



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**BROYLER RASYONLARINDA
FİTAZIN BÜYÜME PERFORMANSI VE
FOSFOR YARARLANABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
META-ANALİTİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

Erman GÜLENDAG

**VETERİNERLİK BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Doğukan ÖZEN**

**ANKARA
2022**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BROYLER RASYONLARINDA
FİTAZİN BÜYÜME PERFORMANSI VE
FOSFOR YARARLANABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
META-ANALİTİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Erman GÜLENDAG

VETERİNERLİK BİYOİSTATİSTİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Doğukan ÖZEN

ANKARA
2022

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Broyler rasyonlarında fitazın büyüme performansı ve fosfor yararlanabilirliği üzerine etkisinin meta-analitik yöntemlerle araştırılması” 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: Erman GÜLENDAG

Tarih: 07/07/2022

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda Erman GÜLENDAG tarafından hazırlanan “Broyler rasyonlarında fitazın büyüme performansı ve fosfor yararlanabilirliği üzerine etkisinin meta-analitik yöntemlerle araştırılması” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile kabul / ret kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05.08.2022

Prof. Dr. Bülent ÇELİK
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Pınar SAÇAKLI
Ankara Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. İ. Safa GÜRCAN
Ankara Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Doğukan ÖZEN
Ankara Üniversitesi
Üye (Danışman)

Dr. Öğr. Üyesi Ufuk KAYA
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
Raportör

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

Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	x
Çizelgeler	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Meta-Analizi	2
1.1.1. Meta-Analizin Aşamaları	4
1.1.2. Araştırma Sorularının Belirlenmesi	5
1.1.2.1 Çalışmaya Dâhil Etme ve Dışlama Kriterlerinin Belirlenmesi	6
1.1.3. Literatür Veri Tabanlarında Arama Yapılması	6
1.1.3.1. Başlık ve Özet Taraması	7
1.1.4. Çalışma Kalitesinin ve Yanlılık Riskinin Belirlenmesi	7
1.1.5. Çalışma İstatistiklerinin Etki Büyüklüklerine Dönüştürülmesi	8
1.1.5.1. Ortalamalara Bağlı Etki Büyüklüğü	8
1.1.6. Meta Analizinde Model Seçimi	13
1.1.6.1. Sabit Etkiler Modeli	13
1.1.6.2. Rastgele Etkiler Modeli	14
1.1.6.3. Çalışmalar Arası Varyans Modelleri	15
1.1.7. Meta Analizinde Homojenlik Testleri	16
1.1.8. Yayın Yanlılığının Değerlendirilmesi	17
1.1.8.1. Huni Grafiği	18
1.1.8.2. Begg Yöntemi	18
1.1.8.3. Egger Yöntemi	19
1.1.8.4. Trim-Fill Yöntemi	19
1.1.9. Alt-grup Analizi ve Meta-Regresyon	20
1.2. Fitazın Besi Performansı ve Kemik Mineralizasyonu ile İlişkisi	21
1.2.1. Dünya'da ve Türkiye'de Etlik Piliç Sektörü	21
1.2.2. Fitik Asit	23
1.2.3. Fitaz Enzimi	25
1.3. Çalışmanın Amacı	27
2. GEREÇ VE YÖNTEM	29
2.1. Makale Değerlendirme Kriterleri	29
2.1.1. Araştırma Türü	29
2.1.2. Araştırmada Değerlendirilen Gruplar	30
2.1.3. Araştırmada Kullanılan Hayvan Materyali	31
2.1.4. Araştırma Dizaynı ve Süresi	32
2.1.5. Müdahale Türü	32
2.1.6. Sonuç Değişkenleri ve Alt Gruplar	33
2.2. Makale Tarama Yöntemleri	34

2.2.1. Tarama Stratejisi	34
2.3. Veri Toplama ve Değerlendirme	35
2.3.1. Makalelerin Seçimi	35
2.3.2. Verilerin Elde Edilmesi ve Düzenlenmesi	36
2.3.3. Etkinin Ölçümü ve Heterojenlik Kaynağının Belirlenmesi	36
2.3.4. Yanlılık Riski Değerlendirmesi	37
2.3.5. Duyarlılık Analizi	38
2.3.6. Meta-Regresyon ve Alt-grup Analizi	39
2.3.7. Kullanılan Paket Programlar	40
3. BULGULAR	41
3.1. Genel Bakış	41
3.2. Literatür Tarama Sonuçları	41
3.3. Yanlılık Riski Değerlendirmesi	43
3.4. Meta-Analizi Sonuçları	44
3.4.1. Canlı Ağırlık Artışı	44
3.4.2. Yem Tüketimi	52
3.4.3. Yem Dönüşüm Oranı	60
3.4.4. Tibia Kül Oranı	68
3.4.5. Tibia Fosfor Oranı	75
3.4.6. İleum Fosfor Sindirilebilirliği	82
4. TARTIŞMA	91
4.1. Canlı Ağırlık Artışı	94
4.2. Yem Tüketimi	96
4.3. Yem Dönüşüm Oranı	97
4.4. Tibia Kül Oranı	98
4.5. Tibia Fosfor Oranı	99
4.6. İleum Fosfor Sindirilebilirliği	100
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	102
ÖZET	104
SUMMARY	105
KAYNAKLAR	106
EKLER	107
Ek-1. Meta-analizine dâhil edilen çalışmalara dair veriler	113
Ek-2. Meta-analizine dâhil edilen çalışmaların kaynakçaları	114
ÖZGEÇMİŞ	119

ÖNSÖZ

Meta-analiz, ilgili bir dizi araştırma sorusunu ele alan bağımsız çalışmalarda deneysel ve korelasyonel sonuçları toplamak için tasarlanmış bir dizi istatistiksel prosedürdür. Geleneksel araştırma yöntemlerinden farklı olarak meta-analiz, veri noktaları olarak bireysel çalışmalardan elde edilen özet istatistikleri kullanır. Bu analizin temel varsayımlarından biri, her çalışmanın popülasyon içindeki temel ilişkinin farklı bir tahminini sağlamasıdır. Çalışmalar arasında sonuçları birleştirerek, popülasyon ilişkisinin bireysel çalışma tahmincileri tarafından sağlanandan daha doğru bir temsili elde edilebilir.

Meta-analizi, daha geleneksel inceleme yöntemlerine güçlü bir alternatif sunmaktadır. Son yıllarda, araştırma literatürünün giderek daha karmaşık ve zaman zaman çelişkili durumu nedeniyle her bir araştırmacı, benzer nitelikteki çalışmalardan kendi bakış açısını destekleyen bir dizi çalışma bulabilir ve hatalı olarak sonuç yargısına ulaşabilir. İncelemelerde genellikle çıkan ortak sonuç, "Literatürde çelişen sonuçlar mevcuttur ve bu sorunu çözmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır" şeklindedir. Bu da genellikle konuyu netleştirmek için hiçbir şey yapmayan daha fazla çalışmayla sonuçlandı. Meta-analiz bu bataklıktan bir çıkış yolu sunar. Dikkatli bir şekilde oluşturulmuş ve kapsamlı kodlama ve biriktirme prosedürleri kullanılarak, tek bir çalışma ile kolayca cevaplanamayan sorular meta-analiz kullanılarak çözülebilir. Bu tez çalışmasının genel amacı, okuyucuyu meta-analizi ile ilgili prosedürler ve varsayımlar hakkında bilgilendirmek ve broyler yetiştiriciliğinde fitaz enziminin çeşitli parametreler üzerine etkisinin net bir şekilde ortaya konulmasını sağlamaktır.

Doktora öğrenimim ve tez çalışmam boyunca sağladığı her türlü katkı, destek ve kolaylıktan dolayı doktora tez danışmanım sayın Doç. Dr. Doğukan ÖZEN'e yine doktora öğrenimim boyunca gösterdiği katkı ve desteklerden ötürü Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. İ. Safa GÜRCAN ve Doç. Dr. Aytaç AKÇAY'a teşekkür ederim.

Aynı zamanda her zaman yanımda duran ve benden desteğini hiçbir zaman esirgememiş olan annem Ünzile SOY ve babam Behçet GÜLENDAG'a da teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AA	Arbor Acres
AOF	Ağırlıklandırmış ortalama farkı
Ar	Arian
BESD-BİR	Beyaz Et Sanayicileri ve Damızlıkçıları Birliği Derneği
C500	Cobb500
Ca	Kalsiyum
Can	Kanada
CAA	Canlı ağırlık artışı
Çin	Çin Halk Cumhuriyeti
DL	DerSimonian-Laird
GA	Güven aralığı
İFS	İleum fosfor sindirilebilirliği
İran	İran İslam Cumhuriyeti
küm	Kümülatif
kg	Kilogram
MA	Meta-analiz
mg	Miligram
µg	Mikrogram
NPP	Non-phytate phosphorus (kullanılabilir fosfor)
OR	Odds oranı
P	Fosfat
PICO	Participant (katılımcı, denek), Intervention (girişim, müdahale, tedavi), Comparator (karşılaştırılan grup) ve Outcome (sonuç değişken)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Sistematik derlemeler ve meta-analizler için tercih edilen raporlama öğeleri)
REML	Restricted maximum likelihood (Kısıtlanmış maksimum olabilirlik)
RF	Riskler farkı

RoB-2	Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials, version 2
R308	Ross 308
R708	Ross 708
ROBINS-I	Risk of bias in non-randomized studies of interventions
RR	Rölatif risk
sd	Serbestlik derecesi
SR	Sistematik derleme
SH	Standart hata
TFO	Tibia fosfor oranı
TKO	Tibia kül oranı
TP	Total fosforus (Toplam Fosfor)
U	Ünite (birim)
YDO	Yem dönüşüm oranı
Yetiş. Dön.	Yetiştirme dönemi
YT	Yem tüketimi
β_i	Regresyon katsayısı
δ_i	Rastgele etki
ε_i	Hata terimi
GA	Güven aralığı
H	Şapka matrisi
H^2	Heterojenlik katsayısı
H_0	Yokluk hipotezi
I^2	Heterojenlik indeksi
IF	Tutarsızlık faktörü (Inconsistency factor)
küm	Kümülatif
mg	Mmiligram
μ	Ortalama etki büyüklüğü
μg	Mikrogram
OR	Odds oranı
θ_i	Etki büyüklüğü
RF	Riskler farkı
RR	Rölatif risk

sd	Serbestlik derecesi
SH	Standart hata
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 miktarı	3
Şekil 1.2. Türkiye’de yıllara göre piliç ve hindi eti üretim miktarları	22
Şekil 1.3. Ülke bazında, yıllara göre tavuk eti üretim miktarları	23
Şekil 1.4. Fitik asit (myo-inositol, 1-6 hexakisphosphate) yapısı	24
Şekil 1.5. Fitatın hidrolizasyonu	26
Şekil 3.1. Akış diagramı	42
Şekil 3.2. ROBINS-I yanlılık riski kriterlerinin değerlendirilmesi	44
Şekil 3.3. CAA - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği	45
Şekil 3.4. CAA - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği	47
Şekil 3.5. CAA - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi	48
Şekil 3.6. CAA - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği	49
Şekil 3.7. CAA - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği	51
Şekil 3.8. CAA - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi	52
Şekil 3.9. YT - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği	53
Şekil 3.10. YT - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği	55
Şekil 3.11. YT - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi	56
Şekil 3.12. YT - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği	57
Şekil 3.13. YT - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği	59
Şekil 3.14. YT - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi	60
Şekil 3.15. YDO - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği	61
Şekil 3.16. YDO - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği	63
Şekil 3.17. YDO - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi	64
Şekil 3.18. YDO - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği	65
Şekil 3.19. YDO - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği	67
Şekil 3.20. YDO - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi	68
Şekil 3.21. TKO - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği	69
Şekil 3.22. TKO - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği	70
Şekil 3.23. TKO - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi	71
Şekil 3.24. TKO - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği	72

Şekil 3.25. TKO - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği	74
Şekil 3.26. TKO - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi	75
Şekil 3.27. TFO - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği	76
Şekil 3.28. TFO - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği	78
Şekil 3.29. TFO - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi	79
Şekil 3.30. TFO - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği	79
Şekil 3.31. TFO - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği	81
Şekil 3.32. TFO - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi	82
Şekil 3.33. İFS - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği	83
Şekil 3.34. İFS - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği	85
Şekil 3.35. İFS - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi	86
Şekil 3.36. İFS - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği	87
Şekil 3.37. İFS - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği	89
Şekil 3.38. İFS - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi	90

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Gruplara göre rasyonlardaki Ca, NPP, Toplam P ve Ca/NPP değerleri	31
Çizelge 2.2. Sonuç değişkenlerinde değerlendirilen makale ve etki büyüklüğü sayıları	34
Çizelge 3.1. CAA - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları	46
Çizelge 3.2. CAA - Negatif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları	50
Çizelge 3.3. YT - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları	54
Çizelge 3.4. YT - Negatif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları	58
Çizelge 3.5. YDO - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları	62
Çizelge 3.6. YDO - Negatif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları	66
Çizelge 3.7. TKO - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları	70
Çizelge 3.8. TKO - Negatif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları	73
Çizelge 3.9. TFO - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları	77
Çizelge 3.10. TFO - Negatif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları	80
Çizelge 3.11. İFS - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları	84
Çizelge 3.12. İFS - Negatif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları	88

1. GİRİŞ

Bilimin büyümesi, araştırmacıların geçmiş çalışmalarına dayanan bilgi birikimine bağlıdır. Sağlık alanında bu tür bilgiler, hastalıklar için tedavilerin geliştirilmesi ve zararlı maddelere veya ortamlara maruz kalma risklerinin belirlenmesi anlamına gelir.

Tedavilerin ve maruziyetlerin etkileri genellikle değerlendirildikleri koşullara göre değişiklik gösterdiğinden, bunların gerçek kapsamını belirlemek için genellikle birden fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bilimsel gelişmenin hızı arttıkça ve literatürdeki bilgi miktarı artmaya devam ettikçe (örneğin, National Library of Medicine'nin PubMed veri tabanına her yıl yaklaşık 500.000 yeni makale eklenmektedir), bilim insanları da en son araştırmalara ve önerilen uygulamalara ayak uydurmak için mücadele etmektedirler. Uzmanlaşmış bir alt bilim alanda bile tüm araştırmaları okumak çoğunlukla imkansızdır. Aynı alanda yapılan çalışmalardaki çelişkili sonuçları yorumlamak ise çok daha zordur.

Kanıtı dayalı yaklaşım, modern karar verme süreçlerinin birçok alanında benimsenmiştir. Özellikle sağlık alanında farklı disiplinlerde gerçekleştirilecek müdahalelerin veya yöntemlerin veya programların etkili bir şekilde çalışıp hangilerinin çalışmadığını belirleme konusunda rehberlik etme konusundaki kanıtlanmış yeteneği nedeniyle dünya giderek kanıtı dayalı karar vermeye doğru ilerlemektedir.

Kanıtı dayalı karar verme çağında sistematik incelemeler ve buna bağlı olarak yürütülen meta-analizler birçok tıbbi uygulamada, halk sağlığı departmanlarında, devlet programlarında, işletme ofislerinde ve eğitim, yönetim, tarım, veteriner hekimliği, işletme, psikoloji ve sosyal bilimler dâhil olmak üzere pek çok farklı akademik disiplinlerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Araştırmaların sentezi, kanıta dayalı karar vermenin önemli bir parçası olup genellikle bir meta-analiz içeren sistematik inceleme süreçlerine dayanmaktadır. Meta-analiz, birçok sistematik incelemenin çok önemli bir bileşenidir ve nicel verilerin sistematik bir incelemesini sağlamanın en iyi yolundan birisidir.

1.1. Meta-Analizi

Meta-analizi, Yunanca kökenli olup, “meta” ifadesi ile “sonra, ötesi” anlamını ifade eder. Bilimsel bağlamda kullanıldığında “ayrıntılı, eksiksiz, üstün veya ilerisinde olan” çağrışımlarına sahiptir (Sacks ve ark., 1987). Başka bir deyişle aynı konuda çeşitli çalışmaların bulgularını entegre etmek için kullanılan istatistiksel bir analiz yöntemidir.

Bu nedenle meta-analiz, önceki çalışmaların etkilerini tahmin etmek için sonuçlarını birleştirerek istatistiksel gücü ve kesinliği artıran ve böylece küçük örneklem büyüklükleri ve yetersiz istatistiksel ifadeler gibi problemlerin üstesinden gelebilen, araştırma bulgularının nesnel ve nicel bir sentezidir (Walker ve ark., 2008).

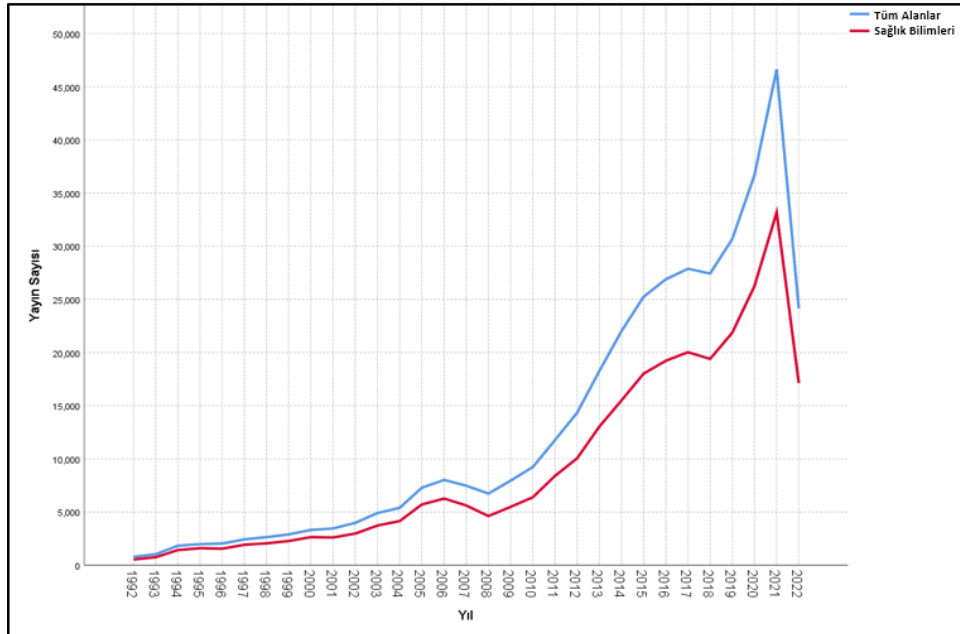
Meta-analiz, bağımsız çalışmalardan sistematik gözden geçirme süreci sırasında çıkarılan, eşleştirilmiş bir sonucu sentezlemek için sayısal özet sonuçlarını, etki büyüklüğü ölçümleri üzerinden birleştirmek için kullanılan istatistiksel bir yöntemdir. Mevcut bağımsız deneme / çalışmalardan yararlanılarak bir özet istatistik sentezi ile bilinmeyen popülasyona ilişkin etki büyüklüğünün bir tahminini bulmak için bunların bir araya getirilmesiyle elde edilir. Meta-analiz, özellikle bağımsız çalışmaların sonuçları çelişkili olduğunda, bireysel çalışmalarda bildirilenlere kıyasla popülasyon etki büyüklüğünün (parametresinin) daha iyi bir tahminine ulaşılmasını sağlar.

Sistematik derleme gibi, çalışmaların kalitesi de meta-analizlerin ürettiği sonuçların güvenilirliği için önemlidir. Seçilen çalışmalar yüksek kalitedeyse ve meta-

analiz uygun şekilde yapılmışsa, elde edilecek sonuçlar en yüksek kanıt düzeyini oluşturur.

Meta-analiz yöntemi ile etki tahminlerinin kesinliğini artırabilir, bireysel çalışmalar tarafından sorulmayan soruları yanıtlanabilir, görünüşte çelişkili veya uyumsuz çalışmalardan kaynaklanan anlaşmazlıklar çözebilir ve yeni hipotezler üretilir. Özellikle, heterojenliğin araştırılması ve yeni hipotezlerin geliştirilmesi için önem taşımaktadır (Lee ve Song, 2017).

Meta-analiz ile alakalı olarak yapılmış olan bilimsel yayınların ve bunların içerisinde sağlık bilimleri alanındaki meta-analiz çalışmalarının zaman içerisindeki değişimini gösteren çizgisel grafik Şekil 1.1’de verilmiştir. Oluşan bu artış meta-analiz çalışmalarına olan rağbetin bir göstergesidir, 2022 yılına dair veriler ilk 6 ayı kapsamaktadır. Veteriner hekimlerin çalışma alanlarında da benzer bir trend görülmesine rağmen, veteriner bilimleri alanlarının tamamında bu sayı toplamda 1516 olup, yayınların tümü içerisinde yalnızca %3,8’lik bir payda yer almaktadır.



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

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.

1.1.1. Meta-Analizinin Aşamaları

Sistematiik derleme ve meta analizleri kapsamlı olmalı ve tekrarlanabilirlik beklentisini karşılamalıdır. Bu temel özellikleri sağlamak için beş adım önerilmiştir. Bunlar sırasıyla, (1) Amaçlanan inceleme için araştırma veya çalışma sorularını belirlemek, (2) Yayınlanmış ve yayınlanmamış literatürdeki tüm ilgili çalışmaları belirlemek, (3) Çalışmaların kalitesini değerlendirmek, (4) Kanıtları ilgili çalışmalardan çıkarma ve özetleme ve (5) Bulguları yorumlamadır.

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, “etçi sığırlar”; girişim, “yeme yapılan antioksidan ilavesi”; karşılaştırılan gruplar,

“antioksidanl yem” grubu ile “geleneksel yem” grubu; sonuç değişken ise “Omega-3” miktarıdır.

1.1.2. Araştırma Sorularının Belirlenmesi

İyi bir sistematik incelemenin temelini, çalışılacak konuyu kapsamlı bir şekilde çerçevelemek ve doğru, test edilebilir soruları oluşturmak oluşturur. Sonraki tüm adımlar, doğru yaklaşımın doğru sorunun ele alınmasına bağlı olduğu gerçeği doğrultusunda gerçekleşeceğinden bu kısım gerçekleştirilecek analizlerin aynı zamanda temelini oluşturur. Kapsam, genellikle mevcut kaynaklar (zaman, para, personel), sorun hakkında ön bilgi düzeyi ve kanıtlarla bağlı olarak oluşturulur. Çok geniş tanımlanmış sorular, bir soruya kesin bir cevap vermediği için eleştirilebilir. Çok dar odaklı soruların uygulanabilirliği sınırlıdır ve geniş yorumlandığında yanıltıcı olabilir; ayrıca sorulara yanıt verecek çok az kanıt olabilir veya hiç kanıt olmayabilir.

Bu formülasyonu geliştirirken genellikle bir analitik çerçevenin oluşturulması tavsiye edilmektedir. Analitik ereve, müdahaleyi sonuçlara bağlayan mantık zincirini sunan ve gerekçeleri de dâhil olmak üzere ilgili temel soruların tanımlanmasına yardımcı olan grafiksel bir temsildir (Anderson ve ark., 2011). Gerekçe, hem araştırma hem de karar verme perspektiflerini ele almalıdır.

Her bir araştırma sorusu için PICO unsurlarını belirlemek oldukça önemlidir: (P:Population) Popülasyonlar (katılımcılar ve ortamlar), (I:Intervention) Müdahaleler (tedaviler ve dozlar), (C:Comparator) Karşılaştırma (rneğin, plasebo, bakım standardı veya aktif bir karşılaştırıcı), (O:Outcome) Bağımlı (Sonuç) Değişken (lekler ve lmler) (Schardt ve ark., 2007).

Birincil çalışmalarda olduğu gibi, incelemenin tüm dâhil etme ve hariç tutma kriterlerini tanımlayan ve ayrıca çalışmanın sistematik incelemenin kalan bileşenlerini nasıl gerçekleştireceğini dikkatlice tanımlayan, arama, tarama, çıkarma, analiz, ve

raporlama gibi aşamaları da içerecek şekilde kapsamlı bir protokol oluşturmak da önemlidir (Committee on Standards, 2011 ve Moher ve ark., 2015).

PICO öğeleri, tüm çalışma tasarımını bilgilendiren protokolün önemli bir bölümünü oluşturduğundan, PICO'nun her bir ögesini sırayla belirlemek gereklidir.

1.1.2.1. Çalışmaya Dâhil Etme ve Dışlama Kriterlerinin Belirlenmesi

Uygunluk kriterleri genellikle PICO yaklaşımına, çalışma tasarımına ve tarihe dayanmaktadır. Dışlama kriterleri çoğunlukla ilgisiz, çoğaltılmış, mevcut olmayan tam metinler veya yalnızca özet şeklinde verilen makaleler olabilir. Bu istisnalar, araştırmacının olası önyargıdan kaçınması için çalışma öncesi belirlenmeli ve çalışmada belirtilmelidir. Dâhil etme kriterleri, hedef hastalarla makaleler, araştırılan müdahaleler veya çalışılan iki müdahale arasındaki karşılaştırma olabilir. Bir diğer ifade ile dâhil edilecek makaleler, araştırma sorusunu doğrudan yanıtlayan bilgileri içeren makaleler olmalıdır.

1.1.3. Literatür Veri Tabanlarında Arama Yapılması

Literatür veri tabanlarında ilgili konu hakkında arama yapılırken genellikle standart bir arama stratejisi kullanılır. İkinci aşamada ise ilgili en iyi sonuçları elde etmek için kullanılarak her bir özel veri tabanına göre arama stratejisi değiştirilir. Temel arama stratejisi, araştırma sorusu formülasyonuna dayalı olarak (ör. PICO veya PICOS) oluşturulmalıdır (Tawfik ve ark., 2019).

Arama stratejileri, inceleme konusu alanında bir uzman yardımıyla, çalışmaların başlık ve özet kısmında konu ile ilgili yer alması beklenen serbest metin terimlerini içerecek şekilde yapılandırılmalıdır.

AMSTAR yönergelerine göre, SR/MA'da en az iki veri tabanı aranmalıdır (Shea ve ark., 2017). Ancak aranan veri tabanlarının sayısı arttıkça daha verimli ve daha kapsamlı sonuçlar elde etmek mümkündür.

1.1.3.1.Başlık ve Özet Taraması

Literatür taraması yapıldıktan sonra ikinci aşamada sentezde yer alacak makaleleri seçme kararları ile çalışma konusu ile ilgili olmayan makalelerin dâhil edilme olasılığını en aza indirmek için çalışmaya özgü uygunluk kriterleri dikkate alınarak detaylı bir şekilde incelenmelidir. Cochrane kılavuzuna göre, bu adımı yapmak için en az iki değerlendirici gereklidir. Bu adımda, değerlendirciler duplike veya çalışma konusu dışında makaleler olması durumunda ilk etapta oluşturulan literatür listesinden bu kayıtları siler. Bir makale kararı hakkında bir şüphe olduğunda, tartışma ve fikir birliği sonrasında bir karar verilene kadar ekibin dışlayıcı değil kapsayıcı olması beklenir. Tüm hariç tutulan kayıtlara hariç tutma nedenleri verilmelidir (LI T ve ark., 2022).

1.1.4. Çalışma Kalitesinin ve Yanlılık Riskinin Belirlenmesi

Meta analizinde çalışmaya dâhil edilecek çalışmalarda yanlılık riskini azaltmak için çalışmaların kalitesinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu noktada çalışmaların kalitesinin, alanında uzman 2 veya 3 değerlendirici tarafından bağımsız olarak incelenmesi ve analize dâhil etmeden önce veri formuna çalışmaların kalitesi ile skorlama yaparak her bir çalışmaya ilişkin bilgi eklenmesi tavsiye edilmektedir (Buscemi ve ark., 2006).

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).

1.1.5. Çalışma İstatistiklerinin Etki Büyüklüklerine Dönüştürülmesi

Etki büyüklüğü, bir bilimsel araştırmada iki değişken arasındaki ilişkinin büyüklüğünü yansıtan bir sayı olarak tanımlanabilir. İstatistiksel anlamlılık hakkında bilgi verebilen (ör. müdahale grubu kontrol grubundan farklı mıydı?) ancak klinik olarak anlamlı olması gerekmeyen geleneksel hipotez testlerinin aksine, etki büyüklükleri, iki değişken arasındaki ilişkinin gücü; bir başka deyişle müdahale/tedavi etkisinin büyüklüğü (yani küçük, orta veya büyük) hakkında bilgi sağlar. Hesaplanan etki büyüklüğünün türü, genel olarak incelenen bağımlı değişken ve tedavi/müdahalenin yanı sıra yayınlanmış çalışmalardan elde edilen verilere de bağlıdır. Bununla birlikte, literatürde en sık kullanılan etki büyüklüğü ölçütleri, olasılık oranlarını (OR), ağırlıklı/standartlaştırılmış ortalama farkları (WMD,SMD) ve göreceli risk veya risk oranları (RR) dir. Meta-analizi, dâhil edilen her bir çalışmanın bulgularından hesaplanan etki büyüklüklerinin birleştirilmesi temeline dayandığından, etki büyüklüklerinin istatistiksel analizi olarak da tanımlanmaktadır (Cheung ve Vijayakumar, 2016).

1.1.5.1. Ortalamalara Bağlı Etki Büyüklüğü

Ortalamalara dayalı bir etki büyüklüğünde, iki grubun (deneysel ve kontrol) popülasyon ortalamalarını sırasıyla μ_1 ve μ_2 , ve bunların varyanslarını sırasıyla σ_1^2 ve

σ_2^2 ile gösterilsin. Bu durumda, ortalamaya dayalı etki büyüklüğü (θ), μ_1 ve μ_2 arasında standartlaştırılmış bir fark olup ve şu şekilde ifade edilebilir:

$$\theta = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma} \quad (1.1)$$

Denklemden σ , popülasyon kontrol grubunun standart sapması veya ortalama popülasyon standart sapması (yani, σ_1 ve σ_2 'nin ortalaması) anlamına gelmektedir.

Etki büyüklüğü ölçüsü θ , örnek değerlere dayalı olarak kolayca tahmin edilebilir. Örnek ortalaması X_1 ve örnek varyansı S_1^2 olan bir popülasyondan rastgele bir n_1 büyüklüğünde bir örneklemimiz olduğunu ve ayrıca örnek ortalaması X_2 ve örnek varyansı S_2^2 olan ikinci bir popülasyondan n_2 büyüklüğünde rastgele bir örneklemi olduğunu varsayalım. Cohen's d (Cohen, 1988) olarak bilinen etki büyüklüğünün ölçüsü aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S} \quad (1.2)$$

Denklemden standardize ölçüt S , $S = \sqrt{S^2}$ olarak tanımlanan birleştirilmiş (pooled) örneklem standart sapması olup;

$$S^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2} \quad (1.3)$$

$$(n_1 - 1)S_1^2 = \sum_{i=1}^{n_1} (X_{1i} - \bar{X}_1)^2 \quad (1.4)$$

$$(n_2 - 1)S_2^2 = \sum_{i=1}^{n_2} (X_{2i} - \bar{X}_2)^2 \quad (1.5)$$

dir.

Ortalamalara bağılı etki büyüklüklerinden bir diğeri olan Hedge's g ise;

$$g = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S^*} \quad (1.6)$$

Denklemden standardize ölçüt S^* , aynı zamanda $S^* = \sqrt{S^{*2}}$ olarak tanımlanan birleştirilmiş (pooled) örneklem standart sapması olup;

$$S^{*2} = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \quad (1.7)$$

olarak belirtilebilir. Bununla birlikte,

$$N = n_1 + n_2, \quad \tilde{n} = \frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2} \quad (1.8)$$

olmak üzere,

$$E(g) \approx \theta + \frac{3\theta}{4N-9}, \quad (1.9)$$

$$\sigma^2(g) = Var(g) \approx \frac{1}{\tilde{n}} + \frac{\theta^2}{2(N-3,94)} \quad (1.10)$$

olarak gösterilebilir (Hedges ve Olkin, 1985).

Hedges (1981), her iki grupta da verilerin normallik varsayımını sağladığı varsayımı ve populasyon varyanslarının eşit olduğu durumda $\sqrt{\tilde{n}}g$ 'nin, $\sqrt{\tilde{n}}\theta$ parametresi ve $n_1 + n_2 - 2$ serbestlik derecesi ile merkezi olmayan t dağılımına uyduğunu göstermiştir. Bu durumda, $\Gamma(.)$ gamma fonksiyonunu göstermekle birlikte, Hedges'in g'sinin tam ortalaması ve varyansı şu şekilde ifade edilebilir:

$$E(g) = \sqrt{\frac{N-2}{2}} \frac{\Gamma\left[\frac{N-3}{2}\right]}{\Gamma\left[\frac{N-3}{2}\right]} \theta \quad (1.11)$$

$$\sigma^2(g) = Var(g) = \frac{N-2}{N-4} (1 + \theta^2) - \theta^2 \frac{N-2}{2} \frac{\{\Gamma[(N-3)/2]\}^2}{\{\Gamma[(N-2)/2]\}^2} \quad (1.12)$$

Cohen'in d'si, Hedges'in g'si ile orantılı olduğundan, yukarıda verilen denkleme ilişkin sonuçlar, Cohen'in d'sinin ortalamasını ve varyansını sağlayarak kolayca aktarılabilir. Yukarıda verilen denkleme ilişkin tam ortalama, Hedges ve Olkin (1985) belirttiği formül yardımı ile iyi bir şekilde tahmin edilebilir. Böylece yaklaşık yansız standartlaştırılmış bir ortalama fark (g^*) şu şekilde hesaplanabilir:

$$g^* = \left(1 - \frac{3}{4N-9}\right) g \quad (1.13)$$

Ortalamaya bağlı etki büyüklüğü ölçütlerinden (θ) üçüncüsü ise Glass'ın Δ' sıdır ve,

$$\Delta = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_2} \quad (1.14)$$

olarak ifade edilir. Formülde standardize edilmiş ölçüt yalnızca S_2 olup, örneklem standart sapması yalnızca kontrol grubuna dayanmaktadır (Glass ve ark., 1981). Bu durum, tipik olarak, kontrol grubunun deney grubundan daha uzun bir süre var olması ve ortak varyansın daha istikrarlı bir tahminini sağlaması muhtemel olması ile gerekçelendirilmektedir.

Hedges (1981), verilerin normal dağılım varsayımına uyma varsayımı altında, $\sqrt{n}\Delta$ 'nin, merkeziyetsiz (noncentral) $\sqrt{n}\theta$ parametresi ve $n_2 - 1$ serbestlik derecesi ile merkezi olmayan t dağılımına uyduğunu göstermiştir. Büyük örneklerde θ parametresine ilişkin varyanslar ise;

$$\sigma^2(d) = Var(d) \approx \left[\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{\theta^2}{2(n_1 + n_2 - 2)} \right] \left[\frac{n_1 + n_2}{n_1 + n_2 - 2} \right] \quad (1.15)$$

$$\sigma^2(g) = Var(g) \approx \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{\theta^2}{2(n_1 + n_2 - 2)} \quad (1.16)$$

$$\sigma^2(\Delta) = Var(\Delta) \approx \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{\theta^2}{2(n_2 - 1)} \quad (1.17)$$

şeklinde verilebilir.

Tahmin edilen varyanslar yukarıda verilen eşitliklerde θ parmetresinin sırasıyla d,g, ve Δ olarak isimlendirilen tahminleri ile değiştirilmesi ile şu şekilde ifade edilebilir:

$$\sigma^2(d) = Var(d) \approx \left[\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{d^2}{2(n_1 + n_2 - 2)} \right] \left[\frac{n_1 + n_2}{n_1 + n_2 - 2} \right] \quad (1.18)$$

$$\sigma^2(g) = Var(g) \approx \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{g^2}{2(n_1 + n_2 - 2)} \quad (1.19)$$

$$\sigma^2(\Delta) = Var(\Delta) \approx \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{\Delta^2}{2(n_2 - 1)} \quad (1.20)$$

$H_0: \theta = 0$ ile $H_1: \theta \neq 0$ için gerçekleştirilecek hipotez testleri tipik olarak standartlaştırılmış normal istatistiklere dayanmaktadır ve aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır (Hartung ve ark., 2008).

$$Z = \frac{\hat{\theta}}{\hat{\sigma}(\hat{\theta})} \quad (1.21)$$

1.1.6. Meta Analizinde Model Seçimi

Bir meta-analiz çalışması yürütebilmek için verilmesi gereken ilk kararlardan birisi ne tür bir model seçileceğidir. Meta-analiz çalışmalarında kullanılan iki ana model vardır; sabit etki modeli (fixed effect model) ve rastgele etki modeli (random effect model). Araştırmacı hangi modelin kullanılacağına karar verirken, araştırmanın özelliklerini değerlendirerek modellerin ön koşullarından hangilerinin karşılandığını belirlemelidir. Bu iki model genel etki büyüklüğünü hesaplarken temel olarak; çalışmaların ağırlıklarını, ortalama etki büyüklüğünü ve ortalama etkilerin güven aralıklarını hesaplamak için farklı işlemler kullanır. Bu sebeplerle, meta-analiz süreçlerinde doğru sonuçları elde etmek için, ilgili çalışmaların özelliklerine göre doğru modeli seçmek önemlidir (Borenstein ve ark., 2021).

1.1.6.1. Sabit Etkiler Modeli

Sabit etkiler modelinde, analize dâhil edilmiş olan tüm çalışmaların arkasında tek bir etki büyüklüğü bulunduğu ve sonuç değişkeninde gözlemlenen farklılıkların tamamının örnekleme varyasyonlarından kaynaklandığı varsayılmaktadır. Bu sebeple etki büyüklüğünü etkileyebilecek faktörlerin çalışmalar arasında farklılık bulundurmadiğı durumlarda kullanılabilir (Borenstein ve ark., 2009).

Çalışmalar içi varyansın V_Y olduğu durumda, her bir çalışma için ağırlıklandırma (W_i) şu şekilde ifade edilebilir:

$$W_i = \frac{1}{V_{Y_i}} \quad (1.22)$$

Ağırlıklandırmalara bağlı olarak, ağırlıklandırılmış ortalamalar ise etki büyüklüklerinin ağırlıklandırmalar ile çarpımının toplamına oranlanarak hesaplanır:

$$M = \frac{\sum_{i=1}^k W_i Y_i}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (1.23)$$

Genel etki büyüklüğünün varyansı:

$$V_M = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (1.24)$$

Genel etki büyüklüğünün standart hatası ise varyansın kareköküdür:

$$SE_M = \sqrt{V_M} \quad (1.25)$$

%95 güven aralığının alt ve üst limitleri ile eşitlik hipotezinin ($H_0: \theta = 0$) testi için kullanılması gereken Z değerinin ifadeleri aşağıdaki gibidir:

$$LL_M = M - 1,96 \times SE_M \quad UL_M = M + 1,96 \times SE_M \quad (1.26)$$

$$Z = \frac{M}{SE_M} \quad (1.27)$$

1.1.6.2. Rastgele Etkiler Modeli

Rastgele etkiler modeli, sabit etkilerde görülen sadece örnekleme bağlı olarak varyasyonun aksine, çalışmalar arasındaki deneklerin sağlık, yaş durumu, cinsiyet gibi popülasyon parametrelerinin değişiklik gösterebildiği veya sabit etkiler modelinin koşullarının sağlanmadığı durumlarda kullanılmalıdır. Genel olarak birçok çalışmanın sentezlenmesi sonucunda karara varılmak istenirken dâhil edilen çalışmaların

tamamının gerçek etki büyüklüğünü yansıtmaları beklenmemeli ve bunun sonucu olarak da meta-analiz çalışmalarında sabit etkiler modelinin uygulanması mümkün olmamaktadır (Borenstein ve ark., 2009).

Rastgele etkiler modeli, her bir çalışma için iki farklı varyasyon kaynağı olabileceği yönünde şekillenmiştir. ε terimi örneklem hatasını temsil etmektedir. Etki büyüklüklerine ait varyasyonu temsil eden ξ terimi, ortak etki ve ortalama genel etki büyüklüğü arasındaki farkın ifadesidir:

$$\theta_i = \mu + \xi_i \quad (1.28)$$

Rastgele etkiler modelinde herhangi bir çalışma için gözlenen etki (Y_i), çalışmanın etkisinin genel etki büyüklüğünden sapması ve çalışmanın gözlemlenen etkisinin gerçek etkisinden sapması ile verilir:

$$Y_i = \mu + \xi_i + \varepsilon_i \quad (1.29)$$

Bu modellemeyi esas alan rastgele etkiler modelinde etki büyüklüklerinin ağırlıklandırılmasında sabit etkiler modelinin aksine sadece varyansların indisleri değil, çalışmalar arası varyansın bir ifadesi olan T^2 de kullanılır.

$$V_{Y_i}^* = V_{Y_i} + T^2 \quad W_i^* = \frac{1}{V_{Y_i}^*} \quad (1.30)$$

1.1.6.3. Çalışmalar Arası Varyans Modelleri

Sabit etkiler modelinin aksine, rastgele etkiler modelinin kullanıldığı durumlarda dikkate alınmakta olan çalışmalar arası varyansı tahmin edici farklı modeller geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları DerSimonian-Laird (DL), Restricted Maximum Likelihood (REML), Sidik ve Jonkman, Hedges ve Olkin, Maximum Likelihood ve Paule and Mandel yöntemleri olarak sıralanabilir (Langan ve ark.,

2019). Bu modeller arasında ise DL ötelemesiz (non-iterative) ve REML ise ötemeli (iteravite) olup istatistik paket programları içerisinde uzun yıllardır en çok kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır (Veroniki ve ark., 2016).

1.1.7. Meta Analizinde Homojenlik Testleri

Pek çok çalışmanın sentezlenmesi ile yapılan meta-analizlerinde, dâhil edilen çalışmalar aracılığıyla ölçülen etki büyüklüklerinin ne kadar benzerlik gösterdiğinin belirlenmesi için homojenlik testleri yapılmaktadır. Her i 'nci çalışmanın altında yatan etki büyüklüğü $\hat{\Theta}_i$ olarak ifade edilmektedir ve homojenlik testi, etki büyüklüklerinin hepsinin eşit olduğu hipotezine ait bir test yöntemleridir (Kulinskaya ve ark., 2010).

Heterojenliğin test edilmesinde en çok kullanılan yöntemler ise Cochran'ın Q ve Higgin's I^2 testleridir. Cochran'ın Q testinin temeli χ^2 dağılımına dayanmakta olup McNemar testinin bir uzantısı olarak geliştirilmiş oldukça geleneksel bir testtir. Kurulan H_0 hipotezi çalışmalar arasındaki varyans değişimlerinin aynı popülasyon içerisinde alınan farklı örneklemelere ait beklenen varyasyondan farklı olmadığını belirtir. H_1 ise örnek tahminler arasında heterojenliğin bulunduğunu ifade eder. Cochran'ın Q testi muhafazakar bir yöntem olup heterojenliği tespit etmede yetersiz kalabilir ve bu sebeple de standart olarak kullanılmakta olan 0,05 kritik önemlilik seviyesi yerine 0,1 kullanılmalıdır (Pereira ve ark., 2010).

I adet çalışmanın kullanıldığı 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 olarak kabul edilir. w_i çalışmaların varyansları ile ilişkilendirilir ve farklı fonksiyonlar ile hesaplanabilmektedir ancak yaygın olarak varyansların ağırlıklandırılmasının inversi olup matematiksel olarak $w_i = \frac{1}{E[\Theta_i]^2}$ şeklinde ifade edilir. Bu sebeple çalışmalarda kesinliğin artması durumunda ağırlıklandırılması da artış göstermektedir (Kulinskaya ve ark., 2010). Sonsuza yaklaşırken $\hat{\Theta}_i$ 'nin normal dağıldığı varsayılırsa; $\hat{\Theta}_i \sim N(\Theta_i, w_i^{-1})$, $i=1, \dots$,

I şeklinde ifade edilir. Bu durumda çalışmalar arası etki büyüklüklerinin heterojenliğini test etmek için Q istatistiği, $Q = \sum w_i(\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2$ formülü ile gösterilebilir.

Higgin's I^2 testi ise örnekleme hatasından ziyade heterojenlik sebebiyle örneklem tahminleri arasında oluşan varyasyon oranını temsil eder. Bu yönteme ait değerler %0 ile %100 arasında değişebilir. Düşük, orta ve yüksek heterojenlik seviyelerinin ise sırasıyla; %25, %50 ve %75 değerlerine atanması önerilmiştir ve genellikle I^2 değerinin %50 üzerinde değerler alması durumunda önemli bir heterojenliğin var olduğu kabul edilmektedir (Sedgwick, 2015).

Matematiksel olarak I^2 'nin eşitliği; $I^2 = \frac{\tau^2}{\sigma^2 + \tau^2}$ şeklindedir. τ^2 çalışmalar arasındaki heterojenliği, σ^2 ise çalışmalar arasındaki örneklem hatasını belirtir. I^2 'nin hesaplanmasında ise genellikle $\frac{Q - df}{Q} \times 100$ formülü kullanılır. Burada Q , Cochran'ın homojenlik testinin çıktısıdır ve df “çalışma sayısı-1” ile belirlenen serbestlik derecesinin ifadesidir (Thorlund ve ark., 2012).

Meta-analiz çalışmalarında heterojenliğin boyutunun belirlenmesi amacıyla Cochran Q değeri, bununla ilişkili olan p değeri ve I^2 rapor edilmelidir. Bunlara ek olarak dâhil edilen çalışmalar arasındaki heterojenliği ele almak için alt-grup analizi, meta-regresyon ve duyarlılık analizi gibi farklı seçenekler bulunmaktadır. Dâhil edilen çalışmalarda heterojenliğin altında yatan nedenleri açıklamak için bu yöntemler kullanılmalıdır ve çalışmalar arasındaki heterojenlik testlerinden sonra olası nedenleri tartışılmalıdır (Sadeghi ve Treglia, 2020).

1.1.8. Yayın Yanlılığının Değerlendirilmesi

Sistematiik incelemelerin geçerli ve güvenilir olabilmesinde izlenilen yöntemler hayati önem teşkil eder. İstatistiksel olarak anlamlı veya pozitif kabul edilebilecek bulgulara sahip çalışmaların yayınlanma ihtimali anlamlılık göstermeyenlere göre

daha yüksek ise sistematik incelemelere dâhil edilme olasılığı da artacak ve incelemenin sonuçlarında tutarsızlığa neden olabilecektir (Hopewell ve ark., 2009).

Yayın yanlılığının değerlendirilmesi amacıyla farklı yöntemler mevcuttur ve bunların başlıcaları; huni grafiği, Begg yöntemi, Egger yöntemi ve Trim-Fill yöntemidir.

1.1.8.1. Huni Grafiği

Huni grafiği, yayın yanlılığı olasılıklarını değerlendirmek için geliştirilen grafiksel ve kısmen subjektif değerlendirmeye tabi bir yöntemdir. Huni grafiği oluşturulurken, her bir çalışmanın ağırlığı, örneklem sayısı veya varyansın tersi müdahale etkisinin eksenine karşı çizdirilir. Her ne kadar asıl amacı yayın yanlılığının değerlendirilmesi olarak görülse de, huni grafikleri yayınların kalitesi, müdahale düzeyindeki farklılıklar ve rastlantısallıklar gibi nedenlerden dolayı çarpık bir şekilde görülebilir. Ayrıca huni grafiği subjektif bir değerlendirme yöntemidir ve tek başına yorumlanmasından kaçınılmalıdır. Bu grafik yöntemi ile birlikte Begg ve Mazumdar tarafından geliştirilen sıralı korelasyon yöntemi, Egger tarafından geliştirilen doğrusal regresyon yöntemi, Peters ve ark. (2006) tarafından Egger regresyon modelinin modifiye edilmiş hali ile ayrıca Duval ve Tweedie (2000) tarafından ortaya çıkartılan Trim-Fill metotlarına başvurulmalıdır (Tatsioni ve Ioannidis, 2017).

1.1.8.2. Begg Yöntemi

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalara ait meta-analizlerde sıklıkla Begg ve Mazumdar'ın geliştirdiği sıralı korelasyon testi kullanılır. Bu yöntemin temelinde ise müdahale gruplarına ait varyansını ifade etmek için kullanılan Kendall'in taususu (τ) ve standartlaştırılmış müdahale etkilerinin korelasyonunun incelenmesi bulunmaktadır (Gjerdevik ve Heuch, 2014).

Huni grafiği ile benzer bir matematiksel yaklaşım sergilemekte olan Begg yöntemi 1994 yılında ortaya atılmış olup, yayın yanlılığının değerlendirilmesinde günümüzde halen sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak araştırmacıların kendilerinin de ifade ettiği gibi; 75 çalışma ile sağlanan meta-analizlerde oldukça yüksek bir güce sahipken, 25 çalışma üzerinden yürütülen meta-analizlerinde sadece orta düzeyde bir güce sahip olabilmektedir (Begg ve Mazumdar, 1994). Bu sebepler nedeniyle yorumlanırken bu yöntemin kısıtlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır.

1.1.8.3. Egger Yöntemi

Egger regresyonu, Galbraith grafiksel yöntemini temel alan ve yayın yanlılığını değerlendirmede kullanılan bir test yöntemidir. Egger ve ark. (1997) tarafından oluşturulan bu yöntem, meta-analizde kullanılacak her bir çalışma için standartlaştırılmış etki büyüklüklerine karşılık gelen kesinlik değerlerine göre bir regresyon eğrisi oluşturacak şekilde geliştirilmiştir.

1.1.8.4. Trim-Fill Yöntemi

Trim-Fill yöntemi, huni grafiğinde muhtemel yayın yanlılığı sebebi ile oluşabilecek potansiyel eksik çalışmaları simetrinin sağ veya solunda olmasına bakmaksızın tahmin etmeyi amaçlar. Uygulamanın esasında huni grafiğinde öncelikle asimetriiliğe sebep olan aykırı çalışmalar kırpılır ve kalan çalışmalara göre bir merkez eksenini oluşturulur. Sonrasında kırpılan çalışmalar ile birlikte bu merkez eksenine göre simetri oluşturacak karşı çalışmalar eklenir. Bu sayede genel etki tahminini düzenlenebilir (Duval, 2000).

Uygulama esnasında yapılan işlemler nedeniyle Trim-Fill (kırp-doldur) ismini almıştır. Simülasyona dayalı bir yöntem olduğu için sonuçlarının kesin doğru olduğu yönünde yaklaşılması doğru değerdir. Buna rağmen gerek yayın yanlılığının tespiti,

gerekse de gerçek etki büyüklüğünün tahmin edilmesi kısmında kullanışlı olabilmektedir.

1.1.9. Alt-grup Analizi ve Meta-Regresyon

Rastgele etkiler modeli ile yürütülmüş olan meta-analizinde kullanılan çalışmalara arasında heterojenlik ortaya çıktığı takdirde bu heterojenliğin kaynağının araştırılması gerekmektedir. Heterojenlik, alt-grup analizi veya meta-regresyon analizi ile incelenebilir (Deeks ve ark., 2022).

Alt-grup analizi müdahale etkisinin farklı alt gruplardaki olası değişimlerinin incelenmesi için kullanılan bir yöntemdir. Bu alt gruplar; cinsiyet, yaş, besleme dönemi, coğrafi konum gibi çalışmanın özelliklerine göre oluşturulabilir. Meta-analizi ile birlikte alt grupların arasındaki olası etki büyüklükleri farkı ortaya çıkarılmaya çalışılır. Aynı zamanda meta-analizinde çalışmalar arasındaki görülen heterojenliğin nedeni açıklanmaya çalışılır. Alt-grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir alt-grup etkisi bulunması, alt-grupların oluşturulmasında kullanılan ortak değişkenin sonuç değişkenlerini önemli ölçüde değiştirdiği anlamına gelir. Alt-grup analizlerinde kullanılan test yöntemsel olarak her bir alt-grup için hesaplanmış olan etki büyüklükleri arasındaki farkı test eder. Heterojenliğe neden olabileceği düşünülen her bir alt-grup için meta-analizi uygulanır. Bu testin yorumlanmasında ise anlamlı kriter seviyesi olarak standart olarak kullanılan 0,05 yerine, 0,1'den küçük bir p değeri anlamlı olarak değerlendirilir ve alt-grup etkisinin önemli olduğunu ifade eder (Richardson, 2019).

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;

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \xi_i + \varepsilon_i \quad (1.31)$$

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).

1.2. Fitazın Besi Performansı ve Kemik Mineralizasyonu ile İlişkisi

1.2.1. Dünya'da ve Türkiye'de Etlik Piliç Sektörü

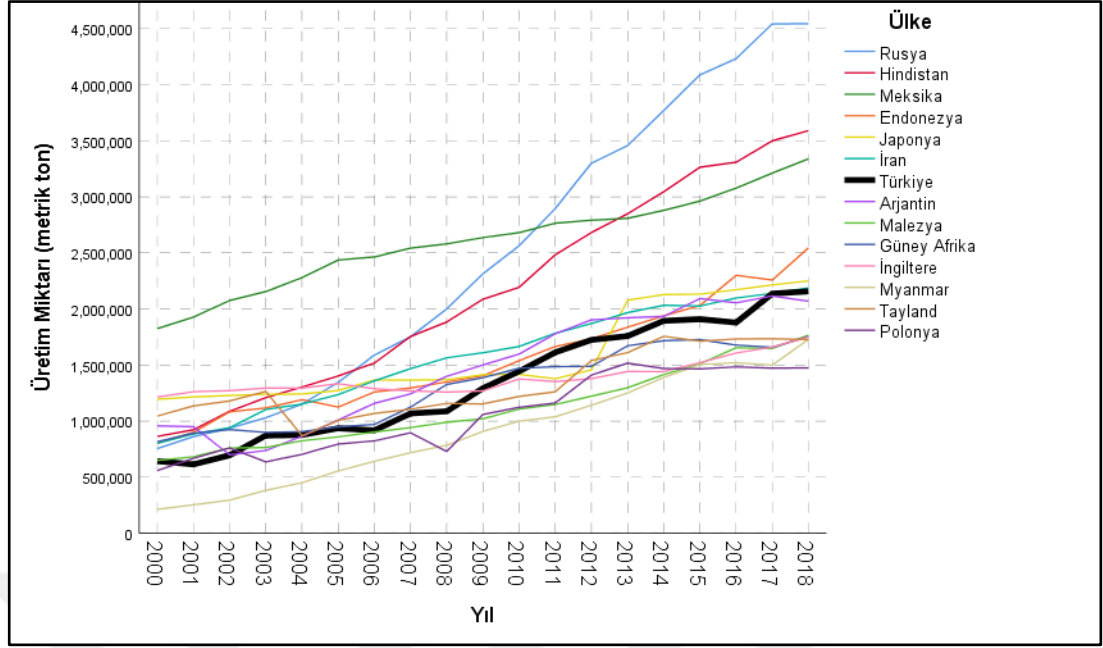
Tavuk etini en önemli alternatifi sayılabilecek kırmızı et ile karşılaştırdığımızda; fiyatının daha ucuz, yağ oranının daha az olması, daha kolay erişilebilir olması ve üretim aşamalarının daha kolay olmasından söz edebiliriz. Başlıca bu nedenlerden ötürü Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) verileri dikkate alındığında özellikle 2005 yılından itibaren tavuk eti üretimi giderek artış göstermiştir.

Türkiye’de tavuk eti üretimlerinde TÜİK’e ait son 20 yılın verilerine bakıldığında, 2000-2010 yılları arasında çok yüksek bir oranda artış gösterdiği görülmektedir. 2010 yılından itibaren de artış oranı azalmış olsa da 2017 yılına kadar artışın devam ettiği gözükmemektedir. Son yıllarda ise tavuk eti üretimi 2.2 milyon ton düzeylerinde durağan bir şekilde seyrettiği Şekil 1.2 aracılığı ile görülmektedir (BESD-BİR, 2022). Bu durağanlık sadece Türkiye’de değil küresel anlamda görülen bir durağanlık olarak kabul edilmektedir. Özellikle Covid-19 pandemisi ile ilgili ekonomik zorluklar, lojistik anlamda yaşanan sıkıntılar, iş gücünün azalması ve uygulanan güvenlik tedbirleri nedeniyle gerilemenin boyutu daha çok artış göstermiştir.

Türkiye Kanatlı Eti Üretimi (Ton)			
YILLAR	Piliç Eti	Hindi Eti	Toplam
2000	643.457	19.274	662.731
2005	936.697	42.709	979.406
2010	1.444.059	31.965	1.476.024
2011	1.613.309	36.331	1.649.641
2012	1.723.919	41.931	1.765.850
2013	1.758.363	39.627	1.797.990
2014	1.894.669	48.662	1.943.331
2015	1.909.276	52.722	1.961.999
2016	1.879.018	46.501	1.925.518
2017	2.136.734	52.363	2.189.097
2018	2.156.671	69.536	2.226.207
2019	2.138.451	59.640	2.198.090
2020	2.136.263	58.212	2.194.475
2021	2.245.770	51.301	2.297.071

Şekil 1.2. Türkiye’de yıllara göre piliç ve hindi eti üretim miktarları (BESD-BİR, 2022).

Dünya’da piliç eti üretimine bakıldığında ise Amerika Birleşik Devletleri, Çin ve Brezilya üretim miktarı açısından ilk 3 sırada yer almaktadır ve toplam piliç üretiminin yarısı sadece bu 3 ülkede gerçekleştirilmektedir. 2021 verilerine göre yıllık tavuk eti üretim miktarları ABD, Çin ve Brezilya için sırasıyla 20.391.000, 14.700.000, ve 14.500.000 ton civarında gerçekleşmiştir. Avrupa Birliği’ni oluşturan ülkelerin tamamında ise 10.830.000 ton dolaylarındadır. 2000 ila 2018 yılları arasındaki tavuk eti üretim miktarlarının özeti Şekil 1.3 üzerinde verilen grafikte sunulmuştur. Detaylı bir grafik oluşturabilmek için üretim miktarında ilk 3 sırada yer alan ülkelere grafikte yer verilmemiştir.



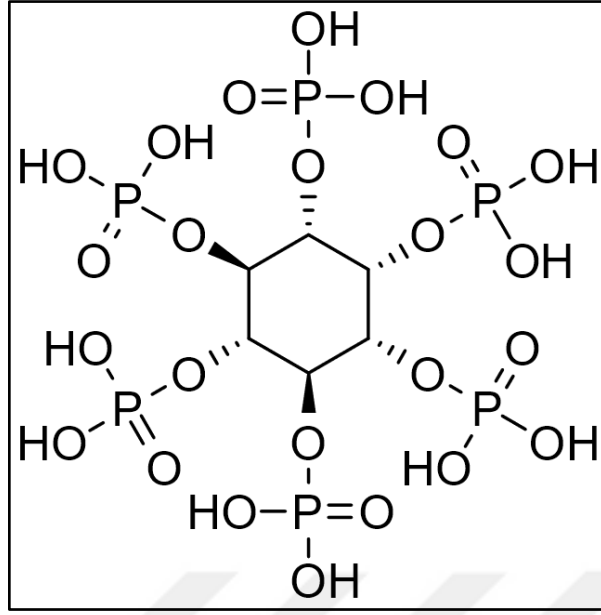
Şekil 1.3. Ülke bazında, yıllara göre tavuk eti üretim miktarları.

Dünya bazındaki üretim miktarları göz önüne alındığında ülkemiz yıllar içinde değişkenlik göstermekle beraber ilk 10 ülke arasında yer almaktadır. Ülke nüfusu ve tüketim alışkanlıklarına göre tavuk eti üretim miktarları tamamen paralel seyretmediği görülmektedir. Üretimde ABD ve Çin'in arkasından 3. sırada yer alan Brezilya, 2020 yılında toplam ihracat oranlarında %25,4 pay ile ABD'yi (%23,1) geride bırakmıştır.

Türkiye ihraç edilen tavuk eti miktarlarında 2019 yılında 6. sırada, 2020 yılında ise 5. sırada yer almaktadır. TÜİK verileri incelendiğinde; 2020 yılında Türkiye tarafından yapılan tavuk eti ihracat miktarı 476.000 ton ile rekor seviyeye ulaşmış olup bu miktarın %52'sinin Irak'a yapılmış olması dikkat çekicidir.

1.2.2. Fitik Asit

Fitik asit (*myo-inositol, 1-6 hexakisphosphate*), bitki temelli yemlerin besleyici olmayan bileşenlerindendir ve kimyasal yapısı Şekil 1.4 üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 1.4. Fitik asit (myo-inositol, 1-6 hexakisphosphate) yapısı (IP6, IUPAC).

Fitin terimi esasında fitik asite ait bir ile on iki aralığındaki anyonlarını ifade eder. Ancak hayvan besleme sektöründe kullanılan bitkisel kökenli ham maddeler sıklıkla 6. derivasyon (*hexaphosphate*) ve altındaki fitik asit derivasyonlarını ihtiva eder (Maga, 1982). Fitatin büyük bir molekül olduğuna değinilen çalışmada özellikle altı fosfat grubu bulunduran derivasyonundan bahsedilmekte, ayrıca negatif yüklü bu anyonların elektrostatik etkileşimlerde oynadığı rolün daha büyük olması ve buna bağlı olarak da sindirim sisteminde negatif etkilerinin fazlalığına değinilmektedir (Kumar ve ark., 2015). Bu sebeple fitik asit, fitine göre daha kapsamlı bir terim olmakla beraber araştırma konusu ile alakalı çalışmalarda aynı anlamda kullanıldığı fark edilmiştir.

Reaktif bir anyon olan fitik asitler; fosfor başta olmak üzere kalsiyum, çinko, magnezyum ve bakır gibi birçok mineralle birlikte reaksiyona girerek çözünmeyen tuz formları oluşturmaktadırlar (Akond ve ark., 2011).

Fitik asitin aynı zamanda pepsin ve tripsin gibi proteolitik enzimlerle ve proteinler ile kompleksler oluşturduğu bilinmektedir (Singh, 2008). Fitik asitlerde yararlanabilirliğin çiftlik hayvanlarının tamamında ortalama olarak %40 seviyesinde

olduğu belirtilmiştir (Kebreab, 2012). Ancak bu oran tek mideli (*monogastric*) hayvan türlerinde rasyon hammaddelerine bağlı olarak verim düşüşünde daha kritik düzeylere erişebilmektedir. Bu sebeple fitazın ekzojen bir enzim olarak tavuk, hindi, domuz, ördek, kaz ve hatta balık olmak üzere özellikle tek mideli hayvanlarda kullanıldığı bilinmektedir (Dersjant-Li, 2014).

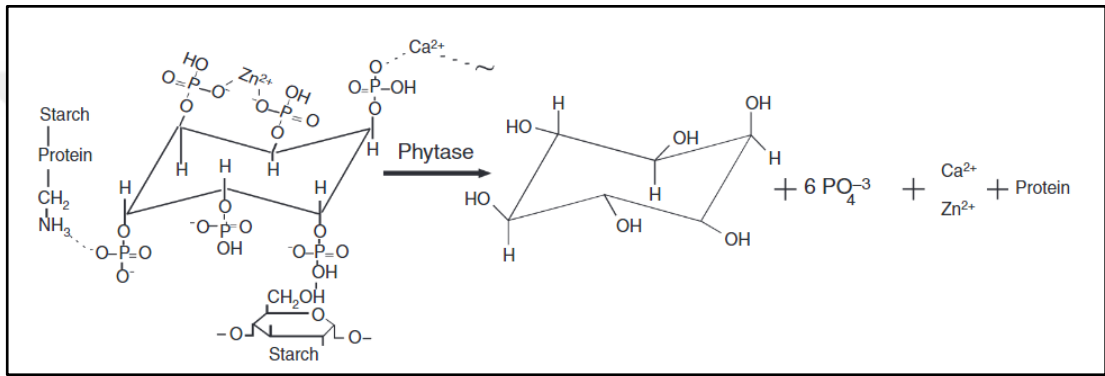
Fitin, farklı bitki tohumlarında farklı oranlarda veya farklı bölgelerde bulunabilir. Örneğin mısırdaki fitinin %90'ı rüşeym bölgesinde görülürken, pirinç ve buğdayda çekirdek ve dış kepeğin katmanlarında bulunur. Soya fasulyesi tohumlarında ise spesifik bir lokasyon göstermeyip çekirdeğe yayılmıştır. Diğer moleküler yapılarla ilişkisi de bitki türleri arasında farklılık göstermektedir; yağlı tohumlar ve baklagillerde fitin çoğunlukla çekirdekte yoğunlaşmıştır ancak protein yapıları ile oluşturdukları kimyasal bağlar daha fazladır (Angel, 2002).

1.2.3. Fitaz Enzimi

Fitik asitlerin hayvan rasyonlarında kullanılan tohumlarda, fosfor ve karbon-sıklık bir şeker türü olan inositol ($C_6H_{12}O_6$) için temel kaynak olduğu kabul edilmektedir (Cosgrove, 1980). Ancak ruminantlar dışındaki çiftlik hayvanları fitik asidi parçalayamazlar ve bu sebeple fitatlar fosfor biyo-yararlanımını düşürmenin yanı sıra, Fe^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} ve Zn^{2+} gibi önemli katyonları bağlayarak onu bir karşıt besin (anti-nutrient) bileşeni haline getirir (Roy ve ark., 2012). Ek olarak günümüzde yüksek miktarda hayvansal üretimin gereksinimi ile ortaya çıkan sindirilmemiş fitatların sulara karışması alglerin aşırı üremesi ile sonuçlanır ve neticesinde ötrofikasyona yol açmaktadır (Kumar ve ark., 2021). Ekzojen mikrobiyal fitaz kullanımının tek mideli hayvanlarda mısır ve soya küspesi bazlı rasyonlarda fitata bağlı fosfor kullanımını arttırarak fekal fosfor atılımını %50'ye kadar azaltabildiği rapor edilmiştir (Balaban ve ark., 2016; Leytem ve ark., 2008).

Fitazın kullanım amaçları; rasyonlara eklenen inorganik fosforun yüksek maliyetlerini düşürmek, rasyona ait sindirilebilen enerji, mineral ve amino asit

seviyelerini yükseltmek, besi performansı ve kemik mineralizasyonu kriterlerini iyileştirmek ve sindirilemeyen fitatların doğada yaratabileceği istenmeyen etkilerinin önüne geçmek şeklinde sıralanabilir. Tüm bu sonuçlar ışığında düşünüldüğünde fitaz enziminin kanatlı rasyonlarının “vazgeçilmezi” olarak nitelendirilmesinin sebepleri aşikârdır. Bahsi geçen bu sorunların önüne geçmek için rasyonlara dışarıdan fitaz eklenilmesi gerekmektedir. Fitatların hidrolize olarak parçalanması sonrasında yararlanabilirliğinin artmasını gösteren kimyasal diyagram Şekil 1.5 üzerinde gösterilmiştir (Yao, 2011).



Şekil 1.5. Fitatın hidrolizasyonu (Yao, 2011).

Tez çalışması sırasında yapılmış olan literatür taramaları neticesinde, fitaz enziminin üretiminde farklı bakteri, mantar ya da maya çeşitlerinin kullanıldığı görülmüştür. Aynı zamanda kimyasal yapıları yönünden, de-fosforile karbon sayılarına göre 3-fitaz, 5-fitaz, 6-fitaz olarak da ayrılabilirler. Bu gibi nedenlerden dolayı fitaz enziminin klasifikasyonu çok çeşitli parametreler üzerinden yapılabilmektedir.

Fitaz enzimi, rasyonlarda kullanılan tek enzim katkısı olmamakla birlikte; ksilanaz (%15), selüloz (%15), glukanaaz (%10), pektinaz ve mannanaz gibi diğer nişasta olmayan polisakkarit enzimleri (<%10) ve protezlar (<%10) ile kıyaslandığında, %35 ile %40 pazar payı oranı ile 850 milyon Amerikan Doları büyüklüğündeki ekzojen enzim sektöründe en önemli paya sahiptir (Guerrand, 2018).

Pazar payının bu denli yüksek olmasındaki etken ise fitaz kullanımı sonucunda ortaya çıkması beklenen faydalardır. Muhakkak ki bu faydaların başında üreticilerin maliyet değerlendirmeleri yer almaktadır. Fitazın kullanılması ile birlikte inorganik fosfor kullanımının azalması hatta tamamen ortadan kalkması sayesinde rasyon maliyetlerinde kayda değer bir azalma sağlanmaktadır. Daha düşük maliyetli rasyonlarda verimlilik performanslarının korunması veya iyileştirilmesi, eklem sağlığının korunması ve gübre ile atılan P miktarının düşürülmesi fitaz kullanımının beklentileri arasındadır. Aynı zamanda fitaz kullanımının duodenum ve ileum viskozitesini düşürdüğü bilinmektedir (Wu ve ark., 2007). Viskozitenin artışı ile performans verileri arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Ayes ve ark., 2019).

Diğer ekzojen enzimlerin fitazla birlikte değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur ancak tezde planlanmış olan meta-analiz kriterlerine uygun olmadığı için çalışmaya dâhil edilmemiştir. Buna karşılık kompleks enzimlerin kullanıldığı çalışmalarda pozitif ve negatif kontrol grupları bulunması ve yalnızca fitaz aktivitesinin değerlendirildiği bir veya birkaç grup olması halinde bu çalışmalar dâhil edilmiştir.

1.3. Çalışmanın Amacı

Ön incelemeler ve literatür taramaları sonrasında broyler rasyonlarında inorganik fosfor kullanımını azaltarak maliyeti düşürürken, rasyon içeriğini ve buna bağlı olarak çeşitli besi performansı ve kemik mineralizasyonu kriterlerini düşürmeyen hatta arttırması beklenen fitazla ilgili olarak pek çok sayıda tekil çalışmaya rastlandığı görülmüştür. Bu çalışmalar kapsamlı ve detaylı olarak taranıp incelendiğinde ise fitaz kullanımı ile birlikte rasyonlarda kullanılan farklı mineral oranları, enzimler ve çeşitli yem katkı maddelerinin birlikte etkilerinin araştırıldığı tespit edilmiştir. Ancak bu konu ile ilgili olarak broyler rasyonlarında, sadece fitazın etkinliğini göstermek üzere yürütülmüş bu kapsamda bir meta-analiz çalışmasına rastlanmamıştır.

Tekil çalışmalarda kullanılan fitaz dozlarının, rasyon içeriklerinin, tekrar sayılarının ve deney dizaynlarının farklılıkları gibi nedenler sebebiyle ulaşılmakta olan toplam çalışma sayısı oldukça fazla olsa da bu çalışmaların incelenmesi ile net bir sonuç ortaya koymak, bahsi edilen heterojen faktörler nedeniyle oldukça güç hale gelmektedir.

Yapılmış olan bu tez çalışması sayesinde; bilimsel araştırmalarda kullanımı sürekli yaygınlaşan meta-analiz yöntemi ile birlikte, etlik piliç sektörü rasyonlarında sıklıkla kullanılan fitaz enziminin etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir. Ayrıca;

- Fitaz etkinliğine ilişkin farklı sonuçların sentezlenerek ortak bir etki büyüklüğü elde edilmesi,
- Ağırlıklandırılmış ortalama farkı ile pozitif ve negatif kontrol gruplarına göre fitaz müdahaleli grupta sonuç değişkenlerinde ne kadar farklılık olduğunun ortaya konması,
- Çalışmalarda olası yayın yanlılığının varlığının incelenmesi,
- Tekil alışmalar arasında oluşan heterojenliğin boyutu ve nedenlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmasında kullanılacak olan makalelerin dâhil edilmesi veya dışlanması aşamasında “Sistemik İncelemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Öğeleri”, PRISMA (The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) diagramı kullanılmıştır (Page ve ark., 2021).

2.1. Makale Değerlendirme Kriterleri

Makalelerin özet ve tam metin incelemelerinde; araştırma türü, araştırmada kullanılan hayvan materyali, araştırma dizaynı ve süresi, müdahale türü ve sonuç değişkenleri faktörlerine göre tez çalışmasına dâhil edilmiş ya da tez çalışmasından hariç bırakılmıştır.

2.1.1. Araştırma Türü

Tez kapsamında incelenen yayınlar için örneklem büyüklüğü veya coğrafya kısıtlamasına gidilmemiştir. Çalışmalarda sadece İngilizce veya Türkçe yazılmış makaleler dikkate alınmıştır. Tezde değerlendirmeye tabi tutulacak olan verilerin tekrarlı kullanımının önüne geçmek amacıyla çalıştay, konferans, kongre, sempozyumlarda sunulan çalışmalar ile ilgili alanlarda yürütülen diğer tez çalışmalarına meta-analizde yer verilmemiştir. Seçimde oluşabilecek yanlılık faktörlerini önlemenin yanı sıra tutarlılık varsayımını desteklemek için analizde yalnızca randomize kontrollü çalışmalar kullanılmıştır (Higgins ve ark., 2022).

2.1.2 Araştırmada Değerlendirilen Gruplar

Tez araştırmasında sırasında da görüldüğü üzere hayvan besleme çalışmaları çok sayıda farklı rasyonu ve katkı maddesini inceliyor olsa bile temel olarak üç farklı grubun karşılaştırılmasına dayanmaktadır ve bunlar; pozitif kontrol grubu, negatif kontrol grubu ve müdahale grubu olarak karşımıza çıkmaktadır. Pozitif kontrol grupları deney sonuçlarının arzu edildiği gibi elde edilmesine yönelik planlanmış olan gruplardır ve deneyin planlandığı üzere gerçekleştiğini göstermektedir. Negatif kontrol grupları ise deney koşullarının sonuç değişkenleri üzerinde olumsuz bir etki yaratacak şekilde planlanmış halidir (Helmenstine, 2020).

Hayvan besleme çalışmalarında sıklıkla pozitif kontrol gruplarında kullanılan rasyonda yeterli miktarda enerji, protein ve mineral maddeler içermekteyken; negatif kontrol grupları ise bu rasyon içeriğinin kısıtlanmış halleri olarak görülmektedir. Fitazın yapısı gereği ise pozitif ve negatif kontrol gruplarının oluşturulmasında rasyondaki kısıtlama kalsiyum ve fosfor üzerinde olmaktadır. Negatif kontrol grubu üzerinde ise fitaz enzimi eklenmesi ile müdahale grupları oluşturulmaktadır ve bu sayede fitaz enziminin kısıtlı rasyon içeriğindeki etkilerini pozitif ve negatif kontrol gruplarına göre incelemek ve kıyaslamak mümkün olmaktadır.

Dâhil edilen çalışmalardan bir kısmı deney tasarımlarını direk bu üç grup üzerinden kurgulanmış olsa da birçok çalışma, çok sayıda farklı değerlere sahip rasyonlar üzerinde yürütülmüştür. Bu yönde uygulanmış olan çalışmaların da meta-analiz kapsamında değerlendirilmesi açısından fitaz müdahaleli grupla aynı veya en yakın değerlere sahip gruplar negatif kontrol grubu olarak belirlenirken, gerek kalsiyum gerekse fosfor yönünden zenginleştirilmiş gruplar pozitif kontrol olarak ele alınmıştır.

Meta-analize dâhil edilen çalışmalarda kullanılan rasyonların ihtiva ettiği Ca, NPP, Toplam P ve Ca/NPP değerleri sırasıyla Çizelge 2.1 üzerinde gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Gruplara göre rasyonlardaki Ca, NPP, Toplam P ve Ca/NPP değerleri.

Grup	Rasyon İçeriği	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Pozitif Kontrol	Ca	0,904	0,098	0,90	0,70	1,41
	NPP	0,417	0,039	0,42	0,25	0,50
	Toplam P	0,668	0,081	0,66	0,38	0,86
	Ca/NPP	2,168	0,288	2,09	1,95	4,03
Müdahale Grubu	Ca	0,766	0,206	0,77	0,27	1,67
	NPP	0,254	0,079	0,25	0,12	0,50
	Toplam P	0,517	0,107	0,50	0,37	0,90
	Ca/NPP	3,02	0,972	2,93	1,20	6,19
Negatif Kontrol	Ca	0,751	0,206	0,77	0,27	1,67
	NPP	0,251	0,081	0,24	0,12	0,50
	Toplam P	0,510	0,107	0,49	0,37	0,90
	Ca/NPP	2,993	1,009	2,93	1,20	6,19

2.1.3. Araştırmada Kullanılan Hayvan Materyali

Öncelikli olarak başlık ve özet taramasında veya açıkça belirtilmeyen durumlarda tam metin incelemesinde farklı hayvan türlerinde (balık, bıldırcın, domuz, hindi, ördek ve yumurtacı tavuk) yürütülen çalışmalar kapsam dışına alınmıştır. Literatür arama kriterlerine uygun olarak, etlik piliç alanında entansif üretimde kullanılan broylerler çalışmaya dâhil edilmiştir. Yüksek verim performansına sahip hibritler arasında; Ross 308 (n=26) ve Cobb500 (n=12) hibritlerinin çalışmalarda sıklıkla kullanıldığı tespit edilmiş olup dâhil edilmiştir. Ayrıca Arbor Acres (n=3) ile Arian (n=1) ve Ross 708 (n=1) hibritleri de meta-analizinde yer almıştır. Çalışmaların homojenliği açısından cinsiyet faktörünün önemliliğine kanaat getirilmiş, bu sebeple dâhil edilen çalışmalarda, materyalin tamamının erkek ya da 1:1 oranında erkek:dişi dağılımına sahip broylerler ile yürütülmüş olmasına ancak cinsiyetin belirtilmemiş olduğu veya sadece dişi broyler hibritleri üzerinde yapılan çalışmaların dışlanması gerekliliğine karar verilmiştir. Damızlık broyler üzerine yapılan araştırmalar da çalışmadan çıkartılmıştır.

Meta-analiz kapsamına alınan çalışmalarda, materyallerin kısıtlı yem veya su, yüksek sıcaklık veya nakliye gibi stres faktörüne maruz kaldığını bildirilen makaleler

dışlanmıştır. Aynı zamanda koksidiyosiz etkenleri, nekrotik enteritis ya da çeşitli ayak lezyonları bulguları gibi hastalık döngüsünü ele alan çalışmalarda da dışlamaya gidilmiştir.

2.1.4. Araştırma Dizaynı ve Süresi

Araştırma içerisinde ideal olarak pozitif kontrol ve negatif kontrol gruplarından her ikisi ile birlikte en az bir fitaz grubunun oluşturulduğu dizaynlar dâhil edilmiştir. Bununla beraber; diyet içeriğinin uygunluğu, kullanılan fitaz oranları, fitazla aynı anda diğer enzim ve yem katkı maddelerinin yer almaması gibi diğer tüm kriterlere uygunluk gösteren ancak pozitif ya da negatif kontrol gruplarından birisinin bulunmadığı araştırmaların da çalışmaya dâhil edilmesi uygun bulunmuştur. Pozitif, negatif kontrol grupları ile fitaz enziminin ilave edildiği gruplarda diyetlerin içerik bilgilerine ulaşamadığı araştırmalar dışlanmıştır. Etlik piliç üretiminde kırk dokuz günü baz alan, kırk iki günden daha uzun sürelerde yürütülen araştırmalar kapsam dışında kabul edilmiştir.

2.1.5. Müdahale Türü

Fitaz enzimleri ile birlikte farklı ekzojen enzimler, çeşitli yem katkı maddeleri, prebiyotikler, probiyotikler ve bunların etkileşimlerinin incelendiği araştırmalar için şayet sadece fitazın etkinliğine ait verilere ulaşma imkanı sağlanmakta ise bu araştırmalar dâhil edilmiş ancak diğer durumlarda araştırma dizaynı uygun bulunmayıp elenmiştir.

Başka hiç bir çalışma ile uyum göstermeyen, tekil ve benzersiz fitaz dozlarının kullanıldığı araştırmalar ise meta-analizi için belirlenen çalışma dizaynına uygun olmaması sebebiyle elenmiştir.

Müdahale gruplarında kullanılan fitaz oranlarının çok geniş bir aralıkta yayıldığı görülmüştür. Son yıllarda kullanımı oldukça yaygınlaşan süper-dozlamanın da etkisinin incelenmesi amacıyla uygulanan alt-grup meta analizleri için bir ayırma birimi kullanılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Buna göre ise normal dozlar için ≤ 1500 FTU/kg, süper-dozlar için ise > 1500 FTU/kg dozajlaması kriter olarak kabul edilmiştir (Walk ve ark, 2014).

2.1.6. Sonuç Değişkenleri ve Alt Gruplar

Çalışma ile canlı ağırlık artışı (CAA), yem tüketimi (YT), yem dönüşüm oranı (YDO), tibia kül oranı (TKO), tibia fosfor oranı (TFO) ve ileum fosfor sindirilebilirliği (İFS) incelenmiştir. Farklı sonuç değişkenlerini ele almış olan araştırmalar meta-analizine dâhil edilmemiştir. Ancak araştırmaların sonuç değişkenleri arasında araştırma konusu ile uyum gösteren durumlarda ilgili sonuç değişkenleri kullanılmıştır.

Meta-analizine dahil edilen çalışmalar, farklı besleme dönemlerine göre alt-grup meta-analizine dâhil edilmiş olup bu dönemler;

- 1 - 14: Başlangıç Dönemi,
- 15 - 28: Büyütme Dönemi,
- 29 - 42: Bitirme Dönemi,
- 1 - 42: Yetiştirme Dönemi

olarak değerlendirilmiştir. Aynı zamanda müdahale gruplarında farklı dozlarda kullanılmış olan fitaz oranları sebebiyle de bir çalışma birden çok etki büyüklüğünün analizinde yer almıştır.

Bu sebepler neticesinde, bazı çalışmalar birden çok dönem veya fitaz oranı ile meta-analizi ile araştırılarak etki büyüklükleri (Θ) incelenmiştir. Pozitif ve negatif

kontrol gruplarının fitaz müdahaleli gruplar ile karşılaştırılmasında, sonuç değişkenlerine göre dâhil edilen çalışma ve etki büyüklüğü olarak meta-analizinde yer alma sayıları Çizelge 2.2 ile açıklanmıştır.

Çizelge 2.2. Sonuç değişkenlerinde değerlendirilen makale ve etki büyüklüğü sayıları.

Sonuç Değişkeni	Pozitif Kontrol		Negatif Kontrol	
	Makale Sayısı	Değerlendirilen Θ	Makale Sayısı	Değerlendirilen Θ
CAA	37	76	40	78
YT	34	76	37	78
YDO	32	74	35	76
TKO	25	47	25	47
TFO	12	25	10	22
İFS	11	20	10	19

2.2. Makale Tarama Yöntemleri

2.2.1. Tarama Stratejisi

Tez çalışması içerisine alınacak araştırmaları seçmek için aşağıdaki elektronik veri tabanları incelenmiştir. Elektronik taramanın sona erdiği 01 Nisan 2022 tarihine kadar yayınlanan araştırmalar çalışmaya dâhil edilmiştir.

- Scopus
- Web of Science
- ULAKBİM TR Dizin

Elektronik tarama için, her bir elektronik veri tabanının yayın arama protokolü izlenmiş ve aşağıdaki anahtar kelimelerin kullanıldığı bir arama stratejisi uygulanmıştır:

1. “broiler” OR “gallus” OR “gallus gallus domesticus” OR “broyler”
2. “phytase” OR “phytic acid” OR “phytin” OR “phytate” OR “fitaz”

3. “body weight” OR “body weight gain” OR “feed intake” OR “feed consumption” OR “feed consumption ratio” OR “feed consumption rate” OR “tibia ash” OR “tibia phosphorus” OR “phosphorus digestibility”
4. #1 AND #2 AND #3

Listelenmiş olan arama sıralaması ve anahtar kelimelerinin kombinasyonu sayesinde çalışma materyali (1) olarak broyler, müdahale (2) olarak fitaz kullanımı, sonuç değişkenleri (3) olarak ise canlı ağırlık, canlı ağırlık artışı, yem tüketimi, yem dönüşüm oranı, tibia külü ve tibia fosfor düzeyi parametrelerinden madde başına en az birinin kesişimlerini (4) inceleyen araştırmaların tarama sonucu olarak ulaşılması hedeflenmiştir.

2.3. Veri Toplama ve Değerlendirme

2.3.1. Makalelerin Seçimi

Tarama sonrasında elde edilen makalelerin tamamı, Zotero 6 (Roy Rosenzweig Center for History and New Media, 2016) yazılımının kitaplığına eklenilmiştir. Bu sayede elde edilen makalelere ait bilgileri bulmak, saklamak, düzenlemek, işlemek, yönetmek ve gereken durumlarda tekrar kullanmak daha kolay hale getirilmiştir. Kitaplığa ekleme işleminin ardından farklı veri tabanlarından taranan sonuçların birleştirilmesi nedeniyle oluşan, yinelenen (duplike) makalelerin elenerek her çalışmadan yalnızca bir adet örnek kalması sağlanmıştır. Bu aşamadan sonra (EG) gözlemcisi, başlık ve özet kısımlarına göre tarama yapmaya başlamıştır. Temelde belirlenmiş olan dâhil etme ve dışlama kriterleri esas alınarak sağlanan başlık ve özet taraması sonucunda uygun bulunan çalışmalar için tam metin taraması yapılmıştır. Bu aşama ise bağımsız iki araştırmacı (EG ve DÖ) aracılığı ile yürütülmüş olup gerekli görülen durumlar halinde, üçüncü bir araştırmacının (AÇ) görüşünden yararlanarak karar verilmesi tercih edilmiştir.

Tarama sonrasında sağlanacak tüm eleme işlemlerinin sonrasında verilerin elde edilmesi, tasniflenmesi ve düzenlenmesi sürecinde ise MS Excel (Microsoft Corporation, 2019, Microsoft Excel) programından faydalanılması planlandığından Zotero'nun yanı sıra MS Excel üzerinde de kayıtları oluşturulmuştur.

2.3.2. Verilerin Elde Edilmesi ve Düzenlenmesi

Meta-analizi çalışmasında kullanılmış olan araştırmalar aşağıdaki bilgiler ile katkı sağlamıştır:

- Araştırmaya ve yazarına ait; kim tarafından yürütüldüğü, yayımlandığı sene ve gerçekleştirildiği ülke gibi temel özellikler
- Araştırmada kullanılan hayvanlara ait; hangi hibritte bulunduğu, besleme dönemleri, çıkımdan itibaren hangi günler arasında araştırmada yer aldığı
- Araştırmaya dizaynına ait; kontrol gruplarının varlığı, fitaz gruplarında kullanılan fitaz miktarı, kaynağı
- Araştırmada kullanılan diyetlere ait; kalsiyum, toplam fosfor ve değerlendirilebilir fosfor (NPP) miktarları ile birlikte Ca / NPP oranları
- Sonuç değişkene ait; canlı ağırlık artışı, yem tüketim miktarı, yem dönüşüm oranı, ileum fosfor sindirilebilirliği, tibia ham kül ve tibia fosfor miktarları

2.3.3. Etkinin Ölçümü ve Heterojenlik Kaynağının Belirlenmesi

Araştırma içerisinde olmasına karar verilen her çalışmaya ait bulguların değerlendirilmesi ve MS Excel'e aktarılması ile veri seti oluşturulmuştur. Sonuç değişkenleri açısından meta-analizinde pozitif kontrol, negatif kontrol ve fitaz gruplarına ait ikili karşılaştırmalara yer verilmiştir.

Meta-analizinde rastgele etki modeli altında yer alan DS yöntemi esas alınmış ve çalışmaların ayrı ayrı etki büyüklükleri (Hedge's g) ve ağırlıklandırılmış ortalama farklar (AOF) hesaplanarak birleştirilmiş etki (pooled effect) hesaplanmıştır. Bulguların görsel olarak incelenmesi amacıyla forest plot (orman grafiği) meta-analiz diyagramı kullanılarak fitaz grubu ile pozitif ve negatif kontrol grupları arasındaki etki büyüklükleri %95 güven aralığına göre orman grafiği üzerinde ifade edilmiştir. Ayrıca her çalışmaya özel olarak yanlılık riski değerlendirilerek sonuçları sunulmuştur.

Çalışmalar arasındaki varyansın değerlendirilmesinde ise heterojenlik katsayısı (τ^2) test istatistiğinden yararlanılmıştır. Sentezlenen çalışmaların sonuçları arasındaki heterojenliğin; doz, dönem, fitaz kaynağı ve çalışma yılı gibi bir veya daha fazla özelliği ile ne kadar ilişkili olabileceğini araştırmak için rastgele etkiler meta regresyon analizi ve alt-grup analizlerinden yararlanılmıştır.

2.3.4. Yanlılık Riski Değerlendirmesi

Kontrol ve müdahale grupları arasında örneklemede tercih edilecek yöntemlere bağlı olarak yanlılık oluşma ihtimali her zaman mevcuttur. Özellikle gruplardaki örneklem sayısının az olması durumunda tesadüfi olarak hata görülme ihtimali artış gösterecektir. Bu sebeple RoB-2 aracılığı ile yanlılık riski değerlendirilmesi yapılmaktadır (Eldridge ve ark., 2021).

Bu yöntem deneklerin rastgele tahsis edilip edilmediği, oluşturulan tahsis sırasının gruplara denekler atanana kadar gizlenip gizlenmediği, kontrol ve müdahale grupları arasındaki ayırıcı faktörlerin randomizasyonu etkileyip etkilemediği ile ilgili sorular üzerinden örnekleme hatalarına bağlı oluşabilecek yanlılık riskini değerlendirmektedir. Araştırmalar için ayrı ayrı olacak şekilde evet, muhtemelen evet, hiçbir fikir yok, muhtemelen hayır ve hayır yanıtlarına göre her bir araştırmaya ait yanlılık riskleri; düşük, orta ve yüksek seviye riskli olarak gruplandırılmaktadır. Çalışmaların tamamında randomizasyon aşamaları hakkında bir bilgi verilmemiş olup

aynı zamanda araştırma protokolü bulunmadığı için “Sonuç değişkeninin seçimli raporlanması” maddelerinin değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Bununla birlikte körleme ve maskeleye ile ilgili olarak da yanlılık ihtimalini değerlendirmekte olan RoB-2 yöntemine ait kriter soruları, katılımcıların tavuk olması sebebiyle araştırmakta olduğumuz meta-analiz konusu üzerindeki yayın yanlılığını incelemek için uyum göstermemektedir.

Çalışmalar çıkım gününde ve bir örnek olarak kabul edilebilecek broyler civcivleri üzerinden yürütülmesi sebebiyle, RoB-2 aracının randomize olmayan müdahaleli çalışmalarda yanlılık riski için geliştirilmiş bir türü olan ROBINS-I kriterleri ile yanlılık riski açısından incelenmiştir (Sterne ve ark., 2016).

Ayrıca yayın yanlılığının değerlendirilmesi amacıyla huni grafiği, Begg yöntemi, Egger yöntemi ve Kırp-Doldur (Trim-Fill) yöntemlerinden yararlanılmıştır.

2.3.5. Duyarlılık Analizi

Çalışmaya dâhil edilen araştırmalar arasında tutarlılık görülmemesi ihtimalinin her zaman göz önünde bulundurulması gerekir. Bazı çalışmaların genel sonuçları aykırı şekilde bozabilecek etki büyüklükleri üretmesi olağandır. Ancak bu tutarsızlık potansiyeli yüksek olarak görülen bulguların araştırmacının belirlediği kriterlere bağlı olarak değerlendirilmesi yerine duyarlılık analizleri ile incelenmesi gerekmektedir. Bu amaçla yapılan duyarlılık analizi, esasında meta-analizin iki defa yapılmasını içerir. Bu yöntem ile her çalışmanın etkilerinin belirlenmesi ve çalışmaya ait bulguların tutarlılığının incelenmesi mümkün olabilmektedir.

Bu amaçla analiz sonrasında “leave-one-out” (birini dışarı bırakma) çoklu meta-analizi uygulanmış ve her bir çalışmanın meta-analizi sonucuna tekil etkisi incelenerek duyarlılık analizleri gerçekleştirilmiştir.

2.3.6. Meta-Regresyon ve Alt-grup Analizi

Geleneksel meta-analiz yöntemlerinde tek bir genel etki büyüklüğü elde edilmesi amacıyla tekil çalışmalara ait sonuçların birleştirilmesi amaçlanır. Ancak dâhil edilen çalışmalarda zorunlu olarak görülebilen ve kaçınılması mümkün olmayan klinik veya metodolojik varyasyonlar heterojenliğe yol açabilmektedirler. Meta-analiz yönteminin aksine meta-regresyon analizinde etkinin boyutunu, çalışmanın ağırlıklandırmasının yanı sıra çalışmanın başka bir özelliği ile daha ilişkilendirmeyi amaçlar. Buna örnek olarak bir ilacın yükselen dozlardaki etkilerinin plasebo kontrol gruplarına göre klinik etkilerinin araştırılması verilebilir (Thompson ve Higgins, 2002). Yürütülmüş olan tez çalışmasında da benzer bir şekilde farklı fitaz dozları başta olmak üzere dâhil edilen çalışmaların yayımlandığı yılın ve besleme dönemlerinin sonuç değişkenleri ile ilişkisinin incelenmesi amacıyla meta-regresyon analizlerinden faydalanılmıştır.

Alt-grup analizleri genellikle, katılımcıları farklı özelliklerine göre alt gruplara ayırma esasına dayanır. Katılımcı alt kümeleri cinsiyet, coğrafya, iklim, gelir düzeyi gibi bir çok sebep neticesinde oluşturulabilir. Alt-grup analizleri sonucunda heterojenliğin nedenlerinin araştırılması ile birlikte, belirli katılımcı grupları, müdahale ve çalışma türlerine göre sonuç etkilerinin araştırılması mümkün olmaktadır. Alt-grup analizleri ile kategorik açıklayıcı değişkenlerin farklılıkları araştırılabilir (Deeks ve ark., 2022). Tez çalışmasında ise broylerlerin besleme dönemleri, kullanılan fitazın dozu ve kaynağı alt-gruplarına göre meta-analizlerden yararlanılmıştır. Meta regresyon ve alt-grup analizlerinde ise fitaz düzeyi, çalışma yılı, besleme dönemi, fitaz kaynağı etkilerinin varlığı ve boyutu araştırılmıştır.

Çalışmalar arasında kullanılmış olan fitaz oranları 250 FTU/kg ile 6000 FTU/kg gibi oldukça geniş bir aralıkta bulunduğundan dolayı alt-gruplara ait meta-analizlerin yapılabilmesi amacıyla normal (≤ 1500 FTU/kg) ve süper-doz (>1500 FTU/kg) fitaz olarak ayrılmıştır. Bu sayede süper-dozlama (superdosing) olarak kullanımının etkileri ortaya konmuştur.

Değerlendirmeye alınan çalışmalarda besleme dönemleri arasında belirli günlerin standart kabul edilmediği ve bu sebeple dönemler arasında uyumsuzluk bulunduğu tespit edilmiştir. 1 ile 42 günlük dönem arasında bazı çalışmalar sadece belirli bir periyodu kapsarken, bazıları tamamını ele almaktadır. Oluşan bu karmaşanın daha sade bir hale getirilerek verilerin meta-analize uygun forma dönüştürülmesi amacıyla; 1-14 gün aralığı için başlangıç, 15-28 gün aralığı için büyütme ve 29-42 gün aralığı için bitirme dönemi olarak kategorize edilmiştir. 42 günlük dönemin tamamını kapsayan çalışmalar ise yetiştirme dönemi olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Fitaz kaynağı olarak ise fungal veya mikrobiyal kaynaklı olması açısından alt-grup analizleri yapılmıştır.

2.3.7. Kullanılan Paket Programlar

Farklı elektronik veri kaynaklarından elde edilen çalışmaların tek bir havuzda birleştirilmesi, yinelenen çalışmaların tekil hale getirilmesi, başlık ve özet kısımlarının taranması aşamalarında Zotero 6 yazılımı kullanılmıştır. İstatistiksel analizler ve grafikler için STATA 17 (StataCorp., 2021) paket programı ve “mvmeta”, “metan”, “metareg”, “metafunnel”, “cofunnel”, “metabias”, “metainf” paketlerinden faydalanılmıştır (Palmer ve ark., 2015).

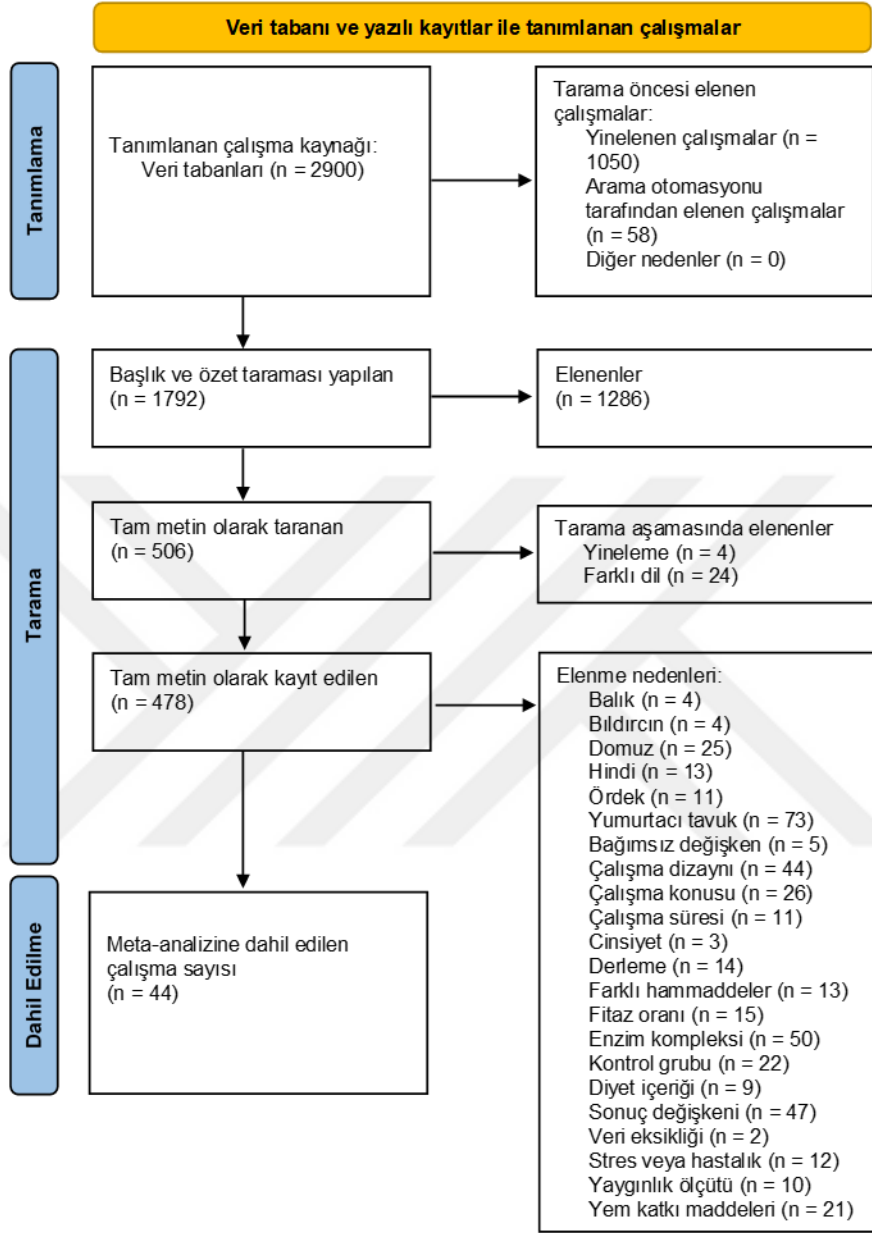
3. BULGULAR

3.1. Genel Bakış

Bu bölüm PRISMA diagramı ile birlikte literatür araştırmasının sonuçlarının ayrıntılı bir biçimde açıklamasıyla başlamaktadır. Ardından yanlılık risklerine ait değerlendirmeler raporlanmıştır. Son olarak ise meta-analiz bölümünde alt-gruplara ait fitaz dozlarının pozitif ve negatif kontrol gruplarına karşı; canlı ağırlık artışı, yem tüketimi, yem dönüşüm oranı, ileum fosfor sindirilebilirliği oranı, tibiada ham kül oranı ve tibiada fosfor oranı sonuç değişkenlerine istinaden sonuçları bildirilmiştir.

3.2. Literatür Tarama Sonuçları

Literatür araştırma ve tarama işlemleri 01 Nisan 2022 tarihinde bitirilmiştir. Eleme öncesinde elektronik tarama sonucunda toplam olarak 2900 çalışmaya erişim sağlanmıştır. Bu ilk çalışma havuzunda, öncelikle farklı veri tabanlarının taranması ile elde edilmiş olan yinelenen (duplicate) çalışmalar ayıklanıp sonrasında ise tarama çıktı sonuçlarına göre dil ve yayın türü kapsamında uygun olmayanların eleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Geriye kalan çalışmalar üzerinde önce özet taraması yapılarak meta-analiz konusu ile direk ilişkisi, kullanılan materyallerin ve araştırılan sonuç değişkenlerinin uygunluğu değerlendirilmiştir. Bu aşamada kalan tüm çalışmalar üzerinde ise tam metin incelemesi yapılmıştır. Uygulanmış olan bu eleme işlemlerinin ardından, 2002 ile 2022 yılları arasında yayınlanmış 44 araştırma çalışmanın sistematik inceleme aşamasına dâhil edilmiştir. Şekil 3.1'deki akış diyagramı, makalelere ait tarama prosedürünü ve eleme aşamalarını göstermektedir. Dâhil edilen makalelere coğrafi olarak bakıldığında 14 adet ülkede dağılım göstermiştir. Bu dağılımlar Amerika Birleşik Devletleri'nden 9; İran İslam Cumhuriyeti'nden 5; Avustralya, Brezilya ve Hindistan'dan dörder; Çin Halk Cumhuriyeti, Kanada ve Polonya'dan üçer; İspanya ve Türkiye'den ikişer; Güney Afrika, Hollanda, İskoçya, Pakistan ve Tayland'tan ise birer adet şeklinde olduğu görülmüştür.



Şekil 3.1. Akış diyagramı.

3.3. Yanlılık Riski Değerlendirmesi

Meta-analiz araştırmasında kullanılmış olan çalışmaların yanlılık riskine ait ROBINS-I kriterlerinin değerlendirilmesi Şekil 3.2’de paylaşılmıştır. Bu değerlendirmenin oluşturulmasında kullanılan alan başlıkları ve açıklamaları ise listedeki gibidir:

1. Karıştırma nedeniyle yanlılık (Bias due to confounding); etkileri incelenmek istenen müdahale faktörünün sonuç değişkenini etkileyen başka bir bağımsız değişken üzerine etkisinin bulunması.

2. Araştırmaya katılanların seçiminde yanlılık (Bias in selection of participants into the study); uygun olan katılımcıların nedensiz olarak dışlanması veya örnekleme kriterleri dışında tutulması gereken katılımcıların çalışmada kullanılması.

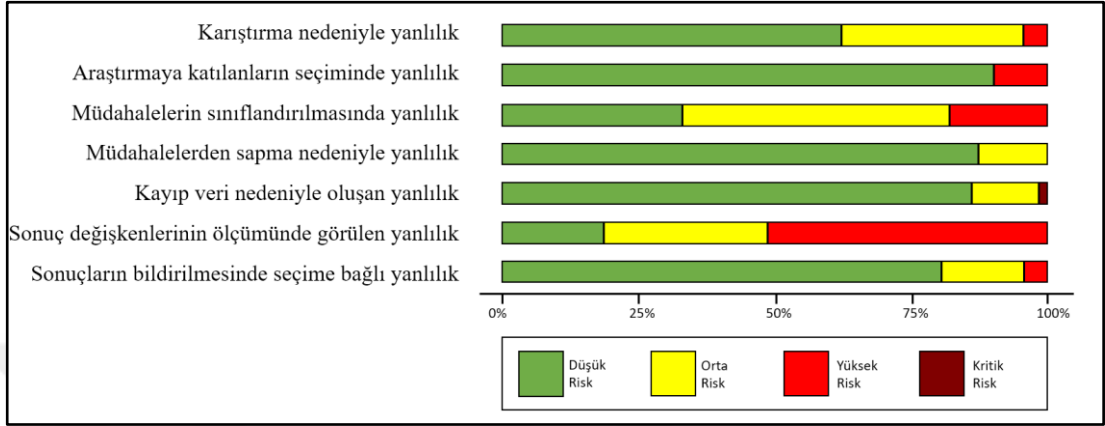
3. Müdahalelerin sınıflandırılmasında yanlılık (Bias in classification of interventions); farklı müdahale durumları arasında sınıflandırma yapılmak istendiğinde oluşan yanlılık.

4. Amaçlanan müdahalelerden sapma nedeniyle yanlılık (Bias due to deviations from intended interventions); müdahaleye maruz kalma etkisi veya süresi gibi nedenlerde oluşabilecek farklılıklar nedeniyle görülen yanlılık.

5. Kayıp veri nedeniyle oluşan yanlılık (Bias due to missing data); başlangıçta dâhil edilen ancak sonrasında takip edilemeyen katılımcılar sebebiyle oluşan yanlılık.

6. Sonuç değişkenlerinin ölçümünde görülen yanlılık (Bias in measurement of outcomes); sonuç değişkenlerinin değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanıldığında veya ölçümler hatalı olduğunda görülebilecek yanlılık.

7. Sonuçların bildirilmesinde seçime bağlı yanlılık (Bias in selection of the reported result); bulgular neticesinde sonuçların seçilerek yorumlanması sonucu oluşan yanlılık.



Şekil 3.2. ROBINS-I yanlılık riski kriterlerinin değerlendirilmesi.

3.4. Meta-Analizi Sonuçları

Meta-analizi kapsamında sentezlenen çalışmalar, fitaz enzimi içeren müdahale gruplarının fitaz enzimi içermeyen pozitif kontrol veya negatif kontrol gruplarına göre canlı ağırlık artışı, yem tüketimi, yem dönüşüm oranı, tibia kül oranı, tibia fosfor oranı ve ileum fosfor sindirilebilirlik oranı yönünden değişimi rastgele etkiler modeli ile incelenmiştir.

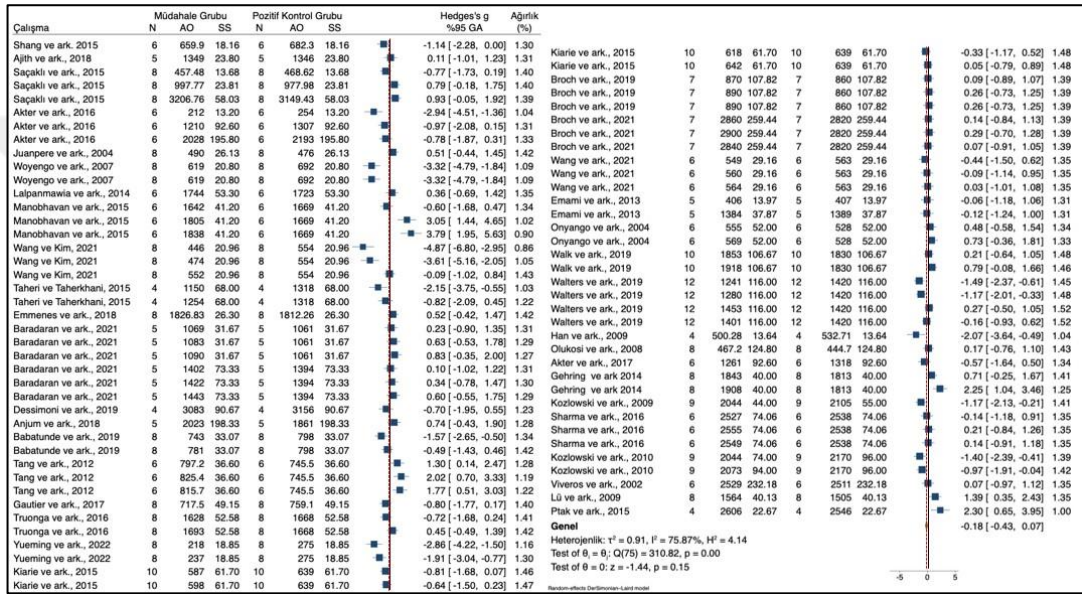
3.4.1. Canlı Ağırlık Artışı

Pozitif kontrol ve diyet içeriğinde fitaz enzimi bulunan gruplara ait çalışmaların canlı ağırlık artışı (CAA) yönünden orman grafiği Şekil 3.3'te verilmiştir.

Orman grafiği incelendiğinde çalışmaların kutu büyüklüklerinin benzer olduğu ve temel anlamda çalışmalara ait ağırlıklandırmaların birbirlerine çok yakın olduğu görülmektedir. Bu durum meta analizine dâhil edilen çalışmaların varyanslarının

birbirlerinden çok farklılık göstermemesi ve aynı zamanda farklı çalışmalardaki gruplara ait kümes sayılarının benzerlik göstermesi ile ilişkilidir.

Aynı zamanda etki büyüklüklerini ifade eden kutuların veya %95 güven aralığında kalan yatay çizgilerin, 0 noktasında, yani etki büyüklüğünün anlamsızlığını ifade eden dikey, siyah çizgiyi kestiği çalışmalar için de pozitif kontrol ve fitaz grubu arasında CAA değişkeni açısından bir farklılık bulunmadığını göstermektedir.



Şekil 3.3. CAA - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği.

Meta analizi sonucu incelendiğinde pozitif kontrol grubuna göre rasyona fitaz eklenmesinin CAA yönünden anlamlı bir farklılık yaratmadığı görülmektedir ($z=-1.44$, $\Theta=-0.18$ [-0,43 , 0,07], $p=0,15$). Ağırlıklandırılmış ortalama farkında (AOF), müdahale grubunda -5,745 [-18,32 , 6,83] gramlık bir düşüş görülmektedir ($p=0,37$).

Çalışmalara ait etki büyüklüklerinin dikey çizginin her iki tarafında ve geniş bir yaygınlıkta dağılmış olması ise çalışmalar arasında heterojenliğin önem taşıdığı konusunda ipucu vermektedir. Çalışmalar arasında varyansın bir ifadesi olan τ^2 0,91 olarak hesaplanmıştır. Çalışmalar arasındaki heterojenliğin rastlantısalıktan kaynaklanıp kaynaklanmadığını değerlendirilmesi için hesaplanan I^2 ise %75,87 olarak bulunmuştur. Heterojenliğe dair test sonuçları incelendiğinde meta analizine

dâhil edilen çalışmaların istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek düzeyde bir heterojenlik gösterdiği bulunmuştur ($Q=310,82$, $p<0,001$).

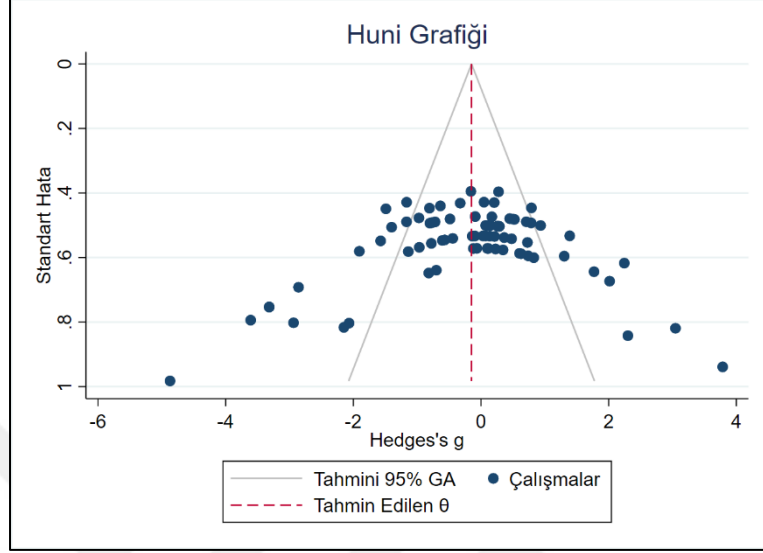
Heterojenliğin kaynağının araştırılması amacıyla fitaz oranı, çalışma yılı, besleme dönemi ve fitaz kaynağı ayırımları için alt-grup ve meta regresyon analizleri uygulanmıştır. Meta-regresyon analizi sonuçları incelendiğinde artık varyasyonun %72,47'si (I^2_{res}) heterojenlikten kaynaklanırken %20,65'i (R^2) çalışma içi örnekleme değişkenliği ile ilişkili olarak bulunmuştur. Modelde yer alan değişkenler incelendiğinde; CAA'na çalışma yılının fitaz yönünde negatif ($p=0,034$); fitaz oranının ($p<0,001$), besleme döneminin ($p=0,002$) ve fungal kaynaklı fitazın ($p=0,068$) ise CAA'yı pozitif yönde etkileri görülmektedir.

Meta regresyonunu destekleyici nitelikte yapılan alt grup analizlerinde de süper-dozlarda kullanılan fitaza ait etki büyüklükleri (0,486 [-0,048 , 1,021], $p=0,075$) normal fitaz dozlarına göre (-0,338 [-0,669 , -0,007], $p=0,045$) daha yüksek bulunmuştur. Fitaz türünün mikrobiyal veya fungal olması açısından CAA'da bir farklılık görülmemiştir. Beslenme dönemleri olarak incelendiğinde ise fitaz gruplarında 1-42 günlük dönemde pozitif ancak anlamsız bir etki büyüklüğü görülürken (0,335 [-0,179 , 0,89], $p=0,192$), anlamlılık ifade eden dönem sadece büyütme dönemi olmuştur (-0,492 [-0,918 , -0,066], $p=0,024$). Besleme dönemi ve fitaz dozuna göre yapılmış olan alt grup analizlerine ait genel etki büyüklüğü ve ağırlıklandırılmış ortalama farkı Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. CAA - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları.

		Hedge's g	%95 GA	p	AOF	%95 GA
Besleme Dönemi	Başlangıç	-0,47	[-1,2 , 0,261]	0,208	-7,34	[-17,94 , 3,26]
	Büyütme	-0,492	[-0,918 , -0,066]	0,024	-16,112	[-29,95 , -2,28]
	Bitirme	0,062	[-0,502 , 0,627]	0,828	-0,345	[-34,39 , 33,7]
	Yetiş. Dön.	0,355	[-0,179 , 0,89]	0,192	18,418	[-18,05 , 54,88]
Fitaz Dozu	Normal Doz	-0,338	[-0,669 , -0,007]	0,045	-14,339	[-27,29 , -1,38]
	Süper Doz	0,486	[-0,048 , 1,021]	0,075	36,856	[0,25 , 73,46]

Muhtemel yanlılıkların subjektif olarak incelenmesine imkan sağlayan huni grafiği Şekil 3.4'teki gibidir.



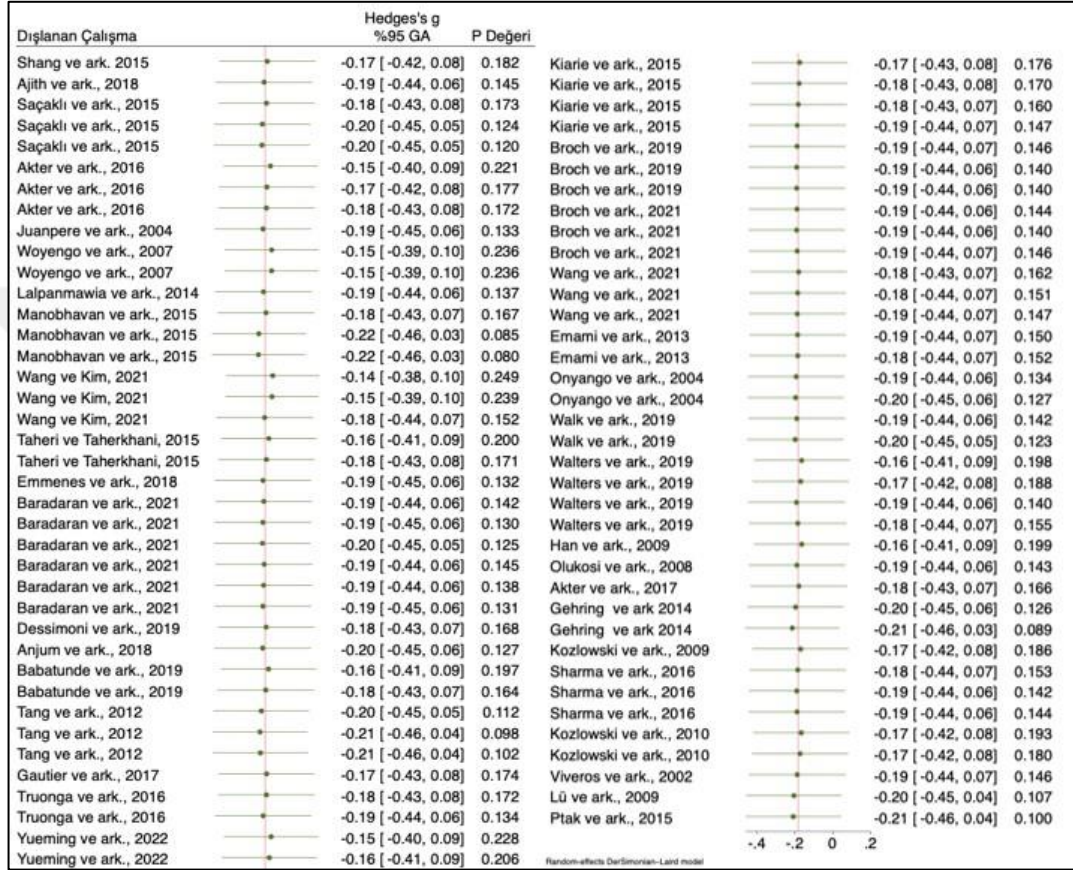
Şekil 3.4. CAA - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği.

Huni grafiği incelendiğinde etki büyüklüklerinin X ekseninde simetrik bir dağılım gösterdiği, örneklem büyüklüğü küçük ancak etki büyüklüklerinin yüksek olan çalışmaların ise göreceli olarak az olduğu ifade edilebilir.

Grafikle ilişkili olarak aynı zamanda Egger ve Begg yöntemlerine ait istatistiksel testler yapılmıştır. Egger testinde $z=-1,75$ ve $p=0,08$, sıralı korelasyon testinde ise $z=-0,06$ ve $p=0,96$ olarak bulunmuştur. Her iki teste ait sonuçlar incelendiğinde küçük örneklem büyüklüğüne sahip olan bu çalışmaların yayın yanlılığı oluşturmadığı kanaatine varılmıştır.

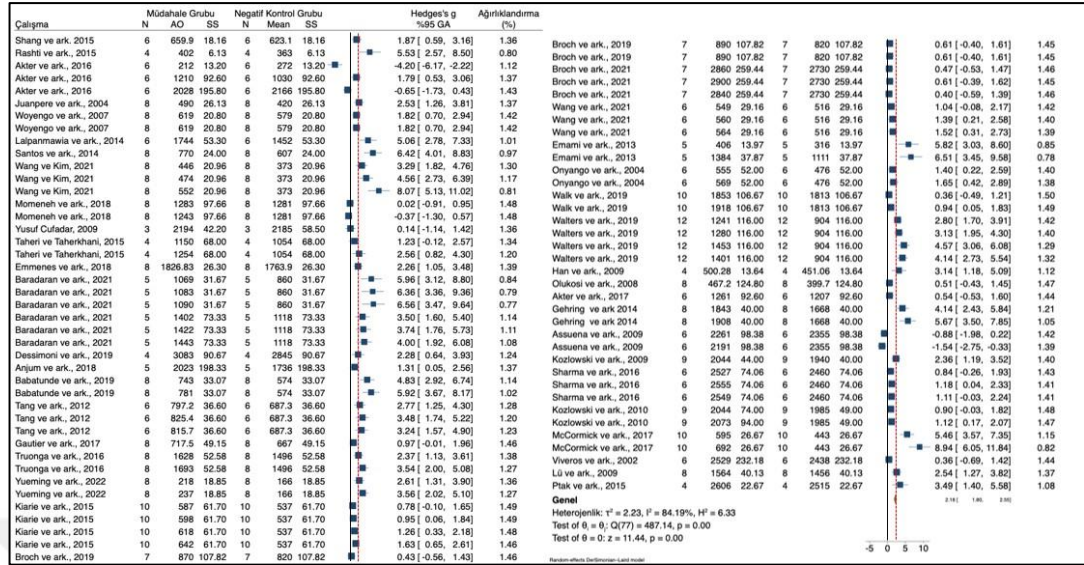
Muhtemel yayın yanlılığı sebebi ile oluşabilecek potansiyel eksik çalışmaları dikkate almak suretiyle gerçekleştirilen Kırp-Doldur (Trim-Fill) analizi sonucunda ortak etki büyüklüğü $-0,177 [-0,420, 0,066]$ olarak hesaplanmıştır ($p=0,153$). Analize potansiyel eksiklik gösteren çalışmaların eklenmesinin meta-analizin sonucunu anlamlı şekilde değiştirmediği görülmüştür.

Duyarlılık analizi sonrasında, her bir çalışma dışlandığında oluşacak genel etki büyüklüğüne ilişkin değerler Şekil 3.5. üzerinde verilmiştir. Her bir çalışmanın dışlanarak genel etki büyüklüğünün değerlendirildiği duyarlılık analizleri sonrasında herhangi bir aykırı çalışmanın yer almadığı görülmüştür.



Şekil 3.5. CAA - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi.

Negatif kontrol ve müdahale grubuna ait orman grafiği Şekil 3.6'te gösterilmiştir.



Şekil 3.6. CAA – Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği.

CAA bakımından negatif kontrol grubu ile diyet içeriğine fitaz eklenen gruplarda yapılan meta-analiz çalışması sonucunda anlamlı farklılık yaratan bir etki büyüklüğü bulunmuştur ($z=11.44$, $\Theta=2.18$ [1,8 , 2,55], $p=0,001$). Benzer bir şekilde AOF olarak, müdahale grubunda 123,33 [103,69 , 142,97] gramlık bir canlı ağırlık artışının sağlandığı görülmektedir ($p<0,001$).

Orman grafiği incelendiğinde, kutuların alanı ile orantılı olarak çalışmaların gene benzer etki büyüklüğüne sahip olduğu ve çoğunun etki büyüklüğünün 0 olduğunu belirten dikey çizgiye göre pozitif tarafta kaldığı görülmüştür. Bununla uyumlu olarak da genel etki büyüklüğünü belirten eşkenar dörtgenin konumu, dikey çizgi ile kesişmeyen ve anlamlı bir etki büyüklüğünü ifade edecek şekilde sağ tarafta yer almıştır.

Çalışmalar arasında varyansın bir ifadesi olan τ^2 2,23 olarak hesaplanmıştır. Çalışmalar arasındaki heterojenliğin rastlantısalıktan ileri gelme ya da gelmeme şansını ifade eden I^2 ise %84,19 olarak bulunmuştur. Heterojenliğe dair test sonuçları araştırıldığında çalışmaların istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek düzeyde bir heterojenlik gösterdiği bulunmuştur ($Q=487,14$, $p<0,001$).

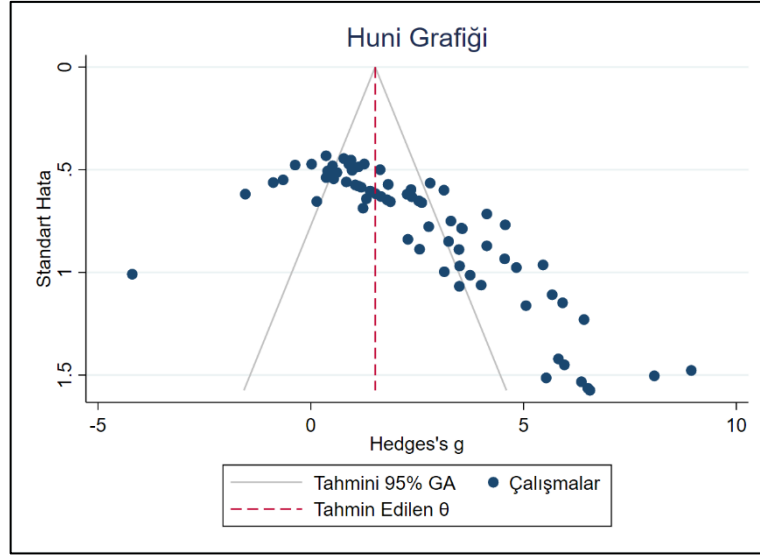
Heterojenliğin kaynağının araştırılması amacıyla fitaz oranı, çalışma yılı, besleme dönemi ve fitaz kaynağı ayırımları için alt-grup ve meta regresyon analizleri uygulanmıştır. Meta-regresyon analizi sonuçları incelendiğinde artık varyasyonun %84,65'i (I^2_{res}) heterojenlikten kaynaklanırken %0,3'ü (R^2) çalışma içi örnekleme değişkenliği ile ilişkili olarak bulunmuştur. Modelde yer alan değişkenler incelendiğinde; çalışma yılının ($p=0,139$); fitaz oranının ($p=0,476$) pozitif, besleme döneminin ($p=0,039$) ve fungal kaynaklı fitazın ($p=0,25$) fitaz yönünde CAA'yı negatif yönde etkileri görülmektedir.

Alt grup meta-analizlerinde de fitaz dozunun her ikisinin de negatif kontrol grubuna göre farklılık yaratacak etki büyüklüklerine sahip olduğu, ancak süper dozajların (3,254 [1,849 , 4,659], $p<0,001$), normal fitaz dozlarına göre (2,146 [1,637 , 2,656], $p<0,001$) daha yüksek genel etki büyüklüğü oluşturduğu bulunmuştur. Besleme dönemleri olarak incelendiğinde başlangıç, büyütme, bitirme ve yetiştirme dönemleri için genel etki büyüklüklerinde görülen farklılık anlamlı bulunmuştur. Fitaz kaynağı olarak ise mikrobiyal fitazın genel etki büyüklüğünün anlamlılık gösterirken (2,373 [1,869 , 2,877], $p<0,001$), fungal kaynaklı fitazın her ne kadar pozitif genel etki büyüklüğüne sahip olsa da anlamlı bulunmadığı (1,469 [-0,449 , 3,386], $p=0,133$) tespit edilmiştir. Besleme dönemi ve fitaz dozuna göre yapılmış olan alt grup analizlerine ait genel etki büyüklüğü ve ağırlıklandırılmış ortalama farkı Çizelge 3.2'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. CAA – Negatif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları.

		Hedge's g	%95 GA	p	AOF	%95 GA
Besleme Dönemi	Başlangıç	5,819	[3,034 , 8,604]	0,001	90	[72,68 , 107,32]
	Büyütme	2,711	[2,026 , 3,397]	<0,001	122,03	[97,89 , 146,18]
	Bitirme	2,235	[0,957 , 3,514]	0,002	175,94	[69,86 , 282,03]
	Yetiş. Dön.	1,43	[0,739 , 2,122]	<0,001	109,07	[67,61 , 150,53]
Fitaz Dozu	Normal Doz	2,146	[1,637 , 2,656]	<0,001	106,64	[87,16 , 126,12]
	Süper Doz	3,254	[1,849 , 4,659]	<0,001	214,58	[156,32 , 272,85]

Canlı ağırlık artışına göre negatif kontrol ve müdahale grupları için oluşturulan huni grafiği Şekil 3.7'da paylaşılmıştır.



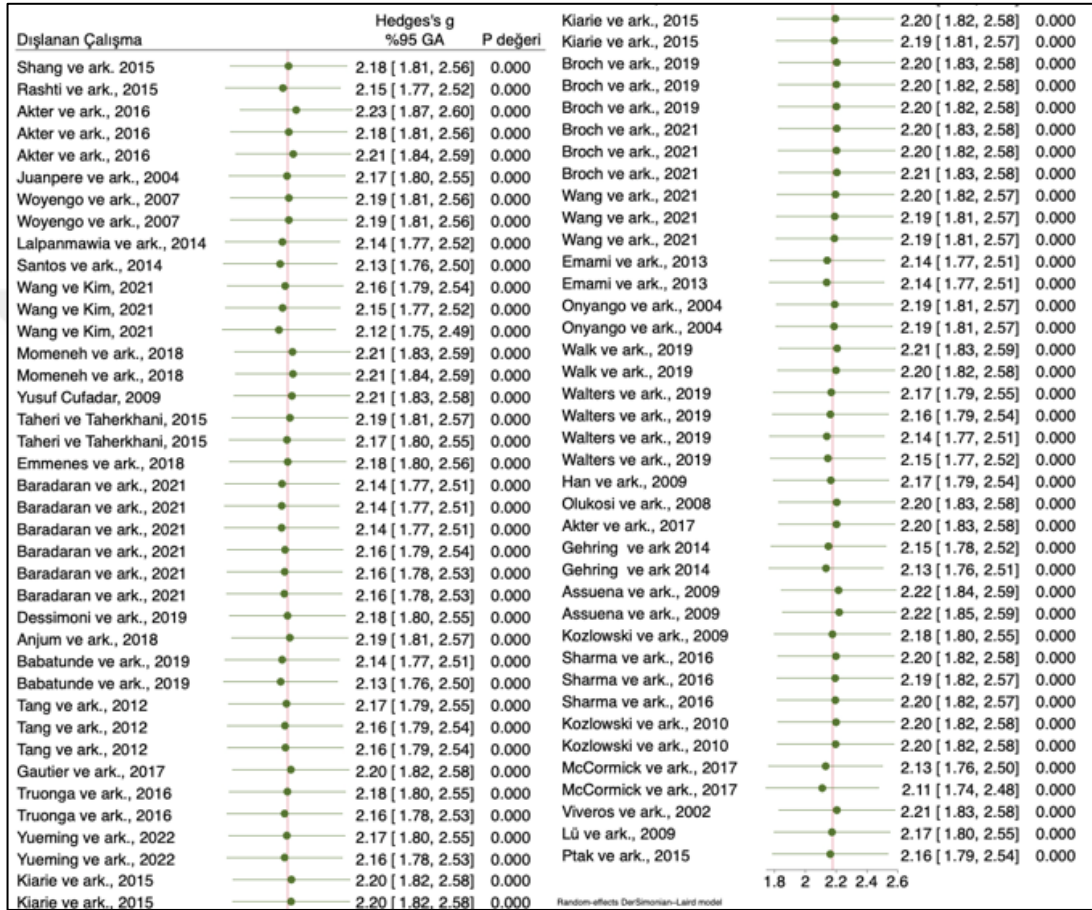
Şekil 3.7. CAA – Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği.

Huni grafiği incelendiğinde örneklem büyüklüklerinin Y ekseninde yayılımının simetriklikten uzak olduğu görülmektedir. Örneklem büyüklüğü küçük ancak etki büyüklüklerinin yüksek olan çalışmaların nedeniyle sağ-alt kısımda oluşan yoğunluk göze çarpmaktadır.

Grafikle ilişkili olarak aynı zamanda Egger ve Begg yöntemlerine ait istatistiksel testler yapılmıştır. Egger testinde $z=12,01$ ve $p<0,001$, sıralı korelasyon testinde ise $z=7,96$ ve $p<0,001$ olarak bulunmuştur. Her iki teste ait sonuçlar incelendiğinde küçük örneklem büyüklüğüne ancak yüksek etki büyüklüğüne sahip olan çalışmalar nedeniyle, CAA bakımından negatif kontrol ve fitaz gruplarının karşılaştırılmasında muhtemel bir yayın yanlılığının varlığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Muhtemel yayın yanlılığı sebebi ile oluşabilecek potansiyel eksik çalışmaları dikkate almak suretiyle gerçekleştirilen Kırp-Doldur (Trim-Fill) analizi sonucunda ortak etki büyüklüğü $1,334 [0,942, 1,726]$ olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Analize potansiyel eksiklik gösteren çalışmaların eklenmesinin meta-analizin sonucunu anlamlı şekilde değiştirmediği görülmüştür.

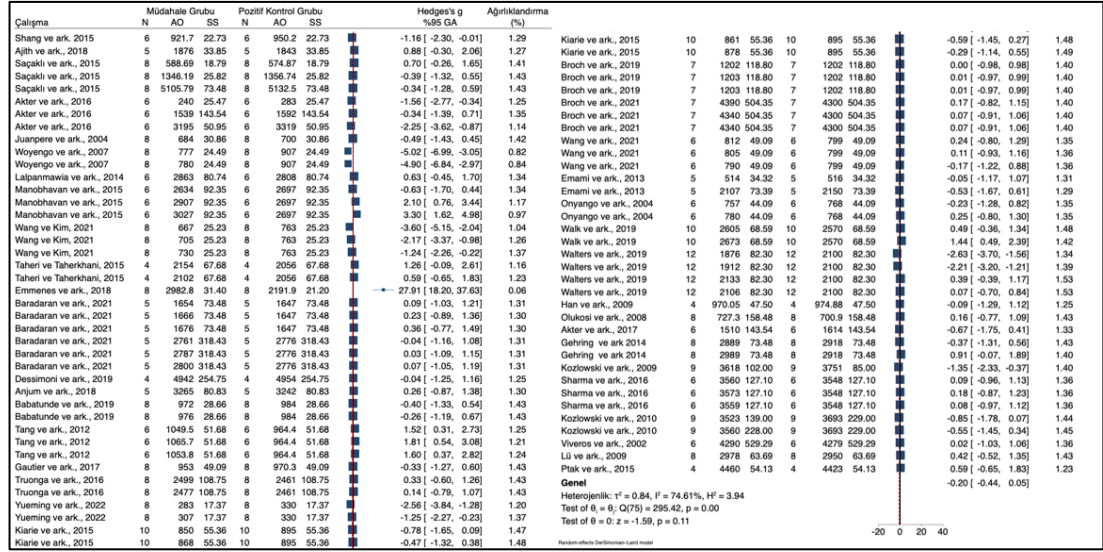
Duyarlılık analizinde ise her bir çalışma dışlandığında görülecek genel etki büyüklüğüne ilişkin tablo Şekil 3.8 üzerinde verilmiştir. Negatif kontrol grubuna göre müdahale grubunda oluşan meta-analiz sonucunun çalışmaların tekil olarak dışlanmasıyla değişmediği görülmüştür.



Şekil 3.8. CAA - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi.

3.4.2. Yem Tüketimi

Yem tüketimi (YT) açısından pozitif kontrol ile müdahale gruplarına ait orman grafiği şekilde 3.9'da verilmiştir.



Şekil 3.9. YT - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği.

YT bakımından pozitif kontrol grubu ile diyet içeriğine fitaz eklenen gruplarda yapılan meta-analiz çalışması sonucunda anlamlı farklılık yaratan bir genel etki büyüklüğü görülmemiştir ($z=-1.59$, $\Theta=-0.2$ [-0.44 , 0.05], $p=0.11$). AOF olarak incelendiğinde ise yem tüketim miktarında müdahale grubunda 6,09 [-34,2 , 46,38] gramlık bir artışın varlığı görülmüştür ($p=0,767$).

Çalışmalara ait etki büyüklüklerinin neredeyse tamamının dikey çizginin üzerinde yer alması yem tüketim miktarlarında pozitif kontrol ve müdahale gruplarında ölçümü yapılan yakın sonuçların bir ifadesi olarak göze çarpmaktadır.

Çalışmalar arasında varyansı ifade eden τ^2 0,84 olarak hesaplanmıştır. Görülen bu varyansın şanstan ziyade heterojenlikten kaynaklanma derecesini saptamak amacıyla hesaplanan I^2 %74,61 olarak bulunmuştur. Heterojenliğe dair test sonuçları araştırıldığında çalışmaların istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek düzeyde bir heterojenlik gösterdiğine kanaat getirilmiştir ($Q=295,42$, $p<0,001$).

Heterojenliğin kaynağının araştırılması amacıyla fitaz oranı, çalışma yılı, besleme dönemi ve fitaz kaynağı ayırımları için alt-grup ve meta regresyon analizleri uygulanmıştır. Meta-regresyon analizi sonuçları incelendiğinde artık varyasyonun %71,45'ü (I^2_{res}) heterojenlikten kaynaklanırken %19,33'ü (R^2) çalışma içi örnekleme

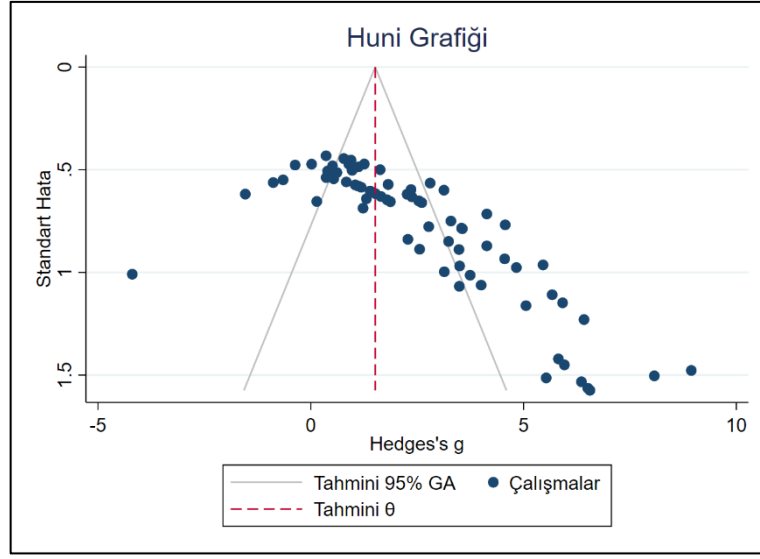
değişkenliği ile ilişkili olarak bulunmuştur. Modelde yer alan değişkenler incelendiğinde, yem tüketim miktarına fitaz müdahaleli grup yönünde olmak üzere; çalışma yılının negatif ($p=0,122$); fitaz oranının ($p<0,001$), besleme döneminin ($p=0,021$) ve fungal kaynaklı fitazın ($p=0,056$) ise pozitif yönde etkileri görülmektedir.

Yem tüketim miktarları için yapılan alt grup testlerinde, süper-dozlarda kullanılan fitazın etki büyüklüğü ($0,443 [-0,083 , 0,97]$, $p=0,099$) pozitif yönde ancak anlamsız bulunurken, normal dozlarda kullanılan fitazlarda etki büyüklüğü ($-0,347 [-0,64 , -0,054]$, $p=0,02$) olarak hesaplanmıştır. Beslenme dönemine göre incelendiğinde ise yalnızca büyütme döneminde pozitif kontrol grubu lehine olmak üzere anlamlı bir etki büyüklüğü hesaplanmıştır ($p=0,22$). Yem tüketimi bakımından pozitif kontrol grubu ve müdahale gruplarına ait; besleme dönemi ile fitaz dozuna göre yapılmış olan alt grup analizlerine ait genel etki büyüklüğü ve ağırlıklandırılmış ortalama farkı Çizelge 3.3'te verilmiştir.

Çizelge 3.3. YT – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları.

		Hedge's g	%95 GA	p	AOF	%95 GA
Besleme Dönemi	Başlangıç	0,38	$[-0,348 , 1,107]$	0,307	11,32	$[-5,58 , 28,22]$
	Büyütme	-0,484	$[-0,898 , -0,069]$	0,022	-20,16	$[-39,59 , -0,94]$
	Bitirme	0,155	$[-0,863 , 1,172]$	0,766	92,56	$[-232,42 , 417,54]$
	Yetiş. Dön.	0,126	$[-0,214 , 0,466]$	0,467	22,83	$[-29,78 , 75,44]$
Fitaz Dozu	Normal Doz	-0,347	$[-0,64 , -0,054]$	0,02	-5,35	$[-52,45 , 41,76]$
	Süper Doz	0,443	$[-0,083 , 0,97]$	0,099	51,51	$[9,34 , 93,68]$

Pozitif kontrol ve fitaz enzimi kullanılan gruplara ait muhtemel yanlılıkların değerlendirilmesi amacıyla oluşturulan huni grafiği Şekil 3.10'da sunulmuştur.



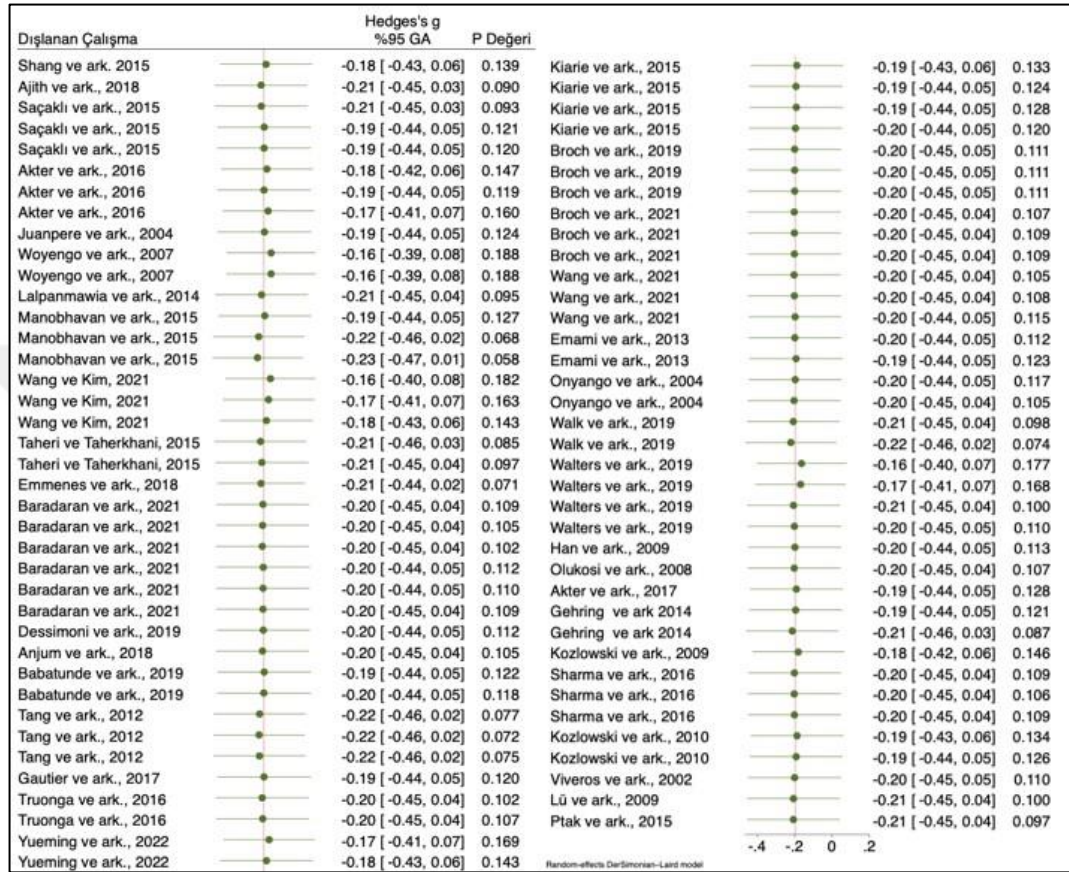
Şekil 3.10. YT - Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği.

Huni grafiğinde X ekseninde yayılımının oldukça simetrik olduğu ancak bir çalışmanın aykırılık gösterdiği göze çarpmaktadır. Küçük etki büyüklüklerinin yaygın olduğu huni grafiğinde örneklem büyüklüğü düşük olan çalışma yok denecek kadar azdır.

Egger ve Begg yöntemleri aracılığı ile huni grafiğinde subjektif olarak incelenmiş olan olası yayın yanlılığının istatistiksel testleri yapılmıştır. Egger testinde $z=2,43$ ve $p=0,015$, sıralı korelasyon testinde ise $z=0,71$ ve $p=0,4758$ olarak bulunmuştur. Olası yayın yanlılığını inceleyen bu iki test arasında görülen tutarsızlığın, standartlaştırılmış etki büyüklüklerine ait regresyonun incelendiği Egger yönteminin, sıralı korelasyon testi olan Begg yöntemine göre aykırı değerlerden daha çok etkilenmesi olarak açıklanabilir.

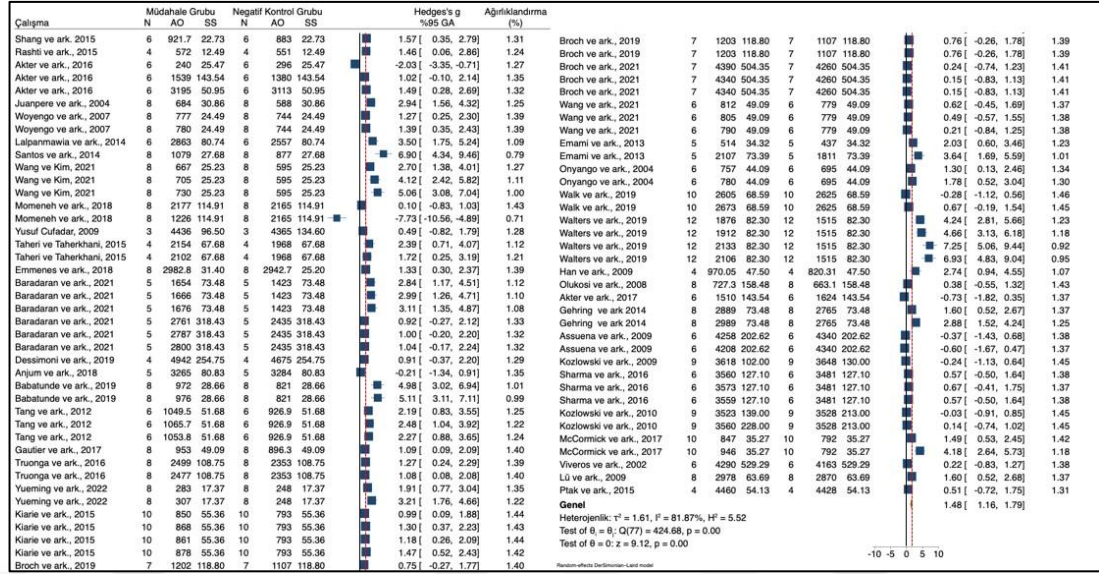
Muhtemel yayın yanlılığı sebebi ile oluşabilecek potansiyel eksik çalışmalarını dikkate almak suretiyle gerçekleştirilen Kırp-Doldur (Trim-Fill) analizi sonucunda ortak etki büyüklüğü $-0,525 [-0,778, -0,271]$ olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Analize potansiyel eksiklik gösteren çalışmaların eklenmesi durumunda, meta-analiz sonucunda anlamlı şekilde değişiklik yaratabileceği öngörülmüştür.

Duyarlılık analizinde ise her bir çalışma dışlandığında görülecek genel etki büyüklüğüne ilişkin tablo Şekil 3.11. üzerinde verilmiştir. Çalışmaların tekil olarak dışlanmasının meta-analiz sonuçlarında bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür.



Şekil 3.11. YT – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi.

Yem tüketim miktarlarının negatif kontrol ve fitaz kullanılan gruplarına göre oluşturulan orman grafiği Şekil 3.12’de verilmiştir.



Şekil 3.12. YT - Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği.

YT açısından negatif kontrol grubu ile diyet içeriğine fitaz eklenen gruplara ait meta-analiz çalışmasında anlamlı farklılığı gösteren bir genel etki büyüklüğü bulunmuştur ($z=9,12$, $\Theta=1,48$ [1,16 , 1,79], $p<0,001$). AOF bakımından değerlendirildiğinde ise müdahale grubunda negatif kontrol grubuna kıyasla 103,08 [78,01 , 128,15] gram fazla yem tüketiminin olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$).

Çalışmalara ait etki büyüklüklerini ifade eden kutuların çoğunluğunun ve genel etki büyüklüğünün gösterimi olan eşkenar dörtgenin dikey çizginin sağ tarafında yer alması negatif kontrol grubuna göre fitaz grubunda görülen YT artışını ifade etmektedir.

Çalışmalar arasında varyansı ifade eden τ^2 1,61 olarak hesaplanmıştır. Bulunan varyansın rastlantısalıktan ziyade heterojenlikten kaynaklanma derecesini saptamak amacıyla testi uygulanan I^2 %81,87 olarak hesaplanmıştır. Heterojenliğe dair test sonuçları araştırıldığında çalışmaların istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek düzeyde bir heterojenlik gösterdiğine kanaat getirilmiştir ($Q=424,68$, $p<0,001$).

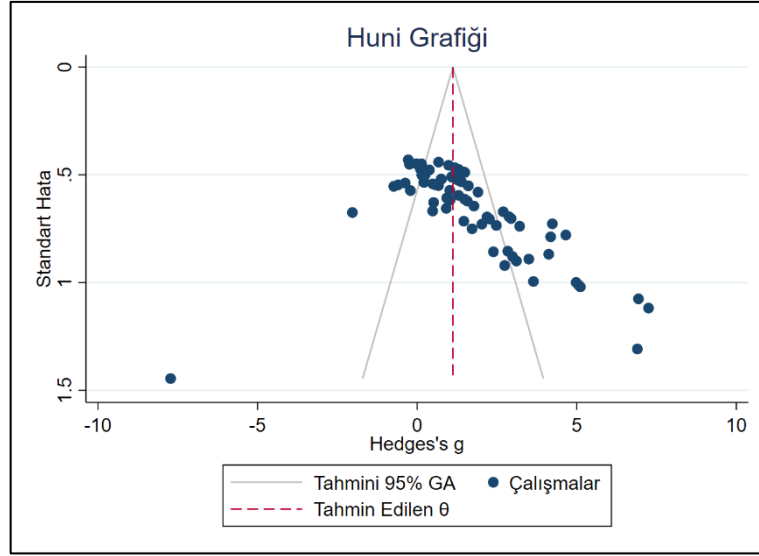
Heterojenliğin kaynağının araştırılması amacıyla fitaz oranı, çalışma yılı, besleme dönemi ve fitaz kaynağı ayırımları için alt-grup ve meta regresyon analizleri uygulanmıştır. Meta-regresyon analizi sonuçları incelendiğinde artık varyasyonun %81,06'sı (I^2_{res}) heterojenlikten kaynaklanırken %8,55'i (R^2) çalışma içi örnekleme değişkenliği ile ilişkili olarak bulunmuştur. Modelde yer alan değişkenler yem tüketim miktarları açısından incelendiğinde; çalışma yılının ($p=0,331$) ve fitaz oranının ($p=0,478$) pozitif yönlü, besleme döneminin ($p=0,002$) ve fungal kaynaklı fitazın ($p=0,516$) ise negatif yönlü etkileri tespit edilmiştir.

Alt-grup meta analizine ait sonuçlarda ise süper dozlar kullanılan gruplarda yem tüketimine ait etki büyüklüğünün (2,133 [-0,003 , 4,27], $p=0,05$), normal dozda fitaz kullanılan gruplara (1,425 [1,074 , 1,775], $p<0,001$) göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Dönemsel olarak yapılan alt grup analizlerinde ise her dönemde fitaz grubu yönünde olmak üzere yem tüketiminde artış gözlenmiştir. Besleme dönemi ve fitaz dozuna göre yapılmış olan alt grup analizlerine ait genel etki büyüklüğü ve ağırlıklandırılmış ortalama farkı Çizelge 3.4 üzerinde paylaşılmıştır.

Çizelge 3.4. YT – Negatif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları.

		Hedge's g	%95 GA	p	AOF	%95 GA
Besleme Dönemi	Başlangıç	2,026	[0,597 , 3,456]	0,005	77,00	[34,46 , 119,54]
	Büyütme	2,08	[1,433 , 2,727]	<0,001	105,03	[74,57 , 135,49]
	Bitirme	1,319	[0,848 , 1,789]	<0,001	119,15	[54,01 , 184,28]
	Yetiş. Dön.	0,554	[0,192 , 0,917]	0,003	85,86	[34,6 , 137,12]
Fitaz Dozu	Normal Doz	1,425	[1,074 , 1,775]	<0,001	98,01	[78,21 , 117,82]
	Süper Doz	2,133	[-0,003 , 4,27]	0,05	123,80	[-11,23 , 258,82]

Negatif kontrol ve fitaz kullanılan gruplara göre çalışmalardan elde edilen yem tüketim miktarlarında, olası yanlılık ihtimallerinin subjektif olarak değerlendirilmesinde kullanılacak huni grafiği Şekil 3.13'te verilmiştir.



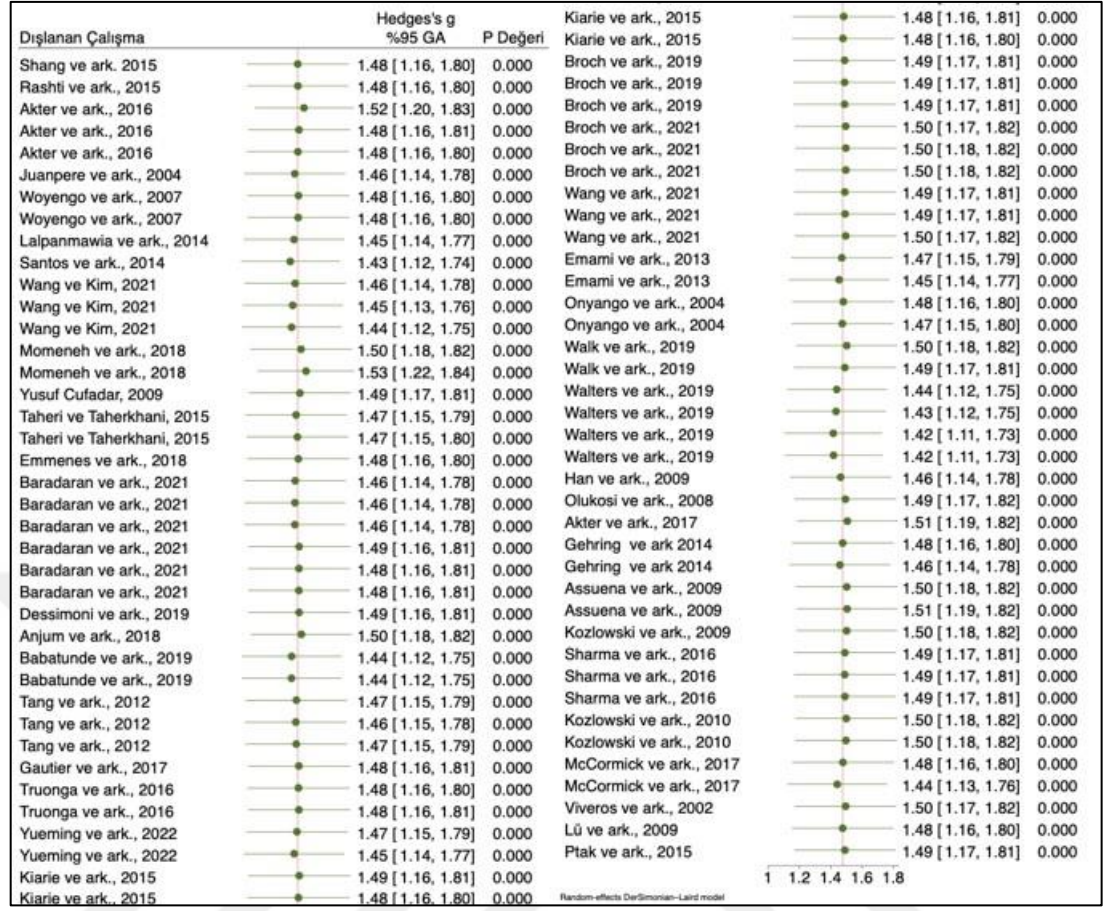
Şekil 3.13. YT – Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği.

Huni grafiğinde simetrik bir dağılım oluşmadığı ve huninin alanı dışında oldukça çalışmanın yer aldığı görülmüştür.

Egger ve Begg yöntemleri aracılığı ile huni grafiğinde subjektif olarak incelenmiş olan olası yayın yanlılığının istatistiksel testleri yapılmıştır. Egger testinde $z=7,89$ ve $p<0,001$, sıralı korelasyon testinde ise $z=6,96$ ve $p<0,001$ olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, etki büyüklüğü yüksek olan çalışmaların yayınlanma yanlılığının bir ifadesi olarak değerlendirilebilir.

Muhtemel yayın yanlılığı sebebi ile oluşabilecek potansiyel eksik çalışmaları dikkate almak suretiyle gerçekleştirilen Kırp-Doldur (Trim-Fill) analizi sonucunda ortak etki büyüklüğü 1,438 [1,123 , 1,753] olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Analize potansiyel eksiklik gösteren çalışmaların eklenmesinin meta-analizin sonucunu anlamlı şekilde değiştirmedeği görülmüştür.

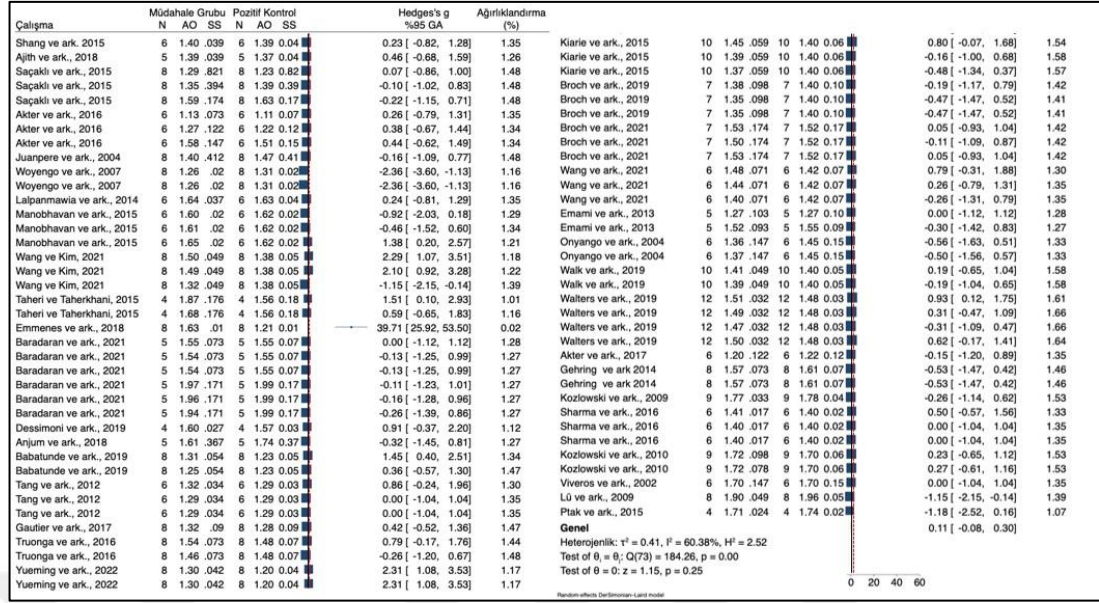
Duyarlılık analizinde ise her bir çalışma dışlandığında görülecek genel etki büyüklüğüne ilişkin tablo Şekil 3.14. üzerinde verilmiştir. Çalışmaların tekil olarak dışlanmasının meta-analiz sonucunda bir değişiklik yaratmadığı görülmüştür.



Şekil 3.14. YT – Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi.

3.4.3. Yem Dönüşüm Oranı

Yem dönüşüm oranı (YDO) bakımından, pozitif kontrol ve fitaz kullanılan grup ölçümlerine göre meta-analize dâhil edilen çalışmalara ait orman grafiği Şekil 3.15'te verilmiştir.



Şekil 3.15. YDO – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği.

YDO ele alındığında pozitif kontrol grubu ile diyet içeriğine fitaz eklenen gruplarda yapılan meta-analiz çalışması sonucunda anlamlı farklılık yaratan bir genel etki büyüklüğü görülmemiştir ($z=1,15$, $\Theta=0,11$ [-0,08 , 0,3], $p=0,25$). AOF olarak bakıldığında ise, YDO'da müdahale grubuna yönelik 0,013 [-0,029 , 0,056] birimlik bir artışın varlığı görülmektedir ($p=0,534$).

Çalışmalar arasında varyansın ölçümü amacıyla τ^2 0,41 olarak hesaplanmıştır. Görülen bu varyansın şaştan ziyade heterojenlikten kaynaklanma derecesini saptamak amacıyla hesaplanan I^2 %60,38 olarak bulunmuştur. Heterojenliğe dair test sonuçları araştırıldığında çalışmaların istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde bir heterojenlik gösterdiğine saptanmıştır ($Q=184,26$, $p<0,001$).

Heterojenliğin kaynağının araştırılması amacıyla fitaz oranı, çalışma yılı, besleme dönemi ve fitaz kaynağı ayırımları için alt-grup ve meta regresyon analizleri uygulanmıştır. Meta-regresyon analizi sonuçları incelendiğinde artık varyasyonun %58,48'i (I^2_{res}) heterojenlikten kaynaklanırken %13,93'ü (R^2) çalışma içi örnekleme değişkenliği ile ilişkili olarak bulunmuştur. Modelde yer alan değişkenler incelendiğinde; çalışma yılının ($p=0,001$) pozitif yönlü; fitaz oranının ($p=0,35$),

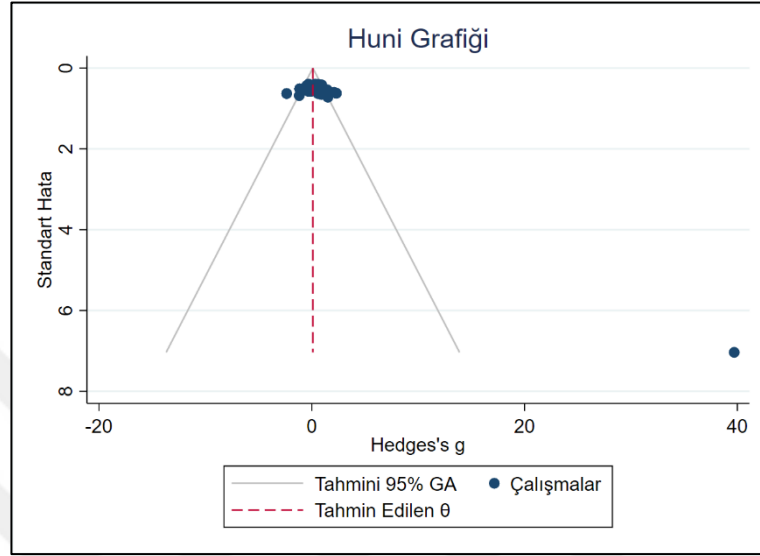
besleme döneminin ($p=0,488$) ve fungal kaynaklı fitazın ($p=0,243$) negatif yönlü etkileri görülmektedir. Ancak YDO hesaplanmasında, toplam yem tüketiminin canlı ağırlık artışına oranı hesaplandığı için analiz sonuçlarının buna göre yorumlanması gerekliliği bulunmaktadır.

Alt grup meta-analizlerinde pozitif kontrol grubuna göre; normal dozlarda kullanılan fitazın pozitif yönlü, ancak süper dozajların negatif yönlü olarak etkilediği görülmüştür. YDO açısından düşünüldüğünde sonuçlar süper dozun lehine olarak yorumlanmıştır ancak her iki doz için de pozitif kontrol grubuna göre etki büyüklüğündeki farklılık anlamlı görülmemiştir. Besleme dönemleri olarak incelendiğinde başlangıç, büyütme, bitirme ve yetiştirme dönemleri için genel etki büyüklüklerinde görülen farklılık anlamlı bulunmamıştır. Fitaz kaynağı olarak ise mikrobiyal fitazın genel etki büyüklüğünün anlamlılık gösterirken (2,373 [1,869 , 2,877], $p<0,001$), fungal kaynaklı fitazın her ne kadar pozitif genel etki büyüklüğüne sahip olsa da anlamlı bulunmadığı (1,469 [-0,449 , 3,386], $p=0,133$) tespit edilmiştir. Besleme dönemi ve fitaz dozuna göre yapılmış olan alt grup analizlerine ait genel etki büyüklüğü ve ağırlıklandırılmış ortalama farkı Çizelge 3.5 üzerinde gösterilmiştir.

Çizelge 3.5. YDO – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları.

		Hedge's g	%95 GA	p	AOF	%95 GA
Besleme Dönemi	Başlangıç	0,041	[-0,673 , 0,755]	0,91	0,001	[-0,123 , 0,126]
	Büyütme	0,177	[-0,125 , 0,48]	0,25	0,014	[-0,002 , 0,03]
	Bitirme	0,347	[-0,542 , 1,24]	0,445	0,089	[-0,103 , 0,282]
	Yetiş. Dön.	-0,076	[-0,303 , 0,151]	0,511	-0,002	[-0,013 , 0,008]
Fitaz Dozu	Normal Doz	0,135	[-0,083 , 0,352]	0,225	0,017	[-0,034 , 0,068]
	Süper Doz	-0,034	[-0,346 , 0,278]	0,831	-0,001	[-0,016 , 0,014]

Yem dönüşüm oranı açısından, pozitif kontrol ve müdahale gruplarını ele alan çalışmalara ait olası yanlılığın incelenmesi adına oluşturulan huni grafiği Şekil 3.16'da paylaşılmıştır.



Şekil 3.16. YDO – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği.

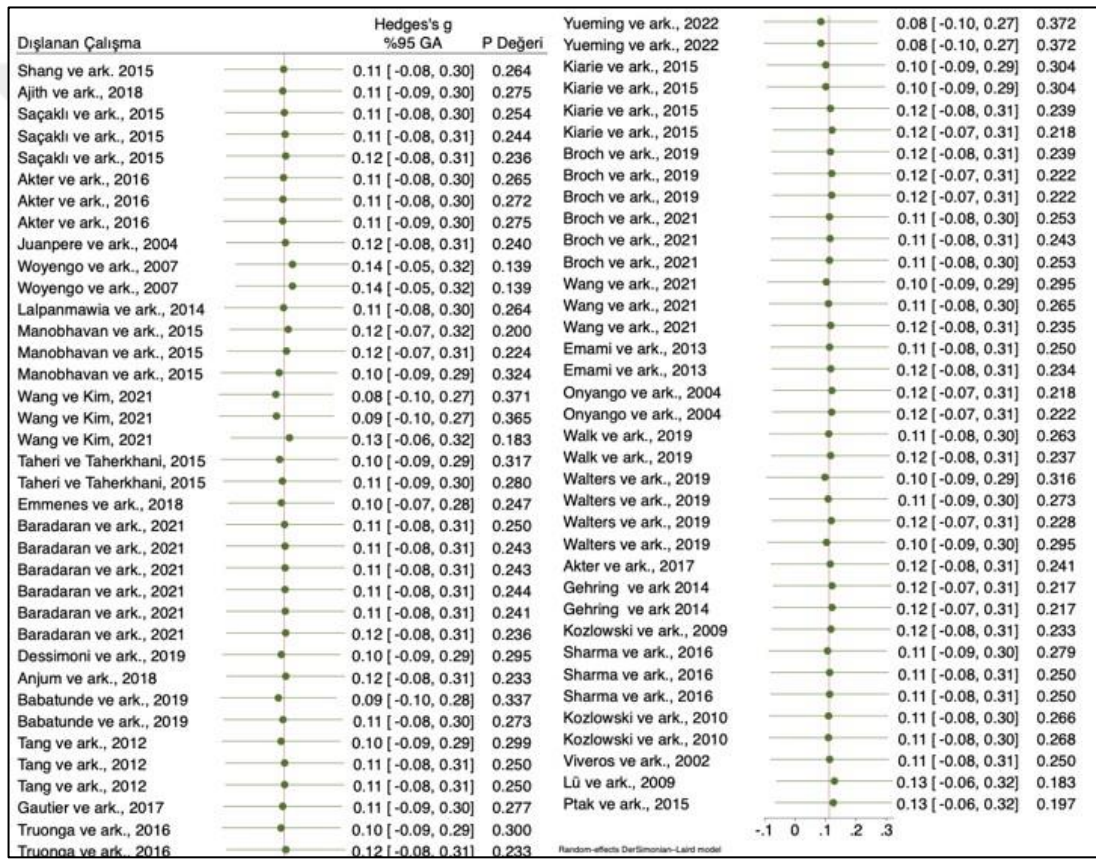
Huni grafiğinde aykırı değer olarak gözükmekte olan bir çalışma haricinde simetrik ve üst kısımda yığılmış veriler bulunduğu söylenebilir. Bu yığılma simetrik etki büyüklüklerinin pozitif ve negatif olmak üzere iki taraflı, yüksek örneklem büyüklükleri ile hesaplanmalarının bir neticesidir.

Egger ve Begg yöntemleri aracılığı ile huni grafiğinde subjektif olarak incelenmiş olan olası yayın yanlılığının istatistiksel testleri yapılmıştır. Egger testinde $z=4,98$ ve $p<0,001$ olarak bulunurken sıralı korelasyon testinde ise $z=1,12$ ve $p=0,262$ olarak hesaplanmıştır. Olası yayın yanlılığını inceleyen bu iki test arasında görülen tutarsızlığın, standartlaştırılmış etki büyüklüklerine ait regresyonun incelendiği Egger yönteminin, sıralı korelasyon testi olan Begg yöntemine göre aykırı değerlerden daha çok etkilenmesi olarak açıklanabilir.

Muhtemel yayın yanlılığı sebebi ile oluşabilecek potansiyel eksik çalışmalarını dikkate almak suretiyle gerçekleştirilen Kırp-Doldur (Trim-Fill) analizi sonucunda

ortak etki büyüklüğü 0,105 [-0,081 , 0,291] olarak hesaplanmıştır (p=0,268). Analize potansiyel eksiklik gösteren çalışmaların eklenmesinin meta-analizin sonucunu anlamlı şekilde değiştirmediği görülmüştür.

Duyarlılık analizinde ise her bir çalışma dışlandığında görülecek genel etki büyüklüğüne ilişkin tablo Şekil 3.17. üzerinde verilmiştir. Meta-analiz sonucuna direk etkisi bulunan ve dışlanması halinde sonucu değiştirecek bir çalışma olmadığı görülmüştür.



Şekil 3.17. YDO – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi.

Yem dönüşüm oranı bakımından negatif kontrol ve fitaz kullanılmış olan müdahale gruplarını ele alan ve meta-analizine dâhil edilen çalışmalara ait orman grafiği Şekil 3.18’te sunulmuştur.

olarak anlamlı ve yüksek düzeyde bir heterojenlik gösterdiği bulunmuştur ($Q=359,75$, $p<0,001$).

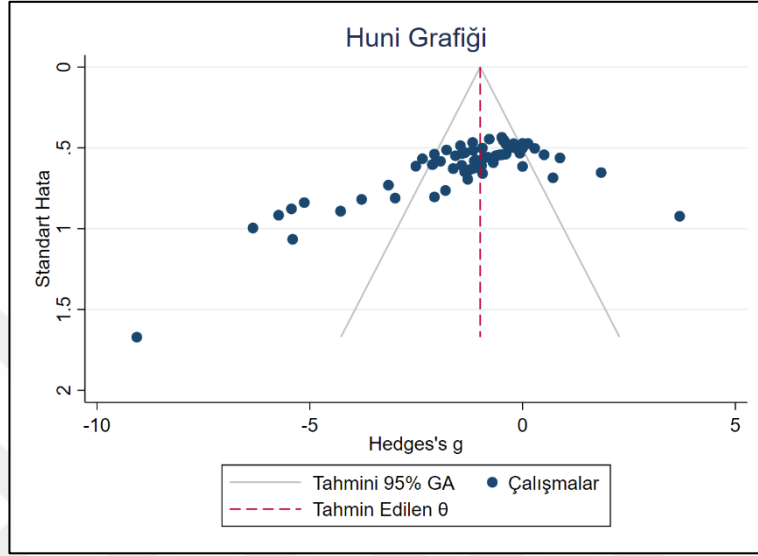
Heterojenliğin kaynağının araştırılması amacıyla fitaz oranı, çalışma yılı, besleme dönemi ve fitaz kaynağı ayırımları için alt-grup ve meta regresyon analizleri uygulanmıştır. Meta-regresyon analizi sonuçları incelendiğinde artık varyasyonun %77,46'sı (I^2_{res}) heterojenlikten kaynaklanırken %13,88'i (R^2) çalışma içi örnekleme değişkenliği ile ilişkili olarak bulunmuştur. Modelde yer alan değişkenler incelendiğinde; çalışma yılının ($p=0,006$) ve fitaz oranının ($p=0,123$) negatif yönlü, besleme döneminin ($p=0,013$) ve fungal kaynaklı fitazın ($p=0,095$) pozitif yönlü etkileri görülmektedir.

Yapılmış olan alt grup meta-analizlerinde, normal dozlarda fitaz kullanımının genel etki büyüklüğü (-1,029 [-1,365 , -0,692], $p<0,001$) süper dozlamalara (-2,297 [-4,32 , -1,573], $p<0,001$) göreceli olarak daha düşük bulunmuştur. Besleme dönemi olarak bakıldığında ise başlangıç ve bitirme dönemlerinde anlamlı bir farklılık yaratan etki büyüklüğünde istatistiksel anlamlılık gözlenmezken; büyütme ve yetiştirme dönemi için YDO açısından fitaz müdahaleli gruplar negatif kontrol grubuna göre daha yüksek performans göstermiştir. Besleme dönemi ve fitaz dozuna göre yapılmış olan alt grup analizlerine ait genel etki büyüklüğü ve ağırlıklandırılmış ortalama farkı Çizelge 3.6'da verilmiştir.

Çizelge 3.6. YDO – Negatif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları.

		Hedge's g	%95 GA	p	AOF	%95 GA
Besleme Dönemi	Başlangıç	-0,965	[-2,161 , 0,232]	0,114	-0,11	[-0,238 , 0,018]
	Büyütme	-1,762	[-2,284 , -1,241]	<0,001	-0,109	[-0,139 , -0,08]
	Bitirme	-0,989	[-1,998 , 0,021]	0,055	-0,089	[-0,185 , 0,007]
	Yetiş. Dön.	-0,58	[-1,093 , -0,067]	0,027	-0,036	[-0,063 , -0,009]
Fitaz Dozu	Normal Doz	-1,029	[-1,365 , -0,692]	<0,001	-0,066	[-0,084 , -0,047]
	Süper Doz	-2,947	[-4,32 , -1,573]	<0,001	-0,199	[-0,275 , -0,123]

Yem dönüşüm oranı açısından negatif kontrol ve fitaz enzimi kullanılmış olan müdahale gruplarını değerlendiren ve meta-analizine dâhil edilen çalışmalarda olası yanlılık ihtimallerinin subjektif olarak değerlendirilmesi için hazırlanan huni grafiği Şekil 3.19’te verilmiştir.



Şekil 3.19. YDO – Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği.

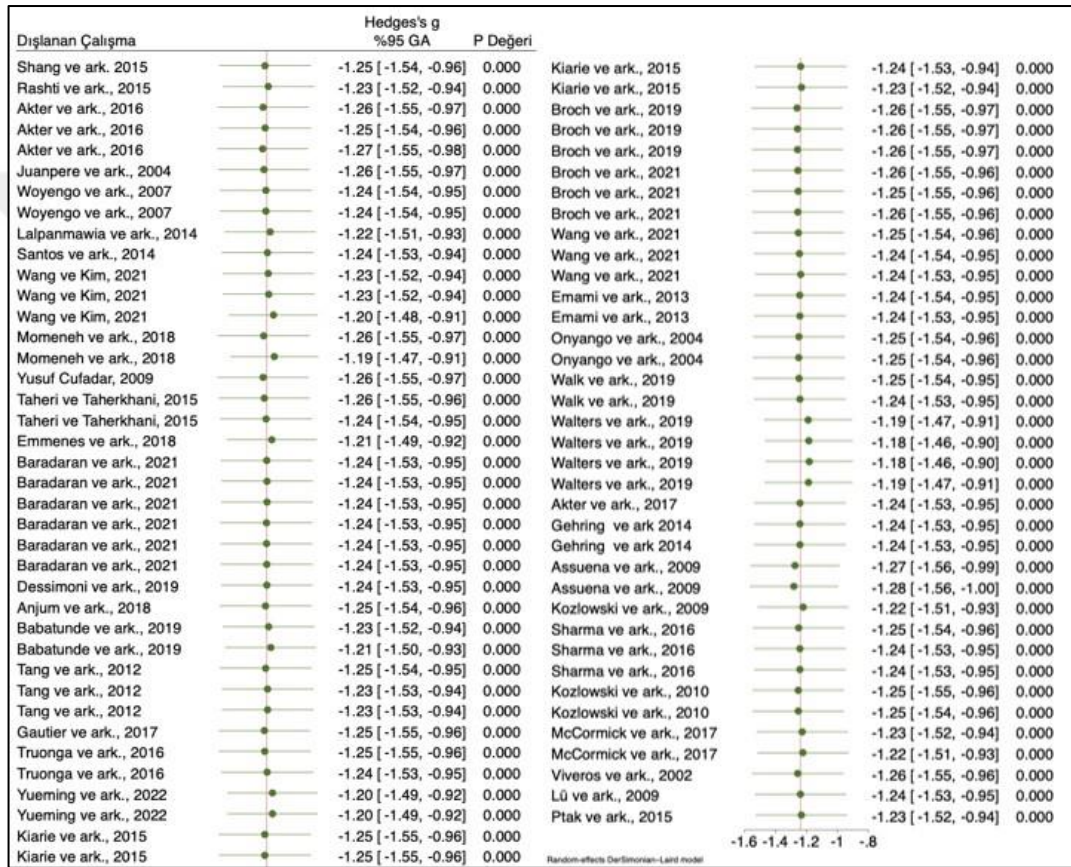
Huni grafiğinde yer alan veriler her ne kadar simetriğe yakın bir dağılım gösterse de alanın oldukça dışında yer almaktadırlar. Bunun sebebi bazı çalışmalar için örneklem büyüklüğünün etki büyüklüğüne göre orantısız anlamda, diğer çalışmalar göz önüne alındığında yeterlilik göstermemesi olarak değerlendirilebilir.

Egger ve Begg yöntemleri aracılığı ile huni grafiğinde subjektif olarak incelenmiş olan olası yayın yanlılığının istatistiksel testleri yapılmıştır. Egger testinde $z=-8,79$ ve $p<0,001$ olarak bulunurken sıralı korelasyon testinde ise $z=-5,76$ ve $p<0,001$ olarak hesaplanmıştır. Huni grafiği ve diğer istatistiksel testler birlikte yorumlandığında olası bir yayın yanlılığının etkisinin varlığı düşünülmelidir.

Muhtemel yayın yanlılığı sebebi ile oluşabilecek potansiyel eksik çalışmaları dikkate almak suretiyle gerçekleştirilen Kırp-Doldur (Trim-Fill) analizi sonucunda ortak etki büyüklüğü $-1,58 [-1,892, -1,268]$ olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Analize

potansiyel eksiklik gösteren çalışmaların eklenmesinin meta-analizinin sonucunu anlamlı şekilde değiştirmedeği görülmüştür.

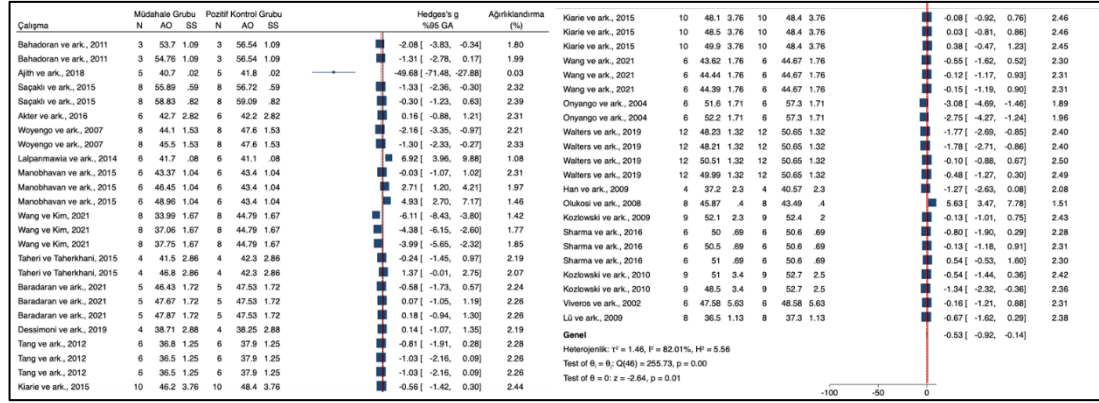
Duyarlılık analizinde ise her bir çalışma dışlandığında görülecek genel etki büyüklüğüne ilişkin tablo Şekil 3.20. üzerinde verilmiştir. Tekil olarak dışlanan çalışmaların meta-analiz sonucu üzerinde bir değişiklik oluşturmadığı bulunmuştur.



Şekil 3.20. YDO – Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi.

3.4.4. Tibia Kül Oranı

Tibia kül oranlarının (TKO) pozitif kontrol ve fitaz kullanılan müdahale grupları bakımından ölçümlendiği ve meta-analizine dâhil edilen çalışmalara ait etki büyüklüklerini gösteren orman grafiği Şekil 3.21’de verilmiştir.



Şekil 3.21. TKO – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği.

TKO ele alındığında pozitif kontrol grubu ile diyet içeriğine fitaz eklenen gruplarda yapılan meta-analiz çalışması sonucunda anlamlı farklılık yaratan bir genel etki büyüklüğü görülmüştür ($z=-2,64$, $\Theta=-0,53$ [-0,92 , -0,14], $p=0,01$). AOF olarak da benzer bir şekilde müdahale grubunda negatif yönlü bir düşüşün varlığı tespit edilmiştir (-1,214 [-1,688 , -0,741], $p<0,001$).

Çalışmalar arasında varyansın ölçümü amacıyla $\tau^2=1,46$ olarak hesaplanmıştır. Görülen bu varyansın şaştan ziyade heterojenlikten kaynaklanma derecesini saptamak amacıyla hesaplanan I^2 %82,01 olarak bulunmuştur. Heterojenliğe dair test sonuçları araştırıldığında çalışmalarda kayda değer bir heterojenlik saptanmıştır ($Q=255,73$ $p<0,001$).

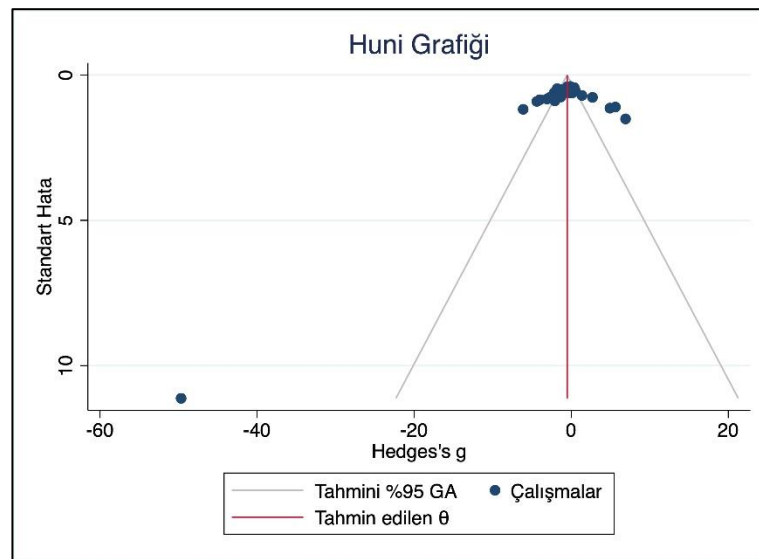
Heterojenliğin kaynağının araştırılması amacıyla fitaz oranı, çalışma yılı, besleme dönemi ve fitaz kaynağı ayırımları için alt-grup ve meta regresyon analizleri uygulanmıştır. Meta-regresyon analizi sonuçları incelendiğinde artık varyasyonun %80,27'si (I^2_{res}) heterojenlikten kaynaklanırken %18,26'sı (R^2) çalışma içi örnekleme değişkenliği ile ilişkili olarak bulunmuştur. Modelde yer alan değişkenler incelendiğinde; çalışma yılının ($p=0,231$) negatif yönlü; fitaz oranının ($p=0,005$), besleme döneminin ($p=0,013$) ve fungal kaynaklı fitazın ($p=0,002$) ise TKO'yu pozitif yönde etkileri görülmektedir.

Alt grup meta-analizlerinde, normal fitaz dozlarında negatif yönlü ve anlamlı bir etki büyüklüğü gözlenirken (-0,78 [-1,34 , -0,219, p=0,006], süper doz uygulanan gruplarda etki büyüklüğü önem arz etmemiştir (0,56 [-1,11 , 2,23], p=0,511). Büyüme dönemini kapsayan çalışmalara ait etki büyüklüğü negatif yönlü bir farklılık yarattığı bulunmuştur (-1,17 [-1,78 , -0,57], p<0,001). Bitirme dönemini ele alan çalışmalarda ise etki büyüklüğü pozitif yönlü bulunmakla birlikte anlamlılık ifade etmediği görülmüştür (0,122 [-0,41 , 0,66], p=0,656]. Besleme dönemi ve fitaz dozuna göre yapılmış olan alt grup analizlerine ait genel etki büyüklüğü ve ağırlıklandırılmış ortalama farkı Çizelge 3.7’de verilmiştir.

Çizelge 3.7. TKO – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları.

	Hedge's g	%95 GA	p	AOF	%95 GA
28. Gün	-1,17	[-1,78 , -0,57]	<0,001	-2,363	[-3,29 , -1,43]
42. Gün	0,122	[-0,41 , 0,66]	0,656	0,081	[-0,60 , 0,76]
Normal Doz	-0,78	[-1,22 , -0,34]	0,001	-1,67	[-2,19 , -1,15]
Süper Doz	0,56	[-1,11 , 2,23]	0,511	0,80	[-1,86 , 3,47]

Pozitif kontrol ve fitaz enzimi kullanılan müdahale gruplarında tibia kül oranlarının incelendiği, meta-analizine dâhil edilen çalışmalarda muhtemel yanlılığın subjektif olarak incelenmesini sağlayan huni grafiği Şekil 3.22’de verilmiştir.

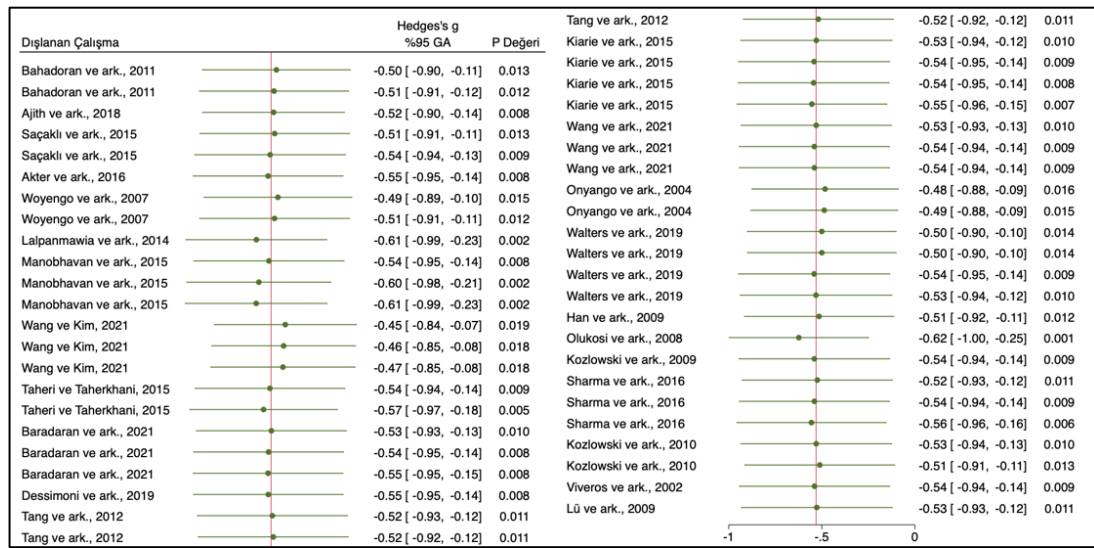


Şekil 3.22. TKO – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği.

Çalışmalara ait etki büyüklüklerinin tamamına yakınının huni grafiğinin tepe noktasında simetrik olarak yer aldığı görülmüştür. Egger ve Begg yöntemleri aracılığı ile huni grafiğinde subjektif olarak incelenmiş olan olası yayın yanlılığının istatistiksel testleri yapılmıştır. Egger testinde $z=-1,96$ ve $p=0,05$ olarak bulunurken sıralı korelasyon testinde ise $z=-1,64$ ve $p=0,1045$ olarak hesaplanmıştır. Olası yayın yanlılığını inceleyen bu iki test arasında görülen tutarsızlığın, standartlaştırılmış etki büyüklüklerine ait regresyonun incelendiği Egger yönteminin, sıralı korelasyon testi olan Begg yöntemine göre aykırı değerlerden daha çok etkilenmesi şeklinde yorumlanmıştır.

Muhtemel yayın yanlılığı sebebi ile oluşabilecek potansiyel eksik çalışmaları dikkate almak suretiyle gerçekleştirilen Kırp-Doldur (Trim-Fill) analizi sonucunda ortak etki büyüklüğü $-0,536 [-0,913, -0,16]$ olarak hesaplanmıştır ($p=0,005$). Analizde potansiyel eksiklik ihtimali bulunan çalışmaların eklenmesinin, sonucu anlamlı şekilde değiştirebileceği öngörülmüştür.

Duyarlılık analizinde ise her bir çalışma dışlandığında görülecek genel etki büyüklüğüne ilişkin tablo Şekil 3.23. üzerinde verilmiştir. Dışlamaların meta-analiz sonucu üzerinde değişiklik yaratmadığı gözlenmiştir.



Şekil 3.23. TKO – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi.

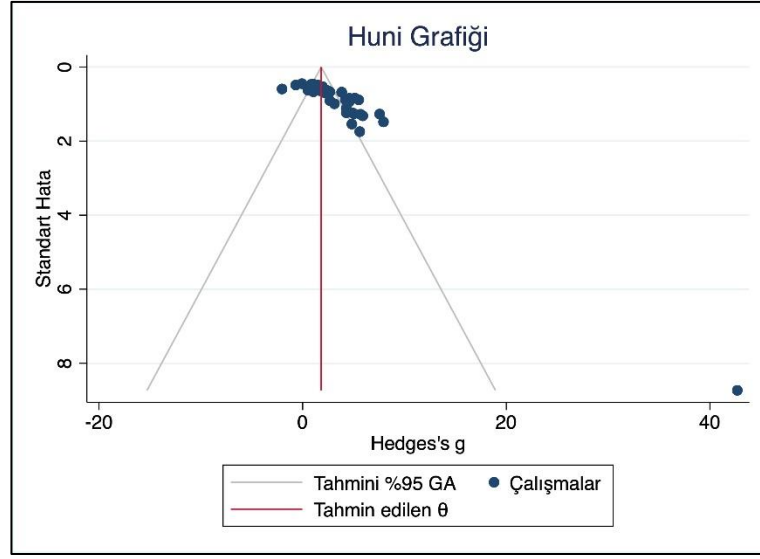
($p=0,416$) ve fungal kaynaklı fitazın ($p<0,001$) TKO bakımından pozitif yönlü etkileri görülmektedir.

TKO’da negatif kontrol ile fitaza ait alt grupların meta-analizlerinde normal fitaz dozları (2,611 [1,931 , 3,291], $p<0,001$) ve süper dozajlamalara (3,563 [1,777 , 5,35], $p<0,001$) ait genel etki büyüklüklerinin farklılık oluşturduğu görülmüştür. Benzer şekilde beslenme dönemleri bakımından da büyüme (2,81 [2,017 , 3,708], $p<0,001$) ve bitirme (2,48 [1,57 , 3,481], $p<0,001$) dönemlerinin her ikisinde de TKO açısından genel etki büyüklüklerinin farklılık yarattığı bulunmuştur. Besleme dönemi ve fitaz dozuna göre yapılmış olan alt grup analizlerine ait genel etki büyüklüğü ve ağırlıklandırılmış ortalama farkı Çizelge 3.8’de verilmiştir.

Çizelge 3.8. TKO – Negatif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları.

	Hedge’s g	%95 GA	p	AOF	%95 GA
28. Gün	2,81	[2,017 , 3,708]	<0,001	5,12	[3,765 , 6,22]
42. Gün	2,48	[1,57 , 3,481]	<0,001	4,83	[3,649 , 6,019]
Normal Doz	2,611	[1,931 , 3,291]	<0,001	4,64	[3,765 , 6,22]
Süper Doz	3,563	[1,777 , 5,35]	<0,001	7,55	[3,39 , 11,71]

Tibia kül oranlarının negatif kontrol ve fitaz kullanılan müdahale gruplarında incelendiği ve araştırmaya dâhil edilen çalışmalarda olası yanlılığın subjektif olarak değerlendirilmesini sağlamak amacıyla oluşturulan huni grafiği Şekil 3.25’te verilmiştir.



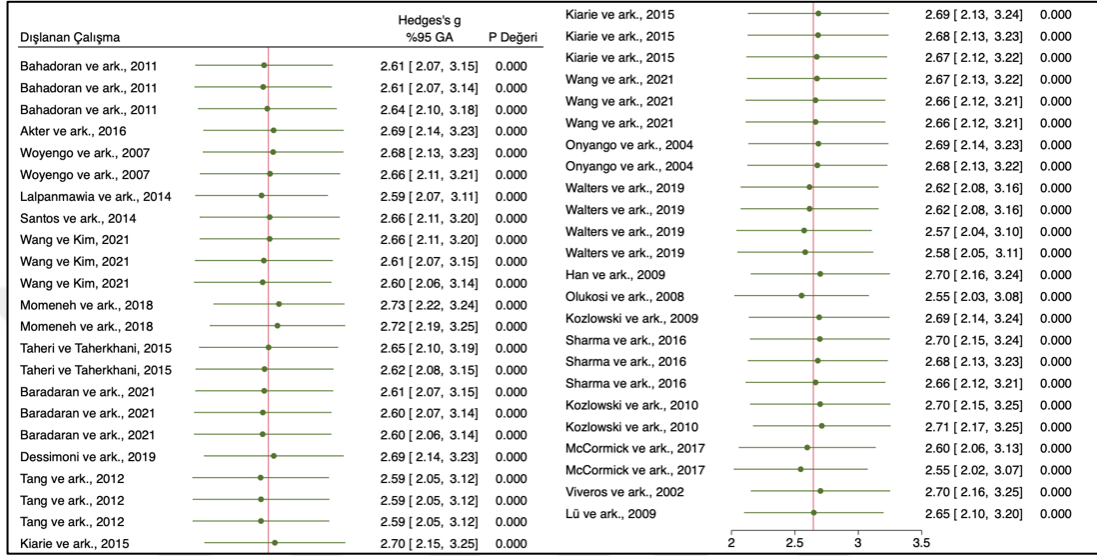
Şekil 3.25. TKO – Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği.

Huni grafiğinde yer alan verilerde etki büyüklüklerinin tepe noktasında yığılmış oldukları ve bir kısmının huni alanının dışarısında kaldığı görülmüştür. Örneklem büyüklüğü düşük olan tek bir çalışma ise etki büyüklüğünde aykırı bir sonuç göstermiştir. Huni grafiğinin incelenmesi sonucunda olası bir yayın yanlılığının mevcudiyetinden bahsedilebileceği tanısı konmuştur.

Egger ve Begg yöntemleri aracılığı ile huni grafiğinde subjektif olarak incelenmiş olan olası yayın yanlılığının istatistiksel testleri yapılmıştır. Egger testinde $z=10,57$ ve $p<0,001$ olarak bulunurken sıralı korelasyon testinde ise $z=6,47$ ve $p<0,001$ olarak hesaplanmıştır. Huni grafiği ile Egger ve Begg yöntemleri aracılığıyla yürütülmüş olan testler birlikte yorumlandığında olası bir yayın yanlılığının etkisinin varlığı düşünülmelidir.

Muhtemel yayın yanlılığı sebebi ile oluşabilecek potansiyel eksik çalışmaları dikkate almak suretiyle gerçekleştirilen Kırp-Doldur (Trim-Fill) analizi sonucunda ortak etki büyüklüğü $1,836$ [$1,285$, $2,388$] olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Analize potansiyel eksiklik gösteren çalışmaların eklenmesinin meta-analizin sonucunu anlamlı şekilde değiştirmedeği görülmüştür.

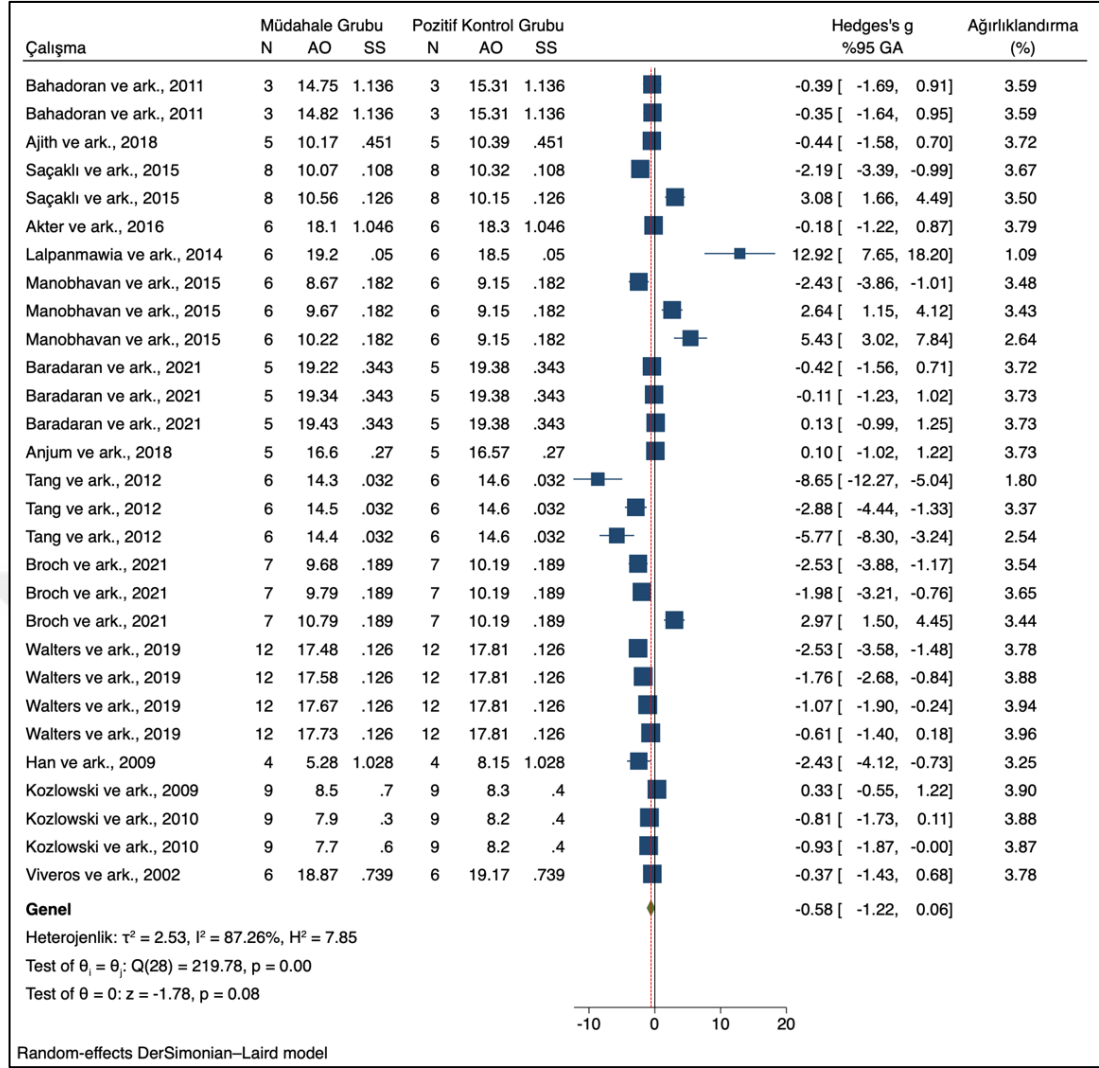
Duyarlılık analizinde ise her bir çalışma dışlandığında görülecek genel etki büyüklüğüne ilişkin tablo Şekil 3.26. üzerinde verilmiştir. Çalışmaların dışlanması neticesinde meta-analiz sonuçlarında anlamlılık yaratacak bir değişiklik olmadığı görülmüştür.



Şekil 3.26. TKO – Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi.

3.4.5. Tibia Fosfor Oranı

Tibia fosfor oranlarının (TFO) ölçülünerek değerlendirildiği, pozitif kontrol grubu ve fitaz kullanılan müdahale grubunun bulunduğu çalışmalara ait etki büyüklüklerini ifade eden orman grafiği Şekil 3.27’de verilmiştir.



Şekil 3.27. TFO – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği.

TFO'ya ait yapılan meta-analiz değerlendirmenin kontrollerinde pozitif kontrol grubu ile diyet içeriğine fitaz eklenen gruplarında anlamlı farklılık yaratan bir genel etki büyüklüğü görülmemiştir ($z=-1.78$, $\Theta=-0.58$ [-1,22 , 0,06], $p=0,08$). AOF sonuçlarında da benzer şekilde müdahale grubuna yönelik, negatif yönlü ve anlamlılık ifade etmeyen bir değişim gözlenmiştir (-0,057 [-0,2 , 0,086], $p=0,432$).

Çalışmalar arasında varyansın ölçümü amacıyla τ^2 2,53 olarak hesaplanmıştır. Minimal gözükten bu tau kare değeriyle uyumlu olarak I^2 istatistiği de %87,26 olarak

bulunmuştur. Heterojenliğe dair test sonuçları araştırıldığında çalışmalarda kayda değer bir heterojenlik bulunduğu görülmüştür ($Q=219,78$, $p<0,001$).

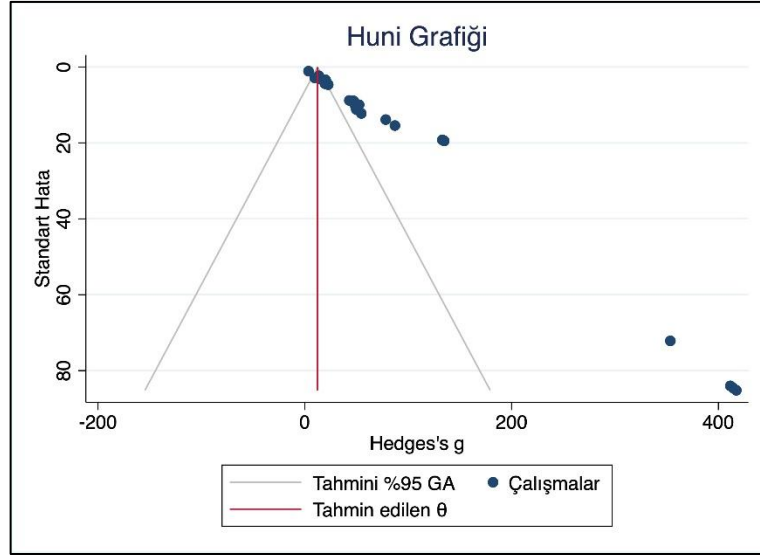
Heterojenliğin kaynağının araştırılması amacıyla fitaz oranı, çalışma yılı, besleme dönemi ve fitaz kaynağı ayırımları için alt-grup ve meta regresyon analizleri uygulanmıştır. Meta-regresyon analizi sonuçları incelendiğinde artık varyasyonun %82,68'si (I^2_{res}) heterojenlikten kaynaklanırken %27,79'u (R^2) çalışma içi örnekleme değişkenliği ile ilişkili olarak bulunmuştur. Modelde yer alan değişkenler incelendiğinde; çalışma yılının ($p=0,753$) negatif; fitaz oranının ($p=0,001$), besleme döneminin ($p<0,001$) ve fungal kaynaklı fitazın ($p=0,001$) ise fitaz grupları bakımından pozitif yönde etkileri görülmektedir.

TFO'da pozitif kontrol ile fitaza ait alt grupların alt grup meta-analizlerinde beslenme dönemlerine göre genel etki büyüklüklerinde farklılıklar gözlemlenmiştir. Büyüme döneminin 28. gününde ölçüm yapılan çalışmalarda etki büyüklüğü negatif yönlü ve anlamlı olarak gözlenirken (-2,015 [-2,84 , -1,19, $p<0,001$], bitirme döneminin 42. Gününde ise pozitif olarak hesaplanan genel etki büyüklüğü (0,38 [-0,44 , 1,21], $p=0,366$) önemli farklılık oluşturmamıştır. Besleme dönemi ve fitaz dozuna göre yapılmış olan alt grup analizlerine ait genel etki büyüklüğü ve ağırlıklandırılmış ortalama farkı Çizelge 3.9 üzerinde verilmiştir.

Çizelge 3.9. TFO – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları.

	Hedge's g	%95 GA	p	AOF	%95 GA
28. Gün	-2,015	[-2,84 , -1,19]	<0,001	-0,21	[-0,282 , -0,138]
42. Gün	0,38	[-0,44 , 1,21]	0,366	0,055	[-0,21 , 0,32]
Normal Doz	-0,914	[-1,62 , -0,21]	0,011	-0,146	[-0,506 , 0,213]
Süper Doz	1,01	[-0,61 , 2,63]	0,223	0,287	[-0,188 , 0,762]

Tibia fosfor oranlarının pozitif kontrol ve fitaz kullanılan müdahale gruplarında incelendiği ve araştırmaya dâhil edilen çalışmalarda olası yanlılığın subjektif olarak değerlendirilmesini sağlamak amacıyla oluşturulan huni grafiği Şekil 3.28'de verilmiştir.



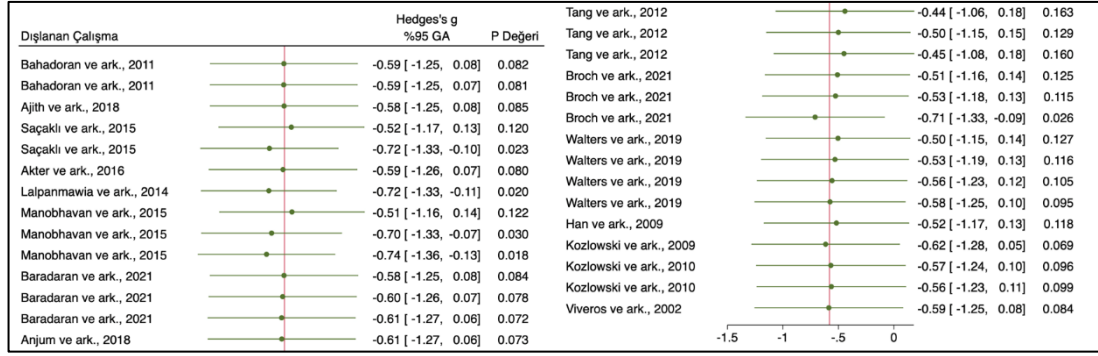
Şekil 3.28. TFO – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği.

Huni grafiğinde yer alan verilerde etki büyüklüklerinin üst kısımda yaygın oldukları, bir çalışmanın aykırılık gösterecek şekilde toplamda iki çalışmanın huni alanının dışarısında kaldığı görülmüştür. Örneklem büyüklüğü anlamında çalışmalarda belirgin bir yığılma görülse de etki büyüklüğü açısından oldukça simetrik oldukları gözlemlenmiştir.

Egger ve Begg yöntemleri aracılığı ile huni grafiğinde subjektif olarak incelenmiş olan olası yayın yanlılığının istatistiksel testleri yapılmıştır. Egger testinde $z=1,41$ ve $p=0,159$ olarak bulunurken sıralı korelasyon testinde ise $z=-0,17$ ve $p=0,896$ olarak hesaplanmıştır.

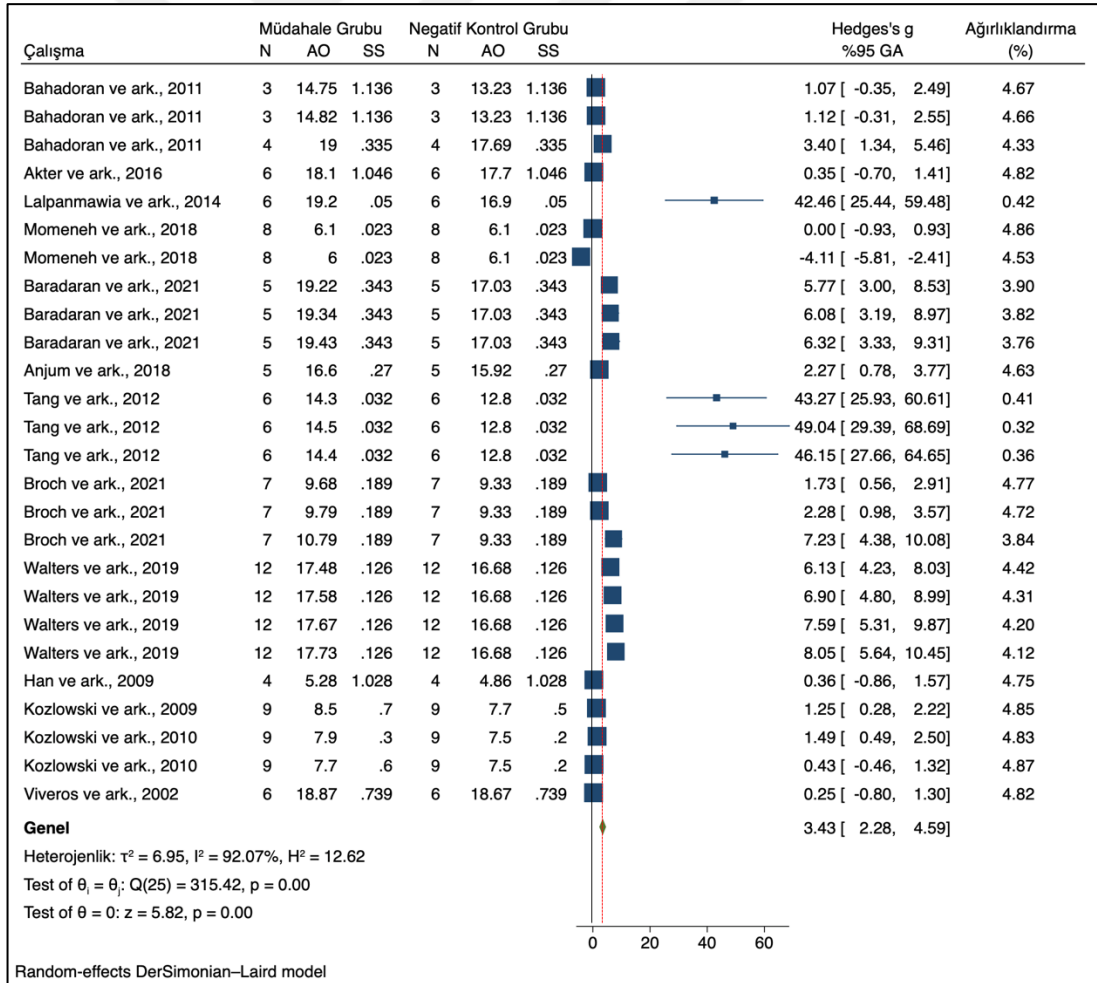
Muhtemel yayın yanlılığı sebebi ile oluşabilecek potansiyel eksik çalışmalarını dikkate almak suretiyle gerçekleştirilen Kırp-Doldur (Trim-Fill) analizi sonucunda ortak etki büyüklüğü $-0,592$ $[-1,21, 0,026]$ olarak hesaplanmıştır ($p=0,06$). Analize potansiyel eksiklik gösteren çalışmaların eklenmesinin meta-analizin sonucunu anlamlı şekilde değiştirmediği görülmüştür.

Duyarlılık analizinde ise her bir çalışma dışlandığında görülecek genel etki büyüklüğüne ilişkin tablo Şekil 3.29. üzerinde verilmiştir.



Şekil 3.29. TFO – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi.

Tibia fosfor oranlarının araştırıldığı, negatif kontrol ile müdahale gruplarını ele alan çalışmalara ait etki büyüklüklerini ifade eden orman grafiği Şekil 3.30'da verilmiştir.



Şekil 3.30. TFO – Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği.

TFO'ya ait yapılan meta-analiz değerlendirmenin kontrollerinde negatif kontrol grubu ile diyet içeriğine fitaz eklenen gruplarında anlamlı farklılık yaratan bir genel etki büyüklüğü gözlemlenmiştir ($z=5,82$, $\Theta=3,43$ [2,28 , 4,59], $p<0,001$). AOF sonuçlarında benzerlik gösterecek şekilde, negatif kontrol grubuna göre fitaz müdahaleli gruptaki artış anlamlı bulunmuştur (1,054 [0,678 , 1,429], $p<0,001$).

Çalışmalar arasında varyansın ölçümü amacıyla $\tau^2=6,95$ olarak hesaplanmıştır. I^2 istatistiği ise %92,07 olarak bulunmuştur. Heterojenliğe dair test sonuçları araştırıldığında heterojenlik oluşmasında fitaz kaynağının farklılaştığı çalışmalara ait sonuçlar olduğu görülmüştür.

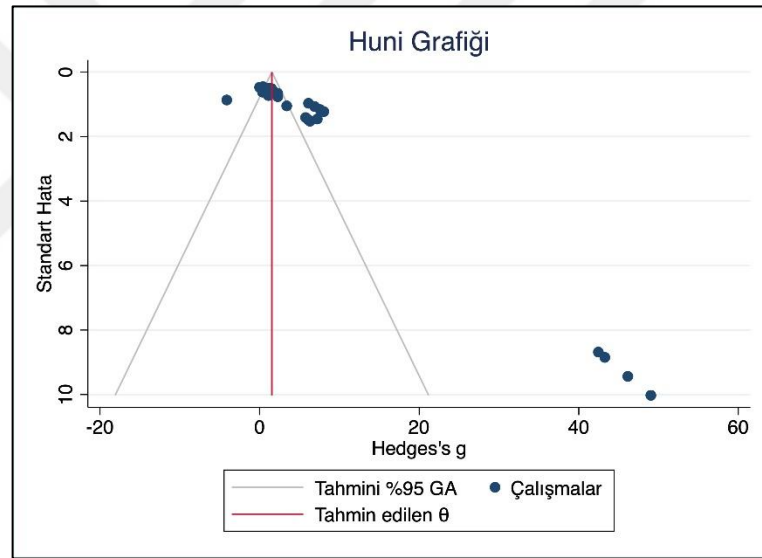
Heterojenliğin kaynağının araştırılması amacıyla fitaz oranı, çalışma yılı, besleme dönemi ve fitaz kaynağı ayırımları için alt-grup ve meta regresyon analizleri uygulanmıştır. Meta-regresyon analizi sonuçları incelendiğinde artık varyasyonun %91,66'sı (I^2_{res}) heterojenlikten kaynaklanırken %4,64'ü (R^2) çalışma içi örnekleme değişkenliği ile ilişkili bulunmuştur. Modelde yer alan değişkenler incelendiğinde; çalışma yılının ($p=0,141$); fitaz oranının ($p=0,345$) ve fungal kaynaklı fitazın ($p<0,001$) pozitif, besleme döneminin ($p=0,476$) ise negatif olacak şekilde TFO'yu etkiledikleri görülmektedir.

TFO'da negatif kontrol ile fitaza ait alt gruplarda meta-analizleri uygulanmıştır. Bunun sonucunda ise kullanılan fitaz oranında; normal dozlarda etki büyüklüğü (3,02, [1,94 , 4,1], $p<0,001$) süper dozlarda kullanılan fitaz için ise (4,42, [-2,28 , 11.11], 0,196) olarak bulunmuştur. Beslenme dönemlerine bakıldığında ise hem 28. günde hem de 42. günde yapılan ölçümlerde etki büyüklüklerinde, fitaz gruplarında TFO'yu pozitif yönlü etkileri gözlemlenmiştir ($p<0,001$). Besleme dönemi ve fitaz dozuna göre yapılmış olan alt grup analizlerine ait genel etki büyüklüğü ve ağırlıklandırılmış ortalama farkı Çizelge 3.10 üzerinde verilmiştir.

Çizelge 3.10. TFO – Negatif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları.

	Hedge's g	%95 GA	p	AOF	%95 GA
28. Gün	5,36	[2,67 , 8,02]	<0,001	0,909	[0,393 , 1,424]
42. Gün	2,55	[1,54 , 3,55]	<0,001	1,189	[0,603 , 1,774]
Normal Doz	3,02	[1,94 , 4,1]	<0,001	1,051	[0,632 , 1,47]
Süper Doz	4,42	[-2,28 , 11,11]	0,196	1,063	[0,249 , 1,878]

Tibia fosfor oranının incelenmiş olduğu, negatif kontrol ile müdahale gruplarının yer aldığı ve meta-analiz araştırmasında kullanılan çalışmalarda olası yanlılığın subjektif olarak incelenmesi amacıyla hazırlanan huni grafiği Şekil 3.31’de verilmiştir.



Şekil 3.31. TFO – Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği.

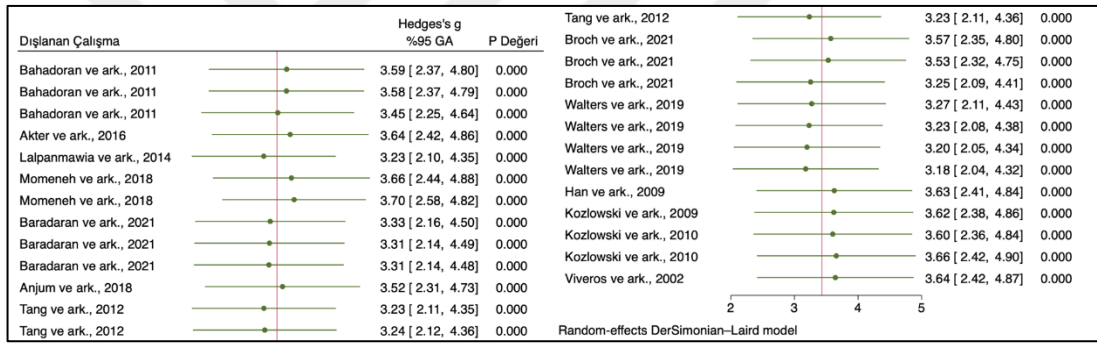
Huni grafiğinde sadece tepe noktasında birikim olduğu ayrıca bir çalışmanın aykırılık gösterecek şekilde çok yüksek bir etki büyüklüğü oluşturduğu görülmektedir.

Egger ve Begg yöntemleri aracılığı ile huni grafiğinde subjektif olarak incelenmiş olan olası yayın yanlılığının istatistiksel testleri yapılmıştır. Egger testinde $z=11,02$ ve $p<0,001$ olarak bulunurken sıralı korelasyon testinde ise $z=4,36$ ve $p<0,001$ olarak hesaplanmıştır. Gerek grafiksel olarak incelendiğinde gerekse de

istatistiksel testler ile hesaplandığında, bazı çalışmalar için yayın yanlılığı olma ihtimali göz önünde bulundurulması gerekliliği görülmüştür.

Muhtemel yayın yanlılığı sebebi ile oluşabilecek potansiyel eksik çalışmaları dikkate almak suretiyle gerçekleştirilen Kırp-Doldur (Trim-Fill) analizi sonucunda ortak etki büyüklüğü 2,512 [1,279 , 3,744] olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Analize potansiyel eksiklik gösteren çalışmaların eklenmesinin meta-analizin sonucunu anlamlı şekilde değiştirmedeği görülmüştür.

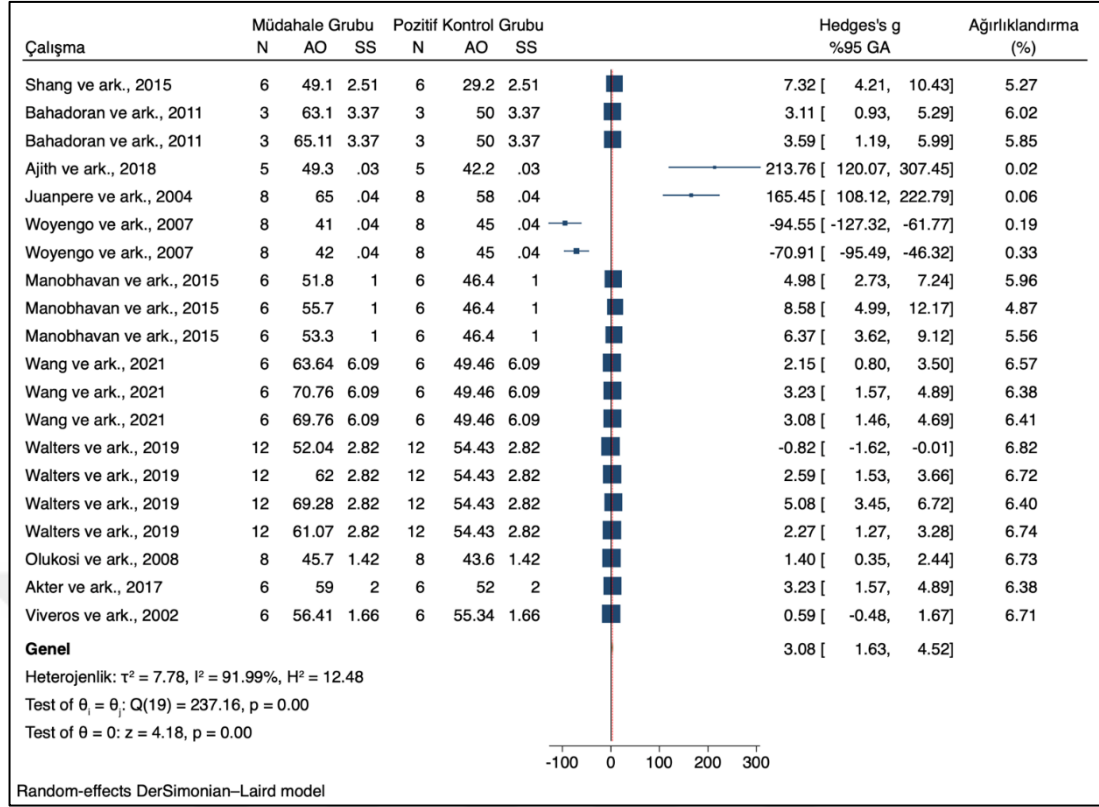
Duyarlılık analizinde ise her bir çalışma dışlandığında görülecek genel etki büyüklüğüne ilişkin tablo Şekil 3.32. üzerinde verilmiştir.



Şekil 3.32. TFO – Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi.

3.4.6. İleum Fosfor Sindirilebilirliği

İleum fosfor sindirilebilirliğini (İFS) pozitif kontrol grubu ve fitaz kullanılan müdahale gruplarında ölçümleyen çalışmalara ait etki büyüklükleri, orman grafiği ile Şekil 3.33'te gösterilmiştir.



Şekil 3.33. İFS – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği.

İFS bakımından pozitif kontrol grubu ile diyet içeriğine fitaz eklenen gruplarda yapılan meta-analiz çalışması sonucunda anlamlı farklılık yaratan bir genel etki büyüklüğü görülmüştür ($z=4.18$, $\Theta=3.08$ [1.63 , 4.52], $p<0.001$). AOF'de de benzer bir şekilde müdahale grubuna yönelik bir artış olduğu görülmüştür (7,963 [5,19 , 10,74], $p<0.001$).

Çalışmalara ait etki büyüklüklerinin aşırı geniş bir yaygınlıkta dağılmış olması ise çalışmalar arasında çok yüksek bir heterojenliğin olması ihtimalini belirtmektedir. Orman grafiğinin gösterimi ile uyumlu olarak çalışmalar arasında varyansın bir ifadesi olan τ^2 7,78 olarak hesaplanmıştır. Çalışmalar arasındaki heterojenliğin rastlantısalıktan kaynaklanıp kaynaklanmadığını değerlendirilmesi için hesaplanan I^2 ise %91,99 olarak bulunmuştur. Pozitif kontrol grupları ile fitaz müdahale gruplarına dair ileum fosfor sindirilebilirlik oranları verilerini incelemiş ve meta-analize dâhil edilen çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı, yüksek düzeyde ve sorgulanması gereken bir heterojenite saptanmıştır ($Q=237,16$, $p<0,001$).

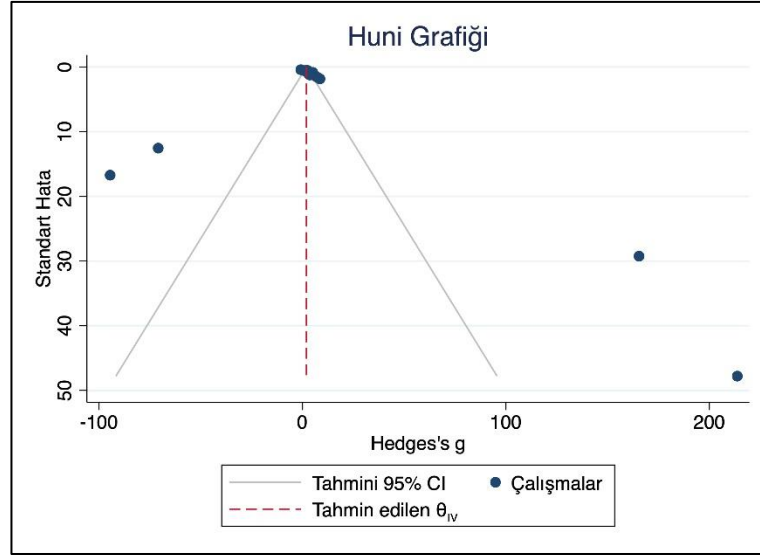
Heterojenliğin kaynağının araştırılması amacıyla fitaz oranı, çalışma yılı, besleme dönemi ve fitaz kaynağı ayırımları için alt-grup ve meta regresyon analizleri uygulanmıştır. Meta-regresyon analizi sonuçları incelendiğinde artık varyasyonun %93,19'unun (I^2_{res}) heterojenlikten kaynaklanırken %0,1'i (R^2) çalışma içi örnekleme değişkenliğiyle alakalı bulunmuştur. Modelde yer alan değişkenler incelendiğinde; çalışma yılının ($p=0,067$), fitaz oranının ($p=0,556$), besleme döneminin ($p=0,029$) ve fungal kaynaklı fitazın ($p<0,001$) pozitif yönde etkileri görülmektedir.

Alt-gruplar oluşturularak yapılmış olan meta-analiz sonuçlarında, 28. Günde yapılmış olan İFS ölçümlerinde fitaz grubu yönünden pozitif ancak anlamsız bir etki büyüklüğü görülürken (1,36 [-1,3 , 4,03], $p=0,316$), bitirme döneminin 42. gününde yapılan ölçümlerde genel etki büyüklüğünün (4,29 [1,92 , 6,67], $p<0,001$) farklılık yarattığı bulunmuştur. Ölçüm yapılan günlere ve kullanılan fitaz dozuna göre yapılan alt grup meta-analizlerine ait sonuçlar Çizelge 3.11'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.11. İFS – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları.

	Hedge's g	%95 GA	p	AOF	%95 GA
28. Gün	1,36	[-1,3 , 4,03]	0,316	4,25	[0,43 , 8,07]
42. Gün	4,29	[1,92 , 6,67]	<0,001	7,605	[4,927 , 10,283]
Normal Doz	1,67	[-0,64 , 3,87]	0,159	4,41	[0,88 , 7,94]
Süper Doz	5,22	[2,66 , 7,78]	<0,001	9,348	[6,447 , 12,249]

İleum fosfor sindirilebilirliğinde pozitif kontrol ve müdahale gruplarını inceleyen çalışmalara ait olası yanlılığın gösterilmesi amacıyla hazırlanan huni grafiği Şekil 3.34'te verilmiştir.

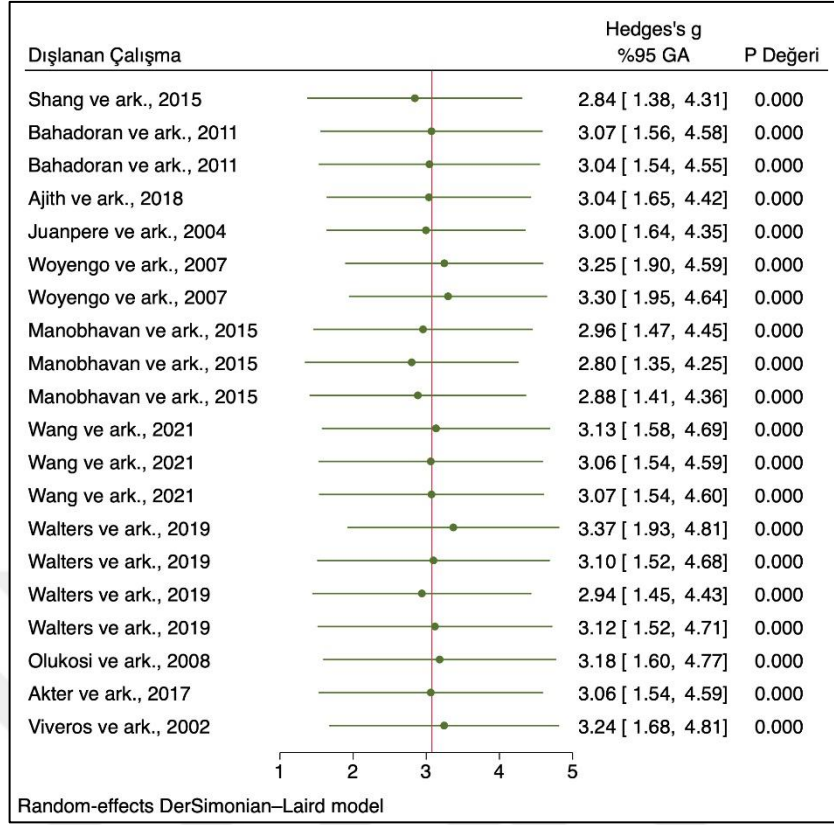


Şekil 3.34. İFS – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği.

Huni grafiğinin subjektif olarak incelenmesinde de ideal bir dağılımdan çok uzakta olduğu görülmüştür. Yanlılığın değerlendirilmesi amacıyla uygulanan Egger ve Begg yöntemine ait testler de, huni grafiği ile uyumluluk gösterecek şekilde sonuçlandırılmıştır. Egger testinde $z=0,32$ ve $p=0,75$ olarak bulunurken sıralı korelasyon testinde ise $z=2,69$ ve $p=0,007$ olarak hesaplanmıştır. Gerek grafiksel olarak incelendiğinde gerekse de istatistiksel testler ile hesaplandığında, bazı çalışmalar için yayın yanlılığı olma ihtimali konusunda dikkat edilmesi gerekliliği uygun görülmüştür.

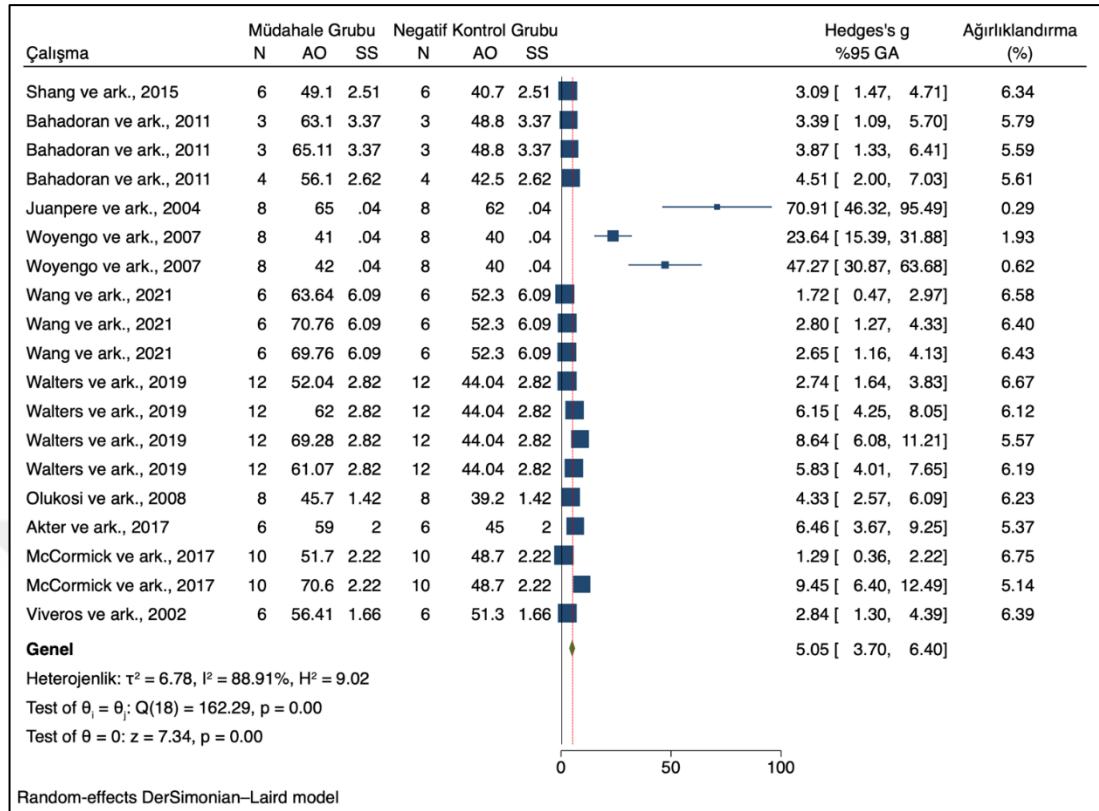
Muhtemel yayın yanlılığı sebebi ile oluşabilecek potansiyel eksik çalışmaları dikkate almak suretiyle gerçekleştirilen Kırp-Doldur (Trim-Fill) analizi sonucunda ortak etki büyüklüğü 2,298 [1,379 , 4,476] olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Analize potansiyel eksiklik gösteren çalışmaların eklenmesinin meta-analizin sonucunu anlamlı şekilde değiştirmediği görülmüştür.

Duyarlılık analizinde ise her bir çalışma dışlandığında görülecek genel etki büyüklüğüne ilişkin tablo Şekil 3.35. üzerinde verilmiştir. Dışlanan çalışmalar neticesinde genel etki büyüklüğünde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür.



Şekil 3.35. İFS – Pozitif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi.

İleum fosfor sindirilebilirliği bakımından negatif kontrol ile müdahale gruplarına dair verilerin temin edilerek meta-analizinde kullanıldığı çalışmalara ait etki büyüklüklerini ifade eden orman grafiği Şekil 3.36’da verilmiştir.



Şekil 3.36. İFS – Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait orman grafiği.

İFS bakımından negatif kontrol grubu ile diyet içeriğine fitaz eklenen gruplarda yapılan meta-analiz çalışması sonucunda anlamlı farklılık yaratan bir genel etki büyüklüğü bulunmuştur ($z=7.34$, $\Theta=5.05$ [3,7 , 6,4], $p<0.001$). Genel etki büyüklüğüne paralel bir şekilde AOF sonuçlarında da müdahale grubu yönünde bir artışın varlığı görülmüştür (9,22 [8,48 , 9,96], $p<0.001$).

Heterojenliğin incelenmesinde öncelikle çalışmalar arasında bulunan varyansın bir ifadesi olan τ^2 6,78 olarak hesaplanmıştır. Çalışmalar arasındaki heterojenliğin rastlantısalıktan kaynaklanıp kaynaklanmadığını değerlendirilmesi için hesaplanan I^2 ise %88,91 olarak bulunmuştur. Negatif kontrol grupları ile fitaz müdahale gruplarına dair ileum fosfor sindirilebilirlik oranları verilerini incelemiş ve meta-analize dâhil edilen çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı, çok yüksek düzeyde ve sorgulanması gereken bir heterojenite saptanmıştır ($Q=162,29$, $p<0.001$).

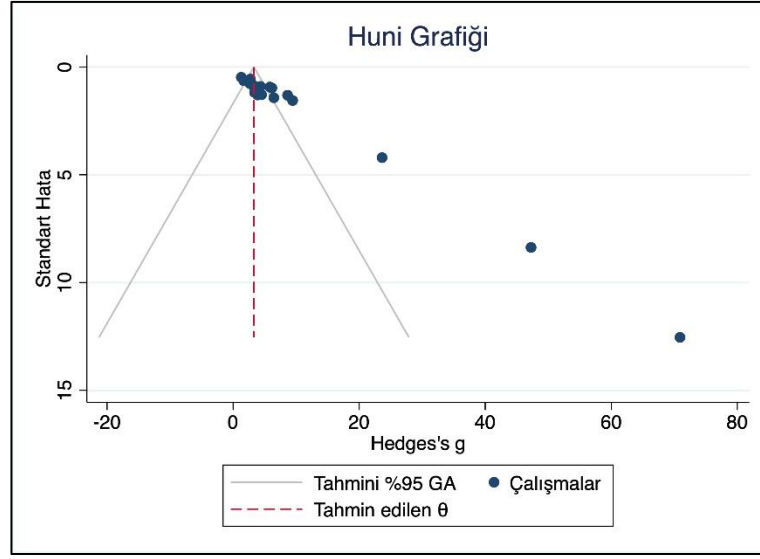
Heterojenliğin kaynağının araştırılması amacıyla fitaz oranı, çalışma yılı, besleme dönemi ve fitaz kaynağı ayırımları için alt-grup ve meta regresyon analizleri uygulanmıştır. Meta-regresyon analizi sonuçları incelendiğinde artık varyasyonun %90,92'si (I^2_{res}) heterojenlikten kaynaklanırken %0,1'i (R^2) çalışma içi örnekleme değişkenliği ile ilişkilendirilmiştir. Modelde yer alan değişkenler incelendiğinde; fitaz oranının pozitif yönlü ($p=0,186$), çalışma yılının ($p=0,002$) ve besleme döneminin ($p<0,001$) ise negatif yönlü etkileri görülmektedir.

Alt gruplarda uygulanmış olan meta-analizi sonuçlarında kullanılan fitaz dozu ve besleme dönemine ait olan alt gruplardaki genel etki büyüklükleri anlamlılık ifade etmiştir ($p<0,001$). İFS verilerinin değerlendirildiği ve meta-analize dâhil edilen çalışmalarda kullanılan fitaz kaynaklarının tamamının mikrobiyal olması nedeniyle burada bir alt-grup analizi uygulanmamıştır. Ölçüm yapılan günlere ve kullanılan fitaz dozuna göre yapılan alt grup meta-analizlerine ait sonuçlar Çizelge 3.12'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.12. İFS – Negatif kontrol ve müdahale gruplarında alt grup meta-analizi sonuçları.

	Hedge's g	%95 GA	p	AOF	%95 GA
28. Gün	7,57	[5,19 , 9,95]	<0,001	9,07	[8,27 , 9,88]
42. Gün	3,19	[2,04 , 4,33]	<0,001	11,595	[3,569 , 19,62]
Normal Doz	6,11	[4,09 , 8,11]	<0,001	7,31	[6,53 , 8,091]
Süper Doz	7,08	[4,35 , 9,83]	<0,001	21,135	[13,089 , 29,181]

İFS'nin negatif kontrol ile müdahale grupları bakımından ölçümleyen ve meta-analizde dâhil edilmiş olan çalışmalarda olası yanlılık ihtimallerinin subjektif olarak incelenmesine olanak veren huni grafiği Şekil 3.37'de sunulmuştur.

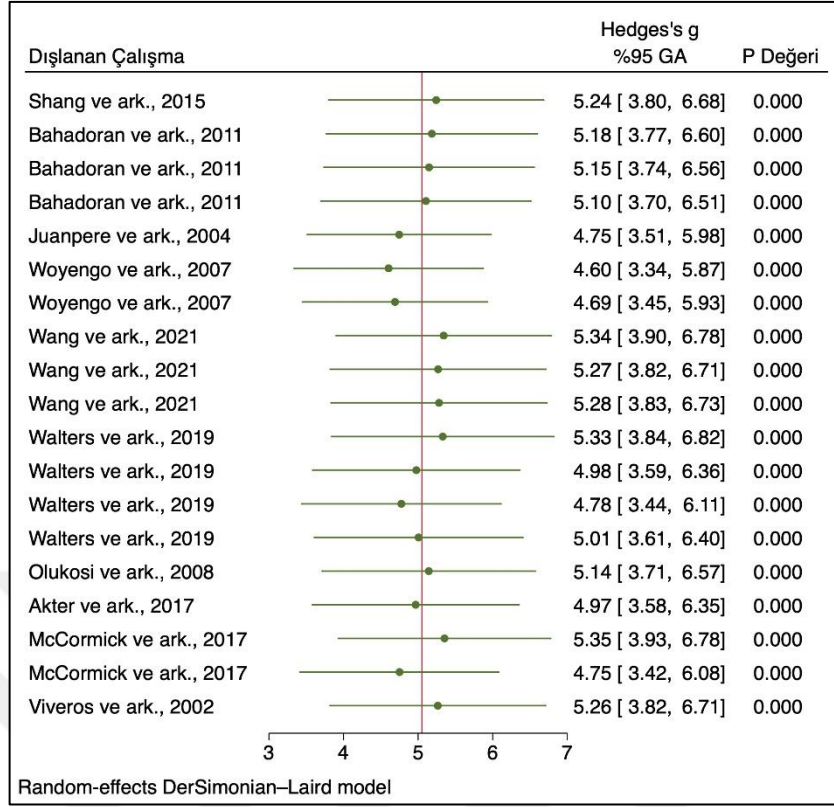


Şekil 3.37. İFS – Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait huni grafiği.

Huni grafiğinin subjektif olarak incelenmesinde pozitif kontrol ve fitaz müdahale gruplarının sonuçlarına benzer bir şekilde, ideal bir dağılımdan çok uzakta dağılım gösterdiği bulunmuştur. Yanlılığın değerlendirilmesi amacıyla uygulanan Egger ve Begg yöntemine ait testler de, huni grafiği ile uyumluluk gösterecek şekilde sonuçlandırılmıştır. Egger testinde $z=10,71$ ve $p<0,001$ olarak bulunurken sıralı korelasyon testinde ise $z=4,97$ ve $p<0,001$ olarak hesaplanmıştır. Gerek grafiksel olarak incelendiğinde gerekse de istatistiksel testler ile hesaplandığında, bazı çalışmalar için yayın yanlılığı olma ihtimali konusunda dikkat edilmesi gerekliliği uygun görülmüştür.

Muhtemel yayın yanlılığı sebebi ile oluşabilecek potansiyel eksik çalışmaları dikkate almak suretiyle gerçekleştirilen Kırp-Doldur (Trim-Fill) analizi sonucunda ortak etki büyüklüğü 4,817 [3,34 , 6,295] olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Analize potansiyel eksiklik gösteren çalışmaların eklenmesinin meta-analizinin sonucunu anlamlı şekilde değiştirmedeği görülmüştür.

Duyarlılık analizinde ise her bir çalışma dışlandığında görülecek genel etki büyüklüğüne ilişkin tablo Şekil 3.38. üzerinde verilmiştir.



Şekil 3.38. İFS – Negatif kontrol ve müdahale gruplarına ait duyarlılık analizi.

4. TARTIŞMA

Günümüzde meta-analiz kanıtları gözden geçirme yöntemi olarak kendini ispat etmiş olsa da tekniğinin eleştirel olmayan bir şekilde kullanılması oldukça yanıltıcı olabilmektedir. Özellikle dahil edilen çalışmalarda heterojenlik kaynaklarının araştırılmaması ve açıklanmaması bunların başında gelmektedir (Thompson, 1994).

Kontopantelis ve Reeves (2012) tarafından yapılmış olan çalışmada bu iki yöntemin performansları incelenmiş ve karşılaştırılmıştır. Simülasyon ile üretilen 10000 etki büyüklüğü değerlendirildiğinde REML modeli ile DL arasında ciddi bir fark bulunmadığı hatta DL'nin pek çok senaryoda REML'den daha doğru tahminde bulunduğu belirtilmiştir.

Tez konusuna dâhil edilen çalışmalar için de her iki yöneme ait sonuçlar incelenmiştir. Pek çok sonuç değişkeninde yüksek heterojenliğin bulunduğu görülmüştür. Bu sebeple çalışmaların etki büyüklükleri arasında normal dağılım görülmesi varsayımı bulunan REML modeline göre DL modeline ait sonuçların daha uygun olduğu kanaatine varılmıştır. Ayder ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada belirtildiği üzere, yüksek heterojenliğin görüldüğü durumlarda sıklıkla DL modelinin REML modeline göre daha çok yanlılık göstermesi ifadesi yürütülmüş olan tez çalışması için geçerli bir ifade olarak görülmemiştir. Aynı zamanda DL modeli aracılığıyla elde edilen genel etki büyüklükleri, AOF sonuçları ile daha yüksek uyumluluk göstermiştir.

Meta-analiz çalışmalarında temel olarak 3'e ayrılan etki büyüklükleri Cohen's d, Hedge's g ve Glass's Δ 'sı olarak kabul edilmektedir. Hedge's g'nin, Cohen's d'ye oldukça yakın sonuçlar vermekte olan bir etki büyüklüğü türü olduğu ve özellikle az sayıdaki örneklem büyüklüklerinde Cohen's d'ye göre daha az yanlılık gösterdiği bilinmektedir (Durlak, 2009). Cohen's d birleştirilmiş standart sapma üzerinden etki büyüklüğünü hesaplarken Hedge's g'si ağırlıklandırılmış standart sapma kullanmaktadır. Bu sebeple de Hedge's g bazı durumlarda Cohen's d'nin düzeltilmiş

bir versiyonudur. Glass's Δ 'sı ise gruplar arasındaki standart sapmaları kullanmak yerine sadece kontrol grubuna ait standart sapmayı kullanarak etki büyüklüğünü hesaplamaktadır ancak pozitif yönde yanlılık gösterebilme ihtimali vardır (Hedges, 1981). Yürütülmüş olan tez çalışmasında da bu sebepler nedeniyle, etki büyüklükleri Hedge's g olarak tanımlanmıştır.

Broylerlerde fitaz kullanımının çeşitli etkileri üzerine yürütülmüş olan bu tez çalışmasında da etki büyüklükleri arasında yüksek heterojenliğin varlığı görülmüştür. Gerek besleme dönemleri gerekse de kullanılan fitaz dozlarındaki farklılıklar ise heterojenlik kaynaklarını açıklamada yeterli bulunmuştur. Özellikle süper-dozların uygulandığı fitaz müdahaleli gruplarda normal dozlara göre etki büyüklükleri yüksek oranlarda değişim göstermiştir. Besleme dönemleri arasında da broylerlerin özellikle sindirim fizyolojisinde kaynaklanan değişimlere bağlı olarak şekillenen farklılıkların sonuç değişkenleri üzerindeki etkileri görülmüştür.

Fitazın etkilerinin pek çok tekil çalışma ile gösterilmesine paralel olarak senelerdir entansif broyler yetiştiriciliğinde de kullanılmaktadır. Bu sebeple de olası yayın yanlılıklarının incelenmesinde simetrik dağılımlar görülmemiştir. Dâhil edilen çalışmalarda da herhangi bir şekilde zaman veya mekan kısıtlamasına gidilmemiştir. Buna rağmen tüm sonuçlar olası yayın yanlılığının etkilerinin varlığı düşünülerek incelenmeli ve sonuçların gücü bu çerçevede gerekirse yumuşatılmalıdır (Thornton ve Lee, 2000).

Tez çalışmasında tavuk rasyonlarında sıklıkla kullanılan ekzojen fitaz enziminin bazı besi performansı kriterlerine, kemik mineralizasyonuna ve ileum fosfor sindirilebilirliğine olan etkileri meta-analizi yöntemi ile değerlendirilmiştir. Konuyla ilgili yapılmış olan çalışmaların dikkatlice taranmasından ve sonrasında dâhil edilen çalışmalardan elde edilen verilerin düzenlenmesinden sonra yapılan meta-analizi ile şimdiye değin konuyla ilgili ulaşılan sonuçlar sentezlenmiştir. Aynı zamanda alt-grup meta-analizleri aracılığıyla farklı deney tasarımlarının olası etkileri incelenmiştir. Kullanılan fitaz enziminin farklı durumlarda pozitif ve negatif kontrol gruplarına göre benzer ve ayırt edici yönleri açıklanmıştır. Literatürde fitaz enzimi ile ilgili pek çok

çalışmaya ulaşmak mevcuttur. Tekil çalışmaların dışında bazı sistematik derlemeler ve klasik meta-analizi çalışmaları da yer almaktadır (Faridi ve ark., 2015; Montminy ve ark., 2010). Broyler hibritleri üzerinde fitaz enzimini ele alan meta-analiz çalışmalarında bu araştırma konusu kapsamında bir çalışma yer almamaktadır. Yapılmış olan meta-analiz çalışmalarında herhangi bir alt-grup analizi bulunmamakta ve analizleri yapılan bazı sonuç değişkenleri de farklılık göstermektedir. Bunların dışında fitazın monogastrik tüm besi hayvanlarında kullanımı yaygın olması sebebiyle broyler haricinde başta yumurtacı tavuk hibritleri olmak üzere domuz, bildircin, kaz ve balık gibi diğer türler ile ilgili de tekil çalışmalar ve sistematik derlemeler bulunmaktadır.

Kanatlı gübrelerinde yüksek miktarlarda bulunan fosfat atılımı sebebiyle oluşan doğal kirlilik, yenilenemez bir kaynak olan fosforun devamlı yükselmekte olan fiyatları ve bunun tavuk eti sektörüne etkileri halen tam anlamıyla çözülememiş bir sorundur. Bu sorunların önüne geçebilmek için kullanılan fitaz enzimi konusunda ise çok farklı araştırmalar, bu araştırmalardan elde edilen farklı sonuçlar ve bu sonuçlara bağlı olarak da bir çok farklı düşünce ve pratik kullanım çeşitleri mevcuttur. Bu sebeple fitazın hangi dönemlerde, hangi oranlarda kullanılması gerekliliği sorusunun net bir cevabı henüz bulunmamaktadır. Broyler diyetlerinde fitaz enzimi kullanımı noktasına odaklanan araştırma neticesinde farklı sonuç değişkenlerine göre etkilerin daha net bir şekilde ifade edilmesi hedeflenmektedir.

Yapılmış olan bu meta-analiz araştırmasında çeşitli kısıtlılıklar, sınırlar ve yetersizlikler görülmüştür. Bu durumun en önemli faktörleri; rasyon içeriklerinin farklılık göstermesi, araştırılması istenilen konuya ve sonuç değişkenlerine ait deney düzenlerinin farklı şekillerle oluşturulmuş olması, besleme ve ölçümleme dönemlerinin çalışmalar arasında uyum göstermiyor olması, bazı sonuç değişkenlerinin ölçümleme yöntemlerinde farklılıklar bulunması, her ne kadar fitaz kaynağının da incelenmek istenmesine rağmen çalışmaların çoğunun mikrobiyal fitaz üzerinden yapılmış olması ve fungal fitaz kullanımının yaygın olmaması, çalışmaların özetlenmesinde gruplara ait ortalamanın yanında standart hata veya standart sapma gibi yaygınlık ölçütleri yerine ortak standart hatanın kullanılmış olması olarak

sıralanabilir. Bahsi geçen bu kısıtlılık faktörleri; CAA, YT, YDO, TKO, TFO ve İFS sonuç değişkenlerinin tamamının meta-analize dâhil edilmesi ve incelenmesi noktasında bir handikap oluşturmuşlardır.

4.1. Canlı Ağırlık Artışı

Canlı ağırlık artışına ait meta-analizlerde ilk etapta pozitif kontrol ve müdahale gruplarında 37, negatif kontrol ve müdahale gruplarında ise 40 çalışma dâhil edilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda birden çok besleme dönemin araştırılarak ayrı ayrı sonuçlarının paylaşılmış olması da dikkate alınarak toplamda pozitif kontrol ve müdahale gruplarında 76, negatif kontrol ve müdahale gruplarında ise 78 adet etki büyüklüğü incelenmiştir.

Canlı ağırlık artışı, yem tüketimi ve yem dönüşüm oranı ile birlikte bu tip çalışmalarda en çok incelenen ve temel performans kriterlerinin belirlenmiş olduğu bir ölçüt olmasıyla öne çıkmaktadır.

Analiz sonuçları incelendiğinde dâhil edilen çalışmaların etki büyüklüklerine ait ağırlıklandırmaların oldukça homojen bir yapıda olduğu görülmüştür. Aynı zamanda CAA ölçümleri; TKO, TFO ve İFS ölçümlerinde olduğu gibi farklı teknik, metot veya ölçümlemeye bağlı uzmanlık bilgisi gerektirmemektedir. Gerek literatürde daha çok yer alması gerekse de ölçümleme anlamında karışık bir yapıya sahip olmaması nedeniyle CAA sonuç değişkeni için yapılmış olan meta-analizlerde bu yönlerden bir kısıtlılık durumu oluşmamıştır. Dolayısıyla çalışmalara ait etki büyüklükleri arasında daha yüksek bir uyum sergilediği gözlenmiştir.

Fitaz enziminin diyeteye katılmasında üretici açısından esas amaçlarından birisi karlılığı sağlamaktır. Etlik piliç üretiminde ise canlı ağırlık artışı, karlılığı sağlama yönünden en önemli unsurlardan birisidir. Bu amaca uygun olarak öncelikle pozitif kontrol grubu ile müdahale grupları arasındaki meta-analiz sonuçları incelendiğinde herhangi bir farklılık oluşmadığının gözlemlenmiş olması, diyeteye fazla miktarda

katılan inorganik fosforun yerini alabildiği ve fitaz enziminin amacı doğrultusunda işe yaradığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Fitaz dozları olarak yapılan alt-grup meta-regresyon analizlerinde toplamda 59 dönemde normal doz, 13 dönemde ise süper-dozlamanın etkileri incelenmiştir. Süper dozlamalarda bulunan genel etki büyüklüğü, normal dozlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Normal dozlarda kullanılan fitazın CAA bakımından pozitif kontrol grubuna göre düşük kaldığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sebeple süper dozlamanın CAA yönünden daha yüksek bir kazanım sağladığının ve genel etki büyüklüğünün farklılık göstermemesi açısından normal dozların negatif etki büyüklüğünü tolere ettiğini söylemek mümkündür.

Dönemsel olarak incelendiğinde ise; 2 adet başlangıç, 40 adet büyütme, 9 adet bitirme ve 21 adet tüm besleme dönemi alt-grup olarak kabul edilmiş ve meta-analizi uygulanmıştır. CAA bakımından dönemler arasında sadece büyütme döneminde müdahale grubunun etki büyüklüğünün anlamlı derecede pozitif kontrol grubunun altında kaldığı görülmüştür. Broiler hibritlerinde CAA miktarı kesim zamanına kadar devamlı olarak artış göstermektedir. CAA ilk hafta içerisinde günlük ortalama 20-25 gram dolaylarında görülürken; üçüncü hafta itibarıyla 50 gram ve üzerine çıkmaktadır. Ancak CAA oransal olarak düşünüldüğünde, bitirme dönemine girerken diğer dönemlere göre düşüş göstermektedir. Büyütme döneminde fitazın CAA üzerine olan etkisini negatif kontrol grubuna göre karşılaştırmış olan 45 verinin meta-analizine baktığımızda ise farklılık oluşturan bir genel etki büyüklüğü görülmektedir. Sadece büyüme değil tüm dönemlerde negatif kontrol grubuna göre yüksek bir genel etki büyüklüğü gösterdiği görülmüştür. Fitaz dozları açısından bakıldığında ise pozitif kontrol grubuna göre yalnızca süper-dozlarda bir anlamsız bir etki büyüklüğü gözlenirken, negatif kontrol gruplarına göre hem normal hem de süper-doz olarak kullanılan fitaz alt gruplarında etki büyüklüklerinde artış görülmüştür. Bu analizlerin sonucunda denilebilir ki, fitaz kullanılan gruplarda CAA sadece büyütme dönemi olarak pozitif kontrol grubuna erişememekle birlikte tüm besleme dönemlerinde negatif kontrol grubuna göre anlamlı bir artış göstermiştir. Ayrıca, pozitif kontrol grubuna yakın bir CAA elde edilebilmesi için süper-doz fitaz kullanımı gerekliliği

bulunurken, negatif kontrole göre CAA'da kayda değer bir artış görülebilmesi için süper-doz kullanımı şart değildir ifadesini söylemek de mümkündür.

Çalışmalardaki pozitif kontrol grubu ile müdahale grubu arasında heterojenliğin nedeni olarak kullanılan fitaz oranının bulunması heterojenliği makul bir biçimde açıklayıcı bir sebep olarak göze çarpmaktadır. Aynı zamanda yapılmış olan meta-regresyon sonuçları ile de benzerlik göstermektedir. Çünkü ele alınan çalışmalarda her ne kadar 500 FTU/kg dozu sıklıkla kullanılmış olsa da, bu miktarların 250 FTU/kg ile 6000 FTU/kg arasında değişiklik gösterdiği çalışmalar da mevcuttur. Bu sebeple 1500 FTU/kg üzerinde dozların kullanılmış olduğu gruplar süper-doz olarak ifade edilerek meta-analizde alt grup şeklinde değerlendirilmiştir.

CAA açısından negatif kontrol grupları ile müdahale grupları arasında heterojenlik kaynağı olarak besleme dönemlerinin bulunması da normal olarak karşılanmıştır. Dönemlere göre CAA'da olan değişim fitaz varlığının etkisiyle daha da ortaya çıkarak farklı dönemlerin değerlendirilmesinde bir heterojenliğe sebebiyet vermiştir.

4.2. Yem Tüketimi

Yem tüketimi için yapılan meta-analizlerde pozitif kontrol ve müdahale gruplarında 34, negatif kontrol ve müdahale gruplarında ise 37 çalışma dâhil edilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda birden çok besleme dönemin araştırılarak ayrı ayrı sonuçlarının paylaşılmış olması da dikkate alınarak toplamda pozitif kontrol ve müdahale gruplarında 76, negatif kontrol ve müdahale gruplarında ise 78 adet etki büyüklüğü incelenmiştir.

Yem tüketimi açısından pozitif kontrol ve müdahale gruplarında genel etki büyüklüğü anlamsız bulunurken, negatif kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuş olması fitaz kullanımının yem tüketimini teşvik ettiği yönünde açıklanabilir. Fitatın yapısı ve etkilerinden bahsedildiği üzere sindirilebilirliği azalttığı bilinmektedir. Bu

yapının hidrolize olması ise amino asitlerin ve minerallerin sindirilebilirliğini arttırmakta ve dolayısıyla yem tüketimini teşvik ederek arttırdığı yönünde izah edilebilir.

Heterojenlik açısından incelendiğinde ise pozitif gruplara göre besleme dönemlerinde görülen heterojenlik fitazın dönemler arasında etkilerinin değişkenlik göstermesi ile ifade edilebilir. Broylerlerde intestinal morfolojinin ve enzim aktivitesinin değişimi öncesinde başka çalışmalar ile incelenmiştir (Feng ve ark., 2007). Bu açıdan değerlendirildiğinde fitaz etkisiyle meydana gelen yem tüketimindeki artışın da besleme dönemleri arasında değişiklik göstermesi, çalışmalar arasında oluşan bu değişikliğin ise heterojenlik yaratmış olması makul bir durum olarak değerlendirilmiştir.

4.3. Yem Dönüşüm Oranı

Yem dönüşüm oranını değerlendirmek üzere yapılan meta-analizlerde pozitif kontrol ve müdahale gruplarında 32, negatif kontrol ve müdahale gruplarında ise 35 çalışma dâhil edilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda birden çok besleme dönemin araştırılarak ayrı ayrı sonuçlarının paylaşılmış olması da dikkate alınarak toplamda pozitif kontrol ve müdahale gruplarında 74, negatif kontrol ve müdahale gruplarında ise 76 adet etki büyüklüğü incelenmiştir. Yem dönüşüm oranı değerlendirilirken tüketilen yem miktarının canlı ağırlık artışına oranı esas alınmıştır, bu sebeple elde edilen sonuçlardaki düşüş performans artışının bir kriteri olarak değerlendirilmiştir.

Broyler üretiminde karlılık denildiğinde en az CAA kadar bir öneme sahip olan performans kriteri ise YDO'dur. Fitaz kullanımının başlıca sebeplerinden birisi rasyon maliyetini düşürme faktörüdür ve bu sebeple de sonuç değişkeni olarak YDO'nun incelenmesi zaruri bir neticedir.

Pozitif kontrol ve fitaz kontrol gruplarına ait etki büyüklükleri arasında farklılık oluşmazken, negatif kontrol grubuna göre farklılığın önemli bulunmuş olması fitaz

kullanımının amacı doğrultusunda işlevsellik gösterdiğinin istatistiksel olarak ifade edilmiştir. Pozitif kontrol grubuna göre yapılan meta-regresyon analizlerinde fitaz oranı açısından bir farklılık görülmemiştir. Ancak bu durum negatif kontrol grubu ile müdahale grupları arasındaki kıyaslamalarda değişiklik göstermiştir ve kullanılan fitaz dozunun YDO üzerinde anlamlı bir etki büyüklüğüne sahip olduğu bulunmuştur. Bu farklılık gösteren sonuçların temel nedeni pozitif kontrol grupları diyetlerinin ihtiva ettiği yüksek inorganik fosfor miktarlarıdır. Ancak negatif kontrol gruplarında görüldüğü üzere, diyet içeriğindeki inorganik fosforun azalması ile birlikte kullanılan fitaz dozunun da etkisi daha da anlam kazanmaktadır.

YDO bakımından heterojenlik incelendiğinde ise çalışmaların yayımlanma yılının bulunmuş olması dikkat çekmektedir. Bu bulgu üzerine verilerde yapılan incelemelerde çalışmaya ait yayım yılının artışı ile birlikte YDO'da bir düşüş trendinin görüldüğü saptanmıştır. Bilindiği üzere YDO hesaplanırken tüketilen yem miktarı, kazanılan canlı ağırlık miktarına bölünmekte ve dolayısıyla YDO'da görülen düşüş performansın olumlu yönde etkilenmesi anlamına gelmektedir. Heterojenliğe sebep olan bu durumun ise hibritlerin seleksiyonu ve yem teknolojisindeki gelişimlerden etkilenecek olduğu düşünülmektedir.

4.4. Tibia Kül Oranı

Tibia kül oranını değerlendirmek üzere yapılan meta-analizlerde pozitif kontrol, negatif kontrol ve müdahale gruplarında 25'şer çalışma kullanılmış. Ancak bazı çalışmalarda birden çok besleme dönemin araştırılarak ayrı ayrı sonuçlarının paylaşılmış olması da dikkate alınarak 47'şer adet etki büyüklüğü incelenmiştir.

Müdahale grubunun pozitif ve negatif kontrol grupları ile yapılan değerlendirilmesinde, TKO bakımından müdahale grubunda negatif yönlü ve anlamlı bir etki büyüklüğü görülürken, negatif kontrol gruplarında etki büyüklüğünün pozitif yönlü bir farklılık yarattığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçların ise fitaz kullanımının amaçları ile örtüştüğünü söylemek mümkündür. Etlik piliç üretiminde yıllardır

süregelen bir seleksiyon çalışması mevcuttur ve bu çalışmalar neticesinde günümüzde kullanılan hibritler oluşturulmuştur. Bunların ardında yatan esas amaç her ne kadar canlı ağırlık artışı ve karkas randımanı gibi performans ve üretime yönelik kriterler olsa da bu faktörler aynı zamanda çeşitli sağlık sorunlarını da beraberinde getirmiştir. Bu sağlık sorunlarının başında ise tibial diskondroplazinin geldiği daha öncesinde yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Pascalau ve ark., 2001). Tibial kül oranı ise tibia kemiğindeki mineralizasyonun değerlendirilmesi için geliştirilmiş olan bir ölçüm biçimidir. Fitaz enziminin etkileri göz önüne alındığında ise TKO'nın sonuç değişkeni olarak kabul edilmesi ve TKO üzerinde etkilerinin araştırılması olağan bir durumdur.

Meta-analiz çalışmaları ile birlikte fitaz etkinliği ve tibial kül oranının önemliliği birlikte yorumlandığında, düşük miktarlarda kullanılabilir fosfor içeriğine sahip olan rasyonlarda fitaz kullanımının broylerlerde görülebilecek bacak kusurlarının önüne geçebileceği şeklinde bir ifade kullanılabilir. Buna rağmen TKO'da pozitif kontrol grubuna yaklaşabilmek için normal dozlarda fitaz kullanımı yetersiz bulunmuştur.

4.5. Tibia Fosfor Oranı

Tibia fosfor oranını değerlendirmek üzere yapılan meta-analizlerde pozitif kontrol ve müdahale gruplarında 12, negatif kontrol ve müdahale gruplarında ise 10 çalışma dâhil edilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda birden çok besleme dönemin araştırılarak ayrı ayrı sonuçlarının paylaşılmış olması da dikkate alınarak toplamda pozitif kontrol ve müdahale gruplarında 25, negatif kontrol ve müdahale gruplarında ise 22 adet etki büyüklüğü incelenmiştir.

Genel kemik gelişimi ve dirayeti için fosforun önemliliği daha öncesinde yapılan çalışmalar aracılığı ile belirlenmiştir bir durumdur (Shao ve ark., 2019). Tibia kül oranına benzer amaçlarla tibia fosfor oranları da pek çok çalışmada incelenmiştir.

Uygulanan meta-analizi sonucunda ise pozitif kontrol grubuna göre etkili bir değişiklik göstermemiş olan müdahale grubuna ait etki büyüklüğü, negatif kontrol

grubuna göre anlamlı bir farklılığa neden olmuştur. Tibiadaki fosfor oranını olumlu yönde etkileyen bu farklılık neticesinde fitazın rasyonlarda kullanımının kemik gelişimi iyi yönde etkilediği ve dolayısıyla oluşabilecek sağlık sorunlarının önüne geçebileceği kanaatine varılmıştır. Alt gruplar üzerinde yapılan meta-regresyon analizleri incelendiğinde ise büyüme döneminde pozitif kontrol grubuna göre daha düşük bir TFO ölçümlenirken, 42 gün sonrasında yapılan incelemelerde etki büyüklükleri arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. Fitaz dozlarının farklı etki büyüklükleri ise pozitif kontrol grubuna göre anlamlı farklılık oluşturmazken, negatif kontrol grubunda anlamlılık ifade etmiştir.

Yapılmış olan analizlere ait sonuçlar ile birlikte TFO'nun önemi birlikte değerlendirildiğinde, diyetlerde yeterli miktarda kullanılabilir fosfor bulunmadığı durumlarda kullanılan fitaz enzimi sayesinde bu açığın kapatılmasının mümkün olduğu, kullanılan fitazın dozundaki artışın TFO üzerinde olumlu etki yaratmasından bahsedilebilir.

4.6. İleum Fosfor Sindirilebilirliği

İleum fosfor sindirilebilirliğini değerlendirmek üzere yapılan meta-analizlerde pozitif kontrol ve müdahale gruplarında 11, negatif kontrol ve müdahale gruplarında ise 10 çalışma dâhil edilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda birden çok besleme dönemin araştırılarak ayrı ayrı sonuçlarının paylaşılmış olması da dikkate alınarak toplamda pozitif kontrol ve müdahale gruplarında 20, negatif kontrol ve müdahale gruplarında ise 19 adet etki büyüklüğü incelenmiştir.

İFS'ye ait analizlerin değerlendirilmesinden öncesinde tespit edilmiş olan ve istatistiksel analizlerde anormal değerlerle ifade bulan heterojenlik etkeninin üzerinde durulması gerekir. Diğer sonuç değişkenlerinde görülen çalışmalar arası heterojenliğin aksine İFS'de alt-grup analizleri mantıklı ve yeterli bir şekilde heterojenliği açıklamada yetersiz kaldığı düşünülmektedir.

İleum fosfor sindirilebilirliğinin tayini amacıyla farklı kimyasal ajanlar kullanılmakta ve bu kimyasalların yapısı ve kullanılan miktarlarına göre de çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Titanyum dioksit veya kromik oksit bu kimyasallara örnek olarak verilebilir. Ancak farklı metotlar ile sağlanan İFS ölçümleri, sonuç değişkeni ve dolayısıyla çalışmalara ait etki büyüklükleri arasında ciddi farklılıklar yaratmaktadır. Aynı zamanda bazı çalışmalarda şüpheli olarak kabul edilebilecek ve çok minimal düzeyde ifade edilen yaygınlık ölçütlerinin de bu anormal görülen heterojenliğin sebepleri arasında yer almakta olduğu düşünülmektedir.

Bahsi geçen kısıtlamalardan göz ardı edilerek meta-analizi sonuçları yorumlanmak istenirse, İFS değerlerine ait genel etki büyüklükleri gerek pozitif kontrol gerek negatif kontrol gruplarına göre müdahale grupları yönünde pozitif yönlü ve anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. AOF sonuçları da incelendiğinde negatif kontrol grubunda farklılığın daha yüksek olduğu görülmüştür. Fitazın bitkilerde var olan fitatları hidrolize ettiği bilgisi göz önüne alındığında fosfor sindiriliminin de artış göstermesi beklenen bir durumdur. Fosfor sindirilebilirliğinin artması ise sadece broylerlere ait pek çok performans kriteri üzerinde olumlu etkileri bulunmayıp aynı zamanda dışkılama ile doğaya atılan fosfor miktarlarının azalmasına da katkı sağlayacaktır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kullanımının tüm monogastrik hayvan türlerinde çeşitli faydalar sağladığı bilinen fitazın özellikle kanatlı rasyonlarında son 20 yılı kapsayan dönem içinde hazırlanmış olan diyetlerin içeriğinde bulunması giderek artış göstermiştir. Etlik piliç üretiminde canlı ağırlık artışı, yem tüketimi, yem dönüşüm oranı, karkas randımanı ve karkas kalitesi gibi performans kriterlerinin yanı sıra broyler hibritlerinin genel sağlık koşulları üzerine olan etkileri de bulunmuştur. Çeşitli amino asitler, karbonhidrat ve mineral maddelerin fitatlara bağlanması sonucunda kanatlı hayvanlar için yararlanılamaz duruma gelmesinin önüne geçen fitaz enzimi bu özelliği sayesinde diyetlerdeki fosfor açığını kapatmak için kullanılan ve rasyonun maliyetini arttıran inorganik fosfor kullanımının azalmasını sağlamıştır. Aynı zamanda sindirilemeyip önemli bir kısmı dışkı ile atılan fosfor içeriğinin yararlanılabilirliğinin artması ile pek çok çevre kirliliğinin de önüne geçmekte fayda sağlamıştır.

Broyler hibritlerinde fitaz enzimi ilavesi ile birlikte fitine bağlı olarak bulunan fosfor ve diğer bileşenlerin açığa çıkması sayesinde oluşan değişiklikleri değerlendiren farklı çalışmaların bir araya getirilerek meta-analiz yöntemiyle sentezlenmesini sağlayan bu çalışma araştırma sayesinde fitazın önemi, kullanılabilirliği, hangi dönemlerde ve hangi sonuç değişkenleri üzerinde ne kadar etkisinin bulunduğu ortaya konmuştur. Konuyla ilgili olarak değerlendirilen çalışmaların broyler üretim sektöründe hali hazırda etkisi olduğu bilinmektedir. Yapılmış olan araştırmaların önemli bir kısmı fitaz üretimi gerçekleştiren firmaların destekleri ile gerçekleştirilmiştir. Bu durum ise konunun sadece literatürlerde kalmayıp tavuk eti üretim sektörüne de yansıdığının bir göstergesidir.

Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde fitaz kullanımının yararları açıkça görülmektedir. Ancak fitaz kullanımı tıpkı hayvan besleme biliminin diğer alanlarında olduğu gibi mevcut durum, şart ve koşullara göre oldukça değişiklik gösterebilmektedir. Araştırma sonuçları, fitazın dönemlenmesi ve dozajlanması konularında karar verilmesinde sektöre ve yetiştiricilere yardımcı olabilecek

niteliktedir. Aynı zamanda fitazın etkileri ile değişiklik gösterebilecek sonuç değişkenleri üzerinde üretim öncesinde daha net bir planlama gerçekleştirilmesine yardımcı olabilecektir. Bu araştırma her ne kadar performans kriterleri, kemik mineralizasyonu ve ileum fosfor sindirilebilirliği konularını incelemiş olsa da sektörel kullanımda planlamanın önemli bir boyutunu maliyet hesapları oluşturmaktadır. Bu sebeple de rasyon içeriklerinin hazırlanması noktasında performans beklentileri önem taşımaktadır.

Diyet içeriklerinde fitaz kullanımına karar verilmesi aşamasında araştırmaya ait sonuçların yanı sıra en uygun maliyet oranı ile en yüksek verim elde etmek için maliyet faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

ÖZET

Broyler Rasyonlarında Fitazın Büyüme Performansı Ve Fosfor Yararlanabilirliği Üzerine Etkisinin Meta-Analitik Yöntemlerle Araştırılması

Etlik piliç rasyonlarında kullanılan ekzojen fitaz enziminin; canlı ağırlık artışı, yem tüketimi, yem dönüşüm oranı, tibia kül oranı, tibia fosfor oranı, ileumda fosfor sindirilebilirliği gibi pek çok performans ve besi sağlığı kriterleri üzerinde olumlu yönde etkisi bulunmaktadır. Bu etkileri inceleyen bir çok çalışma ise literatürde yerini almıştır. Ancak gerek çalışmalarda ifade edilen sonuçlarda görülen değişiklikler gerekse de farklı oranlarda fitaz kullanımı ve broylerlerde farklı gün aralıklarının incelenmesi gibi nedenlerden ötürü ortak ve net bir kanaata varılamamaktadır.

Bu çalışmada broyler rasyonlarında kullanımı neredeyse şart olarak kabul edilen fitaz enzimi kullanımı ve etkilerinde görülen anlaşılması güç ve kompleks yapının daha net bir şekilde ortaya konması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda literatürde yer alan çalışmalar sistematik bir biçimde derlenerek meta-analiz yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Araştırma konusu ile ilgili Scopus, Web of Science ve ULAKBİM TR Dizin veri tabanlarında yer alan çalışmalar taranıp PICOS unsurları doğrultusunda seçilimi yapılmış olup, toplamda 44 çalışma dâhil edilmiştir. Çalışmaların tasniflenmesinde Zotero programı kullanılmıştır.

Dâhil edilen çalışmalarda pozitif kontrol, negatif kontrol ve fitaz müdahalesinde bulunan grupların; canlı ağırlık artışı, yem tüketimi, yem dönüşüm oranı, tibia kül oranı, tibia fosfor oranı ve ileumda fosfor sindirilebilirliği üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Araştırmada yapılmış olan istatistiksel analizlerde rastgele etkiler meta-analizi ile birlikte alt-grup meta-regresyon analizi, alt-grup heterojenlik testleri, Egger ve Begg test yöntemleri kullanılmıştır. Bahsi geçen istatistiksel analizlerin uygulanmasında STATA 12.1 paket programından yararlanılmıştır.

Yürütülen bu çalışma sonucunda düşük sindirilebilir fosfor içeriğine sahip rasyonlarda fitaz enzimi kullanılmasının çeşitli performans ve besi sağlığı kriterleri üzerinde, inorganik fosfor ilave edilmiş olan pozitif kontrol grubunun etkinliği ile benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda sonuç değişkenlerinde negatif kontrol gruplarına göre anlamlılık gösteren olumlu etkilerinin olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Broyler, Canlı ağırlık artışı, Meta-analizi, Yem tüketimi, Yem dönüşüm oranı.

SUMMARY

Investigation of the Effect of Phytase on Growth Performance and Phosphorus Availability in Broiler Diets by Meta-Analytical Methods

Exogenous phytase enzyme which is used in broiler rations has a positive effect on many performance and health criteria such as body weight gain, feed consumption, feed efficiency ratio, tibia ash ratio, tibia phosphorus ratio and phosphorus digestibility in ileum. Many studies examined these effects and already have taken their place in the literature. However, due to the differences in the results expressed in the studies as well as changes of the usage of phytase at different rates and the examination of different day intervals, a common and clear conclusion cannot be reached.

In this study, it is aimed to more clearly reveal the obscure and complex structure seen in the use and effects of phytase enzyme, the use of which is considered almost essential in broiler rations. For this purpose, the studies in the literature were systematically compiled and evaluated with the meta-analysis method.

Studies in Scopus, Web of Science and ULAKBİM TR Index databases related to the research subject were scanned and selected according to PICOS elements, and a total of 44 studies were included. Zotero program was used to classify the studies.

In the included studies, positive control, negative control and phytase-treated groups' body weight gain, feed consumption, feed conversion ratio, tibia ash ratio, tibia phosphorus ratio and ileum phosphorus digestibility were investigated. In the statistical analyzes conducted in the study, sub-group meta-regression analysis, sub-group heterogeneity tests, Egger and Begg test methods were used together with random effects meta-analysis. The STATA 12.1 package program was used in the implementation of the aforementioned statistical analyzes.

As a result of this study, it was determined that the use of phytase enzyme in diets with low digestible phosphorus content was similar to the effectiveness of the positive control group to which inorganic phosphorus was added on various performance and health criteria. At the same time, it was determined that there were positive effects in the outcome variables that were significant compared to the negative control groups.

Keywords: Body weight gain, Broiler, Feed consumption, Feed conversion ratio, Meta-analysis.

KAYNAKLAR

- AKOND GM, CRAWFORD H, BERTHOLD J, TALUKDER ZI, HOSSAIN K (2011). Minerals (Zn, Fe, Ca and Mg) and Antinutrient (Phytic Acid) Constituents in Common Bean. *Am. J. Food Technol.*, **6** (3): 235-243.
- ANGEL R, TAMIM NM, APPLGATE TJ, DHANDU AS, ELLESTAD LE (2002). Phytic Acid Chemistry: Influence on Phytin-Phosphorus Availability and Phytase Efficacy. *Poult. Sci.*, **11**: 471–480.
- AYDER-TANRIVER E, FAES C, CASTEELE TV, MCCANN SK, MACLEOD MR (2021). Comparison of commonly used methods in random effects meta-analysis: application to preclinical data in drug discovery research. *BMJ*, **5**: e100074.
- AYRES VE, BROOMHEAD JN, LI X, RAAB RM, MORITZ JS (2019). Viscosity and growth response of broilers fed high fiber diets supplemented with a corn-produced recombinant carbohydrase. *J. Appl. Poult. Res.*, **28**: 826–836
- BALABAN NP, SULEIMANOVA AD, VALEEVA LR, CHASTUKHINA IB, RUDAKOVA NL, SHAPIROVA MR, SHAKIROV EV (2016). Microbial Phytases and Phytate: Exploring Opportunities for Sustainable Phosphorus Management in Agriculture. *Am. J. Mol. Biol.*, **7**: 11-29.
- BASU A (2017). How to conduct meta-analysis: A Basic Tutorial. *PeerJ Prepr.*, **5**: e2978v1.
- BEGG CB, MAZUMDAR M (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, **50** (4): 1088-1101.
- BESD-BİR (2022). Türkiye kanatlı eti üretimi (ton). Erişim Adresi: [<https://besd-bir.org/assets/uploaded/Tr-kanatli-eti-uretimi-ton3.pdf>]. Erişim Tarihi: 19/05/2022.
- BUSCEMI N, HARTLING L, VANDERMEER B, TJOSVOLD L, KLASSEN TP (2006). Single data extraction generated more errors than double data extraction in systematic reviews. *J. Clin. Epidemiol.*, **59** (7):697-703.
- COHEN J (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences 2nd Ed.* s: 20-21.
- COSGROVE DJ (1980). The determination of myo-Inositol hexakisphosphate (Phytate). *J. Sci. Food Agric*, **31**: 1253-1256.

- DEEKS JJ, HIGGINS JPT, ALTMAN DG (2022). Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3*. HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, WELCH VA (editör). Bölüm: 10.
- DERSIMONIAN R, LAIRD N (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials*, **7** (3): 177-188.
- DURLAK AD (2009). How to Select, Calculate, and Interpret Effect Sizes. *J. Pediatr. Psychol.*, **34** (9): 917-928.
- DUVAL S, TWEEDIE R (2000). Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, **56**: 455-463.
- EGGER M, SMITH GD, SCHNEIDER M, MINDER C (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.*, **315**: 629-634.
- ELDRIDGE S, CAMPBELL MK, CAMPBELL MJ, DRAHOTA AK, GIRAUDENAU B, REEVES BC, SIEGFRIED N, HIGGINS JPT (2021). Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) Additional considerations for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT).
- FARIDI A, GITOE A, FRANCE J (2015). A meta-analysis of the effects of nonphytate phosphorus on broiler performance and tibia ash concentration. *Poult. Sci.* **94**: 2753–2762.
- FENG J, LIU X, XU R, WANG YZ, LIU JX (2007). Effects of Fermented Soybean Meal on Digestive Enzyme Activities and Intestinal Morphology in Broilers. *BMC Med. Res. Methodol.*, **86**: 1149-1154.
- GJERDEVIK M, HEUCH I (2014). Improving the error rates of the Begg and Mazumdar test for publication bias in fixed effects meta-analysis. *BMC Med. Res. Methodol.*, **14**: 109.
- GLASS GV, MCGAW B, SMITH ML (1981). *Meta-analysis in Social Research*. s.:11-21.
- GUERRAND D (2018). Economics of food and feed enzymes: Status and perspectives. *Enzymes in Human and Animal Nutrition Principles and Perspectives*. NUNES CS, KUMAR V (editör). Bölüm 26, s.: 497-509.
- HARTUNG J, KNAPP G, SINHA BK (2008). *Statistical Meta-Analysis with Applications*. Bölüm 4, s.: 35-41.
- HEDGES LV (1981). Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *JSTOR*, **6** (2): 107-128.

- HEDGES LV, OLKIN I (1985). *Statistical Methods for Meta-Analysis*. s.: 56.
- HELMENSTINE AM (2020). What Is a Control Group?. Erişim Adresi: [thoughtco.com/what-is-a-control-group-606107]. Erişim Tarihi: 01/04/2022.
- HOPEWELL S, LOUDON K, CLARKE MJ, OXMAN AD, DICKERSIN K (2009). Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. s.: 4-6.
- IUPAC-IUB (1988). Numbering of atoms in myo-inositol. Recommendations 1988. Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry. *Biochem J.*, **258** (1): 1-2.
- KEBREAB E, HANSEN AV, STRATHE AB (2012). Animal production for efficient phosphate utilization: from optimized feed to high efficiency livestock. *COBIOT*, **23**: 872-877.
- KONTOPANTELIS E, REEVES D (2010). metaan: Random-effects meta-analysis. *Meta-analysis in Stata*. PALMER TM, STERNE JAC (editör). Bölüm 3, s.:89-101.
- KONTOPANTELIS E, REEVES D (2012). Performance of statistical methods for meta-analysis when true study effects are non-normally distributed: A comparison between DerSimonian–Laird and restricted maximum likelihood. *Stat. Methods. Med. Res.*, **21** (6): 657-659.
- KULINSKAYA E, DOLLINGER MB, BJØRKESTØL K (2011). Testing for Homogeneity in Meta-Analysis I. The One-Parameter Case: Standardized Mean Difference. *Biometrics*, **67**: 203-212.
- KUMAR A, SINGH B, RAIGOND P, SAHU C, MISHRA UN, SHARMA S, LAL KM (2021). Phytic acid: Blessing in disguise, a prime compound required for both plant and human nutrition. *Int. Food Res. J.*, **142**: 110193.
- KUMAR K, PATEL K, AGRAWAL DC, KHIRE JM (2015). Insights into the unfolding pathway and identification of thermally sensitive regions of phytase from *Aspergillus niger* by molecular dynamics simulations. *J Mol Model*, **21**: 163.
- KUMAR V, SINHA AK (2018). General aspects of phytases. *Enzymes in Human and Animal Nutrition*. NUNES CS, KUMAR V (editör). Bölüm 3, s.: 53-72.
- LANGAN D, HIGGINS JPT, JACKSON D, JACK B, VERONIKI AA, KONTOPANTELIS E, VIECHTBAUER W, SIMMONDS M (2019). A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Res. Syn. Meth.*, **10**: 83-98
- LEE YH, SONG GG (2017). Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography in patients with gout: A meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* **47** (1): 95-101.

- LEFEBVRE C, GLANVILLE J, BRISCOE S, FEATHERSTONE R, LITTLEWOOD A, MARSHALL C, METZENDORF MI, NOEL-STORR A, PAYNTER R, RADER T, THOMAS J, WIELAND LS (2022). Searching for and selecting studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3*. HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, Lİ T, PAGE MJ, WELCH VA (editör). Bölüm 4.
- LEYTEM AB, WIDYARATNE GP, THACKER PA (2008). Phosphorus Utilization and Characterization of Ileal Digesta and Excreta from Broiler Chickens Fed Diets Varying in Cereal Grain, Phosphorus Level, and Phytase Addition. *Poult. Sci.*, **87**: 2466-2476.
- LI T, HIGGINS JPT, DEEKS JJ (2022). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3*. HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, Lİ T, PAGE MJ, WELCH VA (editör). Bölüm 5.
- PAGE MJ, MCKENZIE JE, BOSSUYT PM, BOUTRON I, HOFFMAN TC, MULROW CD, SHAMSEER L, TEZLAFF JM, AKL EA, BRENNAN SE, CHOU R, GLANVILLE J, GRIMSHAW JM, HRÓBJARTSSON A, LALU MM, LI T, LODER EW, MAYO-WILSON E, MCDONALD S, MCGUINNESS LA, STEWART LA, THOMAS J, TRICCO AC, WELCH VA, WHITING P, MOHER D (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting. *BMJ.*, **372** (1): 1-5.
- PASCALAU S, CADAR M, RADUCUC, MARCHIS Z (2007). Evaluation of productive performances in Ross 308 and Cobb 500 hybrids.
- PEREIRA TV, PATSOPOULOS NA, SALANTI G, IOANNIDIS JPA (2010). Critical interpretation of Cochran's Q test depends on power and prior assumptions about heterogeneity. *Res. Syn. Meth.*, **1**: 149-161.
- PETERS JL, SUTTON AJ, JONES DR, ABRAMS KR, RUSHTON L (2006). Comparison of Two Methods to Detect Publication Bias in Meta-analysis. *JAMA*, **295** (6): 676-680.
- RICHARDSON M, GARNER P, DONEGAN S (2019). Interpretation of subgroup analyses in systematic reviews: A tutorial. *CEGH*, **7** (2): 192-198.
- ROY PM, PODDAR M, SINGH KK, GHOSH S (2012). Purification, characterization and properties of phytase from *Shigella* sp. CD2. *IJBB*, **49**: 266-271.
- ROY ROSENZWEIG CENTER FOR HISTORY AND NEW MEDIA (2022). Zotero version 6.0.6. George Mason University. Fairfax County, Virginia, USA.
- 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.

- SADEGHI R, TREGLIA G (2020). A practical guideline on diagnostic and prognostic meta-analyses. *Evidence-based Positron Emission Tomography*. TREGLIA G, GIOVENELLA L (editör). Bölüm 2, s.: 17-20.
- SEDGWICK P (2013). Meta-analyses: Heterogeneity and subgroup analysis. *BMJ*, **346**: f4040.
- SEDGWICK P (2015). Meta-analyses: what is heterogeneity?. *BMJ*, **350**: h1435.
- SHAO Y, SUN G, CAO S, LU L, ZHANG L, LIAO X, LUO X (2019). Bone phosphorus retention and bone development of broilers at different ages. *Poult. Sci.*, **98**: 2114-2121.
- SIMONS PCM, VERSTEEGH HAJ, JONGBLOED AW, KEMME PA, SLUMP P, BOS KD, WOLTERS GE, BEUDEKER RF, VERSCHOOR GJ (1990). Improvement of phosphorus availability by microbial phytase in broilers and pigs. *Br. J. Nutr.*, **64**: 525-540.
- SINGH PK (2008). Significance of phytic acid and supplemental phytase in chicken nutrition: a review. *Worlds Poult Sci J.*, **64** (4): 553-580.
- STATACORP (2021). Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LP., USA.
- STERNE JAC, HERNÁN MA, REEVES CB, SAVOVIĆ JELENA, BERKMAN ND, VISWANATHAN M, HENRY D, ALTMAN DG, ANSARI MT, BOUTRON I, CARPENTER JR, CHAN A, CHURCHILL R, DEEKS JJ, HRÓBJARTSSON A, KIRKHAM J, JÜNI P, LOKE YK, PIGOTT TD, RAMSAY CR, REGIDOR D, ROTHSTEIN HR, SANDHU L, SANTAGUIDA PL, SCHÜNEMANN HJ, SHEA B, SHRIER I, TUGWELL P, TURNER L, VALENTINE JC, WADDINGTON H, WATERS E, WELLS GA, WHITING PF, HIGGINGS JPT (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, **355**: i4919.
- TATSIONI A, IOANNIDIS JPA (2017). Meta-analysis. *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)*. QUAH SR (editör). s.: 117-124.
- THOMPSON SG (1994). Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ*, **309**: 1351-1355.
- THOMPSON SG, HIGGINS JPT (2002). How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted?. *Statist. Med.*, **21**: 1559-1573.
- THORLUND K, IMBERGER G, JOHNSTON BC, WALSH M, AWAD T, THABANE L, GLUUD C, DEVEREAUX PJ, WETTERSLEV J (2012). Evolution of Heterogeneity (I^2) Estimates and their 95% confidence intervals in large meta-analyses. *PLoS ONE*, **7** (7): e39471.

- THORNTON A, LEE P (2000). Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J. Clin. Epidemiol.*, **53**: 207-216.
- TOURNEAU-MONTMINY M. P., NARCY A, LESCOAT P, BERNIER JF, MAGNIN M, POMAR C, NYS Y, SAUVANT D, JONDREVILLE C (2010). Meta-analysis of phosphorus utilisation by broilers receiving corn-soyabean meal diets: influence of dietary calcium and microbial phytase. *Animal*, **4** (11): 1844-1853.
- VERONIKI AA, JACKSON D, VIECHTBAUER W, BENDER R, BOWDEN J, KNAPP G, KUSS O, HIGGINS JPT, LANGAN D, SALANTI G (2016). Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Res. Syn. Meth.*, **7**: (55-79).
- WALK CL, SANTOS TT, BEDFORD MR (2014). Influence of superdoses of a novel microbial phytase on growth performance, tibia ash, and gizzard phytate and inositol in young broilers. *Poult. Sci.*, **93**: 1172–117.
- WALKER E, HERNANDEZ AV, KATTAN M (2008). Meta-analysis: Its strengths and limitations. . *Clevel. Clin. J. Med.*, **107** (6): 431-439.
- WU YB, RAVINDRAN V, THOMAS DG, BIRTHLES MJ, HENDRIKS WH (2007). Influence of phytase and xylanase, individually or in combination, on performance, apparent metabolisable energy, digestive tract measurements and gut morphology in broilers fed wheat-based diets containing adequate level of phosphorus. *Br. Poult. Sci.*, **45** (1): 76-84.
- YAO MZ, ZHANG YH, LU WL, HU MQ, WANG W, LIANG AH (2011). Phytases: crystal structures, protein engineering and potential biotechnological applications. *J. Appl. Microbiol.*, **112**: 1-14.

EKLER

Ek-1. Meta-analizine dâhil edilen çalışmalara dair veriler.

Yazar & Yıl	Ülke	İrk	Fitaz Markası	Fitaz Oranı	Tekrar	Gün	Kalsiyum			Toplam Fosfor			Kullanılabilir Fosfor			Ca/NPP		
							+	-	F	+	-	F	+	-	F	+	-	F
Ajith ve ark., 2018	Hindistan	C500		500	5	1-28	1		1				0.45		0.37	2.22		2.70
Akter ve ark., 2016	Avustralya	R308	Quantum Blue	500	6	1-24	1	1	1	0.64	0.54	0.54	0.4	0.3	0.3	2.50	3.33	3.33
				500	6	1-35	1	1	1	0.48	0.53	0.53	0.4	0.3	0.3	2.50	3.33	3.33
				500	6	35-42	1	1	1	0.38	0.52	0.52	0.4	0.3	0.3	2.50	3.33	3.33
Akter ve ark., 2017	Avustralya	R308	Quantum Blue	500	6	1-24	0.8	0.8	0.8	0.48	0.39	0.39	0.4	0.3	0.3	2.00	2.67	2.67
Anjum ve ark., 2018	Pakistan		Quantum Blue	500	5	1-35	0.78	0.59	0.59	0.46	0.39	0.39	0.25	0.18	0.18	3.12	3.28	3.28
Assuena ve ark., 2009	Brezilya	R308	BASF	500	6	1-42		0.84	0.84		0.68	0.68		0.45	0.45		1.87	1.87
				1000	6	1-42		0.84	0.84		0.68	0.68		0.45	0.45		1.87	1.87
Babatunde ve ark., 2019	Hindistan	C500	Ronozyme	1000	8	6-22	0.9	0.9	0.9	0.65	0.45	0.45	0.4	0.2	0.2	2.25	4.50	4.50
				2000	8	6-22	0.9	0.9	0.9	0.65	0.45	0.45	0.4	0.2	0.2	2.25	4.50	4.50
Bahadoran ve ark., 2011	İran	R308	BASF	500	3	42	0.82	0.82	0.82	0.54	0.42	0.42	0.32	0.19	0.19	2.56	4.32	4.32
				1000	3	42	0.82	0.82	0.82	0.54	0.42	0.42	0.32	0.19	0.19	2.56	4.32	4.32
Baradaran ve ark., 2021	İran	R308	Quantum Blue	500	5	14-28	0.87	0.3	0.3	0.68	0.41	0.41	0.435	0.15	0.15	2.00	2.00	2.00
				1500	5	14-28	0.87	0.3	0.3	0.68	0.41	0.41	0.435	0.15	0.15	2.00	2.00	2.00
				3000	5	14-28	0.87	0.3	0.3	0.68	0.41	0.41	0.435	0.15	0.15	2.00	2.00	2.00
				500	5	28-42	0.79	0.27	0.27	0.63	0.38	0.38	0.395	0.136	0.136	2.00	1.99	1.99
				1500	5	28-42	0.79	0.27	0.27	0.63	0.38	0.38	0.395	0.136	0.136	2.00	1.99	1.99
				3000	5	28-42	0.79	0.27	0.27	0.63	0.38	0.38	0.395	0.136	0.136	2.00	1.99	1.99
				500	7	1-21	0.86	0.706	0.706	0.65	0.51	0.51	0.42	0.27	0.27	2.05	2.61	2.61
Broch ve ark., 2019	Brezilya	C500		1000	7	1-21	0.86	0.706	0.706	0.65	0.51	0.51	0.42	0.27	0.27	2.05	2.61	2.61
				1500	7	1-21	0.86	0.706	0.706	0.65	0.51	0.51	0.42	0.27	0.27	2.05	2.61	2.61
				500	7	1-42	0.8	0.64	0.64	0.61	0.47	0.47	0.38	0.23	0.23	2.11	2.78	2.78
Broch ve ark., 2021	Brezilya	C500 Qingdao KDN Biotech		1000	7	1-42	0.8	0.64	0.64	0.61	0.47	0.47	0.38	0.23	0.23	2.11	2.78	2.78
				1500	7	1-42	0.8	0.64	0.64	0.61	0.47	0.47	0.38	0.23	0.23	2.11	2.78	2.78
				1500	7	1-42	0.8	0.64	0.64	0.61	0.47	0.47	0.38	0.23	0.23	2.11	2.78	2.78
Dessimoni ve ark., 2019	Brezilya	C500	APSA Phytateed	500	4	1-42	0.81	0.7	0.7	0.62	0.48	0.48	0.39	0.25	0.25	2.08	2.80	2.80
Emami ve ark., 2013	ABD	R308	BASF	500	5	1-14	1.02	1.02	1.02	0.75	0.65	0.65	0.49	0.39	0.39	2.08	2.62	2.62
				500	5	1-28	0.95	0.95	0.95	0.72	0.62	0.62	0.46	0.36	0.36	2.07	2.64	2.64
Emmenes ve ark., 2018	Güney Afrika	C500	Hippos	1500	8	21-32	0.88	0.67	0.67	0.76	0.39	0.39	0.4	0.19	0.19	2.20	3.53	3.53
Gautier ve ark., 2017	ABD	R308	Quantum Blue	1500	8	2-23	1	0.77	0.77	0.82	0.59	0.59	0.5	0.29	0.29	2.00	2.66	2.66
Gehring ve ark 2014	ABD	R308	Quantum	500	8	1-35	0.8	0.66	0.66	0.54	0.4	0.4	0.38	0.25	0.25	2.11	2.64	2.64
				1500	8	1-35	0.8	0.66	0.66	0.54	0.4	0.4	0.38	0.25	0.25	2.11	2.64	2.64
Han ve ark., 2009	Çin	AA	Guangdong	500	4	1-21	1	1	1	0.69	0.52	0.52	0.45	0.29	0.29	2.22	3.45	3.45
Juanpere ve ark., 2004	İspanya	R308	Roche	500	8	7-21	1.1	0.81	0.81	0.67	0.5	0.5	0.45	0.27	0.27	2.44	3.00	3.00
Kiarie ve ark., 2015	Kanada	R308	Danisco	250	10	1-21	0.95	0.79	0.79	0.64	0.48	0.48	0.4	0.24	0.24	2.38	3.29	3.29
				500	10	1-21	0.95	0.79	0.79	0.64	0.48	0.48	0.4	0.24	0.24	2.38	3.29	3.29
				1000	10	1-21	0.95	0.79	0.79	0.64	0.48	0.48	0.4	0.24	0.24	2.38	3.29	3.29
				2000	10	1-21	0.95	0.79	0.79	0.64	0.48	0.48	0.4	0.24	0.24	2.38	3.29	3.29
Kozlowski ve ark., 2009	Polonya	R308		500	9	1-35	0.81	0.76	0.76	0.64	0.54	0.54	0.38	0.27	0.27	2.13	2.81	2.81
Kozlowski ve ark., 2010	Polonya	R308	Optiphos	250	9	1-35	0.92	0.77	0.77	0.64	0.49	0.49	0.37	0.22	0.22	2.49	3.50	3.50
				500	9	1-35	0.92	0.77	0.77	0.64	0.49	0.49	0.37	0.22	0.22	2.49	3.50	3.50
Lalpanmawia ve ark., 2014	Hindistan	C500		500	6	1-35	1	1	1	0.73	0.61	0.61	0.42	0.26	0.26	2.38	3.85	3.85
Lü ve ark., 2009	Çin	AA	Phyzyme XP	500	8	1-35	0.85	0.75	0.75	0.69	0.54	0.54	0.42	0.27	0.27	2.02	2.78	2.78
Manobhavan ve ark., 2015	Hindistan	C500	Finase EC	500	6	1-35	1		1.04	0.73		0.6	0.42		0.29	2.38	3.59	3.59
				2500	6	1-35	1		1.04	0.73		0.6	0.42		0.29	2.38	3.59	3.59
				5000	6	1-35	1		1.04	0.73		0.6	0.42		0.29	2.38	3.59	3.59
McCormick ve ark., 2017	ABD	R708	Quantum Blue	500	10	1-18		0.93	0.93		0.9	0.9		0.4	0.4		2.33	2.33
				1500	10	1-18		0.93	0.93		0.9	0.9		0.4	0.4		2.33	2.33
Momenh ve ark., 2018	İran	R308	Quantum Blue	500	8	1-28		0.6	0.6		0.79	0.79		0.5	0.5		1.20	1.20
				2500	8	1-28		0.6	0.6		0.79	0.79		0.5	0.5		1.20	1.20
Olukosi ve ark., 2008	ABD	R308	Danisco	500	8	1-21	1.41	1.67	1.67	0.59	0.48	0.48	0.35	0.27	0.27	4.03	6.19	6.19
Onyango ve ark., 2004	ABD	R308		500	6	8-22	1	0.51	0.51	0.77	0.39	0.39	0.5	0.12	0.12	2.00	4.25	4.25
				1000	6	8-22	1	0.51	0.51	0.77	0.39	0.39	0.5	0.12	0.12	2.00	4.25	4.25
Ptak ve ark., 2015	Polonya	R308	Quantum Blue	500	4	1-42	0.7	0.56	0.56	0.62	0.46	0.46	0.32	0.19	0.19	2.19	2.95	2.95
Rashti ve ark., 2015	İran	Ar	BASF	300	4	8-21		0.85	0.85		0.39	0.39		0.14	0.14		6.07	6.07
Saçaklı ve ark., 2015	Türkiye	R308	Tempe	500	8	1-14	1		0.87	0.86		0.66	0.5		0.3	2.00		2.90
				500	8	14-35	0.9		0.8	0.78		0.62	0.45		0.28	2.00		2.86
				500	8	35-42	0.85		0.75	0.74		0.6	0.42		0.26	2.02		2.88
Santos ve ark., 2014	Tayland	AA	Quantum Blue	500	8	1-21		0.87	0.87		0.41	0.41		0.18	0.18		4.83	4.83
Shang ve ark. 2015	Kanada	R308	Bio-Phytase	500	6	5-21	1	0.8	0.8	0.73	0.54	0.54	0.45	0.25	0.25	2.22	3.20	3.20
Sharma ve ark., 2016	Avustralya	R308	Danisco	500	6	1-35	0.87	0.73	0.73	0.71	0.56	0.56	0.43	0.23	0.23	2.02	3.17	3.17
				1000	6	1-35	0.87	0.73	0.73	0.71	0.56	0.56	0.43	0.23	0.23	2.02	3.17	3.17
				1500	6	1-35	0.87	0.73	0.73	0.71	0.56	0.56	0.43	0.23	0.23	2.02	3.17	3.17
Taheri ve Taherkhani, 2015	İran	R308	BASF	1000	4	22-42	0.9	0.9	0.9	0.83	0.55	0.55	0.43	0.15	0.15	2.09	6.00	6.00
				4000	4	22-42	0.9	0.9	0.9	0.83	0.55	0.55	0.43	0.15	0.15	2.09	6.00	6.00
				500	6	1-21	0.96	0.7	0.7	0.69	0.5	0.5	0.45	0.26	0.26	2.13	2.69	2.69
Tang ve ark., 2012	Çin	R308	Key Laboratory	1000	6	1-21	0.96	0.7	0.7	0.69	0.5	0.5	0.45	0.26	0.26	2.13	2.69	2.69
				1500	6	1-21	0.96	0.7	0.7	0.69	0.5	0.5	0.45	0.26	0.26	2.13	2.69	2.69
				500	8	7-28	0.8	0.67	0.67	0.7	0.54	0.54	0.41	0.25	0.25	1.95	2.68	2.68
Truonga ve ark., 2016	Avustralya	R308	Danisco	2000	8	7-28	0.8	0.67	0.67	0.7	0.54	0.54	0.41	0.25	0.25	1.95	2.68	2.68
Viveros ve ark., 2002	İspanya	C500	BASF	500	6	1-42	0.93	0.93	0.93	0.71	0.56	0.56	0.41	0.31	0.31	2.27	3.00	3.00
Walk ve ark., 2019	İskoçya	R308	Quantum Blue	2000	10	1-28	0.92	0.7	0.7	0.74	0.53	0.53	0.43	0.24	0.24	2.14	2.92	2.92
				4000	10	1-28	0.92	0.7	0.7	0.74	0.53	0.53	0.43	0.24	0.24	2.14	2.92	2.92
				500	12	1-28	0.82	0.77	0.77	0.66	0.49	0.49	0.41	0.24	0.24	2.00	3.21	3.21
Walters ve ark., 2019	ABD	C500	BASF	1000	12	1-28	0.82	0.77	0.77	0.66	0.49	0.49	0.41	0.24	0.24	2.00	3.21	3.21
				2000	12	1-28	0.82	0.77	0.77	0.66	0.49	0.49	0.41	0.24	0.24	2.00	3.21	3.21
				3000	12	1-28	0.82	0.77	0.77	0.66	0.49	0.49	0.41	0.24	0.24	2.00	3.21	3.21
				500	6	1-18	0.9	0.76	0.76	0.64	0.49	0.49	0.44	0.29	0.29	2.05	2.62	2.62
Wang ve ark., 2021	ABD	C500 Can. Bio-System Inc.		1000	6	1-18	0.9	0.76	0.76	0.64	0.49	0.49	0.44	0.29	0.29	2.05	2.62	2.62
				1500	6	1-18	0.9	0.76	0.76	0.64	0.49	0.49	0.44	0.29	0.29	2.05	2.62	

Ek-2. Meta-analizine dâhil edilen çalışmaların kaynakçaları.

AJITH S, SHET D, GHOSH J, AWACHAT WB, BHAT K, PAL D, ELANGO VAN AV (2018). Effect of immobilized fungal phytase on growth performance and bone traits of broilers fed with low dietary calcium and phosphorus. *Vet. World*, **11** (6): 758-764.

AKTER M, GRAHAM H, IJI P (2017). Influence of different levels of calcium, non-phytate phosphorus and phytase on apparent metabolizable energy, nutrient utilization, plasma mineral concentration and digestive enzyme activities of broiler chickens. *J. Appl. Anim. Res.*, **46** (1):1-9.

AKTER M, GRAHAM J, IJI P (2016). Response of broiler chickens to different levels of calcium, non-phytate phosphorus and phytase. *Br. Poult. Sci.*, **57** (6): 799-809.

ANJUM MI, JAVAID S, NADEEM MA (2018). Effect of supplementing microbial phytase on broiler chicks fed low di-calcium phosphate diets. *Pak. J. Zool.*, **50** (1): 347-351.

BABATUNDE OO, COWIESON AJ, WILSON JW, ADEOLA O (2019). Influence of age and duration of feeding low-phosphorus diet on phytase efficacy in broiler chickens during the starter phase. *Poult. Sci.*, **98**: 2588-2597.

BAHADORAN R, GHEISARI A, TOGHYANI M (2011). Effects of supplemental microbial phytase enzyme on performance and phytate phosphorus digestibility of a corn-wheat-soybean meal diet in broiler chicks. *Afr. J. Biotechnol.*, **10** (34): 6655-6662.

BARADARAN N, SHAHIR MH, TAHERI HR, BEDFORD MR (2021). Effect of sequential feeding of phosphorus-deficient diets and high-dose phytase on efficient phosphorus utilization in broiler chickens. *Livest. Sci.*, **243**: 104368.

BROCH J, SANTOS EC, DAMASCENO JL, NESELLO PO, SOUZA C, EYNG C, PESTI GM, NUNES RV (2020). Phytase and phytate interactions on broilers' diet at 21 days of age. *J. Appl. Poult. Res.*, **29**: 240-250.

BROCH J, SAVARIS VDL, WACHHOLZ L, CIRILO EH, TESSER GLS, PACHECO WJ, EYNG C, PESTI GM, NUNES RV (2021). Influence of phytate and phytase on performance, bone, and blood parameters of broilers at 42 days old. *S. Afr. J. Anim.*, **51**: 160-171.

CUFADAR Y, YILDIZ AO, OLGUN O (2009). The effects of microbial phytase to low-protein diets supplemented with individual amino acids on performance and carcass characteristics in broilers. *J. Vet. Adv.*, **8** (7): 1443-1448.

DERSJANT-LI Y, ABDOLLAHI MR, BELLO A, WALLER K, MARCHAL L, RAVINDRAN V (2020). Effects of a novel consensus bacterial 6-phytase variant on the apparent ileal digestibility of amino acids, total tract phosphorus retention, and tibia ash in young broilers. *Sci. J. Anim. Sci.*, **100**: 1-9.

DESSIMONI GV, SAKOMURA NK, DONATO DCZ, GOLDFLUS F, FERREIRA NT, DALÓLIO FS (2018). Effect of supplementation with *Escherichia coli* phytase for broilers on performance, nutrient digestibility, minerals in the tibia and diet cost. *Semin. Cienc. Agra.*, **40** (2): 767-780.

DUARTE KF, FILARDI RS, SGVIOLI S (2009). Effect of dietary phytase supplementation on the performance, bone densitometry, and phosphorus and nitrogen excretion of broilers. *Rev. Bras. Cienc. Avic.*, **11** (1): 25-30.

EMAMI NK, NAEINI SZ, RUIZ-FERIA CA (2013). Growth performance, digestibility, immune response and intestinal morphology of male broilers fed phosphorus deficient diets supplemented with microbial phytase and organic acids. *Livestock Science*, **157**: 506-513.

EMMENES L, PIETERSE E, HOFFMAN LC (2018). Performance, water intake, carcass characteristics and intestinal histomorphology of broilers supplemented with phytase. *S. Afr. J. Anim. Sci.*, **48** (4): 734-742.

GAUTIER AE, WALK CL, DILGER RN (2018). Effects of a high level of phytase on broiler performance, bone ash, phosphorus utilization, and phytate dephosphorylation to inositol. *Poult. Sci.*, **97**: 211-218.

GEHRING CK, BEDFORD MR, DOZIER III WA (2014). Effects of step-up and step-down phytase regimens on performance and processing yields of male broilers from 1 to 35 d of age. *J. Appl. Poult. Res.*, **23**: 252-259.

HAN JC, YANG XD, ZHANG LM, LI WL, ZHANG T, YAO JH (2009). Effects of 1 α -hydroxycholecalciferol and phytase on growth performance, tibia parameter and meat quality of 1- to 21-d-old broilers. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.*, **22** (6): 857-864.

JUANPERE J, PÉREZ-VENDRELL AM, BRUFAU J (2004). Effect of microbial phytase on broilers fed barley-based diets in the presence or not of endogenous phytase. *Anim. Feed Sci. Technol.*, **115**: 265-279.

KIARIE E, WOYENGO T, NYACHOTI CM (2015). Efficacy of new 6-phytase from *Buttiauxella* spp. on growth performance and nutrient retention in broiler chickens fed corn soybean meal-based diets. *Asian Australas. J. Anim. Sci.*, **28**: 1479-1487.

KOZŁOWSKI K, JANKOWSKI J, JEROCH H (2009). Efficacy of different phytase preparations in broiler rations. . *Pol. J. Vet. Sci.*, **12** (3): 389-393.

KOZŁOWSKI K, JANKOWSKI J, JEROCH H (2010). Efficacy of different levels of *Escherichia Coli* phytase in broiler diets with a reduced P content. *Pol. J. Vet. Sci.*, **13** (3): 431-436.

LALPANMAWIA H, ELANGO VAN AV, SRIDHAR M, SHET D, AJITH S, PAL DT (2014). Efficacy of phytase on growth performance, nutrient utilization and bone mineralization in broiler chicken. *Anim. Feed Sci. Technol.*, **192**: 81-89.

LÜ M, DEFA LI, GONG L, RU Y, RAVINDRAN V (2009). The effect of supplemental microbial phytase and xylanase on performance of broilers fed diets based on corn and wheat. *J. Poult. Sci.*, **46**: 217-223.

MANOBHAVAN M, ELANGO VAN AV, SRIDHAR M, SHET D, AJITH S, PAL DT, GOWDA NKS (2016). Effect of super dosing of phytase on growth performance, ileal digestibility and bone characteristics in broilers fed corn–soya-based diets. *NIANP*, **100**: 93-100.

MCCORMICK K, WALK CL, WYATT CL, ADEOLA O (2016). Phosphorus utilization response of pigs and broiler chickens to diets supplemented with antimicrobials and phytase. *Animal Nutrition*, **3**: 77-84.

MOMENEH T, KARIMI A, SADEGHI G, VAZIRY A, BEDFORD MR (2018). Evaluation of dietary calcium level and source and phytase on growth performance, serum metabolites, and ileum mineral contents in broiler chicks fed adequate phosphorus diets from one to 28 days of age. *Poult. Sci.*, **97**: 1283-1289.

OLUKOSI OA, ADEOLA O (2008). Whole body nutrient accretion, growth performance and total tract nutrient retention responses of broilers to supplementation of xylanase and phytase individually or in combination in wheat-soybean meal based diets. *J. Poult. Sci.*, **45**: 192-198.

ONYANGO EM, BEDFORD MR, ADEOLA O (2005). Efficacy of an evolved escherichia coli phytase in diets of broiler chicks. *Poult. Sci.*, **84**: 248-255.

PTAK A, BEDFORD MR, ŚWIAŹKIEWICZ S, ŹYŁA K, JÓZEFIAK D (2015). Phytase modulates ileal microbiota and enhances growth performance of the broiler chickens. *PLoS ONE*, **10** (3): e0119770.

RASHTI GM, SHARIATMADARI F, KARIMITORSHIZI MA, MOHITI-ASLI M (2015). Effects of dietary propionic acid, sodium citrate, and phytase on growth performance, mineral digestibility, and tibia properties in broilers. *J. Appl. Anim. Res.*, **44** (1): 370-375.

SAÇAKLI P, ÇALIK A, BAYRAKTAROĞLU AG, ERGÜN A, ŞAHAN Ö, ÖZAYDIN S (2015). Effect of clinoptilolite and/or phytase on broiler growth performance, carcass characteristics, intestinal histomorphology and tibia calcium and phosphorus levels. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.*, **21** (5): 729-737.

SANTOS TT, WALK CL, SRINONGKOTE S (2014). Influence of phytate level on broiler performance and the efficacy of 2 microbial phytases from 0 to 21 days of age. *J. Appl. Poult. Res.*, **23**: 1-7.

SHANG Y, ROGIEWICZ A, PATTERSON R, SLOMINSKI BA, KIM WK (2015). The effect of phytase and fructooligosaccharide supplementation on growth performance, bone quality, and phosphorus utilization in broiler chickens. *Poult. Sci.*, **94**: 955-964.

SHARMA NK, M CHOCT, WU SB, SMILLIE R, MORGAN N, OMAR AS, SHARMA N, SWICK RA (2016). Performance, litter quality and gaseous odour emissions of broilers fed phytase supplemented diets. *Animal Nutrition*, **2**: 288-295.

TAHERI HR, TAHERKHANI S (2015). Effect of phytase superdoses and citric acid on growth performance, plasma phosphorus and tibia ash in broilers fed canola meal-based diets severely limited in available phosphorus. *Poultry Science Journal*, **3** (1): 27-36.

TANG HO,GAO XH, JI F, TONG S, LI XJ (2012). Effects of a thermostable phytase on the growth performance and bone mineralization of broilers. *J. Appl. Poult. Res.*, **21**: 476–483.

TRUONGA HH, YUC S, MOSS FA , PARTRIDGE GG, LIUA SY, SELLE PH (2017). Phytase inclusions of 500 and 2000 FTU/kg in maize-based broiler diets impact on growth performance, nutrient utilisation, digestive dynamics of starch, protein (N), sodium and IP6 phytate degradation in the gizzard and four small intestinal segments. *Anim. Feed Sci. Technol.*, **223**: 13-22.

VIVEROS A, BRENES A, ARIJA I, CENTENO C (2002). Effects of microbial phytase supplementation on mineral utilization and serum enzyme activities in broiler chicks fed different levels of phosphorus. *Poult. Sci.*, **81**: 1172-1183.

WALK CL, OLUKOSI OA (2019). Influence of graded concentrations of phytase in high-phytate diets on growth performance, apparent ileal amino acid digestibility, and phytate concentration in broilers from hatch to 28 D post-hatch. *Poult. Sci.*, **98**: 3884–3893.

WALTERS HG, COELHO M, COUFAL CD, LEE TJ (2019). Effects of increasing phytase inclusion levels on broiler performance, nutrient digestibility, and bone mineralization in low-phosphorus diets. *J. Appl. Poult. Res.*, **28**: 1210–1225.

WANG J, KIM WK (2021). Evaluation of a novel corn-expressed phytase on growth performance and bone mineralization in broilers fed different levels of dietary nonphytate phosphorus. *J. Appl. Poult. Res.*, **30**: 100120.

WANG J, PATTERSON R, KIM WK (2021). Effects of phytase and multicarbohydase on growth performance, bone mineralization, and nutrient digestibility in broilers fed a nutritionally reduced diet. *J. Appl. Poult. Res.*, **30**: 100146.

WOYENGO TA, GUENTER W, SANDS JS, NYACHOTI CM, MIRZA MA (2008). Nutrient utilisation and performance responses of broilers fed a wheat-based diet supplemented with phytase and xylanase alone or in combination. *Anim. Feed Sci. Technol.*, **146**: 113-123.