII. FESSH Congress, XII. EFSHT Congress. 21-26 June 2017, Budapest, Hungary.

AMBARCIOĞLU P, YAKAN A, KAYA U, ÖZEN D, GÜRCAN İS. Ruminantlarda antioksidanların etteki Omega-3 linolenik asit miktarı üzerine etkisinin meta-analizi ile değerlendirilmesi. VII. Ulusal Veteriner Zootekni Kongresi, 2-5 Mayıs 2018, Antakya, Hatay.

KAYA U, ÖZEN D, **AMBARCIOĞLU P**, YAZLIK MO, GÜRCAN İS. Kayıp gözlemlerin olması durumunda doğrusal karma etkili modellerin kullanımı. VII. Ulusal Veteriner Zootekni Kongresi, 2-5 Mayıs 2018, Antakya, Hatay.

AMBARCIOĞLU P, KAYA U, YAZLIK MO, GÜRCAN İS. Investigation of the effect of vitamin and trace element supplementation on somatic cell counts of dairy cows' milk with meta-analysis. The 3rd International Conference on Advances in Veterinary Sciences & Technics, 5-9 September 2018, Belgrade, Serbia.

KAYA U, **AMBARCIOĞLU P**, GÜRCAN İS. Investigation of the effect of birth type on milk yield in Holstein cows with multilevel models. The 3rd International Conference on Advances in Veterinary Sciences & Technics, 5-9 September 2018, Belgrade, Serbia.

KAYA U, **AMBARCIOĞLU P**, YILMAZ MA, ATEŞ CT. Anadolu mandalarında süt verimini etkileyen bazı faktörlerin doğrusal regresyon analizi ile incelenmesi. VII. Ulusal Veteriner Zootekni Kongresi, 2-5 Mayıs 2018, Antakya, Hatay.

YAZLIK MO, ÇOLAKOĞLU HE, **AMBARCIOĞLU P**. Effect of early postpartum uterine horn size on subsequent fertility parameters. 29th International Congress of the Hungarian Association for Buatrics, 13-16 Kasım 2019, Heviz, Hungary.

Poster Bildiriler

BAKIR A, **AMBARCIOĞLU P**, KARADEMİR Ö, ŞENOCAK MŞ. İki paralel deney tasarımında hipotez yargılamasına göre örneklem sayısı hesaplamaları. Uluslararası Katılımlı XV. Ulusal Biyoistatistik Kongresi. 20-23 Ağustos 2013, Didim-Aydın.

AMBARCIOĞLU P, VEHİD S, DEMİR M, ŞENOCAK MŞ. Sağlık sektöründe radyasyon ile çalışan erkek personelin çocuklarının cinsiyet dağılımı ve etkileyen faktörler. XVI. Ulusal Biyoistatistik Kongresi. 10-12 Eylül 2014, Side-Antalya.

AMBARCIOĞLU P, KAYA U, ÖZEN D, GÜRCAN İS. The evaluation of the morphologic characteristics of two different mutton sheep breeds using cluster and fuzzy cluster analysis. The 8th Conference of Eastern Mediterranean Region of the International Biometric Society. 11-15 May 2015, Cappadocia, Turkey.

GÜRCAN İS, **AMBARCIOĞLU P**, KAYA U, ÖZEN D, GÜLLÜ Ö. Comparisons of the common used growth models on the Pekin ducks. The 8th Conference of Eastern Mediterranean Region of the International Biometric Society. 11-15 May 2015, Cappadocia, Turkey.

KAYA U, **AMBARCIOĞLU P**, ÖZEN D, GÜRCAN İS. Comparison of different lactation curve models for ewes. The 8th Conference of Eastern Mediterranean Region of the International Biometric Society. 11-15 May 2015, Cappadocia, Turkey.

AMBARCIOĞLU P, BAKIR A, ŞENOCAK MŞ. ROC analizinde örneklem büyüklüğü belirleme. XVII. Ulusal Biyoistatistik Kongresi. 5-9 Kasım 2015, Girne, K.K.T.C.

GÜRCAN İS, ÖZEN D, KAYA U, **AMBARCIOĞLU P**. Kovaryans analizi varsayımları ve varyans analizi ile karşılaştırılması. VI. Ulusal Veteriner Zootečni Kongresi. 1-4 Haziran 2016, Kapadokya.

AMBARCIOĞLU P, KAYA U, GÜRCAN İS. Path analizi yaklaşımı ile karacabey koyunlarında canlı ağırlığın vücut ölçüleri kullanılarak tahmin edilmesi. XVIII. Ulusal ve I. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi. 26-29 Ekim 2016, Belek-Antalya.

KAYA U, **AMBARCIOĞLU P**, ÇEVİRİMLİ MB., GÜRCAN İS. Estimation of the factors affecting profitability of beekeeping enterprises with path analyses approach. 45th Apimondia International Apicultural Congress. 29 Ekim-4 Kasım 2017, İstanbul.

AMBARCIOĞLU P, ÖZEN D, KAYA U, GÜLENDAG E, GÜRCAN İS. Integration of meta-analytical approach to research in veterinary medicine. II. International Congress of Advances in Veterinary Sciences&Technics. 4-8 Ekim 2017, Skopje, Macedonia.

AMBARCIOĞLU P, AKÇİL OK M, KAYA U, ÖZEN D, GÜLENDAG E, GÜRCAN İS. Network meta-analizi ve sağlık bilimlerinde kullanımı. XIX. Ulusal ve II. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi. 25-28 Ekim 2017, Belek-Antalya.

ÖZEN D, ÖZEN H, AMBARCIOĞLU P, KAYA U, GÜLENDAG E, GÜRCAN İS. Yaşam analizlerinde esnek parametrik bir yaklaşım: Royston-Parmar Modelleri. XIX. Ulusal ve II. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi. 25-28 Ekim 2017, Belek-Antalya.

GÜLENDAG E, ÖZEN D, KAYA U, AMBARCIOĞLU P, GÜRCAN İS. Sansürlenmiş veya kısıtlanmış verilere yaklaşım: Tobit modeli, VII. Ulusal Veteriner Zootekni Kongresi, 2-5 Mayıs 2018, Antakya, Hatay.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı Ödül ya da Burslar

En iyi sözlü bildiri ödülü (VII. Ulusal Veteriner Zootekni Kongresi, 2-5 Mayıs 2017, Antakya, Hatay).

Projeleri

Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü (19B0239002): Türkiye'deki İngiliz atlarının yarış hayatına etki eden faktörlerin belirlenmesi, 2019 (Yardımcı araştırmacı).

Verdiği Konferans ya da Seminerler

Sağlık Bilimlerinde Yapılan Bilimsel Araştırmalarda Etki Büyüklüğü Kullanımı, 2016, Ankara.

Araştırmalarda Kullanılan Biyoistatistik Yöntemler, 2017, Ankara Üniversitesi Deney Hayvanı Kullanım Sertifikası Programı, Ankara.

Araştırmalarda Kullanılan Biyoistatistik Yöntemler, 2019, Lokman Hekim Üniversitesi Deney Hayvanı Kullanım Sertifikası Eğitim Programı, Ankara.

VII- Diğer Bilgiler (Katıldığı Kurs, Kongre, Toplantı vs...)

Statistical Methods for Meta-Analysis, International summer school (University of Southampton, University of Reading, University of Ege), İzmir, Turkey, 2016.

Uygulamalı Meta-Analizi, Kongre kursu, 18. Ulusal ve 1. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, 2017.

University of Ioannina, Department of Primary Education, Ioannina, Yunanistan, 01.05.2019-30.06.2019, Davetli araştırmacı ve 01.09.2019-23.11.2019, Erasmus Staj Hareketliliği.

University of Salamanca, Faculty of Science, Department of Statistics, Salamanca, İspanya, 15.01.2010-15.06.2010, Erasmus Öğrenim Hareketliliği.

