

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ  
ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗΝ  
ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ**

**ΜΟΝΤΕΛΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ  
ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Ελένη Χ. Αυγερινού

Διπλωματική Εργασία  
που υποβλήθηκε στο Τμήμα Στατιστικής και  
Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου  
Πειραιώς ως μέρος των απαιτήσεων για την  
απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος  
Ειδίκευσης στην Εφαρμοσμένη Στατιστική.

Πειραιάς  
Σεπτέμβριος 2018

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εγκρίθηκε ομόφωνα από την Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή που ορίστηκε από τη ΓΣΕΣ του Τμήματος Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς στην υπ' αριθμ. .... συνεδρίασή του σύμφωνα με τον Εσωτερικό Κανονισμό Λειτουργίας του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στην Εφαρμοσμένη Στατιστική.

Τα μέλη της Επιτροπής ήταν:

- Επίκουρος Καθηγητής Τζαβελάς Γεώργιος (Επιβλέπων)
- Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βερροπούλου Γεωργία
- Αναπληρωτής Καθηγητής Πολίτης Κωνσταντίνος

Η έγκριση της Διπλωματικής Εργασίας από το Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

**UNIVERSITY OF PIRAEUS**



**DEPARTMENT OF STATISTICS  
AND INSURANCE SCIENCE**

**POSTGRADUATE PROGRAM IN  
APPLIED STATISTICS**

**META-ANALYSIS MODELS AND THEIR  
APPLICATIONS TO EPIDEMIOLOGY DATA**

By

Eleni Ch. Avgerinou

MSc Dissertation

submitted to the Department of Statistics and  
Insurance Science of the University of Piraeus in  
partial fulfilment of the requirements for the degree  
of Master of Science in Applied Statistics.

Piraeus, Greece

September 2018



Στην οικογένειά μου



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου και τον αδερφό μου που με στηρίζουν όλα αυτά τα χρόνια σε κάθε μου βήμα. Από αυτές τις ευχαριστίες δεν θα μπορούσε να λείπει ο Δημήτρης, που με στήριξε καθ' όλη την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών καθώς και η οικογένειά του. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή της διπλωματικής εργασίας Επικ. Καθηγητή κ. Γεώργιο Τζαβελά για το χρόνο που διέθεσε, καθώς και για την ηθική και επιστημονική υποστήριξη κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διατριβής.





## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατά την παρούσα εργασία περιγράφεται ο ρόλος και η αξία της Μετά-Ανάλυσης στην ιατρική κοινότητα και δόθηκαν αναλυτικά παραδείγματα από όλα τα βήματα της Συστηματικής Ανασκόπησης από την δημοσιευμένη εργασία των Giochari, Kaliora, Marantidou και Panagiotakos (2017). Δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στους κανόνες εκτέλεσης μιας Συστηματικής Ανασκόπησης και παρουσιάστηκε βήμα προς βήμα η διαδικασία αναζήτησης Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών στην βάση δεδομένων Pubmed. Επίσης, περιγράφηκαν τα είδη Μεροληψίας των Κλινικών Δοκιμών, με ποιο τρόπο αξιολογούνται και πώς τελικά επηρεάζουν την Μετά-Ανάλυση. Στην συνέχεια, περιγράφηκαν οι υποθέσεις του μοντέλου Σταθερών Επιδράσεων με μαθηματικούς όρους και έγινε εφαρμογή με την γλώσσα προγραμματισμού R. Επιπλέον, συζητήθηκε το πρόβλημα της ανίχνευσης και της αντιμετώπισης της Ετερογένειας σε μία Μετά-Ανάλυση δίνοντας κατάλληλα παραδείγματα από το μοντέλο Τυχαίων Επιδράσεων και την Ανάλυση σε Υποομάδες. Τέλος, συζητήθηκε η ύπαρξη του Σφάλματος Δημοσίευσης στην επιστημονική κοινότητα και δόθηκαν τρόποι αξιολόγησης και αντιμετώπισης αυτού.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Μετά-Ανάλυση, Συστηματική Ανασκόπηση, Μοντέλο Σταθερών Επιδράσεων, Μοντέλο Τυχαίων Επιδράσεων, Ετερογένεια, Ανάλυση Υποομάδων, Σφάλμα Δημοσίευσης, Επιδημιολογία.



## **ABSTRACT**

In this paper we have described the role and the value of Meta-Analysis in the medical society and we have given detailed examples of all the steps of the Systematic Review from the published work of Gioxari, Kaliora, Marantidou and Panagiotakos (2017). Special emphasis was placed on the rules of the performance of the Systematic Review, and we have shown a step by step search process of Randomized Clinical Trials on the Pubmed database. In our paper we have described the Types of Clinical Trial Bias, how they are evaluated and how they ultimately affect Meta-Analysis. Subsequently, we have described the assumptions of the Fixed Effects model in mathematical terms and we applied it using the programming language R. We have also discussed the problem of detecting and addressing Heterogeneity in Meta-Analysis, giving appropriate examples from the Random Effect Model and Analysis in Subgroups. Finally, we discussed the existence of the Publication Bias in the scientific community and the ways of its assessment and handling.

**KEY WORDS:** Meta-Analysis, Systematic Review, Fixed-Effect Model, Random-Effect Model, Heterogeneity, Subgroup Analysis, Publication Bias, Epidemiology.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ .....	xiii
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ .....	xiv
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	xiv

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	1
1.1 Μετά-Ανάλυση Και Άλλα Είδη Μελετών.....	1
1.2 Ιστορική Αναδρομή .....	2
1.3 Συστηματική Ανασκόπηση και Μετά-Ανάλυση .....	4
1.4 Πλεονεκτήματα και Κριτική.....	7
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	9
2.1 Επιστημονικό Ερώτημα .....	9
2.2 Πρωτόκολλο .....	12
2.3 Βάσεις Δεδομένων .....	20
2.4 Στρατηγική Αναζήτησης στην Pubmed.....	21
2.5 Αξιολόγηση της Ποιότητας των Μελετών .....	26
ΜΟΝΤΕΛΟ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ .....	31
3.1 Συνοπτικά Μέτρα .....	31
3.2 Παρουσίαση Δεδομένων.....	32
3.3 Μοντέλο Σταθερών Επιδράσεων .....	33
ΜΟΝΤΕΛΟ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΥΧΑΙΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ .....	38
4.1 Ανίχνευση Ετερογένειας.....	38
4.2 Ερμηνεία Ετερογένειας .....	41
4.3 Μοντέλο Τυχαίων Επιδράσεων.....	43
4.4 Επιλογή μεταξύ Μοντέλου Σταθερών και Τυχαίων Επιδράσεων .....	46
ΑΝΑΛΥΣΗ ΥΠΟΟΜΑΔΩΝ .....	47

5.1 Μοντέλο Παλινδρόμησης.....	47
ΣΦΑΛΜΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ .....	51
6.1 Τρόποι Ανίχνευσης .....	51
6.2 Τρόποι Αξιολόγησης.....	52
ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	54
Παράρτημα Α: Επεξηγηματικό Υλικό για την Ενότητα 2.2.....	56
Παράρτημα Β: Αποδείξεις .....	61
Βιβλιογραφία .....	65

## **ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ**

1.1.1 Ιεραρχία Επιστημονικής Απόδειξης.....	1
1.2.1 Δημοσιευμένες Μετά-Αναλύσεις στην Pubmed.....	3
1.3.1 Είδη MA σε μορφή υποσυνόλων.....	6
2.4.1 Παράδειγμα Δέντρου MESH.....	22
2.4.2 Λειτουργία Τελεστών.....	23
2.4.3 Πρώτο βήμα αναζήτησης στην Pubmed.....	25
2.4.4 Δεύτερο βήμα αναζήτησης στην Pubmed.....	25
3.3.1 Υποθέσεις μοντέλου σταθερών επιδράσεων.....	34
3.3.2 Forest plot μοντέλου σταθερών επιδράσεων.....	37
4.3.1 Υποθέσεις μοντέλου τυχαίων επιδράσεων.....	43
4.3.2 Forest plot μοντέλου σταθερών επιδράσεων.....	45
5.1.1 Forest plot της ανάλυσης σε υποομάδες.....	50
6.1.1 Funnel plot.....	52

## **ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ**

2.1.1. Κατηγοριοποίηση MA βάσει ερωτήσεων.....	10
3.2.1. Δεδομένα.....	33



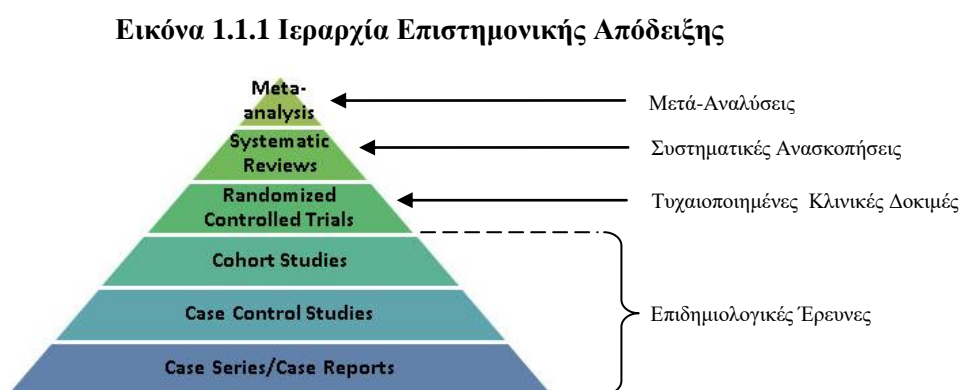
# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Μετά-Ανάλυση** (Meta-Analysis-MA) είναι η στατιστική ανάλυση, που συνδυάζει τα αποτελέσματα πολλών ανεξάρτητων μελετών, οι οποίες θεωρούνται από τον αναλυτή «συγκρίσιμες» (Huque, 1988). Η MA εφαρμόζεται ευρέως στην Επιδημιολογία και την τεκμηριωμένη Ιατρική καθώς και σε άλλους επιστημονικούς τομείς όπως την Κοινωνιολογία, την Κοινωνική Ψυχολογία, την Οικονομία, την Πολιτική Επιστήμη, το Μάρκετινγκ, την Οικολογία, την Γενετική και άλλες. Η παρούσα εργασία πραγματεύεται MA στην Επιδημιολογία. **Επιδημιολογία** είναι η επιστημονική μελέτη των παραγόντων που επηρεάζουν την συχνότητα εμφάνισης των ασθενειών σε έναν πληθυσμό, μέσω της εφαρμογής της Στατιστικής στην Ιατρική.

### 1.1 Μετά-Ανάλυση Και Άλλα Είδη Μελετών

Όπως απεικονίζεται παρακάτω, η MA βρίσκεται στην κορυφή της ιεραρχίας της επιστημονικής απόδειξης. Παρακάτω δίνονται συνοπτικοί ορισμοί για τα υπόλοιπα επίπεδα της πυραμίδας.



Πηγή:<http://socialnorms.org/new-meta-analysis-of-social-norms-interventions/>

**Συστηματική ανασκόπηση** (Systematic Review-SR): Μία ανασκόπηση στην οποία έχουν χρησιμοποιηθεί συγκεκριμένες και κατάλληλες μέθοδοι για τον



εντοπισμό, την αξιολόγηση και την περίληψη των μελετών που αφορούν μια συγκεκριμένη ερώτηση. Μπορεί, χωρίς να είναι αναγκαίο, να περιλαμβάνει MA.

**Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (Randomized Clinical Trial-RCT):** Μία δοκιμή στην οποία οι συμμετέχοντες κατανέμονται τυχαία σε δύο ή περισσότερες ομάδες: τουλάχιστον μία (η πειραματική ομάδα) που λαμβάνει την παρέμβαση που εξετάζεται και μία άλλη (συγκριτική ή ομάδα ελέγχου) που λαμβάνει εναλλακτική θεραπεία ή εικονικό φάρμακο (Placebo).

**Μελέτη κοόρτης (Cohort Study):** Ένας μη πειραματικός σχεδιασμός που παρακολουθεί την πορεία μιας κοόρτης (ομάδα ανθρώπων με κάποιο κοινό χαρακτηριστικό ή έκθεση σε κοινό παράγοντα). Μια μελέτη κοόρτη είναι χρήσιμη για να εξακριβωθεί κατά πόσο η έκθεση σε έναν ύποπτο παράγοντα κινδύνου (π.χ. κάπνισμα), είναι πιθανό να προκαλέσει συγκεκριμένα συμβάντα (π.χ. καρκίνο του πνεύμονα).

**Μελέτη ελέγχου περιπτώσεων (Case control study):** Σε αντίθεση με τις cohort studies όπου τα άτομα ταξινομούνται με βάση την έκθεση ή την μη-έκθεση σε κάποιο παράγοντα, στις case control studies η ταξινόμηση στις ομάδες γίνεται με βάση την έκβαση, δηλαδή το αν έχουν ασθενήσει ή όχι. Μελέτες τέτοιου σχεδιασμού εξετάζουν πώς η έκθεση σε ύποπτους ή επιβλαβείς παράγοντες διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.

**Σειρές περιπτώσεων (Case Series):** Περιγραφική μελέτη μιας σειράς ατόμων με μία ασθένεια ή έκθεση σε κάποιον παράγοντα (δεν υπάρχει συγκριτική ομάδα).

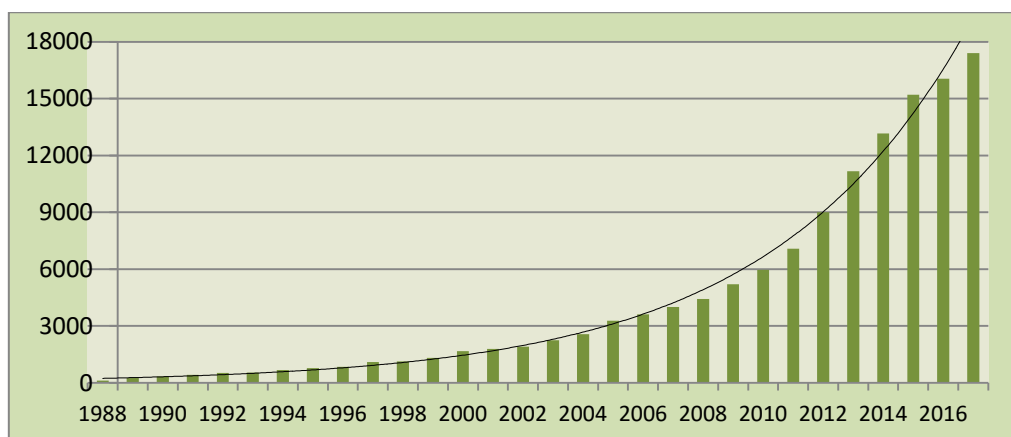
Στο πλαίσιο της Επιδημιολογίας και της Ιατρικής, οι ανεξάρτητες μελέτες μιας MA μπορεί να είναι RCTs ή επιδημιολογικές έρευνες. Όπως προαναφέρθηκε, μια MA αποτελεί συστατικό κομμάτι μιας SR, χωρίς όμως αυτό να είναι απαραίτητο. Ουσιαστικά, για να γίνει μια MA πρέπει να προηγηθεί μια SR.

## 1.2 Ιστορική Αναδρομή

Οι πρώτες MA δημοσιεύονται στις αρχές της δεκαετίας του 80' αποκτώντας στο πέρασμα των χρόνων όλο και περισσότερη δημοτικότητα και εφαρμογή. Την τελευταία εικοσαετία ο αριθμός των δημοσιευμένων MA αυξάνεται εκθετικά. Ενδεικτικά, μέχρι το 2017 έχουν δημοσιευθεί πάνω από 134,000 MA στην Pubmed, μια από τις πιο δημοφιλείς βάσεις βιβλιογραφίας στις βιοεπιστήμες. Παρακάτω

παρουσιάζεται ο αριθμός δημοσιευμένων ΜΑ από το 1988 μέχρι και το 2017 ανά έτος.

**Εικόνα 2.2.1 Δημοσιευμένες Μετά-Αναλύσεις στην Pubmed**



Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Οι ιστορικές ρίζες της ΜΑ εντοπίζονται στον 17ο αιώνα, όταν ο Γάλλος ο μαθηματικός Blaise Pascal ανέπτυξε μαθηματικούς τρόπους σύγκρισης και συνδυασμού παρατηρήσεων που προερχόταν από μελέτες διαφορετικών αστρονόμων. Παρ' όλα αυτά, μόνο κατά τον 20<sup>ο</sup> αιώνα οι στατιστικολόγοι άρχισαν να ασχολούνται με τον συνδυασμό αποτελεσμάτων από κλινικές δοκιμές με παρόμοια χαρακτηριστικά, με πρωτοπόρο τον Βρετανό στατιστικό Karl Pearson, ο οποίος είχε μελετήσει το βιβλίο του George Biddell Airy. Σε αυτό το βιβλίο αναφερόταν η διαφορά μεταξύ των παρατηρήσεων μιας μελέτης και των συνοπτικών αποτελεσμάτων από διαφορετικές μελέτες.

Μόλις το 1935 ο Ronald Fisher, επηρεασμένος και αυτός από το βιβλίο του Airy, δίνει ένα παράδειγμα ανάλυσης από πολλαπλές μελέτες στη γεωργία, ενώ λίγο αργότερα ο William Cochran, συνεργάτης του Fisher, εφαρμόζει τη μέθοδο για πρώτη φορά σε ιατρική έρευνα. Πέντε χρόνια αργότερα, το 1940, δημοσιεύεται η πρώτη ΜΑ στην οποία έχει χρησιμοποιηθεί ποσοτική σύνθεση για την ανάλυση των αποτελεσμάτων 145 μελετών, διάρκειας 60 ετών (1882-1939), από τους ψυχολόγους του πανεπιστημίου του Duke.

Στα χρόνια που ακολουθούν, Αμερικανοί κοινωνικοί επιστήμονες και στατιστικολόγοι αρχίζουν να αναπτύσσουν και να εφαρμόζουν μεθόδους ποσοτικής σύνθεσης των αποτελεσμάτων *χωριστών* αλλά *παρόμοιων* μελετών. Ένας από αυτούς, ο Gene Glass, (1976) χρησιμοποιεί τον όρο «Μετά-Ανάλυση» για να

αναφερθεί στη «Συστηματική» ανάλυση μιας μεγάλης συλλογής αποτελεσμάτων ανάλυσης από μεμονωμένες μελέτες με σκοπό την ενσωμάτωση τους σε μία ενιαία.

### **1.3 Συστηματική Ανασκόπηση και Μετά-Ανάλυση**

Στα τέλη της δεκαετίας του 80' την επιστημονική κοινότητα αρχίζει να απασχολεί η αξιολόγηση των μελετών που λαμβάνονται υπόψη σε μία ΜΑ καθώς και η συνολική διαδικασία εξαγωγής μιας έρευνας, με τους όρους «Συστηματική Ανασκόπηση» και «Μετά-Ανάλυση» να συγχέονται για αρκετά χρόνια.

Πλέον στις μέρες μας έχει γίνει διαχωρισμός μεταξύ των δύο αυτών εννοιών. Με τον όρο «Συστηματική Ανασκόπηση» αναφερόμαστε σε μία εξαιρετικά αυστηρή αναθεώρηση της ήδη υπάρχουσας βιβλιογραφίας με σκοπό να απαντήσει τεκμηριωμένα μια σαφώς διατυπωμένη ερώτηση. Με την «Συστηματική Ανασκόπηση» γίνεται πλήρης και συστηματικός εντοπισμός, εξέταση, επιλογή, αξιολόγηση και σύνθεση των στοιχείων που προέρχονται από ανεξάρτητες μελέτες χρησιμοποιώντας μεθοδολογία που είναι ρητή και αναπαραγωγίσιμη.

Υπάρχουν δύο βασικά είδη «Συστηματικών Ανασκοπήσεων» που διαχωρίζονται βάσει του τρόπου διαχείρισης των στοιχείων που εξάγονται από τις επιμέρους μελέτες.

1. Οι ποιοτικές ανασκοπήσεις, κατά τις οποίες τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών συνοψίζονται αλλά δεν συντίθενται στατιστικά.
2. Οι ποσοτικές ανασκοπήσεις, κατά τις οποίες χρησιμοποιούνται στατιστικές μέθοδοι για την σύνθεση των αποτελεσμάτων δύο ή περισσότερων μελετών. Μία από αυτές τις στατιστικές μεθόδους είναι και η ΜΑ.

Ο όρος «Συστηματική» χρησιμοποιείται για να ξεχωρίσει τις συγκεκριμένες ανασκοπήσεις από το ευρύτερο σύνολο των ανασκοπήσεων διότι για να είναι μία ανασκόπηση «Συστηματική» πρέπει να ακολουθείται συγκεκριμένη μεθοδολογία κατά την οποία να πληρούνται βασικές προϋποθέσεις. Τα βήματα της μεθοδολογίας περιγράφονται αμέσως παρακάτω.

1. Να τεθεί ένα επιστημονικό ερώτημα το οποίο πρέπει να είναι συγκεκριμένο και αυστηρά διατυπωμένο από κάποιον ειδικό.

2. Να δημιουργηθεί μία πλήρως καταρτισμένη ομάδα με τις απαραίτητες ειδικότητες:

- ένας ειδικός περί του επιστημονικού ερωτήματος,
- τουλάχιστον τρεις ερευνητές, από τους οποίους οι 2 είναι ανεξάρτητοι, δηλαδή εργάζονται χωριστά στις ίδιες διαδικασίες με σκοπό να συγκρίνουν τα αποτελέσματά τους, και ένας αντικειμενικός, ο οποίος θα επιλύει και τις όποιες ασυμφωνίες των δύο προαναφερθέντων,
- ένας Βιοστατιστικός και
- ένας μεθοδολόγος, δηλαδή ένας ερευνητής εξοικειωμένος με όλες τις διαδικασίες μιας ανασκόπησης, ικανός να βοηθήσει ή/και αντικαταστήσει έναν από τους παραπάνω.

Η παραπάνω διάταξη είναι ενδεικτική και μπορεί να διαφέρει τόσο στον αριθμό επιστημόνων που απαρτίζουν την ομάδα όσο και στις ειδικότητές τους ανάλογα με τις ανάγκες της εκάστοτε SR.

3. Να κατοχυρωθεί το πρωτόκολλο, δηλαδή το σύνολο των κανόνων που πρέπει να τηρηθούν καθ' όλη την διαδικασία της ανασκόπησης με στόχο να διασφαλιστεί η διαφάνεια της έρευνας. Στην σύνταξη του πρωτοκόλλου πρέπει να συμμετέχει ολόκληρη η ομάδα.

4. Η στρατηγική για την αναζήτηση της βιβλιογραφίας πρέπει να είναι πλήρης και αναπαραγωγίσιμη, ενώ ταυτόχρονα πρέπει να διεξάγεται με συστηματικό τρόπο βάσει πρωτοκόλλου.

5. Η επιλογή των ανεξάρτητων μελετών να είναι σαφής, ρητή και βασισμένη στο πρωτόκολλο.

6. Να γίνεται αξιολόγηση της ποιότητας των επιλεγέντων μελετών βάσει κάποιου εργαλείου-λίστας.

7. Να γίνει εξαγωγή και καταγραφή των δεδομένων που εξήχθησαν από τις ανεξάρτητες μελέτες.

Τα βήματα 4 έως 7 εκτελούνται κατά κύριο λόγο από τους ερευνητές και τον μεθοδολόγο.

8. Να διεξαχθεί ανάλυση και παρουσίαση αποτελεσμάτων από τον Βιοστατιστικό, αν στην SR περιλαμβάνεται MA.

9. Να ερμηνευτούν τα αποτελέσματα που γίνεται κυρίως από τον ειδικό με την συνδρομή της υπόλοιπης ομάδας.
10. Να γίνει συγγραφή της αναφοράς.
11. Να γίνει ενημέρωση των αποτελεσμάτων (Update).

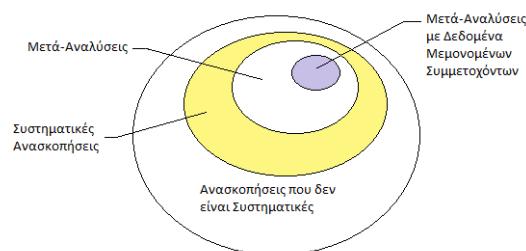
Ουσιαστικά, μια SR προηγείται μιας MA και για αυτόν τον λόγο δίνεται ιδιαίτερη έμφαση σε αυτή. Από μια άλλη οπτική, θα μπορούσαμε να ισχυριστούμε πως οι MA αποτελούν ένα υποσύνολο των SR.

Ταυτόχρονα, οι MA βάσει των δεδομένων-πληροφοριών που εξάγονται από κάθε επιμέρους μελέτη χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

1. Οι Aggregate Data (AD-Συγκεντρωτικά Δεδομένα) MA (AD-MA), οι οποίες χρησιμοποιούν συγκεντρωτικά δεδομένα από τις επιμέρους μελέτες στην ανάλυση π.χ. σχετικό κίνδυνο. Οι AD-MA είναι οι πιο διαδεδομένες και αποτελούν το μεγαλύτερο σύνολο των MA.
2. Οι Individual Participant Data (IPD-Δεδομένα Μεμονωμένων Συμμετεχόντων) MA (IPD-MA), οι οποίες χρησιμοποιούν τα πρωτογενή δεδομένα των μελετών. Τα αρχικά ερευνητικά δεδομένα αναζητούνται απευθείας από τους ερευνητές που είναι υπεύθυνοι για κάθε μελέτη. Αυτά τα δεδομένα μπορούν στη συνέχεια να αναλυθούν εκ νέου και να συνδυαστούν. Το κύριο πλεονέκτημα των IPD-MA είναι πως παράγουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα αφού δεν περιορίζουν τους ερευνητές από άποψη διαθεσιμότητας και ποιότητας των δεδομένων. Ωστόσο, απαιτεί μια πλήρως εξειδικευμένη ομάδα επιστημόνων καθώς και περισσότερο χρόνο και κόστος. Οι IPD-MA αναπτύχθηκαν κυρίως τον 21<sup>ο</sup> αιώνα και αποτελούν ένα υποσύνολο των MA.

Συνοψίζοντας, στο παρακάτω σχήμα αναδεικνύονται σε μορφή συνόλων όλες οι έννοιες που περιγράφηκαν πιο πάνω.

**Εικόνα 1.3.1 Είδη MA σε μορφή υποσυνόλων**



## 1.4 Πλεονεκτήματα και Κριτική

Η ΜΑ έχει γίνει ιδιαίτερα δημοφιλής τα τελευταία χρόνια λόγω των πλεονεκτημάτων στην μεθοδολογία της. Αρχικά, η ΜΑ προσφέρει την ευκαιρία να αξιολογηθούν κριτικά και να συνδυαστούν τα στατιστικά αποτελέσματα πολλαπλών συγκρίσιμων μελετών ή δοκιμών που έχουν γίνει ήδη στο παρελθόν χωρίς κάποιο επιπλέον κόστος ή/και χρόνο. Τα κύρια πλεονεκτήματά της είναι ότι αυξάνουν τον αριθμό των παρατηρήσεων αλλά και τη στατιστική ισχύ έτσι ώστε να βελτιωθεί η εκτίμηση του μεγέθους της σχέσης που προκαλεί μια παρέμβαση.

Επιπλέον, πολλές φορές παρατηρείται το φαινόμενο πως μελέτες με σκοπό να απαντήσουν το ίδιο επιστημονικό ερώτημα να έχουν αποτελέσματα διαφορετικής έντασης ή ακόμα και τελείως αντικρουόμενα. Έτσι, με τη ΜΑ και δίνοντας το κατάλληλο βάρος σε κάθε επιμέρους μελέτη, τα αποτελέσματα μπορούν να συνδεθούν ποσοτικά καταλήγοντας σε ένα μοναδικό και ισχυρότερο αποτέλεσμα. Επιπρόσθετα, η ΜΑ παρέχει τη δυνατότητα να ερμηνευτεί η ετερογένεια που υπάρχει μεταξύ των μελετών, δηλαδή να ανιχνευτούν ποιοι παράγοντες ευθύνονται για την ασυμφωνία των αποτελεσμάτων μεταξύ των ανεξάρτητων μελετών.

Ακόμη ένα αξιοσημείωτο πλεονέκτημα της ΜΑ είναι πως μετά το πέρας της μπορούν να επισημανθούν και να μελετηθούν τυχόν συστηματικά σφάλματα ή ασυνέπειες που γίνονται στο σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την ανάλυση και την ερμηνεία των ανεξάρτητων μελετών με απώτερο σκοπό να μειωθούν στο μέλλον. Τέλος, μέσω μιας ΜΑ μπορούν να ανακαλυφθούν τυχόν κενά στην υπάρχουσα βιβλιογραφία και να δώσει το έναυσμα στους επιστήμονες για περαιτέρω έρευνα σε αναπάντητα ή αμφιλεγόμενα ερωτήματα.

Αν και η ΜΑ είναι ένα εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο στον τρόπο αντιμετώπισης ερωτημάτων που παραμένουν ασαφή σε επίπεδο μεμονωμένων μελετών, η εφαρμογή της έχει επικριθεί για διάφορους λόγους. Αξίζει να σημειωθεί ότι ένας από τους πιο γνωστούς σύγχρονους στατιστικούς, που περιλαμβάνεται στους υποστηρικτές της μεθόδου, ο I. Olkin, έχει αναφέρει ότι «ενώ είναι εύκολο να κάνει κανείς μια μετά-ανάλυση, είναι δύσκολο να την κάνει σωστά», μιας και η υποκειμενική κρίση παίζει κυρίαρχο ρόλο στην επιλογή των ανεξάρτητων μελετών καθώς και στα βάρη που θα τεθούν σε κάθε μία από αυτές. Αυτός είναι και ο

κυριότερος λόγος για τον οποίο η MA είναι μια μεθοδολογία που αμφισβητείται από πολλούς στατιστικούς.

Οι επικριτικές αυτές απόψεις στηρίζονται στο γεγονός πως η MA από την φύση της δεν είναι μία μεθοδολογία που έχει την δυνατότητα να βελτιώσει την ποιότητα των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην ανάλυση. Επιπλέον, η ποικιλομορφία που υπάρχει μεταξύ των μελετών πολλές φορές αγνοείται ή δεν αντιμετωπίζεται με τον σωστό τρόπο με αποτέλεσμα το τελικό συμπέρασμα της ανάλυσης να μην είναι αντιπροσωπευτικό. Ταυτόχρονα, η ανομοιομορφία των πληθυσμών των ασθενών καθώς και η ποιότητα των δεδομένων ενισχύουν αυτήν την δύσπιστη αντιμετώπιση.

Ένα ακόμα πολυσυζητημένο θέμα στις MA είναι τα λεγόμενα «biases», δηλαδή τα είδη μεροληψίας ή αλλιώς σφάλματα που γίνονται είτε σε επίπεδο ανεξάρτητων μελετών είτε σε επίπεδο MA. Ως μεροληψία-σφάλμα ορίζεται κάθε σκόπιμο ή μη σκόπιμο φαινόμενο που επηρεάζει και διαστρευλώνει την αλήθεια ενός επιστημονικού θέματος. Πρωταγωνιστικό ρόλο στα είδη μεροληψίας παίζει το Σφάλμα Δημοσίευσης γνωστό ως “Publication Bias” το οποίο θα συζητηθεί εκτενέστερα στο Κεφάλαιο 6.

Καταλήγουμε λοιπόν στο συμπέρασμα πως η MA είναι μια μεθοδολογία που κρύβει πολλές παγίδες. Για αυτόν ακριβώς τον λόγο θα πρέπει στην μεθοδολογία της να λαμβάνονται υπόψιν όλα τα παραπάνω σφάλματα που μπορεί να γίνουν και να αντιμετωπίζονται όσο γίνεται σε μεγαλύτερο βαθμό κατά την διάρκεια όλων των σταδίων της SR, έτσι ώστε να είναι επιστημονικά αποδεκτή.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Όπως αναφέρθηκε και στην Ενότητα 1.4, η SR πρέπει να ακολουθεί μια αυστηρή μεθοδολογία στην οποία συμμετέχουν τουλάχιστον 6 επιστήμονες από διαφορετικούς κλάδους. Στην παρούσα εργασία εκτός από την στατιστική ανάλυση των δεδομένων που γίνεται από τον Βιοστατιστικό θα μελετήσουμε και τον τρόπο δημιουργίας μιας SR από την αρχή, την οποία πρέπει να γνωρίζει ο Βιοστατιστικός και ας μην είναι άμεσα εμπλεκόμενος σε όλα τα βήματα. Στα στενά πλαίσια μιας διπλωματικής εργασίας είναι αδύνατον να πραγματοποιηθεί μια SR από ένα και μόνο άνθρωπο. Ως εκ τούτου, στην συνέχεια της παρούσας εργασίας, η μεθοδολογία της SR θα παρουσιαστεί μέσω παραδειγμάτων από την δημοσιευμένη εργασία των Giochari, Kaliora, Marantidou και Panagiotakos (2017) έτσι ώστε να γίνουν απόλυτα κατανοητά από τους αναγνώστες. Επιπλέον, για την εφαρμογή των μοντέλων MA θα αντλήσουμε τα απαραίτητα δεδομένα από το βιβλίο της Whitehead (2002).

#### 2.1 Επιστημονικό Ερώτημα

Η διατύπωση του επιστημονικού ερωτήματος είναι το πρώτο βήμα της SR. Αν το ερώτημα δεν είναι αυστηρά και σαφώς διατυπωμένο στην συνέχεια της μελέτης ενδέχεται να δημιουργηθούν ποικίλα προβλήματα τα οποία θα έχουν επιπτώσεις στην έκβαση ή ακόμα και στην ολοκλήρωση της SR. Αρχικά, πριν την διατύπωση της ερώτησης πρέπει πρώτα να βρεθεί ένας καλός λόγος που θα οδηγήσει την ομάδα στην δημιουργία μιας καινούργιας SR ή στην ενημέρωση μιας ήδη υπάρχουσας. Με άλλα λόγια, τί καινούργιο έχει να προσφέρει η επερχόμενη μελέτη και πώς θα βοηθήσει την επιστημονική κοινότητα. Αφού λοιπόν βρεθεί αυτό το «κενό» στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, επόμενο βήμα είναι να σχηματιστεί η ερώτηση που θέλουμε να απαντηθεί μέσω αυτής της μελέτης.

Ένα καλοφτιαγμένο κλινικό ερώτημα πρέπει να περιέχει συγκεκριμένα στοιχεία έτσι ώστε η ερώτηση που θα διαμορφωθεί στο τέλος να είναι, όπως



προαναφέρθηκε, «αυστηρά και σαφώς διατυπωμένη». Υπάρχει ένα λατινικό αρκτικόλεξο, το λεγόμενο «**PICOS**», κάθε γράμμα του οποίου καθορίζει το πεδίο της έρευνας που θα εξετάσει η SR. Με τη μέθοδο «**PICOS**», καθορίζεται ο πληθυσμός (**P**opulation), η παρέμβαση (**I**ntervention), η θεραπεία ελέγχου ή σύγκρισης (**C**omparisons), τα αποτελέσματα ενδιαφέροντος (**O**utcomes) και το είδος των ανεξάρτητων μελετών (**S**tudy Design). Πιο αναλυτικά, όταν αναφερόμαστε στον πληθυσμό της έρευνας πρέπει να αναφέρεται η ασθένεια ή η κατάσταση των συμμετεχόντων συμπεριλαμβανομένων των διαγνωστικών κριτηρίων και μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για την διάγνωση καθώς επίσης και στοιχεία όπως το εύρος της ηλικίας τους, το φύλο τους και η εθνικότητά τους. Όσον αφορά την παρέμβαση πρέπει, εκτός από το είδος, να αναφέρονται επιπλέον ο χρόνος, η διάρκεια, η δόση και ο τρόπος διαχείρισής της. Αναφορικά με την θεραπεία ελέγχου ή σύγκρισης, συνήθως υπάρχουν τρεις επιλογές:

- το εικονικό φάρμακο (Placebo),
- η καθιερωμένη θεραπεία
- ή η μη-θεραπεία.

Τέλος, τα αποτελέσματα ενδιαφέροντος είναι οι ποιοτικοί και ποσοτικοί, στην περίπτωση των MA, δείκτες των χαρακτηριστικών εκείνων που θέλουμε να αξιολογήσουμε ενώ το είδος των μελετών μπορεί να είναι είτε RCTs είτε κάποιο/α από τα είδη των επιδημιολογικών ερευνών.

Αφού προσδιοριστεί το «**PICOS**», συμπληρωματικά η επιστημονική ομάδα μπορεί να προσδιορίσει και άλλα κριτήρια τα οποία θα βοηθήσουν στον περαιτέρω προσδιορισμό της ερώτησης. Τέτοια κριτήρια είναι για παράδειγμα ο ελάχιστος χρόνος της διάρκειας μιας θεραπείας, το αν οι ασθενείς παρέμειναν σε νοσοκομείο κατά την διάρκεια της μελέτης ή οποιοδήποτε άλλο κριτήριο κριθεί απαραίτητο.

Επόμενο βήμα είναι να επιλεγεί το είδος της ερώτησης που θέλουμε να απαντηθεί μέσω της MA. Παρακάτω παρατίθεται ο πίνακας με τις κυριότερες κατηγοριοποιήσεις MA βάσει των ερωτήσεων που θέλουμε να απαντάνε.

**Πίνακας 2.1.1: Κατηγοριοποίηση MA βάσει ερωτήσεων**

Ερώτηση	Κατηγοριοποίηση
Τί ποσοστό του πληθυσμού διαγνώστηκε να πάσχει από μια ασθένεια κάθε χρόνο;	Επίπτωση (Cohort St.)
Τί ποσοστό του πληθυσμού ασθενεί από μια ασθένεια;	Επιπολασμός (Cohort St.)
Βοηθάει μια θεραπεία στην επίτευξη ενός συγκεκριμένου αποτελέσματος;	Θεραπεία (RCTs)
Πόσο καλό είναι ένα μέτρο διάγνωσης για τον εντοπισμό μιας θεραπείας;	Διάγνωση (RCTs)
Υπάρχει κάποια αρνητική επίπτωση από μία θεραπεία;	Ανεπιθύμητες ενέργειες (Cohort St.)
Ποιοί παράγοντες προκαλούν μία ασθένεια;	Αιτιολογία (Cohort St.)

Πηγή: <http://guides.dml.georgetown.edu/ebm/ebmclinicalquestions>

Τέλος, η γνώση του τύπου της ερώτησης μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή του καλύτερου σχεδιασμού μελετών που πρέπει να συμπεριληφθούν στην έρευνα. Πάντα θέλουμε να αναζητάμε τον σχεδιασμό μελέτης που θα βρίσκεται στο υψηλότερο επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων της πυραμίδας (βλέπε Εικόνα 1.1.1). Στον παραπάνω πίνακα, μέσα στις παρενθέσεις, βλέπουμε τον βέλτιστο τύπο μελετών για κάθε είδος ερώτησης. Για παράδειγμα, οι RCTs είναι η ιδανική επιλογή για ερωτήσεις που αφορούν θεραπείες. Ωστόσο, αν δεν υπάρχουν διαθέσιμες RCTs για την συγκεκριμένη θεραπεία που θέλουμε να μελετήσουμε τότε προχωράμε στο αμέσως επόμενο επίπεδο της πυραμίδας κοκ. Έτσι λοιπόν, ο τύπος των μελετών που θα συμπεριληφθούν τελικά σε μία MA είναι το σημείο ισορροπίας μεταξύ των στοιχείων που απαιτούνται για την απάντηση της ερώτησης και την διαθεσιμότητα των δημοσιευμένων μελετών.

Αφού λοιπόν είδαμε την διαδικασία με την οποία δημιουργείται το επιστημονικό ερώτημα ας δούμε ποιο είναι το επιστημονικό ερώτημα της εργασίας των *Giochari κ.ά (2017)*. Από το απόσπασμα της περίληψης «Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διενεργηθεί μια ενημερωμένη SR και MA από δημοσιευμένες RCTs για την εκτίμηση πιθανών μεταβολών της νόσου της Ρευματοειδής Αρθρίτιδας (AP), της φλεγμονής και της καρδιαγγειακής νόσου μετά από του στόματος λήψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ... με ελάχιστη διάρκεια 3 μήνες και χωρίς να αλλάξει η φαρμακευτική αγωγή καθ' όλη της παρέμβασης» μπορούμε να αντλήσουμε όλα τα απαραίτητα στοιχεία. Καταλαβαίνουμε δηλαδή πως ο πληθυσμός που θα μελετηθεί είναι ασθενείς με (AP)(P), η παρέμβαση που θα λαμβάνουν είναι ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (I), η θεραπεία ελέγχου δεν θα υπόκειται σε κάποιον

κανόνα, μιας και δεν αναφέρεται ρητά κάποιο στοιχείο (C), ενώ τα αποτελέσματα ενδιαφέροντος είναι η δραστηριότητα της AP, της φλεγμονής και της καρδιαγγειακής νόσου (O). Επιπλέον, ο σχεδιασμός των ανεξάρτητων μελετών θα είναι RCT (S) ενώ ταυτόχρονα η ελάχιστη διάρκεια θεραπείας είναι τρεις μήνες. Τέλος, από τον στόχο της μελέτης αντιλαμβανόμαστε πως πρόκειται για μια MA θεραπείας αφού θέλουμε να διαπιστώσουμε αν η πρόσληψη ωμέγα-3 βοηθά στην αντιμετώπιση της PA.

## 2.2 Πρωτόκολλο

Ένα από τα πιο σημαντικά βήματα μιας SR είναι η συγγραφή του πρωτοκόλλου. Πρόκειται για ένα έγγραφο το οποίο επιτρέπει στους συγγραφείς να καθορίσουν ρητώς την μεθοδολογία της SR με τέτοιο τρόπο ώστε να προβλέψουν πιθανά προβλήματα και ταυτόχρονα επιτρέποντας τους αναγνώστες να συγκρίνουν το πρωτόκολλο με το ολοκληρωμένο (για τον προσδιορισμό τυχών επιλεκτικών αναφορών). Επιπλέον, εμποδίζει την αυθαίρετη λήψη αποφάσεων με σεβασμό στα κριτήρια ένταξης καθώς επιτρέπει την αναπαραγωγή και την αξιολόγηση των μεθόδων. Έτσι, λόγω της σημαντικότητας της ύπαρξης πρωτοκόλλου σε συνδυασμό με το γεγονός πως ελάχιστα πρωτόκολλα δημοσιεύονται σε παραδοσιακά περιοδικά εμπειρογνώμονες δημιούργησαν ένα διεθνές μητρώο για δημοσίευση πρωτοκόλλων, το PROSPERO, ([www.crd.york.ac.uk/prospere/](http://www.crd.york.ac.uk/prospere/)) τον Φεβρουάριο του 2011, ενώ το 2015 δημοσιεύτηκε το *PRISMA-P 2015* των Shamseer κ.ά. (2015) μια λίστα με τα ελάχιστα στοιχεία που θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται σε ένα πρωτόκολλο.

Ωστόσο, υφίσταται στις MA, όπως και στην εργασία των *Gioxari κ.ά (2017)* που θα βασιστούμε, το πρωτόκολλο να μην αποτελεί ξεχωριστό έγγραφο από την δημοσιευμένη εργασία. Ως εκ τούτου, υπάρχει μία άλλη λίστα το *PRISMA Statement 2009* (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) των Moher κ.ά. (2009), το οποίο περιέχει πολλά κοινά σημεία με το *PRISMA-P 2015*, σύμφωνα με την οποία δημιουργείται και συγγράφεται μια MA. Έτσι, είναι αποδεκτό αν η αναφορά των στοιχείων είναι πλήρης να μην θεωρείται ως μειονέκτημα η μη ύπαρξη του πρωτοκόλλου. Η λίστα αυτή χωρίζεται σε 7 ενότητες και αποτελείται από 27 στοιχεία. Παρακάτω θα παρατεθούν όλα τα στοιχεία με τα αντίστοιχα παραδείγματα από την εργασία των *Gioxari κ.ά (2017)*, όπου αυτό είναι εφαρμόσιμο.

## **Ενότητα 1: Τίτλος**

### **Στοιχείο 1: Τίτλος**

Το έγγραφο πρέπει να προσδιοριστεί ως συστηματική ανασκόπηση, μετά-ανάλυση ή και τα δύο.

#### **Παράδειγμα**

«Λήψη ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA): **Μία συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση**»

## **Ενότητα 2: Περίληψη**

### **Στοιχείο 2: Δομημένη σύνοψη.**

Πρέπει να υπάρχει μια δομημένη περίληψη που περιλαμβάνει, ανάλογα με την περίπτωση: το υπόβαθρο, τους στόχους, τις πηγές δεδομένων, τα κριτήρια επιλεξιμότητας των μελετών, των συμμετεχόντων και των παρεμβάσεων, τις μεθόδους εκτίμησης και σύνθεσης αποτελεσμάτων, τους περιορισμούς, τα συμπεράσματα, τις επιπτώσεις βασικών ευρημάτων και τον αριθμό μητρώου της συστηματικής αναθεώρησης.

#### **Παράδειγμα**

Βλέπε «*Abstract*»

## **Ενότητα 3: Εισαγωγή**

### **Στοιχείο 3: Λογική**

Πρέπει να περιγράφεται το σκεπτικό της αναθεώρησης στο πλαίσιο των ήδη γνωστών.

#### **Παράδειγμα**

Βλέπε «*Introduction*»

### **Στοιχείο 4: Στόχοι**

Πρέπει να δηλωθεί ρητά η ερώτηση όσον αναφορά τους συμμετέχοντες, τις παρεμβάσεις, τις συγκρίσεις, τα αποτελέσματα και το σχεδιασμό μελέτης (PICOS).

#### **Παράδειγμα**

Έχει περιγραφεί στην Ενότητα 2.1.

## **Ενότητα 4. Μέθοδοι**

### **Στοιχείο 5: Πρωτόκολλο και εγγραφή.**

Πρέπει να υποδειχθεί εάν υπάρχει πρωτόκολλο της ανασκόπησης, εάν και πού μπορεί να αναζητηθεί (π.χ. διεύθυνση Web) και, εάν είναι διαθέσιμες, πρέπει να υποδειχθούν οι πληροφορίες εγγραφής, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού καταχώρισης.

#### Σχόλιο

Όπως προαναφέρθηκε δεν υπάρχει πρωτόκολλο της εργασίας των *Giohari κ.ά (2017)*.

### **Στοιχείο 6: Κριτήρια επιλεξιμότητας**

Πρέπει να καθοριστούν τα χαρακτηριστικά της μελέτης (π.χ. PICOS, διάρκεια παρακολούθησης) και τα χαρακτηριστικά αναφοράς (π.χ., γλώσσα, κατάσταση δημοσίευσης) που χρησιμοποιούνται ως κριτήρια για την επιλεξιμότητα, δίνοντας παράλληλα και το σκεπτικό.

#### Παράδειγμα

*«Όσον αναφορά τα κριτήρια ένταξης, μόνο RCTs στην αγγλική γλώσσα και που έχουν διεξαχθεί σε ανθρώπους (άντρες ή/και γυναίκες) γίνονται αποδεκτές. Επιπλέον κριτήρια ένταξης είναι η από στόματος λήψη ω-3 λιπαρών οξέων (είτε με την μορφή συμπληρώματος είτε από πηγές τροφής), ελάχιστη διάρκεια μελέτης 3 μήνες και η διατήρηση της συμβατικής θεραπείας φαρμάκων καθ 'όλη τη διάρκεια της μελέτης.»*

### **Στοιχείο 7: Πηγές πληροφόρησης**

Πρέπει να περιγραφούν όλες τις πηγές πληροφοριών (π.χ., βάσεις δεδομένων με ημερομηνίες κάλυψης, επικοινωνία με τους συγγραφείς της μελέτης για προσδιορισμό πρόσθετων μελετών) κατά την αναζήτηση και η ημερομηνία της τελευταίας αναζήτησης.

#### Παράδειγμα

*«Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας διεξήχθη χρησιμοποιώντας τις βάσεις δεδομένων PubMed, SCOPUS και EMBASE. Εξετάστηκαν δημοσιεύσεις μέχρι τις 31 Ιουλίου 2016. Παραπομπές από τα εξαγόμενα άρθρα χρησιμοποιήθηκαν επίσης για την ολοκλήρωση της αναζήτησης δεδομένων.»*

### **Στοιχείο 8: Αναζήτηση**

Πρέπει να παρουσιαστεί η πλήρης στρατηγική της ηλεκτρονικής αναζήτησης για τουλάχιστον μία από τις βάσεις δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων οποιωνδήποτε ορίων χρησιμοποιούνται, έτσι ώστε να είναι δυνατή η αναπαραγωγή της.

#### Παράδειγμα

Θα περιγραφεί εκτενώς στην Ενότητα 2.4.

### **Στοιχείο 9: Επιλογή μελετών**

Πρέπει να αναφέρεται η διαδικασία επιλογής των μελετών (πχ. η διαλογή, τα κριτήρια επιλεξιμότητας που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και, κατά περίπτωση, που συμπεριλήφθηκαν στη μετά-ανάλυση).

#### Παράδειγμα

*«Η συνάφεια των μελετών πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας μια ιεραρχική προσέγγιση βασισμένη στον τίτλο, την περίληψη και το πλήρες περιεχόμενο. Όταν το πλήρες άρθρο δεν ήταν προσβάσιμο, ζητήθηκε από τον αντίστοιχο συντάκτη. Συνολικά 2815 μελέτες βρέθηκαν. Μετά την εφαρμογή των κριτηρίων ένταξης, ο αριθμός των άρθρων μειώθηκε σε 45 και αξιολογήθηκαν προσεκτικά για τελική απόφαση συμπερίληψης ή αποκλεισμού από τη μετα-ανάλυση»*

### **Στοιχείο 10: Διαδικασία συλλογής δεδομένων**

Πρέπει να περιγραφεί η μέθοδος εξαγωγής δεδομένων από τις αναφορές (π.χ., πιλοτικές μορφές, ανεξάρτητα, εις διπλούν) και οποιεσδήποτε διαδικασίες για την απόκτηση και επιβεβαίωση δεδομένων από τους ερευνητές.

#### Παράδειγμα

*«Δύο ανεξάρτητοι ελεγκτές εξήγαγαν στοιχεία από κάθε άρθρο που συμπεριλήφθηκε και κάθε ασυμφωνία επανεξετάστηκε και επιλύθηκε μέσω συζήτησης»*

### **Στοιχείο 11: Στοιχεία Δεδομένων**

Πρέπει να απαριθμηθούν και να οριστούν όλες οι μεταβλητές για τις οποίες αναζητήθηκαν δεδομένα (π.χ. PICOS, πηγές χρηματοδότησης) καθώς και τυχόν υποθέσεις και απλουστεύσεις.

#### Παράδειγμα

*«Τα ακόλουθα δεδομένα εξήχθησαν από κάθε άρθρο: κύριος συγγραφέας (για λόγους παραπομπής), έτος δημοσίευσης, διάρκεια μελέτης, μέγεθος κοόρτης, αριθμός περιπτώσεων και ελέγχων, φύλο και ηλικία των συμμετεχόντων στη μελέτη, χώρα προέλευσης, μετρήσεις μεγέθους αποτελέσματος.»*

### **Στοιχείο 12: Ρίσκο Αμεροληψίας στις ανεξάρτητες μελέτες**

Πρέπει να περιγραφούν οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας των ανεξάρτητων μελετών (συμπεριλαμβανομένης της διευκρίνισης εάν αυτό γίνεται στο επίπεδο της μελέτης ή του αποτελέσματος) και πώς αυτές οι πληροφορίες θα χρησιμοποιηθούν σε οποιαδήποτε σύνθεση δεδομένων.

#### Παράδειγμα

*«Το “Cochrane Risk of Bias tool” χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών βασισμένο στα ακόλουθα κριτήρια...»*

Τα κριτήρια θα τα δούμε αναλυτικά στην Ενότητα 2.5.

### **Στοιχείο 13: Συνοπτικά Μέτρα**

Πρέπει να αναφερθούν τα κύρια συνοπτικά μέτρα (π.χ. αναλογία κινδύνου, διαφορά μέσων).

#### Παράδειγμα

*«Οι συγκεντρωτικές τιμές των τυποποιημένων μέσων διαφορών (SMD) και τα 95% δ.ε., ως προτεινόμενα, στατιστικά συνοπτικά μέτρα για το μέγεθος του αποτελέσματος, υπολογίστηκαν με τη χρήση του μοντέλου σταθερών ή τυχαίων επιδράσεων»*

### **Στοιχείο 14: Σύνθεση αποτελεσμάτων**

Πρέπει να περιγραφούν οι μέθοδοι χειρισμού των δεδομένων καθώς και οι μέθοδοι συνδυασμού των αποτελεσμάτων των μεμονωμένων μελετών, εάν γίνουν, συμπεριλαμβανομένων των μέτρων συνοχής (π.χ.,  $I^2$ ) για κάθε μετά-ανάλυση.

#### Παράδειγμα

*«Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων χρησιμοποιήθηκε όταν η δειγματική ετερογένεια ήταν <50% και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων όταν η ετερογένεια ήταν > 50%. Η ετερογένεια εξέτασε τη μηδενική υπόθεση πως όλες οι μελέτες αξιολόγησαν το ίδιο αποτέλεσμα και αξιολογήθηκε με το  $\chi^2$  test. Το  $I^2$  στατιστικό υπολογίστηκε για να ποσοτικοποιήσει τη συνολική μεταβολή που είναι σύμφωνη με την ετερογένεια μεταξύ των μελετών, κυμαινόμενη από 0% έως 100%. Όταν  $P < 0,10$  για το  $\chi^2$  test και  $I^2 > 50%$  αντανάκλouse σημαντική ετερογένεια. Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (κατά DerSimonian και Laid, 1986) χρησιμοποιήθηκε όταν υπήρχε ετερογένεια, υποθέτοντας ότι διαφορετικές μελέτες μπορούν να εκτιμήσουν διαφορετικές υποκείμενες επιδράσεις και λαμβάνοντας υπόψη τόσο την εντός όσο και την μεταξύ διακύμανση των μελετών. Αντίθετα, το μοντέλο σταθερών επιδράσεων*

*χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της εκτίμησης του αποτελέσματος για τις μελέτες που δεν είχαν ετερογένεια.»*

#### **Στοιχείο 15: Κίνδυνος μεροληψίας μεταξύ των μελετών**

Πρέπει να καθοριστεί κάθε εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας που μπορεί να επηρεάσει τα συνοπτικά στοιχεία (π.χ. σφάλμα δημοσίευσης, επιλεκτική αναφορά σε μελέτες).

##### Παράδειγμα

*«Το σφάλμα δημοσίευσης αξιολογήθηκε σχεδιάζοντας ένα funnel plot (βλέπε Ενότητα 6.1) με το μέγεθος του αποτελέσματος στον οριζόντιο άξονα και το τυπικό σφάλμα στον κάθετο άξονα.»*

#### **Στοιχείο 16: Πρόσθετες αναλύσεις**

Πρέπει να περιγραφούν οι μέθοδοι πρόσθετων αναλύσεων (π.χ. αναλύσεις ευαισθησίας ή υποομάδων, μετά-παλινδρόμηση), εάν γίνουν, υποδεικνύοντας ποιους έχουν προκαθοριστεί.

##### Παράδειγμα

*«Πραγματοποιήθηκε μετά-παλινδρόμηση και ανάλυση σε υποομάδες με προκαθορισμένες ομάδες των ακόλουθων χαρακτηριστικών μελέτης (δοσολογία ω-3 λιπαρών οξέων, φύλο κ.ά). Για να διερευνηθεί η πηγή της ετερογένειας, η ανάλυση ευαισθησίας εφαρμόστηκε μελετώντας εάν το μέγεθος της επίδρασης αλλάζει σημαντικά μετά την εξαίρεση συγκεκριμένων δοκιμών μία προς μία.»*

#### **Ενότητα 5: Αποτελέσματα**

#### **Στοιχείο 17: Επιλογή μελετών**

Πρέπει να δοθεί ο αριθμός των μελετών που εξετάστηκαν, αξιολογήθηκαν ως προς την επιλεξιμότητα και περιλήφθηκαν στην αναθεώρηση, με τους λόγους αποκλεισμού στο κάθε στάδιο, ιδανικά με ένα διάγραμμα ροής.

##### Παράδειγμα

Βλέπε:

- Σχήμα 1. σελ.56 του Παραρτήματος Α: «Διάγραμμα ροής “PRISMA 2009” από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας. Το διάγραμμα περιλαμβάνει την πηγή, την διαλογή, την επιλεξιμότητα και την τελική συμπερίληψη κάθε άρθρου.»



- Πίνακας 1. σελ.56 του Παραρτήματος Α: «RCTs που αξιολογήθηκαν για συμπερίληψη στην Μετά-Ανάλυση.»

### **Στοιχείο 18: Χαρακτηριστικά μελετών**

Για κάθε μελέτη, πρέπει να παρουσιαστούν τα χαρακτηριστικά για τα οποία εξήχθησαν δεδομένα (π.χ. μέγεθος μελέτης, PICOS, περίοδος παρακολούθησης) και να παρασχεθούν οι αντίστοιχες παραπομπές.

#### Παράδειγμα

Βλέπε Πίνακας 2. σελ.57 του Παραρτήματος Α: «RCTs που έγιναν δεκτές στην Μετά-Ανάλυση.»

### **Στοιχείο 19: Ρίσκο Αμεροληψίας στις ανεξάρτητες μελέτες**

Πρέπει να παρουσιαστούν τα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο μεροληψίας κάθε μελέτης και, αν είναι διαθέσιμο, οποιαδήποτε αξιολόγηση σε επίπεδο αποτελέσματος. (βλέπε στοιχείο 12)

#### Παράδειγμα

Βλέπε Πίνακας 3. σελ.57 του Παραρτήματος Α: «Σύνοψη του ρίσκου Μεροληψίας.»

### **Στοιχείο 20: Αποτελέσματα μεμονωμένων μελετών**

Για όλα τα εξεταζόμενα αποτελέσματα (οφέλη ή βλάβες), πρέπει να παρουσιαστούν, για κάθε μελέτη: (α) απλά συνοπτικά δεδομένα για κάθε μία από τις ομάδες παρεμβάσεων (β) εκτιμήσεις επιπτώσεων και διαστήματα εμπιστοσύνης, ιδανικά με funnel plot.

#### Παράδειγμα

Βλέπε Σχήματα 2-7 σελ.58-60 του Παραρτήματος Α.

### **Στοιχείο 21: Σύνθεση αποτελεσμάτων**

Πρέπει να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα κάθε μετά-ανάλυσης που έγινε, συμπεριλαμβανομένων των διαστημάτων εμπιστοσύνης και των μέτρων συνοχής.

#### Παράδειγμα

Βλέπε: «**Results**»

### **Στοιχείο 22: Ρίσκο αμεροληψίας μεταξύ των μελετών**

Πρέπει να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα οποιασδήποτε εκτίμησης του κινδύνου μεροληψίας μεταξύ των μελετών

#### Παράδειγμα

«Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε το σφάλμα δημοσίευσης (το funnel plot δεν παρουσιάζεται) και δεν υπήρξε συνολική συνδυασμένη επίδραση μετά από αποκλεισμό συγκεκριμένων μελετών.»

### **Στοιχείο 23: Πρόσθετες αναλύσεις**

Πρέπει να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα των πρόσθετων αναλύσεων, εάν γίνουν (π.χ. αναλύσεις ευαισθησίας ή υποομάδων, μετά-παλινδρόμηση [βλέπε στοιχείο 16])

#### Παράδειγμα

Βλέπε:

- Πίνακας 4. σελ.60 του Παραρτήματος Α: «Μετά-Ανάλυση και Ανάλυση υποομάδων με προκαθορισμένες ομαδοποιήσεις για τα ακόλουθα χαρακτηριστικά των μελετών: χρονική διάρκεια, συντονιστικό κέντρο, προέλευση μελέτης, φύλο, χρήση.»
- «*Discussion*»

### **Ενότητα 6: Συζήτηση-Επίλογος**

#### **Στοιχείο 24: Σύνοψη των στοιχείων**

Πρέπει να γίνει σύνοψη των κύριων ευρημάτων, συμπεριλαμβανομένης της έντασης των στοιχείων για κάθε κύριο αποτέλεσμα. Πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη η συνάφεια με βασικές ομάδες (π.χ. φορείς παροχής υγειονομικής περίθαλψης, χρήστες και υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής).

#### Παράδειγμα

Βλέπε: «*Discussion*»

#### **Στοιχείο 25: Περιορισμοί**

Πρέπει να συζητηθούν οι περιορισμοί σε επίπεδο μελέτης και έκβασης (π.χ., κίνδυνος μεροληψίας) και σε επίπεδο ελέγχου (π.χ., ατελής ανάκτηση προσδιορισμένη έρευνα, μεροληπτική αναφορά).

#### Παράδειγμα

«...Ο αποκλεισμός των αναφερθέντων RCTs (Πίνακας 1) αγνοεί το γεγονός ότι οι αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή είναι ένα μέτρο των αλλαγών στην δραστηριότητα της νόσου και αυτό είναι ένας περιορισμός της παρούσας μετα-ανάλυσης.»

### **Στοιχείο 26: Κατάληξη**

Πρέπει να γίνει μια γενική ερμηνεία των αποτελεσμάτων στο πλαίσιο άλλων στοιχείων και επιπτώσεων για μελλοντική έρευνα.

#### Παράδειγμα

Βλέπε: «**Conclusions**»

### **Ενότητα 7: Χορηγία**

#### **Στοιχείο 27: Χορηγία**

Πρέπει να περιγραφούν οι πηγές χρηματοδότησης για τη συστηματική αναθεώρηση και οποιαδήποτε άλλη υποστήριξη (π.χ. παροχή δεδομένων) καθώς και ο ρόλος των χρηματοδοτών για την συστηματική αξιολόγηση.

#### Παράδειγμα

“Η AG (Aristea Gioxari) χρηματοδοτήθηκε από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών ... Οι συγγραφείς δεν έχουν καμία σύγκρουση συμφερόντων να δηλώσουν.”

## **2.3 Βάσεις Δεδομένων**

Μετά τον σχεδιασμό του πρωτοκόλλου, επόμενο βήμα είναι η αναζήτηση των ανεξάρτητων μελετών. Υπάρχουν αρκετές βάσεις δεδομένων απ' όπου μία ομάδα μπορεί να αντλήσει ανεξάρτητες μελέτες. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας είναι μια απαιτητική και χρονοβόρα διαδικασία και έτσι είναι αδύνατο να αναζητηθούν μελέτες απ' όλες τις υπάρχουσες πηγές. Για αυτόν τον λόγο, η ομάδα καθορίζει στο πρωτόκολλο σε ποιες πηγές θα ανατρέξει. Στην εργασία που βασιζόμαστε οι βάσεις που επιλέχθηκαν είναι η Pubmed, η EMBASE και η Scopus. Πρόκειται για τρεις από τις πιο γνωστές και μεγάλες βάσεις βιβλιογραφιών.

Αρχικά, η Pubmed (MEDical PUBLications - Ιατρικές Εκδόσεις) είναι μία ελεύθερη διαδικτυακή βάση βιοϊατρικών βιβλιογραφιών με αναφορές από την MEDLINE (επίσης βιβλιογραφική βάση δεδομένων επιστημών ζωής), από επιστημονικά περιοδικά και ηλεκτρονικά βιβλία. Ιδρύθηκε το 1996 από την Εθνική

Βιβλιοθήκη Ιατρικής των Ηνωμένων Πολιτειών (NLM), την μεγαλύτερη ιατρική βιβλιοθήκη στον κόσμο, και περιέχει πάνω από 28 εκατομμύρια βιβλιογραφικές αναφορές από το 1966 έως και σήμερα. Χαρακτηρίζεται από την παροχή εύκολης αναζήτησης μέσω των όρων “MeSH” (Medical Subject Headings), το ελεγχόμενο λεξικό συνωνύμων του NLM που χρησιμοποιείται για την ευρετηρίαση άρθρων στην PubMed. Ωστόσο, παρά την ευκολία που προσφέρουν οι όροι “MeSH” η αναζήτηση στην Pubmed μπορεί να γίνει ιδιαίτερα περίπλοκη και εξεζητημένη και για αυτόν τον λόγο υπάρχουν κανόνες χειρισμού των όρων “MeSH” (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/>). Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας θα επικεντρωθούμε μόνο στους κανόνες που χρησιμοποιήθηκαν στην στρατηγική αναζήτησης που έγιναν στην εργασία των *Gioxari κ.ά (2017)*, και θα παρουσιαστούν στην Ενότητα 2.4.

Για τις δύο επόμενες βάσεις βιβλιογραφίας δεν θα ανατρέξουμε σε στρατηγικές αναζήτησης παρά μόνο σε κάποια χαρακτηριστικά γνωρίσματά τους. Αρχικά, η EMBASE (Excerpta Medica dataBASE), δημιουργήθηκε από την Elsevier, μια από τις μεγαλύτερες εταιρείες ακαδημαϊκών εκδόσεων επιστημονικών έργων και είναι διαθέσιμη μόνο με συνδρομή. Περιέχει πάνω από 32 εκατομμύρια αρχεία και περισσότερα από 8.500 δημοσιευμένα περιοδικά από το 1947 μέχρι και σήμερα. Βασικό της πλεονέκτημα είναι η ανανέωσή της σε καθημερινή βάση και η μεγάλη ευρεία σε ορολογίες φαρμάκων. Παρ’ όλα αυτά η στρατηγική αναζήτησης είναι πιο σύνθετη με χρήση των όρων “Emtree” (όροι που περιέχουν τους MeSH όρους ως συνώνυμα). Τέλος, η βάση Scopus δημιουργήθηκε και αυτή από την εταιρεία Elsevier το 2004 και είναι και αυτή διαθέσιμη με συνδρομή. Είναι η μεγαλύτερη βάση αναζήτησης περιλήψεων και παραπομπών και περιέχει πάνω από 69 εκατομμύρια αναφορές επιστημονικών περιοδικών, βιβλίων και πρακτικών συνεδρίων που βρίσκονται υπό αξιολόγηση για δημοσίευση. Κύριο πλεονέκτημα της Scopus είναι πως διαθέτει έξυπνα εργαλεία για την παρακολούθηση, ανάλυση και οπτικοποίηση της αναζήτησης.

## **2.4 Στρατηγική Αναζήτησης στην Pubmed**

Πρώτο βήμα για την αναζήτηση στην Pubmed είναι η εύρεση των λέξεων κλειδιών που θα χρησιμοποιηθούν στην αναζήτηση, τα οποία καθορίζονται πλήρως

από το επιστημονικό ερώτημα που έχει τεθεί. Στην περίπτωση μας οι λέξεις κλειδιά εξήχθησαν από το λεξικό MESH και είναι τα παρακάτω: *fish oils, fatty acids, omega-3 fatty acids, polyunsaturated fatty acids, diet και rheumatoid arthritis* δηλαδή «ιχθυέλαια, λιπαρά οξέα, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, διαίτα και ρευματοειδής αρθρίτιδα». Βλέπουμε δηλαδή συναφείς ονομασίες που χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό των ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Έτσι λοιπόν, θα αναζητηθούν μελέτες με τα προαναφερθέντα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Στην παραπάνω ενότητα αναφερθήκαμε στην χρήση των όρων “MeSH”. Η βασική λειτουργία αυτών των όρων είναι πως όταν χρησιμοποιούνται στην αναζήτηση, η PubMed αναζητά αυτόματα όλους τους συναφείς όρους που βρίσκονται στην αμέσως από κάτω εσοχή στο «δέντρο MeSH» (βλέπε Εικόνα 2.4.1.). Έτσι, για παράδειγμα, η αναζήτηση της ρευματοειδής αρθρίτιδας (“Rheumatoid arthritis”) ανακτά όχι μόνο τα άρθρα που αναγράφουν τον συγκεκριμένο όρο, αλλά και τις παραπομπές που αναφέρουν τους όρους που βρίσκονται στον κύκλο της παρακάτω εικόνας.

**Εικόνα 2.4.1 Παράδειγμα Δέντρου MESH**

## Arthritis, Rheumatoid MeSH Descriptor Data 2018

Details    Qualifiers    **MeSH Tree Structures**    Concepts

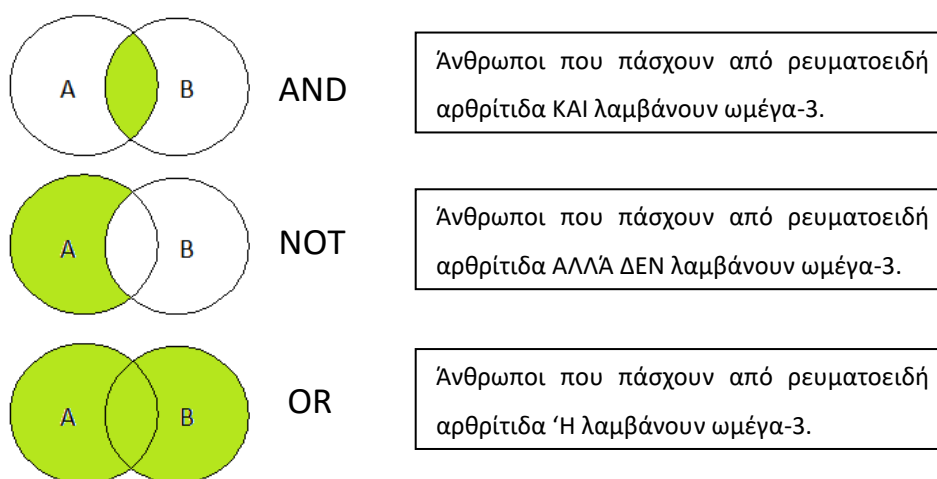
Musculoskeletal Diseases [C05]  
  Joint Diseases [C05.550]  
    Arthritis [C05.550.114]  
      Arthritis, Experimental [C05.550.114.015]  
      Arthritis, Infectious [C05.550.114.099] +  
      Arthritis, Juvenile [C05.550.114.122]  
      Arthritis, Psoriatic [C05.550.114.145]  
      **Arthritis, Rheumatoid [C05.550.114.154] +**  
        Caplan Syndrome [C05.550.114.154.219]  
        Felty Syndrome [C05.550.114.154.389]  
        Rheumatoid Nodule [C05.550.114.154.683]  
        Rheumatoid Vasculitis [C05.550.114.154.728]  
        Sjogren's Syndrome [C05.550.114.154.774]  
        Still's Disease, Adult-Onset [C05.550.114.154.870]  
      Chondrocalcinosis [C05.550.114.264] +  
      Gout [C05.550.114.423] +  
      Osteoarthritis [C05.550.114.606] +  
      Periarthritis [C05.550.114.678]  
      Rheumatic Fever [C05.550.114.843] +  
      Sacroiliitis [C05.550.114.854]  
      Spondylarthritis [C05.550.114.865] +

Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Για να γίνει πιο αντιληπτή η λειτουργία των όρων “MeSH” ας δούμε ένα παράδειγμα με τον όρο «ρευματοειδή αρθρίτιδα». Αν στο πεδίο αναζήτησης της Pubmed πληκτρολογήσουμε τις λέξεις “rheumatoid arthritis[MeSH Terms]” τότε εμφανίζονται μόνο μελέτες στις οποίες η PA είναι ένα από κεντρικά θέματα (MEdical Subject Heading - Επικεφαλίδα Ιατρικού θέματος). Αντίθετα, γράφοντας μόνο “rheumatoid arthritis” (χωρίς να δηλώσουμε ότι είναι όρος MeSH) η Pubmed αναζητά επιπλέον και άρθρα στα οποία οι λέξεις “rheumatoid” και “arthritis” εμφανίζονται ακόμα και χωριστά σε οποιοδήποτε σημείο του κειμένου, χωρίς μάλιστα να αποτελούν θέμα του άρθρου. Έτσι, χρησιμοποιώντας το “[MeSH Terms]” κάνουμε την αναζήτηση μας πιο στοχοποιημένη.

Άλλο ένα σημαντικό χαρακτηριστικό στην μηχανή αναζήτησης της Pubmed είναι η χρήση των Λογικών Τελεστών. Υπάρχουν τρεις λογικοί τελεστές οι: NOT(OXI), AND (ΚΑΙ) και OR(H) και χρησιμοποιούνται όπως ακριβώς και στα μαθηματικά. Για παράδειγμα, έστω ότι έχουμε δύο σύνολα ανθρώπων:  $A = \{\text{Ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα}\}$  και  $B = \{\text{Άνθρωποι που λαμβάνουν ωμέγα-3}\}$ , τότε στην παρακάτω εικόνα βλέπουμε την λειτουργία αυτών των τελεστών.

**Εικόνα 2.4.2 Λειτουργία Τελεστών**



Να σημειωθεί πως ισχύει σειρά εκτέλεσης των τελεστών όταν δεν υπάρχουν παρενθέσεις (NOT, AND και OR), ενώ όταν υπάρχουν παρενθέσεις εκτελούνται πρώτα οι συνθήκες που βρίσκονται μέσα σε αυτές και έπεται η εκτέλεση των υπόλοιπων συνθηκών με την σειρά που προαναφέραμε.

Τέλος, άλλη μία πολύ χρήσιμη λειτουργία της Pubmed είναι η χρήση των φίλτρων ανάλογα με τα κριτήρια επιλεξιμότητας του πρωτοκόλλου έτσι ώστε να αποκλείσουμε τα άρθρα που δεν τα προϋποθέτουν. Τα φίλτρα υπάρχουν στο αριστερό μέρος της σελίδας και δίνεται η δυνατότητα στον χρήστη να επιλέξει ποιά από τα διαθέσιμα φίλτρα θέλει να ρυθμίσει. Εμείς στην περίπτωση μας, θα ρυθμίσουμε τα φίλτρα σύμφωνα με το πρωτόκολλο:

- Publication Dates (Ημ/νίες Δημοσίευσης) όπου θα πληκτρολογήσουμε μόνο στο πεδίο “Το - Μέχρι” την ημερομηνία «31/07/2016»,
- Language (Γλώσσα) όπου θα επιλέξουμε English (Αγγλικά),
- Species(Είδος) όπου θα επιλέξουμε Humans (Άνθρωποι) και
- Article Types (Τύποι Άρθρων) όπου θα επιλέξουμε Clinical Trials, Randomized Controlled Trial (Κλινικές Δοκιμές, Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές)

Αφού λοιπόν είδαμε τους βασικούς κανόνες αναζήτησης στην Pubmed θα αναπαράγουμε την στρατηγική αναζήτησης σε δύο βήματα.

1. Στο πεδίο αναζήτησης θα χρησιμοποιήσουμε όλες τις λέξεις κλειδιά “*fish oils, fatty acids, omega-3 fatty acids, polyunsaturated fatty acids, diet AND rheumatoid arthritis*”» ως “[MeSH Terms]” με χρήση των κατάλληλων τελεστών και παρενθέσεων, δηλαδή:

“((((fish oils[MeSH Terms])OR fatty acids[MeSH Terms])OR fatty acids, omega 3[MeSH Terms])OR fatty acids, polyunsaturated[MeSH Terms])OR diet[MeSH Terms])AND rheumatoid arthritis[MeSH Terms]”

Με αυτόν τον τρόπο θα αναζητήσουμε άρθρα όπου στο θέμα τους αναφέρονται ασθενείς με ΡΑ οι οποίοι λαμβάνουν τουλάχιστον ένα από τα: ιχθυέλαια, λιπαρά οξέα, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και δίαιτα. Έτσι ανακτώνται 1911 άρθρα.

## Εικόνα 2.4.3 Πρώτο βήμα αναζήτησης στην Pubmed

The screenshot shows the PubMed search interface. The search bar contains the query: `((((fish oils[MeSH Terms])OR fatty acids[MeSH Terms])OR fatty acids, omeg...`. The search results are displayed in a list format. The first two results are:

- [A woman with a 10 year history of abdominal pain.](#)  
1. Richelleu J, Morse JW, Pfeiffer DC. BMJ. 2018 Mar 29;360:k603. doi: 10.1136/bmj.k603. No abstract available. PMID: 29599283 [Similar articles](#)
- [The anti-inflammatory effects of statins on patients with rheumatoid arthritis: A systemic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials.](#)  
2. Li GM, Zhao J, Li B, Zhang XF, Ma JX, Ma XL, Liu J. Autoimmun Rev. 2018 Mar;17(3):215-225. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.013. Epub 2018 Jan 31. Review. PMID: 29353098 [Similar articles](#)

Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

2. Θα εφαρμόσουμε τα φίλτρα που αναφέραμε παραπάνω.

## Εικόνα 2.4.4 Δεύτερο βήμα αναζήτησης στην Pubmed

The screenshot shows the PubMed search interface with filters applied. The search query is the same as in the first step. The search results are displayed in a list format. The first two results are:

- [A Clinical Study Evaluating the Effects of Fluvastatin on Serum Osteoprotegerin Levels in Rheumatoid Arthritis Patients.](#)  
1. Hegazy SK, El-Ghany El-Sayed Sel-M, El-Hefnawy Mel-S. J Clin Pharmacol. 2016 Oct;56(10):1272-6. doi: 10.1002/jcph.725. Epub 2016 May 12. PMID: 26899523 [Similar articles](#)
- [Biomarker exposure-response relationships as the basis for rational dose selection: Lessons from a simulation exercise using a selective COX-2 inhibitor.](#)  
2. Taneja A, Oosterholt SP, Danhof M, Della Pasqua O. J Clin Pharmacol. 2016 May;56(5):609-21. doi: 10.1002/jcph.629. Epub 2015 Dec 27. PMID: 26331692 [Similar articles](#)

Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Με αυτόν τον τρόπο θα απομείνουν 329 άρθρα. Ο λόγος για τον οποίο ο αριθμός των ανακτηθέντων μελετών είναι μικρότερος από τον αντίστοιχο αριθμό (378) που αναφέρονται στην εργασία των *Gioxari κ.ά (2017)* είναι πως δεν υπάρχει η δυνατότητα αναζήτησης των παραπομπών.



## 2.5 Αξιολόγηση της Ποιότητας των Μελετών

Όπως αναφέραμε και στην Ενότητα 1.3 οι ανεξάρτητες μελέτες που θα συμπεριληφθούν σε μια MA, που στην περίπτωση μας είναι RCTs, ενδέχεται να έχουν ατέλειες ως προς τον σχεδιασμό, τη διεξαγωγή ή/και την ανάλυσή τους. Η ύπαρξη αυτών των ατελειών μπορεί να συμβάλλει έτσι ώστε η επιρροή της κάθε RCT στο τελικό αποτέλεσμα να πρέπει να υποτιμηθεί. Υπάρχει λοιπόν ένα εργαλείο-λίστα το “Cochrane Risk of Bias tool for RCTs” των Higgins κ.ά. (2011) το οποίο έχει ως στόχο να καταστήσει τη διαδικασία αξιολόγησης των μελετών σαφέστερη και ακριβέστερη. Το εργαλείο αυτό εξετάζει 5 είδη μεροληψίας:

### 1. Επιλεκτική μεροληψία (Selection bias)

Αξιολογεί συστηματικές διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ομάδων ασθενών.

### 2. Μεροληψία Εκτέλεσης (Performance bias)

Αξιολογεί την τυφλοποίηση (blinding). Τυφλοποίηση σε μία RCT είναι όταν μετά την εγγραφή των συμμετεχόντων αποκρύπτεται στους ίδιους όπως και στο νοσηλευτικό προσωπικό ποια θεραπεία λαμβάνει κάθε ασθενής (παρέμβαση ή placebo). Αφορά κυρίως ψυχολογικούς παράγοντες οι οποίοι όμως μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση της RCT π.χ. το νοσηλευτικό προσωπικό μπορεί να μην παρέχει την ίδια φροντίδα στους ασθενείς που λαμβάνουν placebo.

### 3. Μεροληψία εντοπισμού (Detection bias)

Αξιολογεί την γνώση των κωδικών παρεμβάσεων από τους αξιολογητές των αποτελεσμάτων.

### 4. Μεροληψία απώλειας (Attrition bias)

Αξιολογεί συστηματικές διαφορές μεταξύ των ομάδων που αποχώρησαν από την μελέτη.

### 5. Μεροληψία αναφοράς (Reporting bias)

Αξιολογεί συστηματικές διαφορές μεταξύ των αναφερόμενων και μη αναφερόμενων αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, το εργαλείο έχει τρεις κλίμακες αξιολόγησης:

- Το χαμηλό ρίσκο» (-), όταν η μελέτη ακολουθεί έναν από τους επιθυμητούς τρόπους μεθοδολογίας.
- «Το υψηλό ρίσκο» (+) όταν στην μελέτη αναφέρεται μία από τις μη αποδεκτές μεθοδολογίες.
- «Το ασαφές» (?) όταν στην μελέτη δεν αναφέρεται κάτι για το αντίστοιχο είδος μεροληψίας ή για οποιονδήποτε λόγο δεν μπορεί να ταξινομηθεί σε κάποιο άλλο από τα δύο επίπεδα.

Εν συνεχεία θα περιγράψουμε τα 6 στοιχεία της λίστας “Cochrane Risk of Bias tool for RCTs” των Higgins κ.ά. (2011) αντλώντας παραδείγματα από την εργασία των Yongsoon κ.ά (2013) που είναι μία από τις 20 RCTs που συμπεριλήφθηκαν στην MA. Με αυτήν την ευκαιρία θα δούμε βασικές έννοιες και κανόνες κλινικών δοκιμών.

1. Δημιουργία τυχαίας αλληλουχίας (Random Sequence Generation) (αφορά την Επιλεκτική μεροληψία)

Πρέπει να περιγραφεί η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την δημιουργία της αλληλουχίας έτσι ώστε οι συμμετέχοντες να ταξινομηθούν αμερόληπτα στις παρεμβάσεις (θεραπεία ή placebo) με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να καταστεί δυνατή η αξιολόγηση του κατά πόσον έχουν παραχθεί συγκρίσιμες ομάδες.

*«Στο κέντρο συντονισμού της δοκιμής, μια ακολουθία μπλοκ δημιουργήθηκε από υπολογιστή, ισορροπημένη από το συμμετέχον κέντρο, το οποίο τυχαία διένεμε υποκείμενα σε μπλοκ των 2. Για να επιβεβαιωθεί ότι δεν υπήρχε επιλεκτική μεροληψία, χρησιμοποιήθηκε το  $t - test$  για να συγκριθούν συνεχείς μεταβλητές και ο  $\chi^2$  έλεγχος για την σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών μεταξύ της ομάδας ω-3 λιπαρών οξέων και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου κατά την έναρξη της δοκιμής.»*

Καθώς η δημιουργία και ο έλεγχος συγκρίσιμων ομάδων περιγράφεται πλήρως, η μελέτη χαρακτηρίζεται ως «χαμηλού ρίσκου» (-) ως προς τη δημιουργία τυχαίας αλληλουχίας.

2. Απόκρυψη κατανομής (Allocation Concealment) (αφορά την Επιλεκτική μεροληψία)

Πρέπει να περιγραφεί η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την απόκρυψη της αλληλουχίας με επαρκείς λεπτομέρειες για να καθοριστεί εάν μπορούσε να προβλεφθεί πριν ή κατά τη διάρκεια της εγγραφής η κατανομή στις παρεμβάσεις.

Καθώς δημιουργούνται ομάδες με μέγεθος μπλοκ δύο είναι εύκολο να γνωρίζουμε ότι μετά την διανομή ενός υποκειμένου στην Α ομάδα το επόμενο υποκείμενο θα διανεμηθεί στην Β, κάτι που δεν είναι επιθυμητό. Για να λυθεί αυτό το πρόβλημα, ο υπεύθυνος καταμερισμού πρέπει να αποκρύψει το μέγεθος του μπλοκ από τον εκτελεστή και να χρησιμοποιήσει τυχαία αναμεμιγμένα μεγέθη μπλοκ. Στην περίπτωση μας δεν αναφέρεται κάποιο στοιχείο και για αυτήν την διαδικασία και για αυτό τον λόγο η μελέτη χαρακτηρίζεται «ασαφές» (?) ως προς την απόκρυψη κατανομής.

### 3. Τυφλοποίηση των ασθενών (α) και του νοσηλευτικού προσωπικού (β) (Blinding of Participants (a) and Personnel (b)) (αφορά την Μεροληψία Εκτέλεσης)

Πρέπει να περιγραφεί η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την απόκρυψη της λαμβάνουσας θεραπείας από τους συμμετέχοντες και το νοσηλευτικό προσωπικό καθώς και αν η μέθοδος ήταν αποτελεσματική.

*«Η μελέτη σχεδιάστηκε διπλό-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο... Όλοι οι ερευνητές, οι ασθενείς και το ερευνητικό προσωπικό δεν είχαν γνώση των κωδικών θεραπείας.»*

Καθώς η δοκιμή ήταν διπλό-τυφλή (ασθενείς και το ερευνητικό προσωπικό δεν είχαν γνώση της θεραπείας) η δοκιμή χαρακτηρίστηκε ως «χαμηλού ρίσκου» (-) ως προς την τυφλοποίηση.

### 4. Μεροληψία εντοπισμού (Detection bias)

Πρέπει να περιγραφεί η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την απόκρυψη της λαμβάνουσας θεραπείας από τους αξιολογητές των αποτελεσμάτων καθώς και αν η μέθοδος ήταν αποτελεσματική.

*«Όλοι οι ερευνητές, οι ασθενείς και το ερευνητικό προσωπικό δεν είχαν γνώση των κωδικών θεραπείας.»*

Από το παραπάνω γεγονός η μελέτη χαρακτηρίστηκε ως «χαμηλού ρίσκου» (-) ως προς την μεροληψία εντοπισμού.

## 5. Μεροληψία απώλειας (Attrition bias)

Πρέπει να περιγραφεί η πληρότητα των αποτελεσμάτων για κάθε αποτέλεσμα έκβασης, συμπεριλαμβάνοντας τον αριθμό των αποχωρήσεων και τις εξαιρέσεις από την ανάλυση για κάθε ομάδα παρέμβασης (σε σύγκριση με το σύνολο τυχαιοποιημένων συμμετεχόντων). Επιπλέον πρέπει να αναφέρονται οι λόγοι για αυτές τις αποχωρήσεις και εξαιρέσεις καθώς και τυχόν συμπεράσματα.

Καθώς στην μελέτη δεν γίνεται κάποια αναφορά για τα παραπάνω χαρακτηρίζεται «ασαφές» (?) ως προς την μεροληψία απώλειας.

## 6. Επιλεκτική αναφορά αποτελέσματος (Reporting bias)

Πρέπει να αναφερθεί πώς εξετάστηκε η επιλεκτική αναφορά αποτελέσματος και τί βρέθηκε. Στην δική μας περίπτωση η μεροληψία αναφοράς αξιολογήθηκε χωριστά για καθένα από τα αποτελέσματα ενδιαφέροντος: δραστηριότητα της AP (α), της φλεγμονής (β) και της καρδιαγγειακής νόσου (γ).

*«Οι κλινικοί δείκτες της δραστηριότητας της νόσου και οι ιατρικές εξετάσεις παρουσιάζονται στον Πίνακα 2... Η λήψη ω-3 λιπαρών οξέων δεν είχε σημαντικές επιδράσεις στον πόνο, στην πρωινή δυσκαμψία κ.α. Οι δείκτες εργαστηρίου παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.»*

Καθώς παρουσιάζονται τα δεδομένα για όλα τα αποτελέσματα ενδιαφέροντος η δοκιμή χαρακτηρίζεται ως «χαμηλού ρίσκου» (-) ως την επιλεκτική αναφορά αποτελέσματος.

Τέλος, ανάλογα με την φύση της ΜΑ οι ερευνητές μπορούν να ορίσουν και να αξιολογήσουν οποιοδήποτε άλλο είδος μεροληψίας πιστεύουν ότι μπορεί να επηρεάσει την έρευνά τους.

Μετά την αξιολόγηση όλων των επιλεχθέντων μελετών πρέπει να αποφασιστεί ο τρόπος με τον οποίο η αξιολόγηση αυτή θα «ενημερώσει» την ΜΑ. Υπάρχουν δύο προτεινόμενες στρατηγικές. Η πρώτη προτείνει να συμπεριληφθούν στην ανάλυση μόνο οι RCTs χαμηλού κινδύνου ενώ η δεύτερη προτείνει να γίνουν στρωματοποιημένες αναλύσεις ανάλογα με τον βαθμό κινδύνου. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανάλυση υποομάδων για να συγκριθούν τα αποτελέσματα μεταξύ των μελετών με χαμηλό και υψηλό ρίσκο, ωστόσο τυχόν απουσία σημαντικής διαφοράς είναι λάθος να ερμηνευτεί ως απουσία μεροληψίας.

Τέλος, υπάρχει και μία τρίτη προτεινόμενη στρατηγική, κατά την οποία μπορεί να παρουσιαστεί μια MA όλων των μελετών, παρέχοντας παράλληλα μια περίληψη του κινδύνου μεροληψίας για όλες τις μελέτες. Αυτή είναι και η στρατηγική που ακολουθήθηκε στην εργασία που μελετάμε μιας και όλες οι RCTs αξιολογήθηκαν ως υψηλού ρίσκου και δεν είχε νόημα καμία από τις άλλες δύο στρατηγικές (βλέπε Πίνακα 3. σελ.57 του Παραρτήματος Α).

Αφού λοιπόν με την SR έχουν επιλεγθεί οι μελέτες που θα συμπεριληφθούν στην MA πρέπει να αποφασιστεί το πλέον κατάλληλο μοντέλο MA το οποίο θα υιοθετηθεί στην μελέτη. Υπάρχει μια πληθώρα μοντέλων στη βιβλιογραφία. Στις παρακάτω ενότητες θα περιγραφούν τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται πιο συχνά.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΜΟΝΤΕΛΟ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Πριν φτάσουμε στην διεξαγωγή της ΜΑ και στην εφαρμογή των μοντέλων πρέπει από κάθε μελέτη να γίνει εξαγωγή των αριθμητικών δεδομένων. Ανάλογα με την φύση του επιστημονικού ερωτήματος αλλά και την διαθεσιμότητα που υπάρχει στις ανεξάρτητες μελέτες (διχοτομημένα ή συνεχή δεδομένα) πρέπει να αποφασιστεί ποιο συνοπτικό μέτρο θα υπολογίσουμε ώστε να το χρησιμοποιήσουμε στην ΜΑ.

#### 3.1 Συνοπτικά Μέτρα

Στην περίπτωση μας το μέτρο που θα χρησιμοποιήσουμε είναι η τυποποιημένη μέση διαφορά (Standardized Mean Difference-SMD) που χρησιμοποιείται ευρέως για συνεχείς μεταβλητές καθώς και για επιδράσεις παρεμβάσεων. Ως SMD ορίζεται η διαφορά μεταξύ της μέσης τιμής του αποτελέσματος στην ομάδα παρέμβασης  $\mu_X$  και της μέσης τιμής του αποτελέσματος στην ομάδα ελέγχου  $\mu_Y$  διαιρεμένη από την συγκεντρωτική τυπική απόκλιση  $S_p$  (pooled standard deviation) και δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$SMD = \frac{\mu_X - \mu_Y}{S_p}. \quad (3.1)$$

Ο λόγος που επιλέγουμε ένα τυποποιημένο (διαιρεμένο δηλαδή από την τυπική απόκλιση) μέτρο είναι για να απαλλάξουμε τις τιμές από τις μονάδες μέτρησης. Σε κάθε ανεξάρτητη μελέτη οι τιμές μπορεί να έχουν διαφορετική μονάδα μέτρησης για τον ίδιο δείκτη (πχ. κλίμακα πόνου). Τυποποιώντας λοιπόν τις τιμές, αυτές γίνονται συγκρίσιμες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ΜΑ. Ωστόσο, πρέπει να είμαστε προσεκτικοί κυρίως ως προς την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς η τελική SMD εκφράζει την επίδραση της παρέμβασης (effect size) στις τυπικές μονάδες και όχι στις αρχικές μονάδες μέτρησης.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι υπολογισμού της συγκεντρωτικής τυπικής απόκλισης στην βιβλιογραφία. Εμείς θα χρησιμοποιήσουμε εκείνον του Hedges'd (1981) με την διόρθωση μεροληψίας που δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$S_p = \left(1 - \frac{3}{4(n+m-2)}\right)^{-1} * \sqrt{\frac{(n-1)S_X^2 + (m-1)S_Y^2}{n+m-2}} \quad (3.2)$$

όπου  $n$  ο αριθμός των ασθενών της ομάδας θεραπείας,  $m$  ο αριθμός των ασθενών της ομάδας ελέγχου,  $S_X^2$  η διακύμανση της ομάδας θεραπείας και  $S_Y^2$  η διακύμανση της ομάδας ελέγχου.

Η SMD είναι ένα μέτρο για να εκτιμήσουμε την επίδραση της παρέμβασης χωρίς ωστόσο να ξέρουμε κατά πόσο το μέτρο αυτό είναι ακριβές. Ένας τρόπος λοιπόν να υπολογίσουμε την ακρίβεια του μέτρου είναι το διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval-CI). Ως CI ορίζεται το διάστημα εκείνο που αν εκτελέσουμε το ίδιο πείραμα πολλές φορές, τότε τις  $100(1-\alpha)\%$ , ( $0 < \alpha < 1$ ) φορές η SMD θα πάρει τιμή εντός του διαστήματος. Το  $(1-\alpha)$  ορίζεται ως το επίπεδο εμπιστοσύνης (confidence level) του CI και αναφέρεται στο ποσοστό όλων των πιθανών CI που αναμένεται να περιλαμβάνουν την πραγματική SMD. Για την κατασκευή του CI για την διαφορά των μέσων  $\mu_X - \mu_Y$  του πληθυσμού είναι κάνουμε τις εξής τρεις υποθέσεις:

1. Οι δύο πληθυσμοί (πειραματική ομάδα και ομάδα ελέγχου) έχουν κοινή διακύμανση  $\sigma^2$  (υπόθεση ομοσκεδαστικότητας).
2. Καθένας από τους δύο πληθυσμούς ακολουθεί την κανονική κατανομή.
3. Οι παρατηρήσεις είναι ανεξάρτητες.

και δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$\bar{X} - \bar{Y} \pm (t_{\alpha/2, n+m-2}) S_p \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}} \quad (3.3)$$

όπου  $t_{\alpha/2, n+m-2}$  το  $(\alpha/2)$ -ποσοστιαίο σημείο της t-student κατανομής με  $n+m-2$  βαθμούς ελευθερίας. (βλέπε Απόδειξη 1 σελ.61 του Παραρτήματος Β).

### 3.2 Παρουσίαση Δεδομένων

Στην ενότητα αυτή θα παρουσιάσουμε τα δεδομένα τα οποία θα χρησιμοποιήσουμε στην ανάλυσή μας. Λόγω πνευματικών δικαιωμάτων δεν θα

χρησιμοποιήσουμε τα πρωτογενή δεδομένα των *Gioxari κ.ά (2017)*. Το σετ των δεδομένων που θα χρησιμοποιήσουμε είναι από το βιβλίο της Whitehead (2002) και είναι δεδομένα από μια πολυκεντρική μελέτη στην οποία συγκρίνονται δυο αναισθητικές ουσίες (Α και Β) σε ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε σύντομες χειρουργικές επεμβάσεις, όπου η ταχεία ανάρρωση τους είναι ιδιαίτερα σημαντική. Τα δεδομένα μας προέρχονται από εννέα κέντρα, με διαφορετικό αριθμό ασθενών το καθένα, τα οποία θεωρούνται ως ανεξάρτητες μελέτες. Η απόκριση η οποία μας ενδιαφέρει είναι ο χρόνος αποκατάστασης (ο χρόνος που μεσολαβεί (σε λεπτά) από την στιγμή που σταματά η δράση της αναισθησίας μέχρι να ανοίξει ο ασθενής τα μάτια του). Τα δεδομένα μας, στα οποία έχει εφαρμοστεί ένας λογαριθμικός μετασχηματισμός, ακολουθούν την κανονική κατανομή. Επιπλέον, έχουμε την επιπρόσθετη πληροφορία πως το κέντρο 9 χορήγησε διαφορετική αγωγή πριν το χειρουργείο από τα άλλα 8 κέντρα που χορήγησαν τα ίδια. Έτσι θα δημιουργήσουμε μία επιπλέον κατηγορική μεταβλητή την «Φαρμ.Αγωγή» η οποία παίρνει τιμή Φαρμ.Αγωγή=1 και Φαρμ.Αγωγή=0 αντίστοιχα. Ο αριθμός των ασθενών, οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις για κάθε ομάδα θεραπείας καθώς και η Φαρμακευτική αγωγή ανά κέντρο εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 3.2.1. Δεδομένα**

Κέντρο	Θεραπεία Α			Θεραπεία Β			Φαρμ. Αγωγή
	Αριθμός Ασθενών	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Αριθμός Ασθενών	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	
1	4	1.141	0.967	5	0.277	0.620	0
2	10	2.165	0.269	10	1.519	0.913	0
3	17	1.790	0.795	17	1.518	0.849	0
4	8	2.105	0.387	9	1.189	1.061	0
5	7	1.324	0.470	10	0.456	0.619	0
6	11	2.369	0.401	10	1.550	0.558	0
7	10	1.074	0.670	2	0.265	0.502	0
8	5	2.583	0.409	4	1.370	0.934	0
9	14	1.844	0.848	19	2.118	0.749	1

Πηγή: Whitehead (2002)

### 3.3 Μοντέλο Σταθερών Επιδράσεων

Στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων έχουμε τρεις βασικές υποθέσεις:



1. Όλες οι μελέτες μετρούν το ίδιο, κοινό (πραγματικό) μέγεθος.
2. Η διαφορά των αποτελεσμάτων οφείλεται σε τυχαίο (δειγματοληπτικό) σφάλμα  $\varepsilon$ .
3. Το πραγματικό (άγνωστο) μέγεθος αποτελέσματος είναι ίσο με  $\mu$ .

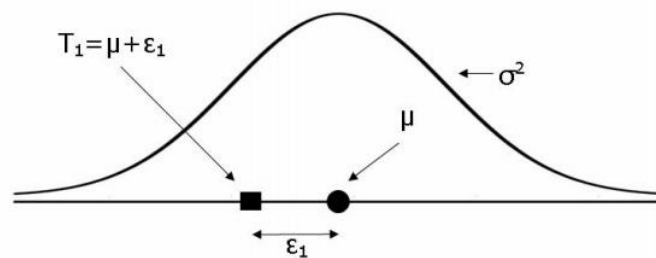
Εκφράζοντας τις παραπάνω υποθέσεις με μαθηματικούς όρους έχουμε το παρακάτω μοντέλο:

$$T_i = \mu + \varepsilon_i \quad (3.4)$$

όπου  $T_i$  η επίδραση της  $i$ -στής μελέτης,  $\mu$  το πραγματικό αποτέλεσμα και  $\varepsilon_i$  το σφάλμα της  $i$ -στής μελέτης με την υπόθεση ότι  $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2)$ , όπου με  $\sigma_i^2$  συμβολίζεται η διακύμανση του σφάλματος  $\varepsilon_i$ .

Στην παρακάτω εικόνα απεικονίζεται σχηματικά το παραπάνω μοντέλο με τις υποθέσεις. Με  $\sigma_i^2$  συμβολίζουμε την διακύμανση εντός της  $i$ -στής μελέτης (within study variance).

**Εικόνα 3.3.1** Υποθέσεις μοντέλου σταθερών επιδράσεων



Πηγή: Michael Borenstein, Larry Hedges & Hannah Rothstein (2007)

Έτσι λοιπόν, η σταθμευμένη εκτίμηση  $\bar{T}$  από  $k$  στο πλήθος ανεξάρτητες μελέτες που προκύπτει και δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$\bar{T} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i T_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (3.5)$$

όπου  $w_i$  το βάρος που εκχωρείται στην  $i$ -στη μελέτη.

Στόχος μας είναι να δώσουμε μεγαλύτερη βαρύτητα στις μελέτες που φέρνουν περισσότερη πληροφορία. Έτσι, τα βάρη που εκχωρούμε σε καθεμία από τις μελέτες υπολογίζονται με την μέθοδο της αντίστροφης διακύμανσης και ισούνται με:

$$w_i = \frac{1}{\sigma_i^2} \quad (3.6)$$

Ο λόγος που χρησιμοποιούμε την αντίστροφη διακύμανση και όχι απλά το μέγεθος κάθε μελέτης (που θα ήταν και το πιο λογικό) είναι ότι η πρώτη εμπεριέχει περισσότερη πληροφορία μιας και εξαρτάται από το μέγεθος και των δύο ομάδων (θεραπείας και ελέγχου) και όχι μόνο από το συνολικό μέγεθος της κλινικής μελέτης  $N = (n + m)$ . Επιπλέον, με την μέθοδο της αντίστροφης διακύμανσης επιτυγχάνεται η μικρότερη δυνατή διακύμανση (βλέπε Απόδειξη 2 σελ.62 του Παραρτήματος Β) η οποία δίνεται από τον τύπο:

$$Var(\bar{T}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (3.7)$$

Το τυπικό της σφάλμα  $SE(\bar{T})$  δίνεται από της τετραγωνική ρίζα της διακύμανσης:

$$SE(\bar{T}) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}} \quad (3.8)$$

Επιπλέον, από το γεγονός ότι το  $\bar{T}$  γράφεται ως γραμμικός συνδυασμός κανονικών κατανομών συμπεραίνουμε ότι ακολουθεί κανονική κατανομή. Έτσι, ένα  $100(\alpha-1)\%$  δίπλευρο CI δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$\bar{T} \pm z_{(1-\alpha/2)} * SE(\bar{T}) \quad (3.9)$$

όπου  $z_{(1-\alpha/2)}$  το  $(1 - \alpha/2)$ -ποσοστιαίο σημείο της κανονικής κατανομής.

Επόμενο βήμα είναι να ελέγξουμε αν τελικά οι δύο θεραπείες είναι ισοδύναμες. Αυτό θα το κάνουμε διατυπώνοντας την παρακάτω υπόθεση:

$$\begin{aligned} H_0: \mu_x - \mu_y &= 0 \\ H_1: \mu_x - \mu_y &\neq 0 \end{aligned} \quad (3.10)$$

Για τον παραπάνω έλεγχο θα τυποποιήσουμε το  $\bar{T}$  και θα καταλήξουμε στο στατιστικό  $Z$ , η τιμή του οποίου είναι,

$$Z = \frac{\bar{T}}{SE(\bar{T}^*)} \sim N(0,1). \quad (3.11)$$

Καθώς εκτελούμε έναν δίπλευρο έλεγχο, η p-value ισούται με

$$p = 2[1 - \Phi(|Z|)] \quad (3.12)$$

όπου  $\Phi$  είναι η συνάρτηση κατανομής της τυπικής κανονικής κατανομής.

Ας δούμε μια εφαρμογή του μοντέλου σταθερών επιδράσεων στην R. Αρχικά, φορτώνουμε τα δεδομένα μας στην R καθώς και την βιβλιοθήκη “meta” όπου βρίσκονται οι εντολές για την MA. Στην συνέχεια χρησιμοποιούμε την εντολή metacont (meta -μετά ανάλυση- και cont -continuous-, δηλαδή συνεχείς μεταβλητές) με τα κατάλληλα ορίσματα έτσι ώστε να εφαρμόσουμε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Παρακάτω παρουσιάζεται ο κώδικας που αναπτύχθηκε στην R:

```

dataset<-read.delim("Dataset.txt",header=TRUE)
attach(dataset)
library(meta)
fixed.model<-metacont(Num.of.Patients.A, Mean.A,
Standard.Deviation.A, Num.of.Patients.B, Mean.B,
Standard.Deviation.B, sm="SMD",method.smd="Hedges",comb.random=FALSE)
summary(fixed.model)
forest(fixed.model)

```

απ' όπου προκύπτει το παρακάτω output:

```

Number of studies combined: k = 9

              SMD              95%-CI      z  p-value
Fixed effect model 0.6746 [0.3473; 1.0020] 4.04 < 0.0001

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.2937; H = 1.45 [1.00; 2.12]; I^2 = 52.7% [0.0%;
77.8%]

Test of heterogeneity:
      Q d.f. p-value
16.92   8  0.0309

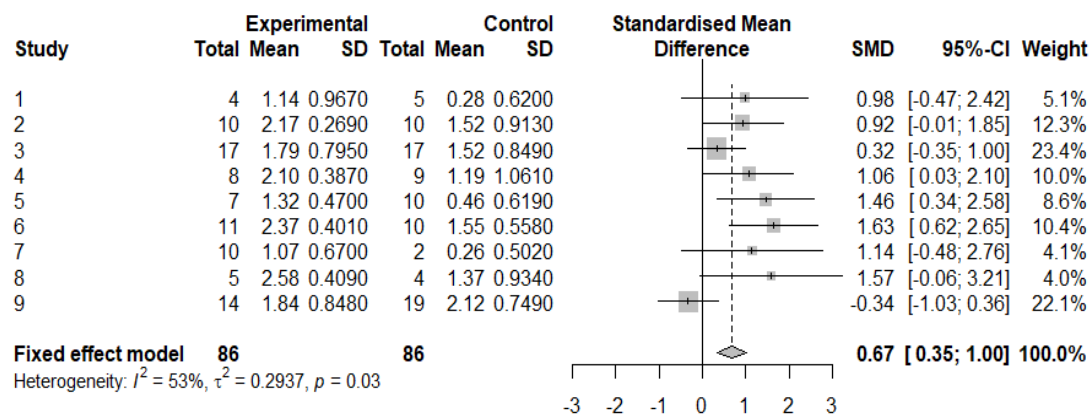
Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- Hedges' g (bias corrected standardised mean difference)

```

Από το εν λόγω output μας παρέχονται διάφορες πληροφορίες. Αρχικά μας εμφανίζεται ο αριθμός των ανεξάρτητων μελετών ( $k=9$ ) και εν συνεχεία το αποτέλεσμα του μοντέλου. Η  $SMD = 0.6746$  ενώ το 95% CI είναι (0.347; 1.002). Επιπλέον, η τιμή του  $Z = 4.04$  και η αντίστοιχη τιμή  $p - value < 0.0001$ , όπου σε επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$  απορρίπτουμε την υπόθεση ότι οι δύο θεραπείες είναι ισοδύναμες. Πιο κάτω μας παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την ετερογένεια με την οποία θα ασχοληθούμε στο επόμενο κεφάλαιο. Τέλος, εμφανίζονται οι μέθοδοι που εφαρμόστηκαν (η μέθοδος της αντίστροφης διακύμανσης για την απόδοση των βαρών και ο τύπος του Hedges για τον υπολογισμό της SMD).

Επόμενο βήμα είναι να εμφανίσουμε το forest plot, ένα γράφημα στο οποίο συνοψίζονται τα αποτελέσματα της ΜΑ.

**Εικόνα 3.3.2 Forest plot μοντέλου σταθερών επιδράσεων**



Στην αριστερή πλευρά εμφανίζονται τα στοιχεία των ανεξάρτητων μελετών και στην μέση η γραφική αναπαράσταση του μέτρου του αποτελέσματος. Στην γραφική αναπαράσταση το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο με το βάρος της κάθε μελέτης στην ΜΑ ενώ οι οριζόντιες γραμμές αναπαριστούν τα CI των SMD των επιμέρους μελετών. Το αποτέλεσμα της ΜΑ εμφανίζεται με ένα διαμάντι, οι άκρες του οποίου αναπαριστούν το αντίστοιχο CI. Η κάθετη γραμμή που τέμνει το μηδέν αναπαριστά την αποδοχή της μηδενικής υπόθεσης, δηλαδή πως οι δύο θεραπείες είναι ισοδύναμες. Έτσι, όταν τα CI των μεμονωμένων μελετών τέμνονται με την κάθετη γραμμή, καταδεικνύεται ότι στο δεδομένο επίπεδο εμπιστοσύνης ( $\alpha = 0.05$ ) οι δύο θεραπείες είναι στατιστικά ισοδύναμες (μελέτες 1,3,8,9). Το ίδιο ισχύει και για το διαμάντι, το οποίο αν τέμνεται με την κάθετη γραμμή καταδεικνύεται πως το τελικό αποτέλεσμα δεν είναι στατιστικά σημαντικό στο ίδιο επίπεδο σημαντικότητας. Στην περίπτωσή μας, το διαμάντι δεν τέμνεται με την κάθετη γραμμή ενώ το γεγονός ότι βρίσκεται δεξιά αυτής υποδηλώνει ότι η SMD της θεραπείας Α είναι στατιστικά μεγαλύτερη από εκείνη της θεραπείας Β. Επιπλέον, οι τιμές της κλίμακας έχουν εύρος από (-3;3) κάτι που προκύπτει από την υπόθεση της κανονικότητας σε συνδυασμό και την τυποποίηση. Τέλος, στην δεξιά πλευρά έχουμε τα αριθμητικά αποτελέσματα όσων περιγράψαμε παραπάνω (SMD, 95% CI και Βάρη% αντίστοιχα).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΜΟΝΤΕΛΟ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΥΧΑΙΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων υποθέσαμε ότι η διαφορά των αποτελεσμάτων οφείλεται σε τυχαίο (δειγματοληπτικό) σφάλμα. Ωστόσο πρόκειται για μια ουτοπική υπόθεση καθώς αναπόφευκτα οι μελέτες που συγκεντρώνονται σε μια ΜΑ διαφέρουν. Οποιοδήποτε είδος μεταβλητότητας μεταξύ των μελετών καλείται ετερογένεια. Με τον όρο ετερογένεια αναφερόμαστε τόσο στις ποσοτικές όσο και τις ποιοτικές διαφορές που παρατηρούνται σε ένα σύνολο κλινικών δοκιμών.

#### 4.1 Ανίχνευση Ετερογένειας

Σκοπός μιας ΜΑ είναι να ανιχνεύσει και να ερμηνεύσει τις διαφορές που παρατηρούνται σε ένα σύνολο κλινικών δοκιμών οι οποίες αφορούν κλινικούς, μεθοδολογικούς και στατιστικούς λόγους. Πιο αναλυτικά:

Κλινικοί λόγοι:

- Τα χαρακτηριστικά των ασθενών (π.χ. ηλικία, σοβαρότητα ασθένειας).
- Τα χαρακτηριστικά των θεραπειών (π.χ. δοσολογία, συχνότητα).

Μεθοδολογικοί λόγοι:

- Το είδος των κλινικών μελετών (π.χ. παράλληλες με διασταυρούμενες, παράλληλες με κοορτές).
- Τα χαρακτηριστικά των κλινικών μελετών (π.χ. τυχαιοποίηση, τυφλοποίηση, ελλείποντες ασθενείς).
- Η διάρκεια των κλινικών μελετών.

Στατιστικοί λόγοι:

- Διαφορετικά μέτρα αποτελέσματος (π.χ. αναλογία πιθανοτήτων, αναλογία κινδύνων, διαφορά κινδύνων).

- Διαφορετικά εκτιμώμενα αποτελέσματα θεραπείας για λόγους πέρα του μεγέθους των μελετών.

Γεννάται λοιπόν το ερώτημα με ποιον τρόπο θα ανιχνεύσουμε την ετερογένεια. Αρχικά θα διατυπώσουμε την υπόθεση για την ύπαρξη ή μη της ετερογένειας:

$$\begin{aligned} H_0: & \text{ Δεν υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών.} \\ H_1: & \text{ Υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών.} \end{aligned} \quad (4.1)$$

Για τον έλεγχο της παραπάνω υπόθεσης θα υπολογίσουμε την στατιστική συνάρτηση  $Q$ , γνωστή και ως  $\chi^2$  στατιστικό, η οποία αναπαριστά την συνολική διασπορά μεταξύ των επιδράσεων  $T_i$ .

Η στατιστική συνάρτηση  $Q$  ορίζεται ως εξής:

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (T_i - \bar{T})^2 \sim_{H_0} \chi_{k-1}^2 \quad (4.2)$$

Δηλαδή, ο παραπάνω τύπος αναφέρεται στο άθροισμα των τετραγώνων των αποκλίσεων για κάθε μελέτη ( $T_i$ ) από τον ολικό μέσο ( $\bar{T}$ ). Το  $w_i$  υποδεικνύει ότι κάθε τετραγωνική απόκλιση έχει ένα βάρος το οποίο είναι ανάλογο της αντίστροφης διακύμανσης της κάθε μελέτης.

Εάν λοιπόν η διακύμανση οφειλόταν μόνο στο σφάλμα εντός της μελέτης (δηλ.  $\sim H_0$ ) τότε η αναμενόμενη τιμή του  $Q$  θα ήταν οι βαθμοί ελευθερίας ( $df$ ) για την MA όπου,

$$E(Q) = k - 1 = (\text{Αριθμός μελετών}) - 1 = df \quad (4.3)$$

(βλέπε Απόδειξη 3 σελ.63 του Παραρτήματος Β). Με αυτήν την λογική μπορούμε να προβούμε σε έναν  $\chi^2$  έλεγχο για την ύπαρξη της ετερογένειας απορρίπτοντας την  $H_0$  όταν  $Q > df$ . Ωστόσο, ο παραπάνω έλεγχος δεν μας πληροφορεί για την έκταση της πραγματικής ετερογένειας αλλά μόνο για τη στατιστική σημαντικότητάς της.

Για την ποσοτικοποίηση της ετερογένειας έχουν προταθεί δύο άλλοι δείκτες από τους Higgins & Thompson (2002), ο  $I^2$  και ο  $H^2$ , οι οποίοι συνδέονται με την σχέση:

$$I^2 = \frac{H^2 - 1}{H^2} * 100\%. \quad (4.4)$$

Εμείς θα επικεντρωθούμε κυρίως στον  $I^2$  ο οποίος χρησιμοποιείται ευρέως λόγω της εύχρηστης ερμηνείας του. Ο  $I^2$  ορίζεται ως εξής:

$$I^2 = \begin{cases} \frac{Q - (k - 1)}{Q} * 100\% , \text{αν } Q > (k - 1) \\ 0 , \text{αν } Q \leq (k - 1) \end{cases} \quad (4.5)$$

και ερμηνεύεται ως το ποσοστό της συνολικής μεταβλητότητας που οφείλεται στην πραγματική ετερογένεια. Για παράδειγμα, αν  $I^2 = 0$  αυτό σημαίνει πως όλη η μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών οφείλεται σε τυχαίο (δειγματοληπτικό) σφάλμα εντός των μελετών. Αντιθέτως, αν  $I^2 = 50\%$  αυτό σημαίνει πως το 50% της ολικής μεταβλητότητας οφείλεται στην πραγματική ετερογένεια μεταξύ των μελετών.

Οι Higgins & Thompson (2002) πρότειναν μια ταξινόμηση των τιμών  $I^2$  με σκοπό να συμβάλουν στην ερμηνεία του μεγέθους του. Ένας χοντρικός κανόνας για την ερμηνεία έχει ως εξής:

- 0% έως 40%: μπορεί να μην είναι σημαντική,
- 30% έως 60%: μπορεί να αντιπροσωπεύει μέτρια ετερογένεια,
- 50% έως 90%: μπορεί να αντιπροσωπεύει σημαντική ετερογένεια και
- 75% έως 100%: σημαντική ετερογένεια.

Οι Higgins & Thompson (2002) ανέπτυξαν επίσης το διάστημα εμπιστοσύνης για το  $I^2$  το οποίο υπολογίζεται με την βοήθεια του  $H^2$  που προαναφέραμε, ωστόσο στα πλαίσια της παρούσας εργασίας δεν θα επεκταθούμε στον υπολογισμό του.

Τέλος, θα εκτιμήσουμε την διακύμανση μεταξύ των μελετών (between study variance),  $\tau^2$  (tau-square). Διασπώντας το  $Q$  στα επιμέρους στοιχεία του

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i T_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k w_i T_i)^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (4.6)$$

μας επιτρέπεται να υπολογίσουμε την απόλυτη διακύμανση μεταξύ των μελετών  $\tau^2$  ως εξής:

$$\tau^2 = \begin{cases} \frac{Q - df}{C} \text{ αν } Q > df \\ 0 \text{ αν } Q \leq df \end{cases} \quad (4.7)$$

όπου

$$C = \sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (4.8)$$

και ονομάζεται συντελεστής στάθμισης .

Από την εφαρμογή του μοντέλου σταθερών επιδράσεων στην Ενότητα 3.3 είχαν προκύψει τα παρακάτω αποτελέσματα για την ετερογένεια:

Quantifying heterogeneity:

```
tau^2 = 0.2937; H = 1.45 [1.00; 2.12]; I^2 = 52.7% [0.0%; 77.8%]
```

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
16.92	8	0.0309

Στο παραπάνω output εμφανίζονται όλα εκείνα τα μέτρα που περιγράψαμε παραπάνω. Από τον έλεγχο της ετερογένειας (Test of heterogeneity) συμπεραίνουμε πως το στατιστικό  $Q = 16.92$  με  $df = 8$  (βαθμοί ελευθερίας) ενώ από την τιμή  $p - value = 0.0309 < 0.05 = \alpha$  απορρίπτουμε την μηδενική μας υπόθεση και καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Επιπλέον, η απόλυτη διακύμανση μεταξύ των μελετών  $\tau^2 = 0.2937$  ενώ το  $I^2 = 52.7\%$  (0.0%, 77.0%) δηλαδή τι 52.7% συνολικής μεταβλητότητας οφείλεται στην ετερογένεια (ερμηνεία του  $I^2$ ). Επίσης, προκύπτει ότι  $H = 1.51$  (1.04, 2.20). Τέλος, λόγω του τεράστιου διαστήματος εμπιστοσύνης του  $I^2$  (0.0%, 77.0%) είναι ανούσιο να κατατάξουμε το μέγεθος της ετερογένειας σύμφωνα με τον κανόνα των Higgins & Thompson (2002). Ωστόσο είναι σίγουρο πως πρέπει να διερευνηθεί.

## 4.2 Ερμηνεία Ετερογένειας

Η ερμηνεία της ετερογένειας είναι ίσως το σημαντικότερο ζήτημα το οποίο πραγματεύεται μία MA. Μέσα από διάφορες στατιστικές μεθόδους γίνεται προσπάθεια ανίχνευσης και ερμηνείας όλων εκείνων των παραγόντων που συμβάλλουν στα διαφορετικά και μερικές φορές αντικρουόμενα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών. Παρακάτω παρουσιάζονται περιγραφικά οι τέσσερις κυριότερες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην βιβλιογραφία μερικές εκ των οποίων θα εφαρμοστούν στις παρακάτω ενότητες:

### 1. Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)

Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων είναι μία μέθοδος με την οποία δεν ερμηνεύεται η ετερογένεια. Αντ' αυτού γίνεται προσπάθεια να προσαρμοστεί το



ανεξήγητο κομμάτι της ετερογένειας στο μοντέλο με την διεύρυνση των διαστημάτων εμπιστοσύνης (θα μελετηθεί στην Ενότητα 4.3)

## 2. Ανάλυση σε υποομάδες (Subgroup Analysis)

Με την ανάλυση σε υποομάδες προσθέτουμε στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων μία επιπλέον κατηγορική μεταβλητή με περιορισμένο αριθμό επιπέδων (συνήθως 2). Ιδανικά, η μεταβλητή που θα χρησιμοποιηθεί στην ανάλυση θα πρέπει να είναι αποφασισμένη από το στάδιο του πρωτοκόλλου, σε διαφορετική περίπτωση υπάρχει κίνδυνος μεροληψίας. Με την ανάλυση σε υποομάδες ερμηνεύεται σημαντικό μέρος της ετερογένειας ειδικά σε περιπτώσεις όπου υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των υποομάδων και μικρή εντός των υποομάδων. Θα μελετηθεί στην Ενότητα 5.1 χρησιμοποιώντας την κατηγορική μεταβλητή «Φαρμ. Αγωγή».

## 3. Μετα-παλινδρόμηση (Meta-regression)

Στην μετα-παλινδρόμηση χρησιμοποιούμε το ίδιο μοντέλο και την ίδια στατιστική συμπερασματολογία με εκείνη της ανάλυσης σε υποομάδες μόνο που αντί για κατηγορική μεταβλητή χρησιμοποιείται μια συνεχής. Με την μετα-παλινδρόμηση μπορούμε να ανιχνεύσουμε όχι μόνο αν μία μεταβλητή επηρεάζει την έκβαση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών αλλά και σε ποιο βαθμό. Μια πολύ δημοφιλείς μεταβλητή που χρησιμοποιείται για μετα-παλινδρόμηση είναι το γεωγραφικό πλάτος της περιοχής όπου γίνεται η κλινική μελέτη. Στην μετα-παλινδρόμηση είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούμε μια συνεχής μεταβλητή κάθε φορά. Στην περίπτωση μας τα δεδομένα δεν μας επιτρέπουν την εφαρμογή αυτής της μεθόδου μιας και δεν έχουμε στην διάθεση μας επιπρόσθετη συνεχής μεταβλητή. Ωστόσο, όπως προαναφέραμε, η μεθοδολογία είναι όμοια με εκείνη της ανάλυσης σε υποομάδες.

## 4. Ανάλυση ευαισθησίας (Sensitivity Analysis)

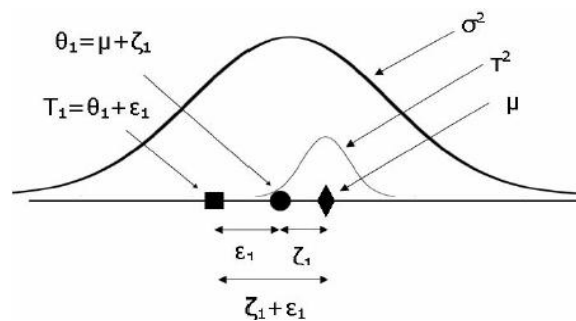
Αρκετές φορές τα επίπεδα ενός παράγοντα καθορίζονται αυθαίρετα ή βάσει εμπειρικών κανόνων όπως για παράδειγμα η κατηγοριοποίηση των ηλικιακών ομάδων. Με την ανάλυση ευαισθησίας ελέγχεται αν τα αποτελέσματα στα οποία έχουμε καταλήξει είναι ανθεκτικά σε περιορισμούς των δεδομένων που εξαρτώνται

από την υποκειμενική κρίση. Στην παρούσα εργασία δεν θα προβούμε σε ανάλυση της συγκεκριμένης μεθόδου.

### 4.3 Μοντέλο Τυχαίων Επιδράσεων

Σε αντίθεση με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων, το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων εμφανίζει μεταβολές ως προς το μέγεθος της πραγματικής επίδρασης από μελέτη σε μελέτη. Οι μεταβολές αυτές οφείλονται κατά κύριο λόγο στις πιθανές διαφορές στις τιμές των παραγόντων, σύμφωνα με τους οποίους διεξάγεται η εκάστοτε μελέτη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αναπαριστούμε τις επιδράσεις των μελετών ως μια κατανομή στην οποία αποτυπώνεται το συνολικό μέγεθος των πραγματικών επιδράσεων των μελετών. Επομένως η συνδυασμένη επίδραση σε ένα μοντέλο τυχαίων επιδράσεων ταυτίζεται με το μέσο όρο των πραγματικών επιδράσεων.

Εικόνα 4.3.1 Υποθέσεις μοντέλου τυχαίων επιδράσεων



Πηγή: Michael Borenstein, Larry Hedges & Hannah Rothstein (2007)

Από την παραπάνω εικόνα διαπιστώνουμε ότι η παρατηρούμενη επίδραση  $T_1$  εξαρτάται από την πραγματική επίδραση  $\theta_1$  και το σφάλμα  $\varepsilon_1$  εντός της μελέτης. Με την σειρά του το  $\theta_1$  εξαρτάται από το μέσο όρο  $\mu$  όλων των πραγματικών επιδράσεων των μελετών και του μεταξύ των μελετών σφάλματος  $\zeta_1$ . Τα παραπάνω αποτυπώνονται αλγεβρικά στο εξής μοντέλο:

$$T_i = \mu + \zeta_i + \varepsilon_i = \theta_i + \varepsilon_i \quad (4.9)$$

Όπως και στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων έτσι και εδώ το βάρος που θα εκχωρήσουμε σε κάθε μελέτη βασίζεται στην αντίστροφη διακύμανση, με την διαφορά όμως ότι η διακύμανση περιέχει την εντός των μελετών διακύμανση αλλά και την απόλυτη διακύμανση μεταξύ των μελετών  $\tau^2$ . Θα χρησιμοποιήσουμε τα ίδια

σύμβολα με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων αλλά θα προσθέσουμε το σύμβολο (\*) για να τα ξεχωρίσουμε από αυτό. Το βάρος που θα εκχωρήσουμε σε κάθε μελέτη είναι:

$$w^* = \frac{1}{\sigma_i^{2*}} \quad (4.10)$$

όπου το  $\sigma_i^{2*}$  είναι η εντός της  $i$ -στης μελέτης διακύμανση συν την μεταξύ των μελετών διακύμανση. τ-τετράγωνο. Δηλαδή:

$$\sigma_i^{2*} = \sigma_i^2 + \tau^2. \quad (4.11)$$

Η σταθμισμένη επίδραση  $\bar{T}^*$  από  $k$  το πλήθος ανεξάρτητες μελέτες δίνεται από τον τύπο:

$$\bar{T}^* = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* T_i}{\sum_{i=1}^k w_i^*} \quad (4.12)$$

Η διακύμανση της σταθμευμένης επίδρασης ορίζεται ως ο αντίστροφος του αθροίσματος των βαρών:

$$\sigma^{2*} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i^*} \quad (4.13)$$

και το τυπικό σφάλμα της συνδυασμένης επίδρασης είναι η τετραγωνική ρίζα της διακύμανσης:

$$SE(\bar{T}^*) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i^*}} \quad (4.14)$$

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για την συνδυασμένη επίδραση υπολογίζεται ως:

$$\bar{T}^* \pm 1.96 * SE(\bar{T}^*) \quad (4.15)$$

Επίσης η τιμή του  $Z$  είναι:

$$Z^* = \frac{\bar{T}^*}{SE(\bar{T}^*)} \quad (4.16)$$

ενώ η αντίστοιχη τιμή p-value είναι ίση με:

$$p^* = 2[1 - \Phi(|Z^*|)] \quad (4.17)$$

Με την παρακάτω εντολή στην R:

```
random.model<-metacont(Num.of.Patients.A, Mean.A,
Standard.Deviation.A, Num.of.Patients.B, Mean.B,
Standard.Deviation.B, sm="SMD",method.smd="Hedges")
summary(random.model)
forest(random.model)
```

εφαρμόζουμε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων από το οποίο παίρνουμε το παρακάτω output:

```

Number of studies combined: k = 9

                SMD                95%-CI      z  p-value
Fixed effect model  0.6746 [0.3473; 1.0020] 4.04 < 0.0001
Random effects model 0.8470 [0.3425; 1.3514] 3.29  0.0010

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0.2937; H = 1.45 [1.00; 2.12]; I^2 = 52.7% [0.0%;
77.8%]

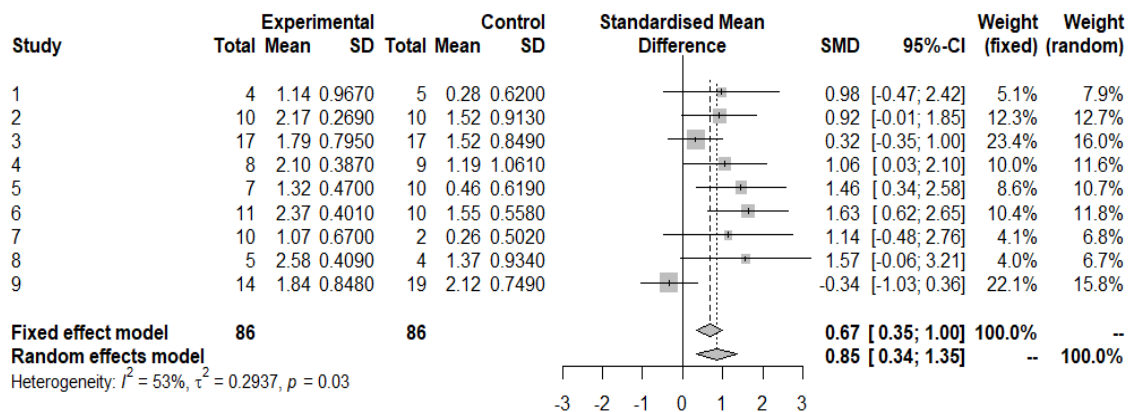
Test of heterogeneity:
      Q  d.f.  p-value
16.92   8    0.0309

Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- Hedges' g (bias corrected standardised mean difference)

```

Σε σύγκριση με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων παρατηρούμε ότι έχει πλατύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης, κάτι το οποίο ήταν αναμενόμενο. Παρακάτω παρατίθεται το συγκριτικό forest plot για τα δύο μοντέλα. Αξίζει να σημειώσουμε πως η διαφορά του αποτελέσματος που υπάρχει, 0.6746 (0.3473,1.0020) έναντι 0.8470 (0.3425,1.3514), οφείλεται στα διαφορετικά βάρη που δίνει το κάθε μοντέλο στις ανεξάρτητες μελέτες.

Εικόνα 4.3.2 Forest plot μοντέλου σταθερών επιδράσεων



#### 4.4 Επιλογή μεταξύ Μοντέλου Σταθερών και Τυχαίων Επιδράσεων

Η επιλογή μεταξύ του μοντέλου σταθερών ή του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων δεν πρέπει να στηρίζεται αποκλειστικά και μόνο στον έλεγχο της ετερογένειας. Επιπλέον κριτήρια όπως ο αριθμός των ανεξάρτητων μελετών πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν.

Αν μία MA συμπεριλαμβάνει έναν μικρό αριθμό ανεξάρτητων μελετών η εκτίμηση της παραμέτρου για την ετερογένεια είναι πολύ πιθανόν να μην είναι αξιόπιστη. Έτσι, αν τα αποτελέσματα των ανεξάρτητων μελετών φαίνονται να είναι αρκετά αρμονικά μεταξύ τους, τότε ο μοντέλο των σταθερών επιδράσεων είναι το πλέον κατάλληλο για την παρουσίασή τους. Από την άλλη, αν δεν υπάρχει αρμονία, τότε είναι προτιμότερο να μην υπολογιστεί ένας γενικός εκτιμητής αλλά να διενεργηθεί επιπλέον έρευνα και ανάλυση.

Αν πάλι μία MA βασίζεται σε έναν μεγάλο αριθμό ανεξάρτητων μελετών είναι προτιμότερο το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Ο λόγος που δεν επιλέγεται το μοντέλο σταθερών επιδράσεων είναι πως αυτό προϋποθέτει την παραδοχή πως τα χαρακτηριστικά των ασθενών μεταξύ των μελετών είναι ίδια με εκείνα του συνολικού πληθυσμού των ασθενών. Επιπροσθέτως, το πλεονέκτημα του μοντέλου των τυχαίων επιδράσεων είναι πως επιτρέπει στην μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών να επηρεάσει το συνολικό αποτέλεσμα.

Επιπλέον, μερικές φορές είναι πολύ χρήσιμο να γίνεται σύγκριση των δύο μοντέλων (σταθερών και τυχαίων επιδράσεων). Αν τα δύο μοντέλα έχουν παρόμοιο αποτέλεσμα τότε υποδεικνύεται πως δεν υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των ανεξάρτητων μελετών, ενώ αν οι δύο αναλύσεις οδηγούν σε σημαντικά διαφορετικά αποτελέσματα τότε πρέπει να διενεργηθεί επιπλέον έρευνα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΑΝΑΛΥΣΗ ΥΠΟΟΜΑΔΩΝ

Όταν οι εκτιμητές των μελετών είναι διαθέσιμοι για διαφορετικές υποομάδες ασθενών, για παράδειγμα δύο διαφορετικοί εκτιμητές για άντρες και γυναίκες αντίστοιχα, η ανάλυση σε υποομάδες είναι μία μέθοδος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διερεύνηση της μεταβλητότητας στο επίπεδο αυτών των υποομάδων. Επιπροσθέτως, η ανάλυση σε υποομάδες εφαρμόζεται και στην περίπτωση που οι ανεξάρτητες μελέτες μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο ή περισσότερες ομάδες βάση κάποιου παράγοντα.

#### 5.1 Μοντέλο Παλινδρόμησης

Στο σετ των δεδομένων μας η «Φαρμακευτική Αγωγή» χωρίζει τις ανεξάρτητες μελέτες σε δύο υποομάδες. Για την διερεύνηση αν ο παράγοντας «Φαρμακευτική Αγωγή» είναι στατιστικά σημαντικός θα αναλύσουμε το μοντέλο παλινδρόμησης:

$$T_i = \beta_1 + \beta_2 x_i + \varepsilon_i \quad (5.1)$$

όπου  $T_i$  η εκτίμηση της  $i$ -οστής μελέτης για  $i = 1, \dots, k$  με  $k$  ο αριθμός των ανεξάρτητων μελετών,  $\beta_1$  ο σταθερός συντελεστής,  $\beta_2$  ο συντελεστής της μεταβλητής  $x_i$  και  $x_i = 0$  αν στην  $i$ -οστή μελέτη χορηγήθηκε η φαρμακευτική αγωγή Α και  $x_i = 1$  αν στην  $i$ -οστή μελέτη χορηγήθηκε η φαρμακευτική αγωγή Β.

Οι συντελεστές της παλινδρόμησης υπολογίζονται με την μέθοδο των σταθμευμένων ελαχίστων τετραγώνων (Weighted Least Squared-WLS) όπου σε αντίθεση με την κλασσική μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Ordinary Least Squared-OLS) δεν ισχύει η υπόθεση της ομοσκεδαστικότητας, η υπόθεση δηλαδή πως οι παρατηρήσεις  $T_i$  έχουν την ίδια διακύμανση μιας και ισχύει πως:

$$Var(T_i) = \sigma_i^2 \quad (5.2)$$

Με την μέθοδο WLS ελαχιστοποιούμε το άθροισμα των τετραγώνων των σφαλμάτων με την διαφορά ότι κάθε ποσότητα  $\varepsilon_i$  πολλαπλασιάζεται το αντίστοιχο βάρος  $w_i$  το οποίο υπολογίζεται με την μέθοδο της αντίστροφης διακύμανσης,

$$\sum_{i=1}^k w_i (T_i - \beta_1 - \beta_2 x_i)^2 \quad (5.3)$$

έτσι ώστε να δώσουμε μεγαλύτερο βάρος σε μελέτες των οποίων η διακύμανση είναι μικρότερη, και το αντίστροφο.

Οι σταθμευμένοι εκτιμητές ελαχίστων τετραγώνων, οι οποίοι αποδεικνύεται πως είναι αμερόληπτοι, δίνονται από τους παρακάτω τύπους:

$$\hat{\beta}_1 = \bar{T} - \hat{\beta}_2 \bar{x} \quad (5.4)$$

$$\hat{\beta}_2 = \frac{\sum_{i=1}^k w_i (x_i - \bar{x})(T_i - \bar{T})}{\sum_{i=1}^k w_i (x_i - \bar{x})^2} \quad (5.5)$$

όπου  $\bar{x}$  και  $\bar{T}$  να είναι οι σταθμευμένοι μέσοι όροι των αντίστοιχων παρατηρήσεων, δηλαδή:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i x_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \text{ και} \quad (5.6)$$

$$\bar{T} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i T_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (5.7)$$

Επιπλέον, οι διακυμάνσεις τους δίνονται από τους παρακάτω τύπους:

$$Var(\hat{\beta}_2) = \frac{\sigma^2}{\sum_{i=1}^k w_i (x_i - \bar{x})^2} \text{ και} \quad (5.8)$$

$$Var(\hat{\beta}_1) = \left[ \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i} + \frac{\bar{x}^2}{\sum_{i=1}^k w_i (x_i - \bar{x})^2} \right] \sigma^2 \quad (5.9)$$

όπου  $\sigma^2$  εκτιμάται από την δειγματική διασπορά:

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^k w_i (T_i - \bar{T})^2}{k - 1} \quad (5.10)$$

Για τον έλεγχο της υπόθεσης πως ο συντελεστής  $\beta_2$  είναι στατιστικά σημαντικός, με άλλα λόγια πως η κατηγορική μεταβλητή «Φαρμακευτική Αγωγή» είναι μία μεταβλητή που επηρεάζει την ΜΑ κάνουμε την εξής υπόθεση:

$$\begin{aligned} H_1: \beta_2 &= 0 \\ H_0: \beta_2 &\neq 0 \end{aligned} \quad (5.11)$$

Για τον έλεγχο της παραπάνω υπόθεσης χρησιμοποιούμε το παρακάτω στατιστικό:

$$Z = \frac{\hat{\beta}_2}{\sqrt{Var(\hat{\beta}_2)}} \quad (5.12)$$

ενώ ο δίπλευρος έλεγχος δίνει p-value ίση με:

$$p = 2[1 - \Phi(|Z|)] \quad (5.13)$$

Για να εφαρμόσουμε την ανάλυση σε υποομάδες χρησιμοποιούμε την εντολή `metareg` και προσθέτουμε το όρισμα “`byvar=Premedication`” έτσι ώστε να γίνει ο διαχωρισμός των υποομάδων βάσει της μεταβλητής «Φαρμ. Αγωγή».

```
mu1 <- update(fixed.model, byvar = Premedication)
mu2 <- update(fixed.model, byvar = Premedication, tau.common = TRUE,
comb.fixed = FALSE)
metareg(mu2)
```

Επιπλέον με τις παρακάτω εντολές εμφανίζουμε το αναλυτικό forest plot έτσι ώστε να έχουμε καλύτερη οπτική εικόνα των συμπερασμάτων.

```
subgr<-metacont(Num.of.Patients.A, Mean.A,
Standard.Deviation.A, Num.of.Patients.B, Mean.B,
Standard.Deviation.B, byvar=Premedication,prediction=TRUE,
sm="SMD",method.smd="Hedges")
summary(subgr,subgroup.test=TRUE)
forest(subgr,subgroup=TRUE)
```

Έτσι παίρνουμε το παρακάτω Output με το αντίστοιχο forest plot.

```
Mixed-Effects Model (k = 9; tau^2 estimator: DL)

Test for Residual Heterogeneity: (Within groups)
QE(df = 7) = 6.4845, p-val = 0.4844

Test of Moderators (coefficient(s) 2): (Between groups)
QM(df = 1) = 10.4397, p-val = 0.0012

Model Results:

              estimate      se      zval      pval      ci.lb      ci.ub
intrcpt      0.9623    0.1892    5.0849    <.0001    0.5914    1.3332
***
.byvar      -1.2998    0.4023   -3.2310    0.0012   -2.0883   -0.5113
**
```



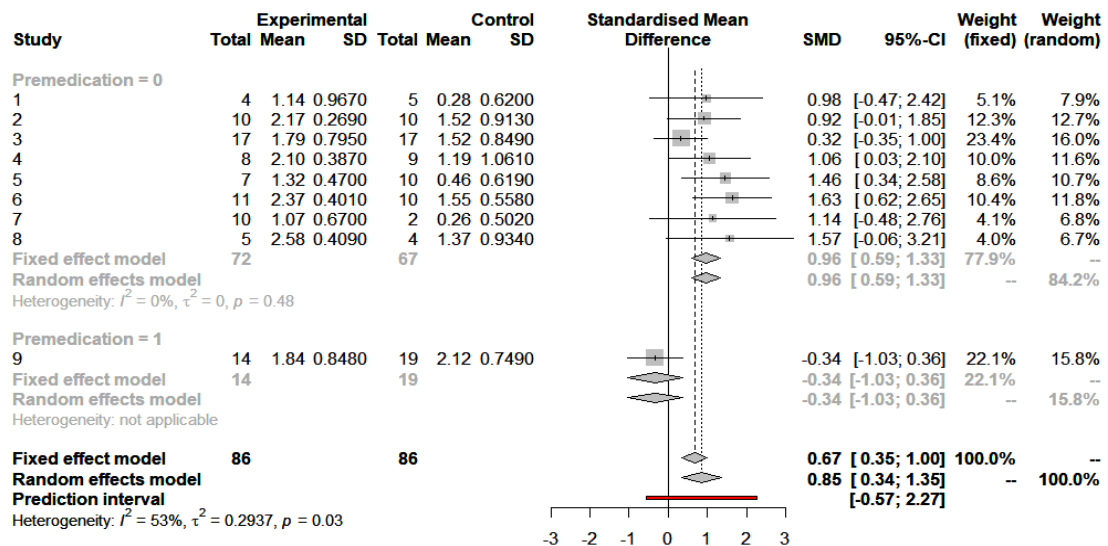
---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Number of studies combined: k = 9

Κοιτάζοντας συνδυαστικά τα αποτελέσματα της ανάλυσης σε υποομάδες καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως η μεταβλητή «Φαρμ. Αγωγή» είναι στατιστικά σημαντική (between groups) μιας και  $p - value = 0.0012 < 0.05 = \alpha$ , ενώ οι συντελεστές  $\beta_1$  και  $\beta_2$  παίρνουν τιμές 0.9623 και  $-1.2998$  αντίστοιχα. Επιπλέον, παρατηρούμε ότι η υπόθεση της ετερογένειας για τις 8 πρώτες μελέτες (within groups) δεν απορρίπτεται  $p - value = 0.4844$  και ότι με την ανάλυση σε ομάδες ουσιαστικά εξουδετερώθηκε η ετερογένεια μεταξύ των μεταβλητών. Έτσι μπορούμε να ισχυριστούμε πως η αρχική ετερογένεια μεταξύ των μελετών οφείλονταν στην μεταβλητή «Φαρμ. Αγωγή». Τέλος στο επόμενο forest plot εκτός αυτών που αναφέραμε παραπάνω, μας εμφανίζεται μία κόκκινη γραμμή, η οποία αναπαραστά το 95% διάστημα πρόβλεψης μιας μελλοντικής παρατήρησης, δεδομένων όσων ήδη έχουν παρατηρηθεί.

Εικόνα 5.1.1 Forest plot της ανάλυσης σε υποομάδες



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΣΦΑΛΜΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

Κάτι που παρατηρείται ευρέως στις βιοιατρικές μελέτες είναι πως η έκβαση ενός πειράματος ή μιας μελέτης επηρεάζει την απόφαση για το αν θα δημοσιευθεί ή όχι. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες με σημαντικά θετικό αποτέλεσμα ενός νέου φαρμακευτικού σκευάσματος ή μιας νέας μεθόδου έχουν περισσότερες πιθανότητες να δημοσιευθούν από μελέτες με μη σημαντικό αποτέλεσμα ή με αρνητικά σημαντικό αποτέλεσμα. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται Σφάλμα Δημοσίευσης (Publication Bias) και είναι το κυριότερο είδος μεροληψίας. Έχει σοβαρή επίπτωση στις ΜΑ μιας και όπου είναι παρών οι εργασίες πάουν να αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα της αξιόπιστης έρευνας. Για αυτόν τον λόγο είναι πολύ σημαντικό το Σφάλμα Δημοσίευσης να ανιχνεύεται και να αξιολογείται.

#### 6.1 Τρόποι Ανίχνευσης

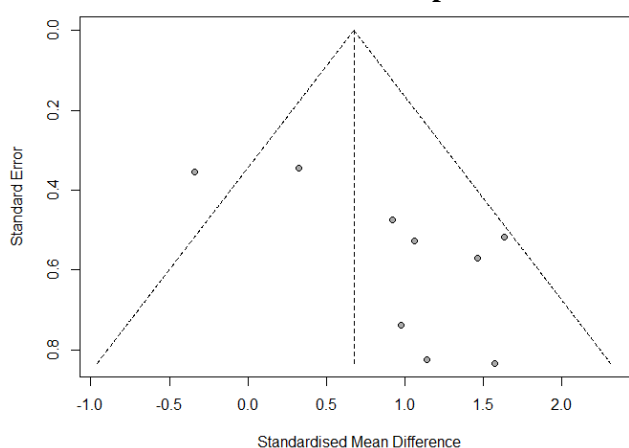
Αρχικά, και πριν φτάσουμε στους τρόπους ανίχνευσης, η ομάδα θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει στην στρατηγική αναζήτησης όσο το δυνατόν περισσότερες βάσεις δεδομένων με σκοπό την αποφυγή του σφάλματος δημοσίευσης. Ωστόσο πρόκειται για μια τεχνική που δεν εγγυάται την εξάλειψή του. Επίσης, μια άλλη μέθοδος που προτείνεται για την αποφυγή του εν λόγω είδος σφάλματος είναι η διεύρυνση της στρατηγικής αναζήτησης, πέρα από τις βάσεις δεδομένων, και σε πηγές αδημοσίευτων μελετών (grey literature). Πρόκειται όμως για μία παρακινδυνευμένη τεχνική καθώς το γεγονός ότι οι εν λόγω μελέτες δεν δημοσιεύτηκαν μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή μεθοδολογία και όχι σε ένα μη σημαντικά θετικό αποτέλεσμα.

Για μία αρχική εκτίμηση της ύπαρξης ή όχι του σφάλματος δημοσίευσης χρησιμοποιείται το funnel plot. Το funnel plot είναι ένα είδος scatter plot το οποίο σε περίπτωση απουσίας του σφάλματος δημοσίευσης, υποθέτει ότι μελέτες με μεγάλη ακρίβεια θα σχεδιαστούν κοντά στον μέσο όρο και οι μελέτες με χαμηλή ακρίβεια θα κατανομούνται ομοιόμορφα και στις δύο πλευρές του μέσου όρου, δημιουργώντας μια κατανομή σε σχήμα χωνί. Απόκλιση από αυτό το σχήμα μπορεί να υποδηλώνει

μεροληψία δημοσίευσης. Στον οριζόντιο άξονα του funnel plot σχεδιάζεται με το μέτρο του αποτελέσματος που στην περίπτωσή μας είναι η SMD, ενώ η τυπική απόκλισή της εμφανίζεται στον κατακόρυφο άξονα.

Με την εντολή `funnel(fixed.model)` στην R μάς εμφανίζεται το παρακάτω funnel plot. Αξίζει να σημειωθεί πως για την εμφάνιση του funnel plot προτιμάται το μοντέλο σταθερών και όχι τυχαίων επιδράσεων, μιας και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων δίνει μεγαλύτερο βάρος σε μικρότερες μελέτες και θα επηρεαστεί περισσότερο εάν το σφάλμα δημοσίευσης είναι υπαρκτό.

**Εικόνα 6.1.1 Funnel plot**



Από το παραπάνω γράφημα μπορούμε να ισχυριστούμε πως στην περίπτωσή μας το σφάλμα δημοσίευσης είναι υπαρκτό μιας και το χωνί δεν είναι συμμετρικό. Δεδομένου όμως ότι το funnel plot είναι ένα οπτικό βοήθημα για την ανίχνευση του σφάλματος δημοσίευσης που υπόκειται στην υποκειμενική κρίση, στην βιβλιογραφία έχουν προταθεί αρκετές στατιστικές μέθοδοι για την ανίχνευση του εν λόγω σφάλματος. Ενδεικτικά αναφέρεται πως για συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιείται το τεστ του Egger (1997). Επιπλέον, για την ανίχνευση του σφάλματος δημοσίευσης χρησιμοποιείται ευρέως και η ανάλυση ευαισθησίας, με την οποία εξετάζεται κατά πόσο τα αποτελέσματα της MA είναι ανθεκτικά όταν συμπεριλαμβάνονται ή όχι στην ανάλυση οι ανεξάρτητες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών.

## 6.2 Τρόποι Αξιολόγησης

Όσον αναφορά την αξιολόγηση του σφάλματος δημοσίευσης υπάρχουν δύο γνωστές τεχνικές που εφαρμόζονται:

1. Η πρώτη είναι γνωστή ως “Trim and Fill” («Κόβω και Γεμίζω») και έχει σαν σκοπό τόσο την ανίχνευση όσο και την διόρθωση του σφάλματος δημοσίευσης. Η διαδικασία αυτής της μεθόδου περιγράφεται σε τρία βήματα:
  - «Κόβονται» οι μικρότερες, ως προς τον αριθμό των ασθενών, μελέτες που προκαλούν την ασυμμετρία του funnel plot.
  - Στην συνέχεια, από το «κομμένο» funnel plot να εκτιμάται το «αληθινό» κέντρο του funnel plot.
  - Τέλος, αντικαθίστανται οι μελέτες που έχουν παραληφθεί όπως και οι ισοδύναμές τους (αφού θέλουμε συμμετρία του funnel plot).

Ωστόσο, η παραπάνω μέθοδος υπόκειται στην υπόθεση πως το funnel plot είναι συμμετρικό. Πρόκειται για μια υπόθεση που μπορεί να μην ισχύει μιας και αν σχεδιάζαμε το funnel plot για το εν λόγω μέτρο επίδρασης που μελετάμε χωρίς την παρουσία του σφάλματος δημοσίευσης να μην παρουσίαζε συμμετρία. Για αυτόν τον λόγο, η διορθωμένη από αυτήν την μέθοδο εκτίμηση πρέπει να ερμηνεύεται με μεγάλη προσοχή.

2. Η δεύτερη μέθοδος αξιολόγησης ονομάζεται “Fail-Safe N” (Rosenthal, 1979). Συμφώνα με αυτή την τεχνική γίνεται η υπόθεση ότι για κάποια MA δεν έχουν δημοσιευθεί αρκετές ανεξάρτητες μελέτες. Υποθέτουμε επίσης ότι αυτές οι επιπρόσθετες μελέτες έχουν ασήμαντα αποτελέσματα, δηλαδή ότι τα μεγέθη αποτελεσμάτων τους είναι ουσιαστικά μηδέν. Στη συνέχεια, εκτιμάται ο αριθμός των επιπλέον μελετών που απαιτούνται για να μετατραπεί το μέγεθος του αποτελέσματος από τις ήδη συμπεριλαμβανόμενες και τις επιπλέον μελέτες σε μη σημαντικό. Ωστόσο, ο Rosenthal δεν πρότεινε με ποια κριτήρια αυτός ο αριθμός θα θεωρείται «μικρός» ή «μεγάλος». Με το πέρασμα των χρόνων έχουν προταθεί την βιβλιογραφία αρκετοί τρόποι για την κατάταξη αυτού του αριθμού ή την αξιοποίησή του.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΜΑ είναι ένα ιδιαίτερο κομμάτι στις στατιστικές που απαιτεί γνώσεις και εμπειρία για την σωστή διεκπεραίωσή της. Για αυτόν τον λόγο, ο ρόλος του Βιοστατιστικού σε μία ΜΑ δεν θα πρέπει να είναι μονοδιάστατος και να συμμετέχει μόνο στην στατιστική ανάλυση. Αντιθέτως, θα πρέπει να είναι ενεργό μέλος από την σχεδίαση κιάλας του πρωτοκόλλου. Με αυτόν τον τρόπο θα είναι γνώστης όλων των παραμέτρων και θα μειωθεί όσο το δυνατόν περισσότερο η πιθανότητα για τυχόν παραλείψεις στην μεθοδολογία.

Ταυτόχρονα όμως, πρέπει να δίνεται η δέουσα προσοχή σε κάθε βήμα της SR. Πέρα από το πρωτόκολλο, η στρατηγική αναζήτησης και η επιλογή των ανεξάρτητων μελετών παίζουν καθοριστικό ρόλο για το είδος των δεδομένων που συμπεριλαμβάνονται σε μία ΜΑ. Επιπλέον, η αξιολόγηση των ανεξάρτητων μελετών μας δίνει αξιόλογες πληροφορίες για την ποιότητα των δεδομένων και μπορεί να αξιοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό από τον Βιοστατιστικό

Όσον αφορά την στατιστική ανάλυση, τα κύρια σημεία στα οποία πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην ΜΑ είναι η επιλογή μεταξύ του μοντέλου σταθερών και του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων καθώς και η *ερμηνεία* της ετερογένειας. Δεν πρέπει να γίνεται προσπάθεια εξάλειψης της τελευταίας μιας και η ύπαρξής της είναι δεδομένη.

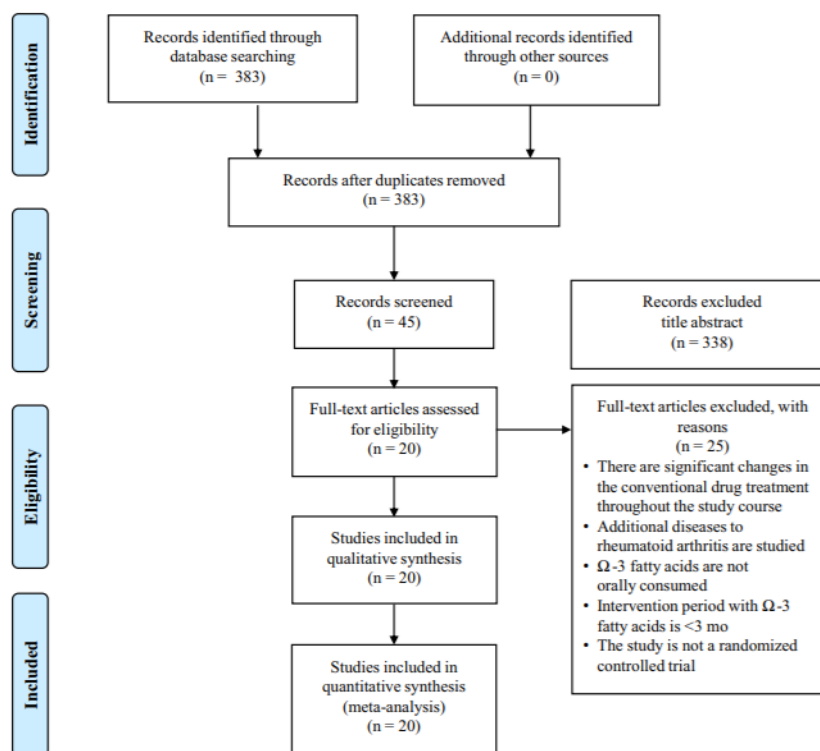
Επιπρόσθετα, όσον αφορά το ευρύτερο περιβάλλον, ένα από τα μεγαλύτερα πλήγματα που μπορεί να επηρεάσει μια ΜΑ είναι το Σφάλμα Δημοσίευσης. Δυστυχώς, στον βωμό του χρήματος, χάνεται η αντικειμενικότητα κάτι που έχει σοβαρές επιπτώσεις στην επιστημονική έρευνα. Ας ελπίσουμε στα επόμενα χρόνια το φαινόμενο αυτό να εξαλειφτεί και οι μελλοντικές ΜΑ να είναι πιο σφαιρικές με απώτερο σκοπό να προσφέρουν σαφέστερες οδηγίες στην ιατρική κοινότητα.

Παρά τα όσα συζητήθηκαν παραπάνω, η ΜΑ είναι αναμφισβήτητα μια μεθοδολογία με πολλά πλεονεκτήματα που έχει την τάση να χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο. Τα τελευταία χρόνια, ο τεράστιος όγκος των ΜΑ έχει οδηγήσει τους ερευνητές στην ανάγκη να αναπτύξουν νέες μεθόδους με στόχο να συνδυάσουν τα

αποτελέσματα πολλών συγκρίσιμων ΜΑ. Έτσι λοιπόν, στην ιατρική έρευνα έχουν κάνει την εμφάνισή τους οι Μετά-Μετά-Αναλύσεις (Meta-Meta-Analysis ή Umbrella Reviews).

## Παράρτημα Α: Επεξηγηματικό Υλικό για την Ενότητα 2.2

Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής «PRISMA 2009» από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας. Το διάγραμμα περιλαμβάνει την πηγή, την διαλογή, την επιλεξιμότητα και την τελική συμπερίληψη κάθε άρθρου.



Πίνακας 1. RCTs που αξιολογήθηκαν για συμπερίληψη στην Μετά-Ανάλυση

Reference	Reasons of inclusion/exclusion in the meta-analysis
Dawczynski et al., 2011 [18] Kremer et al., 1995 [19]	Trial included data derived from both RA and psoriasis patients; study was excluded from meta-analysis. There were significant changes in the conventional drug treatment throughout the study course; the study was excluded from meta-analysis.
Geusens et al., 1994 [20]	There were significant changes in the conventional drug treatment throughout the study course; the study was excluded from meta-analysis.
Lau et al., 1993 [21]	There were significant changes in the conventional drug treatment throughout the study course; the study was excluded from meta-analysis.
Kjeldsen-Kragh et al., 1992 [22]	There were significant changes in the conventional drug treatment throughout the study course; the study was excluded from meta-analysis.
Skoldstam et al., 1992 [23]	There were significant changes in the conventional drug treatment throughout the study course; the study was excluded from meta-analysis.
Proudman et al., 2015 [24]	There were significant changes in the conventional drug treatment throughout the study course; the study was excluded from meta-analysis.
Bahadori et al., 2010 [25]	$\omega$ -3 Fatty acids not orally consumed but administered intravenously; the study was excluded from meta-analysis.
Magaro et al., 1988 [26]	Intervention period was <3 mo; the study was excluded from meta-analysis.
Adam et al., 2003 [27]	There were significant changes in the conventional drug treatment throughout the study course; the study was excluded from meta-analysis.
Tulleken et al., 1988 [28]	Article was not an RCT, but a publication letter; the article was excluded from meta-analysis.
Belch et al., 1988 [29]	There were significant changes in conventional drug treatment throughout the study course; the study was excluded from meta-analysis.
Magarò et al., 1992 [30]	Intervention period was <3 mo; the study was excluded from meta-analysis.
Lee and Park, 2013 [31]	There was no intervention with $\omega$ -3 fatty acids; the study was excluded from meta-analysis.
Sperling et al., 1987 [32]	Intervention period was <3 mo; the study was excluded from meta-analysis.
Caughey et al., 2010 [33]	There was no randomization; the study was excluded from meta-analysis.
Leeb et al., 2006 [34]	There was no randomization; $\omega$ -3 fatty acids were not orally consumed; the study was excluded from meta-analysis.
Kremer et al., 1987 [35]	There was no randomization; the study was excluded from meta-analysis.
Hansen et al., 1996 [36]	There was no control group; the study was excluded from meta-analysis.
Leventhal et al., 1994 [37]	There was no control group; the study was excluded from meta-analysis.
Byars et al., 1992 [38]	The article was not an RCT, but a publication letter; the article was excluded from meta-analysis.
Kjeldsen-Kragh et al., 1992 [39]	The article was not an RCT, but a publication letter; the article was excluded from meta-analysis.
Singh and Chandra, 1988 [40]	The article was not an RCT, but a publication letter; the article was excluded from meta-analysis.
Darlington et al., 1986 [41]	There was no intervention with $\omega$ -3 fatty acids; the study was excluded from meta-analysis.
Panush, 1987 [42]	The article was not an RCT, but a publication letter; the article was excluded from meta-analysis.

RA, rheumatoid arthritis; RCT, randomized controlled trial

• 45 RCTs were screened and evaluated for meeting, or not meeting, the inclusion criteria for meta-analysis.

## Πίνακας 2. RCTs που έγιναν δεκτές στην Μετά-Ανάλυση.

Reference	Duration (wk)	$\omega$ -3 PUFAs (g/d)	$\omega$ -3 PUFAs source	Control/Placebo	Participants (n)	Participants completed (n)	Participants: intervention group (n)	Participants completed: intervention group (n)	Participants: control group (n)	Participants completed: control group (n)
[49]	16	EPA+DHA (3.26)	$\omega$ -3 Ethyl ester capsules	Sunflower oil with oleic acid capsules	109	81	55	41	54	40
[46]	12	EPA+DHA (0.30)	Fish oil capsules	Paraffin capsules	90	83	45	40	45	43
[47]	12	EPA+DHA (0.30)	Fish oil capsules	Capsules without $\omega$ -3 PUFAs	90	83	45	40	45	43
[50]	12	EPA (3.00)	Diet high in PUFA/SFA plus fish oil capsules	Diet low in PUFA/SFA plus paraffin capsules	52	38	27	17	25	21
[51]	12	EPA+DHA+ALA (2.40)	Dairy with exchanged milk fat	Dairy with comparable fat content	45	21	45	21	45	21
[52]	36	EPA+DHA (2.20)	Fish oil capsules	Air-filled capsules	97	58	49	32	48	26
[53] (a)	24	EPA+DHA (3.00)	Fish oil capsules	Soy oil	55	43	18	13	17	13
[53] (b)	24	EPA+DHA (3.00)	Fish oil capsules plus olive oil	Soy oil	55	43	20	17	17	13
[54] (a)	12	EPA+DHA (3.36)	Diet low in PUFA plus $\omega$ -3 ethyl ester capsules	Diet low in PUFA plus placebo capsules	60	35	23	13	23	13
[54] (b)	12	EPA+DHA (3.36)	Diet low in PUFA plus $\omega$ -3 ethyl ester capsules	No special diet or intervention	60	35	23	13	14	9
[55]	16	EPA+DHA+ALA+DPA (1.67)	Liquid nutritional supplement	Liquid vehicle	66	55	33	26	33	29
[56]	15	EPA+DHA (2.4)	Diet low in $\omega$ -6 PUFAs plus fish oil capsules	Diet low in $\omega$ -6 PUFAs plus corn and olive oil	50	26	25	13	25	13
[57]	24	EPA+DHA (2.80)	Fish oil capsules	Air-filled capsules	45	45	25	25	20	20
[48]	12	ALA (9.60)	Flaxseed oil	Safflower oil	22	22	11	11	11	11
[58]	12	EPA+DHA (3.20)	Fish oil capsules	Capsules with fat composition as the average Danish diet	57	51	29	27	28	24
[59]	12	EPA+DHA (3.60)	Fish oil capsules	Capsules with fat composition as the average Danish diet	32	32	18	18	14	14
[60]	12	EPA+DHA (3.36)	Plus $\omega$ -3 ethyl ester capsules	Coconut oil capsules	28	27	14	13	14	14
[61] (a)	24	EPA+DHA (5.40)	Fish oil capsules	Olive oil capsules	64	49	19	17	23	12
[61] (b)	24	EPA+DHA (2.70)	Fish oil capsules	Olive oil capsules	64	49	22	20	23	12
[62]	12	EPA+DHA (3.36)	Fractionated fish oil capsules	Fractionated coconut oil capsules	16	14	16	14	16	14
[63]	12	EPA+DHA (3.00)	Commercial preparation	No special diet or intervention	100	81	50	40	50	41
[64]	12	EPA+DHA (5.20)	Fish oil capsules	Olive oil capsules	60	46	30	23	30	23
[65] (a)	72	EPA+DHA (3.50)	Fish oil and sunflower oil capsules	Borage seed oil and sunflower seed oil capsules	150	74	53	28	52	24
[65] (b)	72	EPA+DHA (3.50)	Fish oil and borage seed oil capsules	Borage seed oil and sunflower seed oil capsules	150	74	45	22	52	24

ALA, alpha-linolenic acid; DHA, docosahexaenoic acid; DPA, docosapentaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid; RCT, randomized controlled trial; SFA, saturated fatty acid  
 \* Twenty RCTs were included in the meta-analysis. Four RCTs (i.e., Berbert et al., 2005 [53]; Sundrarjun et al., 2004 [54]; Kremer et al., 1990 [61]; and Reed et al., 2014 [65]; shaded in gray) used more than two study groups each. For meta-analysis purposes, each of these RCTs was divided into two different subtrials: subtrial (a) and subtrial (b).

## Πίνακας 3. Σύνοψη του ρίσκου Μεροληψίας

Reference	Domains assessed										
	1	2	3a	3b	4	5	6a	6b	6c		
Park et al., 2013 [49]	-	?	-	-	-	?	-	-	-	-	
Ghorbanihaghjo et al., 2012 [46]	-	?	-	?	?	?	-			-	
Kolahi et al., 2010 [47]	?	?	?	?	?	?	-			-	
Kremer et al., 1985 [50]	?	+	-	-	-	-	-				
Dawczynski et al., 2009 [51]	?	?	-	-	?	?	-				
Galarraga et al., 2008 [52]	?	?	-	?	?	-	-	-			
Berbert et al., 2005 [53]	?	+	+	+	?	?	-	-			
Sundrarjun et al., 2004 [54]	?	-	?	?	?	?	-	-			
Remans et al., 2004 [55]	?	?	-	-	-	?	-	-			
Volker et al., 2000 [56]	?	?	?	?	?	?	-	-			
Lau et al., 1995 [57]	?	?	-	+	-	?	-				
Nordstrom et al., 1995 [48]	?	?	-	-	+	+	-	-			
Nielsen et al., 1992 [58]	?	-	-	?	?	?	-	-			
Espersen et al., 1992 [59]	?	?	?	?	?	+	+	-			
Tulleken et al., 1990 [60]	?	-	-	?	+	?	-	-			
Kremer et al., 1990 [61]	?	?	+	+	-	+	-	+			
Van der Tempel et al., 1990 [62]	?	?	-	-	-	?	+	-			
Cleland et al., 1988 [64]	?	?	-	?	-	+	+	-		-	
Reed et al., 2014 [65]	?	?	-	?	-	-	-				
Das Gupta et al., 2009 [63]	?	?	+	+	?	+	-	+			

\* Authors' judgments about each risk-for-bias item for each included study. Based on revised Cochrane Risk of Bias tool [43] the following domains were assessed: 1. random-sequence generation (selection bias); 2. allocation concealment (selection bias); 3a. blinding of participants (performance bias); 3b. blinding of personnel (performance bias); 4. blinding of outcome assessment (detection bias); 5. incomplete outcome data (attrition bias); 6a. selective reporting, disease activity (reporting bias); 6b. selective reporting, inflammation (reporting bias); 6c. selective reporting, cardiovascular disease risk (reporting bias). Key outcomes: (+) high risk, (-) low risk, (?) unclear. Gray regions, no outcome of interest.



## Σχήμα 2.

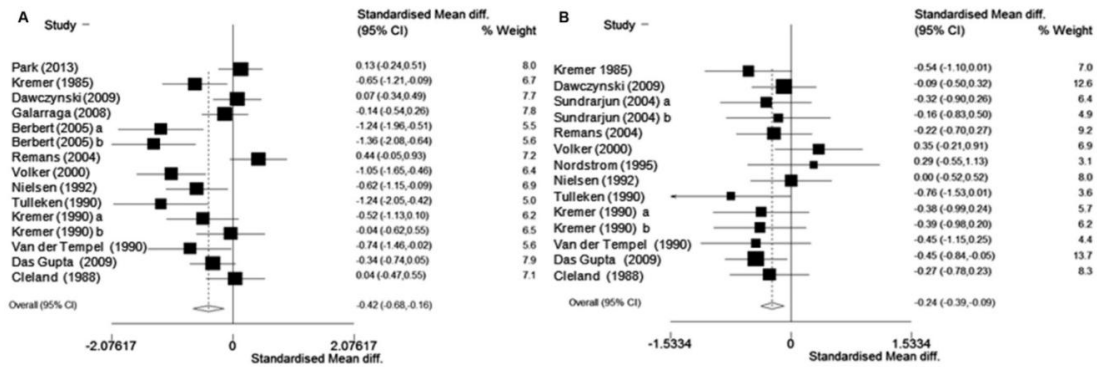


Fig. 2. Forest plot analysis of (A) EMS and (B) TJC. Outcomes are presented as SMD and 95% CI. (A) Heterogeneity  $\chi^2 = 50.87$  (df = 14);  $P < 0.001$ ; estimate of between-study variance  $\tau^2 = 0.1862$ ; test of SMD, 0:  $Z = 3.16$ ;  $P = 0.002$ . (B) Heterogeneity  $\chi^2 = 12.09$  (df = 13);  $P = 0.520$ ; test of SMD, 0:  $Z = 3.22$ ;  $P = 0.001$ . EMS, early morning stiffness; SMD, standard mean difference; TJC, tender joint count.

## Σχήμα 3.

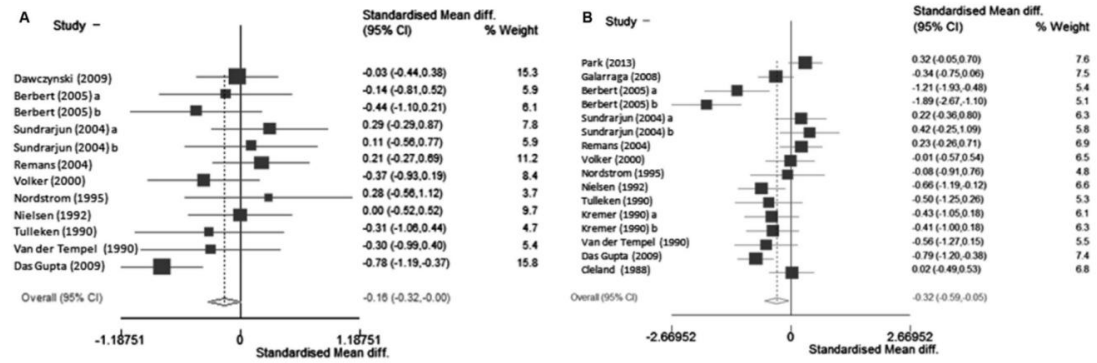
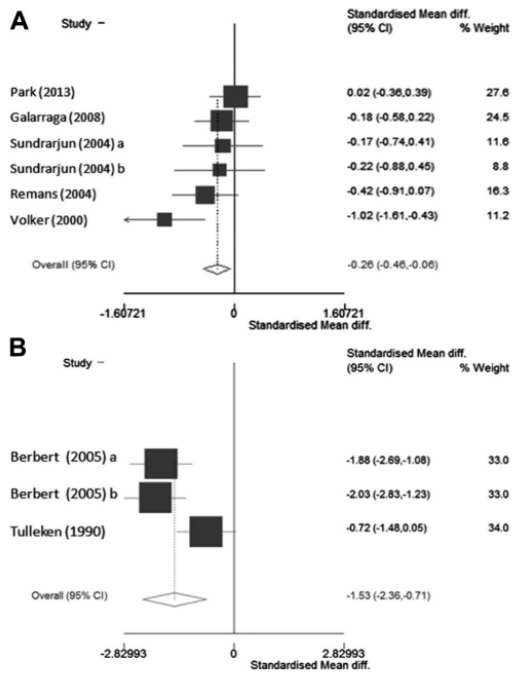
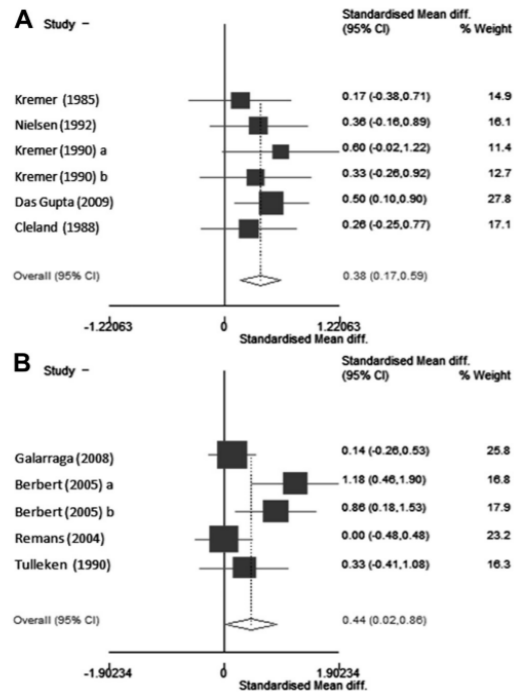


Fig. 3. Forest plot analysis of (A) ESR and (B) pain scale. Outcomes are presented as SMD and 95% CI. (A) Heterogeneity  $\chi^2 = 17.44$  (df = 11);  $P = 0.095$ ; test of SMD, 0:  $Z = 1.97$ ;  $P = 0.049$ . (B) Heterogeneity  $\chi^2 = 55.37$  (df = 15);  $P < 0.001$ . Estimate of between-study variance  $\tau^2 = 0.2126$ ; test of SMD, 0:  $Z = 2.34$ ;  $P = 0.019$ . ESR, erythrocyte sedimentation rate; SMD, standard mean difference.

## Σχήματα 4,5.

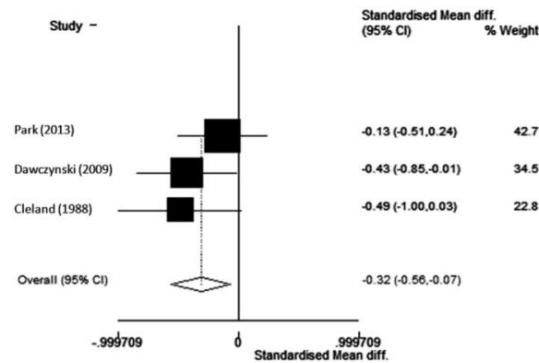


**Fig. 4.** Forest plot analysis of (A) HAQ and (B) RAI. Outcomes are presented as SMD and 95% CI. (A) Heterogeneity  $\chi^2 = 9.13$  (df = 5);  $P = 0.104$ ; test of SMD, 0:  $Z = 2.57$ ;  $P = 0.010$ . (B) Heterogeneity  $\chi^2 = 6.53$  (df = 2);  $P = 0.038$ . Estimate of between-study variance  $\tau^2 = 0.3682$ ; test of SMD, 0:  $Z = 3.65$ ;  $P < 0.001$ . HAQ, health assessment questionnaire; RAI, ritche articular index; SMD, standard mean difference.



**Fig. 5.** Forest plot analysis of (A) GS and (B) LGS. Outcomes are presented as SMD and 95% CI. (A)  $\chi^2 = 1.63$  (df = 5);  $P = 0.897$ ; test of SMD:  $Z = 3.52$ ;  $P < 0.001$ . (B)  $\chi^2 = 10.38$  (df = 4);  $P = 0.035$ . Estimate of between-study variance  $\tau^2 = 0.1354$ ; test of SMD, 0:  $Z = 2.07$ ;  $P = 0.039$ . CI, confidence interval; GS, grip strength; LGS, left grip strength; SMD, standard mean difference.

## Σχήμα 6.



**Fig. 6.** Forest plot analysis of blood TG levels. Outcomes are presented as SMD and 95% CI. Heterogeneity  $\chi^2 = 1.59$  (df = 2);  $P = 0.451$ ; test of SMD, 0:  $Z = 2.52$ ;  $P = 0.012$ . CI, confidence interval; SMD, standard mean difference; TG, triacylglycerols.

Σχήμα 7.

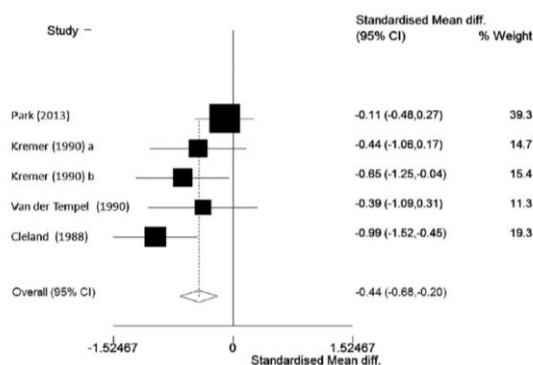


Fig. 7. Forest plot analysis of LTb4. Outcomes are presented as SMD and 95% CI. Heterogeneity  $\chi^2 = 7.48$  (df = 4);  $P = 0.113$ ; test of SMD, 0:  $Z = 3.66$ ;  $P < 0.001$ . CI, confidence interval; LTb4, leukotriene B4; SMD, standard mean difference.

**Πίνακας 4. Μετά-Ανάλυση και Ανάλυση υποομάδων με προκαθορισμένες ομαδοποιήσεις για τα ακόλουθα χαρακτηριστικά των μελετών: χρονική διάρκεια, συντονιστικό κέντρο, προέλευση μελέτης, φύλο, χρήση.**

Effect size	Study characteristics (statistic $I^2$ ; $P$ value)					
	Duration	Center	Region	Sex	Placebo	Dose
EMS	$I^2 = 72.5\%$ ; $P = 0.728$	$I^2 = 72.5\%$ ; $P = 0.772$	$I^2 = 72.5\%$ ; $P = 0.410$	$I^2 = 72.5\%$ , dropped	$I^2 = 0.5\%$ ; $P = 0.217$	$I^2 = 72.5\%$ ; $P = 0.095$
SC	$I^2 = 13.3\%$ ; $P = 0.810$	$I^2 = 13.3\%$ ; $P = 0.649$	$I^2 = 13.3\%$ ; $P = 0.158$	$I^2 = 13.3\%$ , dropped	$I^2 = 13.3\%$ ; $P = 0.118$	$I^2 = 13.3\%$ ; $P = 0.168$
TJC	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.437$	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.259$	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.767$	$I^2 = 0.0\%$ , dropped	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.683$	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.136$
PatGa	$I^2 = 61.6\%$ ; $P = 0.572$	$I^2 = 61.6\%$ ; $P = 0.669$	$I^2 = 61.6\%$ ; $P = 0.118$	$I^2 = 61.6\%$ , dropped	$I^2 = 61.6\%$ ; $P = 0.334$	$I^2 = 61.6\%$ ; $P = 0.638$
PhyGA	$I^2 = 37.1\%$ ; $P = 0.973$	$I^2 = 37.1\%$ ; $P = 0.391$	$I^2 = 37.1\%$ ; $P = 0.906$	$I^2 = 37.1\%$ , dropped	$I^2 = 37.1\%$ ; $P = 0.660$	$I^2 = 37.1\%$ ; $P = 0.049^*$
DAS28	$I^2 = 81.9\%$ ; $P = 0.135$	$I^2 = 81.9\%$ , dropped	$I^2 = 81.9\%$ ; $P = 0.060$	$I^2 = 81.9\%$ , dropped	$I^2 = 81.9\%$ ; $P = 0.691$	$I^2 = 81.9\%$ ; $P = 0.789$
Pain scale	$I^2 = 72.9\%$ ; $P = 0.680$	$I^2 = 72.9\%$ ; $P = 0.593$	$I^2 = 72.9\%$ ; $P = 0.992$	$I^2 = 72.9\%$ , dropped	$I^2 = 72.9\%$ ; $P = 0.485$	$I^2 = 72.9\%$ ; $P = 0.417$
Bleeding time	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Time to fatigue	$I^2 = 61.2\%$ ; $P = 0.406$	$I^2 = 61.2\%$ , dropped	$I^2 = 61.2\%$ ; $P = 0.001^*$	$I^2 = 61.2\%$ , dropped	$I^2 = 61.2\%$ ; $P = 0.406$	$I^2 = 61.2\%$ ; $P = 0.501$
Body weight	$I^2 = 15.6\%$ ; $P = 0.650$	$I^2 = 15.6\%$ , NA	$I^2 = 15.6\%$ ; $P = 0.171$	$I^2 = 15.6\%$ , dropped	$I^2 = 15.6\%$ ; $P = 0.413$	$I^2 = 15.6\%$ ; $P = 0.124$
RAI	$I^2 = 69.4\%$ ; $P = 0.011^*$	$I^2 = 69.4\%$ , NA	$I^2 = 69.4\%$ ; $P = 0.011^*$	$I^2 = 69.4\%$ , dropped	$I^2 = 69.4\%$ , dropped	$I^2 = 69.4\%$ , dropped
RF	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.794$	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.794$	$I^2 = 0.0\%$ , dropped	$I^2 = 0.0\%$ , dropped	$I^2 = 0.0\%$ , dropped
HAQ	$I^2 = 45.2\%$ ; $P = 0.955$	$I^2 = 45.2\%$ , dropped	$I^2 = 45.2\%$ ; $P = 0.954$	$I^2 = 45.2\%$ , dropped	$I^2 = 45.2\%$ ; $P = 0.603$	$I^2 = 45.2\%$ ; $P = 0.122$
GS	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.671$	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.782$	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.833$	$I^2 = 0.0\%$ , dropped	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.978$	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.869$
RGS	$I^2 = 63.5\%$ ; $P = 0.886$	$I^2 = 63.5\%$ , NA	$I^2 = 63.5\%$ ; $P = 0.006^*$	$I^2 = 63.5\%$ , dropped	$I^2 = 63.5\%$ ; $P = 0.021^*$	$I^2 = 63.5\%$ ; $P = 0.021^*$
LGS	$I^2 = 61.4\%$ ; $P = 0.719$	$I^2 = 61.4\%$ , NA	$I^2 = 61.4\%$ ; $P = 0.002^*$	$I^2 = 61.4\%$ , dropped	$I^2 = 61.4\%$ ; $P = 0.006^*$	$I^2 = 61.4\%$ ; $P = 0.006^*$
LTb4	$I^2 = 46.5\%$ ; $P = 0.192$	$I^2 = 46.5\%$ ; $P = 0.132$	$I^2 = 46.5\%$ ; $P = 0.904$	$I^2 = 46.5\%$ , dropped	$I^2 = 46.5\%$ , dropped	$I^2 = 46.5\%$ ; $P = 0.700$
Hb	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.379$	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.379$	$I^2 = 0.0\%$ , dropped	$I^2 = 0.0\%$ , placebo	$I^2 = 0.0\%$ , dropped
ESR	$I^2 = 36.9\%$ ; $P = 0.915$	$I^2 = 36.9\%$ , NA	$I^2 = 36.9\%$ ; $P = 0.185$	$I^2 = 36.9\%$ , dropped	$I^2 = 36.9\%$ ; $P = 0.247$	$I^2 = 36.9\%$ ; $P = 0.553$
CRP	$I^2 = 92.8\%$ ; $P = 0.381$	$I^2 = 92.8\%$ , dropped	$I^2 = 92.8\%$ ; $P = 0.521$	$I^2 = 92.8\%$ , dropped	$I^2 = 92.8\%$ ; $P = 0.740$	$I^2 = 92.8\%$ ; $P = 0.665$
IL-1	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.938$	$I^2 = 0.0\%$ , dropped	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.938$	$I^2 = 0.0\%$ , dropped	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.938$	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.730$
IL-6	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.575$	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ , dropped	$I^2 = 0.0\%$ , dropped	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.632$	$I^2 = 0.0\%$ , dropped
TNF- $\alpha$	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ , NA
TG	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.211$	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.539$	$I^2 = 0.0\%$ , dropped	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.539$	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.539$
Fibrinogen	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ , NA
TC	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.972$	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.321$	$I^2 = 0.0\%$ , dropped	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.321$	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.321$
LDL	$I^2 = 61\%$ ; $P = 0.943$	$I^2 = 61\%$ , NA	$I^2 = 61\%$ ; $P = 0.164$	$I^2 = 61\%$ , dropped	$I^2 = 61\%$ ; $P = 0.164$	$I^2 = 61\%$ ; $P = 0.164$
HDL	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.979$	$I^2 = 0.0\%$ , NA	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.356$	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.647$	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.465$	$I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.683$

CRP, C-reactive protein; DAS28, disease activity score 28; EMS, early morning stiffness; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GS, grip strength; HAQ, health assessment questionnaire; Hb, hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; IL, interleukin; LDL, low-density lipoprotein; LGS, left grip strength; LT, leukotriene; NA, not available due to limited observations; PatGa, patient global assessment; PhyGA, physician global assessment; RAI, ritche articular index; RF, rheumatoid factor; RGS, right grip strength; SC, swollen count; TC, total cholesterol; TG, triacylglycerol; TJC, tender joint count; TNF, tumor necrosis factor

\* Difference was considered significant at  $P < 0.05$ .

## Παράρτημα Β: Αποδείξεις

### Απόδειξη 1

Αρχικά θα αποδείξουμε ότι,

$$T = \frac{(\bar{X} - \bar{Y}) - (\mu_X - \mu_Y)}{S_p \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}} \sim t_{n+m-2}$$

Εάν  $X_i, Y_i$  ακολουθούν την κανονική κατανομή γνωρίζουμε ότι και οι μέσοι των δειγμάτων είναι κανονικά κατανεμημένοι. Δηλαδή,

$$\bar{X} \sim N\left(\mu_X, \frac{\sigma^2}{n}\right) \text{ και } \bar{Y} \sim N\left(\mu_Y, \frac{\sigma^2}{m}\right).$$

Λόγο της ανεξαρτησίας των δυο δειγμάτων η διαφορά των μέσων των δυο δειγμάτων είναι κανονικά κατανεμημένη με μέσο όρο  $\mu_X - \mu_Y$  και διασπορά  $\frac{\sigma^2}{n} + \frac{\sigma^2}{m}$ . Δηλαδή,

$$\bar{X} - \bar{Y} \sim N\left(\mu_X - \mu_Y, \frac{\sigma^2}{n} + \frac{\sigma^2}{m}\right).$$

Τυποποιώντας την διαφορά των μέσων των δυο δειγμάτων έχω:

$$Z = \frac{(\bar{X} - \bar{Y}) - (\mu_X - \mu_Y)}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{n} + \frac{\sigma^2}{m}}} \sim N(0, 1).$$

Επίσης εάν  $X_i, Y_i$  ακολουθούν την κανονική κατανομή γνωρίζουμε από τις ιδιότητες των Πιθανοτήτων ότι:

$$\frac{(n-1)S_X^2}{\sigma^2} \sim \chi_{n-1}^2 \text{ και } \frac{(m-1)S_Y^2}{\sigma^2} \sim \chi_{m-1}^2.$$

Προσθέτοντας τις δυο χ-τετράγωνο τ. μ. προκύπτει μια άλλη χ-τετράγωνο τ.μ. με  $n - 1$  και  $m - 1$  βαθμούς ελευθερίας. Άρα,

$$U = \frac{(n-1)S_X^2}{\sigma^2} + \frac{(m-1)S_Y^2}{\sigma^2} \sim \chi_{n+m-2}^2.$$

Από τον ορισμό της συνάρτησης  $T$  γνωρίζουμε ότι,

$$T = \frac{Z}{\sqrt{U/(n+m-2)}} \sim t_{n+m-2}$$

με αντικατάσταση προκύπτει ότι,

$$T = \frac{\frac{(\bar{X} - \bar{Y}) - (\mu_X - \mu_Y)}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{n} + \frac{\sigma^2}{m}}}}{\sqrt{\left[\frac{(n-1)S_X^2}{\sigma^2} + \frac{(m-1)S_Y^2}{\sigma^2}\right]/(n+m-2)}}$$

Απλοποιούμε το  $1/\sigma$  από αριθμητή και παρονομαστή και έχουμε,

$$T = \frac{\frac{(\bar{X} - \bar{Y}) - (\mu_X - \mu_Y)}{\sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}}}{\sqrt{\frac{(n-1)S_X^2 + (m-1)S_Y^2}{n+m-2}}}$$

Επομένως,

$$T = \frac{(\bar{X} - \bar{Y}) - (\mu_X - \mu_Y)}{S_p \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}} \sim t_{n+m-2}$$

Για την κατασκευή του CI θα ξεκινήσουμε από τον ορισμό του. Δηλαδή:

$$P \left[ -t_{a/2, n+m-2} \leq \frac{(\bar{X} - \bar{Y}) - (\mu_X - \mu_Y)}{S_p \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}} \leq t_{a/2, n+m-2} \right] = 1 - a.$$

Πολλαπλασιάζοντας τις ανισότητες με τον όρο  $S_p \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}$  έχουμε:

$$-t_{a/2, n+m-2} * S_p \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}} \leq (\bar{X} - \bar{Y}) - (\mu_X - \mu_Y) \leq t_{a/2, n+m-2} * S_p \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}.$$

Συνεχίζοντας τις πράξεις και αλλάζοντας τη φορά των ανισώσεων προκύπτει:

$$(\bar{X} - \bar{Y}) - t_{a/2, n+m-2} * S_p \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}} \leq \mu_X - \mu_Y \leq (\bar{X} - \bar{Y}) + t_{a/2, n+m-2} * S_p \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}$$

Άρα το  $(1 - \alpha)100\%$  διάστημα εμπιστοσύνης για την διαφορά των μέσων  $\mu_X - \mu_Y$  είναι:

$$(\bar{X} - \bar{Y}) \pm t_{\alpha/2, n+m-2} * S_p \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}$$

## Απόδειξη 2

Αρχικά, τα βάρη  $w_i$  ικανοποιούν την συνθήκη  $\sum_i w_i = 1$ . Έτσι, η διακύμανση της  $\bar{T} = \sum_i w_i T_i$ , υπό την υπόθεση ότι τα  $T_i$  είναι ανεξάρτητα, δίνεται από τον τύπο:

$$Var(\bar{T}) = \sum_i w_i^2 \sigma_i^2$$

την οποία και θέλουμε να την ελαχιστοποιήσουμε υπό την συνθήκη  $\sum_i w_i - 1 = 0$ . Αυτό θα το πετύχουμε με έναν πολλαπλασιαστή Lagrange, έστω  $w_0$ . Τότε από την εξίσωση Lagrange έχουμε:

$$\mathcal{L}(w, \sigma, \lambda) = \sum_i w_i^2 \sigma_i^2 - w_0 \left( \sum_i w_i - 1 \right)$$

$$\nabla_{w, \sigma, \lambda} \mathcal{L}(w, \sigma, w_0) = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \nabla_{w, \sigma} \sum_i w_i^2 \sigma_i^2 = w_0 \nabla_{w, \sigma} \left( \sum_i w_i - 1 \right) \\ \sum_i w_i - 1 = 0 \end{cases}$$

Τότε, για όλα τα  $l \in \{1, 2, \dots, k\}$  θα έχουμε:

$$\frac{\partial}{\partial w_l} Var(Y) = 2w_l \sigma_l^2 - w_0 = 0 \Leftrightarrow w_l = \frac{w_0/2}{\sigma_l^2} \propto \frac{1}{\sigma_l^2}$$

Έτσι, από την συνθήκη  $\sum_i w_i = 1$  προκύπτει ότι  $\frac{2}{w_0} = \sum_i \frac{1}{\sigma_i^2}$ .

Συμπεραίνουμε δηλαδή ότι για  $l = 1, 2, \dots, k$  τα βάρη ισούνται με  $w_l = \frac{1}{\sigma_l^2} \left( \sum_i \frac{1}{\sigma_i^2} \right)^{-1}$

Είναι εύκολο να διαπιστώσουμε ότι αυτή η λύση αντιστοιχεί στην ελάχιστη διακύμανση από το κριτήριο των δευτέρων μερικών παραγώγων παρατηρώντας ότι η διακύμανση είναι μια τετραγωνική συνάρτηση των βαρών. Έτσι, η ελάχιστη διακύμανση του εκτιμητή δίνεται στη συνέχεια από τον τύπο:

$$Var(\bar{T}) = \sum_i \frac{\sigma_0^4}{\sigma_i^4} \sigma_i^2 = \sigma_0^4 \sum_i \frac{1}{\sigma_i^2} = \sigma_0^4 \frac{1}{\sigma_0^2} = \sigma_0^2 = \frac{1}{\sum_i 1/\sigma_i^2} = \frac{1}{\sum_i w_i}$$

### Απόδειξη 3

Αρχικά θα υπολογίσουμε την  $E(Q)$ , την αναμενόμενη δηλαδή τιμή της συνάρτησης  $Q$  υπό της μηδενική μας υπόθεση.

Έστω

$$f_x(x) = \begin{cases} cx^{(k-1)/2-1} \exp\left(-\frac{1}{2}x\right), & x > 0 \\ 0, & x \leq 0 \end{cases},$$

όπου  $c = \frac{1}{2^{(k-1)/2} \Gamma((k-1)/2)}$  και  $\Gamma(\cdot)$  η Γάμμα κατανομή. Η  $f_x(x)$  είναι η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας της τυχαίας μεταβλητής  $Q \sim_{H_0} \chi_{k-1}^2$ . Θα αποδείξουμε ότι  $E(Q) = k - 1 = df$ .

$$\begin{aligned} E(Q) &:= \int_0^{\infty} x f_x(x) dx = \int_0^{\infty} x c x^{(k-1)/2-1} \exp\left(-\frac{1}{2}x\right) dx \\ &= c \int_0^{\infty} x^{(k-1)/2} \exp\left(-\frac{1}{2}x\right) dx \\ &= c \left\{ \left[ -x^{(k-1)/2} 2 \exp\left(-\frac{1}{2}x\right) \right]_0^{\infty} \right. \\ &\quad \left. + \int_0^{\infty} \frac{k-1}{2} x^{(k-1)/2-1} 2 \exp\left(-\frac{1}{2}x\right) dx \right\} \\ &= c \left\{ (0 - 0) + (k-1) \int_0^{\infty} x^{(k-1)/2-1} \exp\left(-\frac{1}{2}x\right) dx \right\} \\ &= (k-1) \int_0^{\infty} c x^{(k-1)/2-1} \exp\left(-\frac{1}{2}x\right) dx = (k-1) \int_0^{\infty} f_x(x) dx \\ &= (k-1) * 1 = (k-1) \end{aligned}$$

## Βιβλιογραφία

- Assessing Risk of Bias in Included Studies. (n.d.). Cochrane Methods Bias. Retrieved from <https://methods.cochrane.org/bias/assessing-risk-bias-included-studies#What%20is%20bias>.
- Borenstein, Michael, Hedges, Larry & Rothstein, Hannah (2007), Retrieved from [https://www.meta-analysis.com/downloads/M-a\\_f\\_e\\_v\\_r\\_e\\_s\\_v.pdf](https://www.meta-analysis.com/downloads/M-a_f_e_v_r_e_s_v.pdf)
- Demidenko, Eugene (2004). *Mixed Models: Theory and Applications*. New Jersey: John Wiley & Sons.
- Fagard R.H., Staessen J.A. & Thijs L. (1996). Advantages and disadvantages of the meta-analysis approach. *Journal of hypertension*. 14(2):S9-12; discussion S13, *doi: 10.1097/00004872-199609002-00004*.
- Gary, Lyman H. & Nicole, Kuderer M., (2005). The strengths and limitations of meta-analyses based on aggregate data. *BMC Med Res Methodol*. 5(14), PMC1097735, *doi:10.1186/1471-2288-5-14*.
- General Package for Meta-Analysis (2018). Package ‘meta’ in R, Retrieved from <https://cran.r-project.org/web/packages/meta/meta.pdf>.
- Gioxari, Aristeia, Kaliora, Andriana C., Marantidou, Foteini & Panagiotakos, Demosthenes P. (2018). Intake of u-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, 45, 114–124, *doi: 10.1016/j.nut.2017.06.023*.
- Glass, Gene V. (1976). Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher* 5(10), 3-8, *doi: 10.2307/1174772*.
- Olkin I. (1995). Meta-analysis: reconciling the results of independent studies. *Stat Med.*, 14, 457–472.
- Higgin Julian P. T., Thompson, Simon G. , Deeks Jonathan J. & Douglas, Altman G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal* 327, 557-560.
- Higgins, Julian P. T. & Thompson, Simon G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 21, 1539-1558.



- Higgins, Julian P. T., Douglas, Altman G., Gøtzsche, Peter C., Jüni, Peter, Moher, David, Oxman, Andrew D., et al (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 343:d5928, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>.
- Higgins, Julian P.T. & Green, Sally (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Retrieved from <https://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- Huque, M. F. (1998). Experiences with meta-analysis in NDA submissions. *Proceedings of the Biopharmaceutical Section of the American Statistical Association*. 2, 28-33.
- Moher, David, Liberati, Alessandro, Tetzlaff, Jennifer, Altman, Douglas G. & The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
- O'Rourke, Keith (2007). An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 100(12), 579–582, doi:10.1258/jrsm.100.12.579.
- Pubmed. (n.d.). National Center for Biotechnology Information. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=meta+analysis>.
- Research Tips: Systematic Reviews Step-by-Step. (n.d.). Government of Western Australia North Metropolitan Health Service, Women and Newborn Health Service. Retrieved from [https://kemh.libguides.com/library/search\\_tips/ebp/systematic\\_reviews](https://kemh.libguides.com/library/search_tips/ebp/systematic_reviews).
- Rosenthal, R. (1979). The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological Bulletin*, 86(3), 638-64, doi:10.1037/0033-2909.86.3.638.
- Shamseer, Larissa, Moher, David, Clarke, Mike, Ghersi, Davina, Liberati, Alessandro (deceased), Petticrew, Mark, et al (2005). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, 349:g7647, doi: 10.1136/bmj.g7647.
- Sterne, Jonathan A. C. , Sutton, Alex J. , Ioannidis, John P. A. , Terrin, Norma, Jones, David R., Lau, Joseph et al (2011). Recommendations for examining and

interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*, 343, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4002>.

Types of Clinical Questions. (n.d). Georgetown University, Dahlgren Memorial Library. Retrieved from <http://guides.dml.georgetown.edu/ebm/ebmclinicalquestions>.

Weighted Least Squares. (n.d). PennState Eberly College of Science. Retrieved from <https://onlinecourses.science.psu.edu/stat501/node/352/>.

Welcome to Medical Subject Headings! (2018). U.S . National Library of Medicine. Retrieved from <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>.

Whitehead, Anne (2002). *Meta-analysis of Controlled Clinical Trials*. England: John Wiley & Sons

Yongsoon, Parka, AeRi, Leea, Seung-Cheol, Shimb, Ji, Hyun Leec, Jung-Yoon, Choed, Hongyup, Ahne, et al (2013). Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design multicenter study in Korea. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(7), 1367-72, doi:10.1016/j.jnutbio.2012.11.004.

Παπαϊωάννου Τ. & Λουκάς Σ. (2002), *Εισαγωγή στην Στατιστική*, Αθήνα: Αθ. Σταμούλης.

Σπινέλη Λ. (2017), *Εισαγωγή στη Συστηματική Ανασκόπηση στις Επιστήμες Υγείας*, Παρουσίαση στην Ημερίδα Μετά-ανάλυσης, Πανεπιστήμιο Πειραιώς.