

Μεθοδολογία της Συστηματικής Ανασκόπησης και Μετα-ανάλυσης

Ευριδίκη Πατελάρου,¹ Ηρώ Μπροκαλάκη²

Systematic Review and Meta-analysis

Abstract at the end of the article

¹Νοσηλεύτρια ΠΕ, ΜΡΗ, PhD,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Ηρακλείου, Ηράκλειο
²Νοσηλεύτρια, PhD, Αναπληρώτρια
Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις αποτελούν σημαντικά εργαλεία αντικειμενικής προσέγγισης της βιβλιογραφίας, της σύνθεσης και της κριτικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων των πρωτογενών μελετών, με εξαιρετική συμβολή στην αποσαφήνιση θεμάτων και την αναζήτηση νέων ερευνητικών κατευθύνσεων. Η μετα-ανάλυση ακολουθεί τις συστηματικές ανασκοπήσεις και επικεντρώνεται στη στατιστική ανάλυση μιας συλλογής δεδομένων, τα οποία προέρχονται από ανεξάρτητες αλλά συναφείς μελέτες με σκοπό την ενοποίηση των δεδομένων και την εξαγωγή σαφέστερων συμπερασμάτων. Η μετα-ανάλυση περιλαμβάνει όλα τα βήματα της συστηματικής ανασκόπησης με δύο επιπλέον βήματα που αφορούν στη σύνθεση των δεδομένων και στην ερμηνεία του αποτελέσματος. Σκοπός του παρόντος άρθρου ήταν η παροχή της αναγκαίας γνώσης στους επιστήμονες υγείας προκειμένου να σχεδιάζουν και να διεξάγουν συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις βασιζόμενοι σε μεθοδολογία που προτείνει και αποδέχεται η διεθνής επιστημονική κοινότητα. Αναφέρονται εκτενώς τα στάδια, οι στατιστικές μέθοδοι, τα πιθανά σφάλματα που προκύπτουν, καθώς και ο έλεγχος ετερογένειας που πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διαδικασία της ανασκόπησης και της μετα-ανάλυσης της βιβλιογραφίας. Επίσης, έγινε αναφορά στον τρόπο παρουσίασης της μεθοδολογίας και των αποτελεσμάτων κατά τη συγγραφή ενός άρθρου συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης με έμφαση τόσο στη δομή όσο και στο περιεχόμενό του. Συμπερασματικά, η πραγματοποίηση υψηλής ποιότητας συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων απαιτεί συμμόρφωση με συγκεκριμένες επιστημονικές αρχές και οδηγίες προκειμένου να αποφευχθούν συστηματικά σφάλματα και να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα για ένα συγκεκριμένο επιστημονικό θέμα.

Λέξεις ευρετηρίου: Αναζήτηση βιβλιογραφίας, μετα-ανάλυση, συστηματική ανασκόπηση

Υποβλήθηκε: 19.1.2010
Επανυποβλήθηκε: 15.3.2010
Εγκρίθηκε: 18.3.2010

Εισαγωγή

Σήμερα, περισσότερο από ποτέ, ο ρυθμός με τον οποίο παράγεται και εμπλουτίζεται η γνώση είναι ταχύτατος. Η πληθώρα των δημοσιεύσεων και η παροχή μεγάλου όγκου πληροφοριών καθιστούν δύσκολη την προσπάθεια των επιστημόνων υγείας να αξιολογήσουν ό,τι τους ενδιαφέρει και να ασκήσουν τη βασισμένη σε ενδείξεις κλινική πρακτική. Κάτω από αυτές τις συνθήκες καθίσταται πλέον επιτακτική η ανάγκη διασφάλισης της ποιότητας των επιστημονικών δη-

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:
Ευριδίκη Πατελάρου
Αγγ. Σικελιανού 10
Αγία Μαρίνα, 714 14 Ηράκλειο
Τηλ.: 2810 392 366
6974 598 864
e-mail: patelarou@edu.med.uoc.gr

μοσιεύσεων. Συγγραφείς και εκδότες είναι υποχρεωμένοι να ακολουθούν συγκεκριμένες οδηγίες και μεθόδους προκειμένου να αποκτούν αξία και εγκυρότητα οι πληροφορίες που προσφέρουν.

Η αναγνώριση της ανάγκης παροχής έγκυρων (τεκμηριωμένων) πληροφοριών απεικονίζεται στην προσπάθεια του διεθνούς οργανισμού Cochrane Collaboration, ο οποίος δημιουργήθηκε το 1993 με σκοπό την εξασφάλιση της εγκυρότητας των συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων για θέματα φροντίδας υγείας. Η Cochrane Collaboration Database αποτελεί την πληρέστερη πηγή δεδομένων για τις συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.^{1,2} Οι ανασκοπήσεις αποτελούν δευτερογενή δημοσιεύματα και διακρίνονται σε περιγραφικές και συστηματικές. Η συστηματική ανασκόπηση, σε αντίθεση με την περιγραφική, αποτελεί μια ερευνητική εργασία και η διεξαγωγή της βασίζεται σε συγκεκριμένη επιστημονική μεθοδολογία. Η μετα-ανάλυση είναι ουσιαστικά μια ποσοτική συστηματική ανασκόπηση. Με τον όρο «μετα-ανάλυση» εννοείται η ενοποίηση και η στατιστική ανάλυση δεδομένων, τα οποία προέρχονται από ανεξάρτητες μελέτες με σκοπό την εξαγωγή σαφέστερων συμπερασμάτων.

Η πρώτη μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε από τον Karl Pearson το 1904, σε μια προσπάθεια να αντιμετωπίσει το πρόβλημα του μικρού μεγέθους δείγματος στη διαδικασία της έρευνας ενώ ο όρος «μετα-ανάλυση» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1976 από τον ψυχολόγο Gene Glass. Στη δεκαετία του 1970 αναπτύχθηκαν στατιστικές τεχνικές μετα-ανάλυσης και άρχισαν να δημοσιεύονται σχετικά άρθρα, ενώ από τη δεκαετία του 1980 και μετά ο αριθμός των συστηματικών ανασκοπήσεων/μετα-αναλύσεων αυξάνει με ταχύτατους ρυθμούς.³ Η διεξαγωγή συστηματικών ανασκοπήσεων/μετα-αναλύσεων είναι ιδιαίτερα χρήσιμη καθώς συμβάλλουν στη συνεχιζόμενη εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας, στη λήψη κλινικών αποφάσεων, στη διατύπωση νέων ερευνητικών υποθέσεων και στον άρτιο σχεδιασμό πρωτοκόλλων. Το κόστος είναι ελάχιστο, συγκρινόμενο με αυτό της βασικής έρευνας, ενώ η ζήτηση από το αναγνωστικό κοινό γίνεται ολοένα και μεγαλύτερη.

Η μετα-ανάλυση περιλαμβάνει όλα τα βήματα της συστηματικής ανασκόπησης (διατύπωση του ερωτήματος, ενδελεχή αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας, αξιολόγηση και επιλογή μελετών), καθώς και δύο επιπλέον βήματα που είναι η στατιστική σύνθεση των δεδομένων των επιμέρους μελετών και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Μετα-ανάλυση πραγματοποιείται όταν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για ένα συγκεκριμένο επιστημονικό θέμα, όταν

υπάρχουν μελέτες που δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς τα βασικά χαρακτηριστικά (π.χ. η έκθεση και η έκβαση έχουν μετρηθεί με παρόμοιο τρόπο). Αντίθετα, δε συνιστάται μετα-ανάλυση σε μελέτες που μειονεκτούν ως προς τη μεθοδολογία, υπόκεινται σε συστηματικά σφάλματα και από την ανάλυση προκύπτουν ασύμβατα αποτελέσματα. Η πραγματοποίηση μετα-αναλύσεων είναι ιδιαίτερα χρήσιμη ενώ στα πλεονεκτήματά της συγκαταλέγονται η αύξηση της ισχύος και της ακρίβειας, η μείωση του διαστήματος εμπιστοσύνης των εκτιμώμενων μέτρων, η ανίχνευση, η εκτίμηση και ο συνυπολογισμός της ετερογένειας αλλά και η απάντηση σε ερωτήματα που δεν είχαν δώσει οι πρωτογενείς μελέτες.

Η διεξαγωγή και η συγγραφή συστηματικής ανασκόπησης/μετα-ανάλυσης βασίζονται σε επιστημονικές αρχές και διαμορφωμένους κανόνες τους οποίους οφείλουν να ακολουθούν οι ερευνητές/συγγραφείς προκειμένου να ελαχιστοποιούνται τα σφάλματα, τα οποία εξ ορισμού συνοδεύουν κάθε επιστημονική εργασία αυτού του είδους, αλλά και να εξάγονται έγκυρα συμπεράσματα για ένα συγκεκριμένο θέμα. Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η παροχή των αναγκαίων γνώσεων στους επιστήμονες υγείας για την ορθή πραγματοποίηση συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, καθώς και μετα-ανάλυσης των δεδομένων των μελετών. Γίνεται εκτενής αναφορά τόσο σε μεθοδολογικά ζητήματα όσο και στον τρόπο συγγραφής ενός σχετικού άρθρου.

Μεθοδολογία

Στάδια συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης

Τα τελευταία χρόνια, ένας αριθμός ερευνητών έχουν προτείνει συγκεκριμένες οδηγίες για την πραγματοποίηση και την παρουσίαση συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης.⁴⁻⁷ Τα στάδια-βήματα, τα οποία, σε κάθε περίπτωση πρέπει να ακολουθούνται, περιγράφονται παρακάτω και συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Στάδιο 1. Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος

Το πιο σημαντικό βήμα, όπως ισχύει σε κάθε έρευνα, είναι η διατύπωση του ερευνητικού ερωτήματος στο οποίο ζητείται να δοθεί απάντηση με τη συγκεκριμένη ανασκόπηση ή και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας. Το ερευνητικό ερώτημα πρέπει να είναι σαφές, επιστημονικά τεκμηριωμένο και κλινικά σημαντικό. Συνήθως, το ερώτημα/αρχική υπόθεση στηρίζεται σε ευρήματα προηγούμενων σχετικών μελετών και προκύπτει μετά από κριτική θεώρηση του συγκεκριμένου θέματος.

Πίνακας 1. Βήματα της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης.

Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος
Καθορισμός των κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού
Αναζήτηση σχετικής βιβλιογραφίας
Αξιολόγηση και επιλογή των μελετών
Καταγραφή των δεδομένων
Στατιστική ανάλυση (αναφέρεται μόνο στη μετα-ανάλυση)
Παρουσίαση αποτελεσμάτων
Ερμηνεία αποτελεσμάτων

Στάδιο 2. Καθορισμός κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού μιας μελέτης

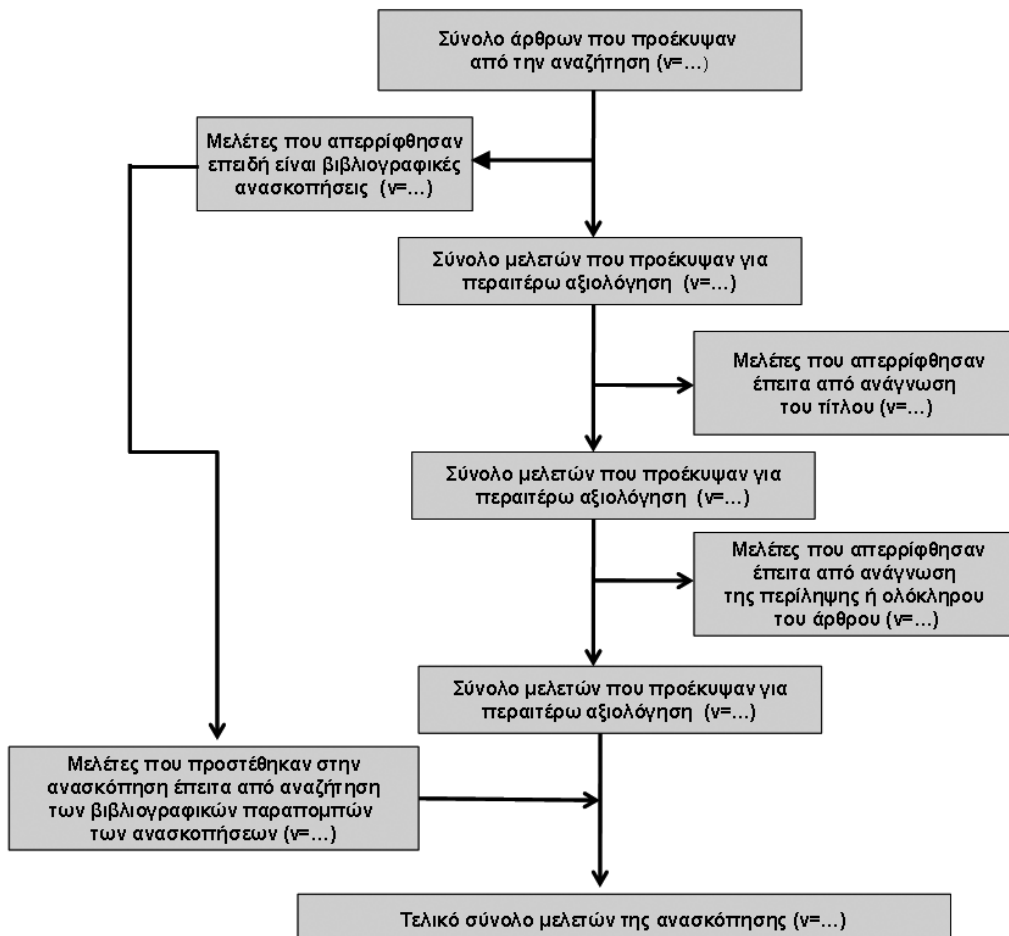
Ο καθορισμός του πληθυσμού-στόχου, καθώς και των κριτηρίων εισόδου ή αποκλεισμού μιας μελέτης στην ανασκόπηση/μετα-ανάλυση αποτελεί επίσης καθοριστικό βήμα. Με την εφαρμογή των κριτηρίων που έχουν καθοριστεί *a priori* προκύπτει ο κατάλληλος πληθυσμός. Τα

συγκεκριμένα κριτήρια αναφέρονται τόσο στα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, στο είδος της παρέμβασης, στις μεθόδους σύγκρισης, στην έκβαση όσο και στο είδος των μελετών (κοορτές, ασθενών- μαρτύρων, συγχρονικές ή κλινικές δοκιμές).

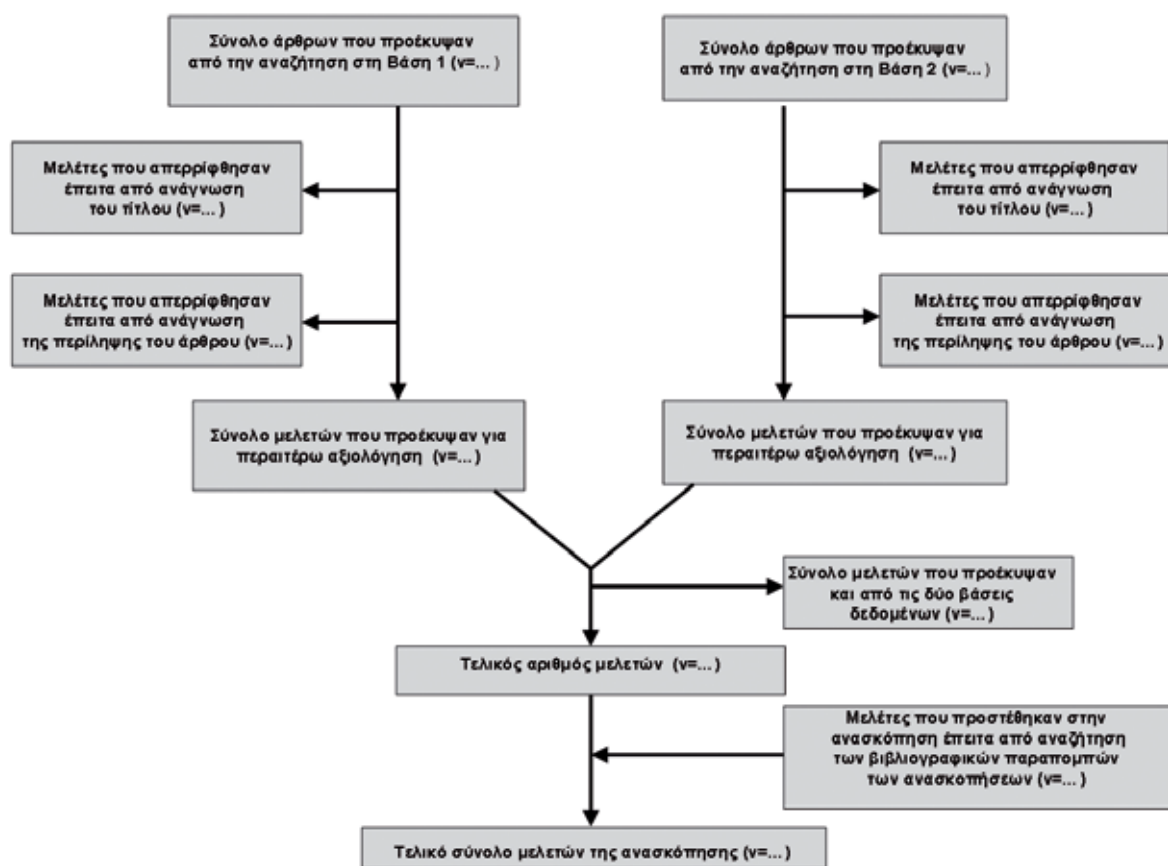
Στάδιο 3. Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Αναγκαία προϋπόθεση για τη συστηματική αναζήτηση σχετικών και κατάλληλων δημοσιεύσεων είναι ο καθορισμός όρων ευρετηριασμού. Χρησιμοποιούνται λέξεις-κλειδιά (*Mesh terms*) και τηρείται αναλυτικός αλγόριθμος αναζήτησης και απεικόνισης των βημάτων της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας (*search strategy- flow-chart*) (εικόνες 1, 2).

Προκειμένου να αυξηθεί το αποτέλεσμα της αναζήτησης και ο αριθμός των προς αξιολόγηση μελετών, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνώνυμες φράσεις ή και συνδυασμός λέξεων με τη χρήση των όρων «και», «ή», «όχι». Η αναζήτηση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε



Εικόνα 1. Απεικόνιση των βημάτων της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας σε μια βάση δεδομένων.



Εικόνα 2. Απεικόνιση των βημάτων της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας σε δύο βάσεις δεδομένων.

διάφορες βάσεις δεδομένων, κάτι το οποίο πρέπει να αναφέρεται με σαφήνεια στη μεθοδολογία και να απεικονίζεται στον αλγόριθμο αναζήτησης. Οι κυριότερες ηλεκτρονικές βάσεις όπου μπορεί να πραγματοποιηθεί αναζήτηση της βιβλιογραφίας για βιοϊατρικές μελέτες είναι οι παρακάτω:

- Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>),
- Scopus (<http://www.scopus.com/home.url>),
- Embase (<http://www.embase.com>),
- Cochrane Library (<http://www.cochrane.org>),
- CINAHL (<http://www.ebscohost.com/cinahl>).

Επιπλέον, αναζήτηση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε βιβλιογραφικές αναφορές των δημοσιεύσεων που ανακτήθηκαν, σε αρχεία περιλήψεων από συνέδρια, σε αρχεία ιδιωτικών και κρατικών οργανισμών έρευνας, καθώς και σε αρχεία φαρμακευτικών εταιρειών.

Στάδιο 4. Αξιολόγηση και επιλογή των μελετών

Μετά από τη συλλογή της βιβλιογραφίας ακολουθεί η αξιολόγηση των άρθρων βάσει κριτηρίων. Γίνεται απο-

τίμηση της μεθοδολογικής αρτιότητας των μελετών και επιλογή αυτών που απαντούν στο ερευνητικό ερώτημα. Για την αποφυγή της μεροληψίας του ερευνητή, η όλη διαδικασία πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον από δύο ανεξάρτητους ερευνητές, ενώ σε περίπτωση διαφωνίας επιλύεται το πρόβλημα από τρίτο ερευνητή.

Στάδιο 5. Καταγραφή των δεδομένων

Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών καταγράφονται σε μια προσχεδιασμένη φόρμα ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση και η εκτίμηση του βαθμού ομοιότητας μεταξύ τους. Η εκτίμηση του βαθμού ομοιότητας περιγράφεται με τον όρο «εκτίμηση της ετερογένειας των μελετών». Τα στοιχεία των πρωτογενών μελετών που καταγράφονται, προκύπτουν και πάλι από τη συνεργασία δύο ερευνητών για ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων.

Στάδιο 6. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων είναι το αναγκαίο βήμα για να συνεχίσει κάποιος από τη συστηματική

ανασκόπηση στη μετα-ανάλυση. Σε αυτό το στάδιο, ουσιαστικά συντίθενται όλα τα αποτελέσματα των υπαρχουσών μελετών για να δοθεί στους αναγνώστες ένα συγκεντρωτικό αποτέλεσμα. Αν οι συγγραφείς παρουσιάσουν τα ευρήματα των σχετικών μελετών χωριστά, χωρίς να δώσουν ένα συγκεντρωτικό αποτέλεσμα –που προκύπτει μέσα από στατιστικές διαδικασίες– τότε γίνεται αναφορά σε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και όχι σε μετα- ανάλυση. Λεπτομέρειες παρατίθενται παρακάτω (βλέπε υποκεφάλαιο «Μεθοδολογικά ζητήματα για την πραγματοποίηση μετα-ανάλυσης»).

Στάδιο 7. Παρουσίαση αποτελεσμάτων

Γίνεται η παρουσίαση των βασικών χαρακτηριστικών των μελετών σε πίνακα. Παρατίθεται ο ακριβής αριθμός των ανακτηθέντων άρθρων που προέκυψε κατά τη συστηματική αναζήτηση. Στη συνέχεια, παρέχεται ο αριθμός και οι αιτίες αποκλεισμού άρθρων μετά από έλεγχο του τίτλου ή της περιλήψης, καθώς και εκείνων που αποκλείστηκαν μετά από πλήρη μελέτη ενός εκάστου εξ αυτών. Τέλος, αν έχει πραγματοποιηθεί και μετα-ανάλυση, τότε τα αποτελέσματα μπορούν να αποτυπωθούν σε γράφημα, το οποίο είναι ιδιαίτερα χρήσιμο γιατί παρέχει μια άμεση εκτίμηση αναφορικά με την ύπαρξη ή μη ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

Στάδιο 8. Ερμηνεία αποτελεσμάτων

Το τελευταίο βήμα της όλης προσπάθειας αποτελεί η ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς και ο έλεγχος της συνέπειας του συμπεράσματος της μετα-ανάλυσης.

Μεθοδολογικά ζητήματα για την πραγματοποίηση μετα-ανάλυσης (στατιστικές μέθοδοι, σφάλματα και έλεγχος ετερογένειας)

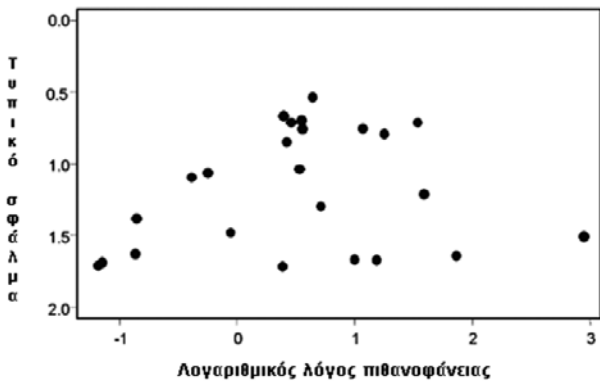
Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων των μελετών που προέκυψαν από τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, δηλαδή η πραγματοποίηση μετα- ανάλυσης των δεδομένων της βιβλιογραφίας μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση μοντέλων σταθερών επιδράσεων (*fixed effects*), μοντέλων τυχαίων επιδράσεων (*random effects*) και μοντέλων παλινδρόμησης. Τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του συγκεντρωτικού αποτελέσματος (*summary effect estimate*) και θεωρείται ότι στα μοντέλα σταθερών επιδράσεων «η διαφορά –μεταξύ μελετών– οφείλεται σε τύχη και μόνο», ενώ στα μοντέλα τυχαίων επιδράσεων τα οποία παρουσιάστηκαν από τους DerSimonian και Laird το 1986, «η επίδραση της παρέμβασης είναι διαφορετική στον πληθυσμό κάθε μελέτης».

Ακολούθως, με τη χρήση στατιστικών δοκιμασιών πραγματοποιείται ο έλεγχος της συνέπειας του αποτελέσματος της μετα-ανάλυσης, καθώς και η ανάλυση σε υποομάδες με βάση τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των μελετών.

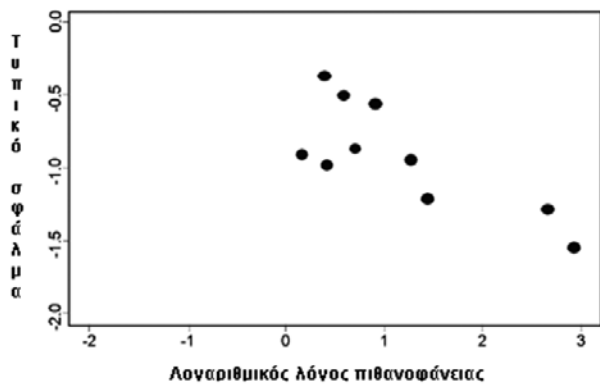
Πολύ σημαντικό στάδιο της μετα-ανάλυσης αποτελεί η ορθή παρουσίαση, η αξιολόγηση και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων τα οποία οδηγούν και στο τελικό συμπέρασμα. Σε αυτό το στάδιο πρέπει να αξιολογηθεί η ισχύς των αποτελεσμάτων, η πρακτική τους εφαρμογή, καθώς και η δυνατότητα γενίκευσης αυτών. Μέσα από αυτή τη διαδικασία θα προκύψει και η αναγκαιότητα πραγματοποίησης νέων μελετών για την ισχυροποίηση του αποτελέσματος. Παράλληλα, στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί περιορισμοί της μελέτης (*limitations*) και να αξιολογηθεί η ύπαρξη συστηματικών σφαλμάτων που πρέπει να αναφερθούν με σαφήνεια από τους συγγραφείς στη συζήτηση. Στα πιθανά σφάλματα που περιορίζουν την ισχύ των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης συγκαταλέγονται το σφάλμα δημοσίευσης (*publication bias*), το οποίο αναφέρεται στο γεγονός ότι οι μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να δημοσιευτούν και ενδέχεται η μετα-ανάλυση να περιλαμβάνει υπερβολικά πολλές «θετικές» μελέτες ενώ θα υπο-αντιπροσωπεύονται οι «αρνητικές». Επίσης, στα πιθανά σφάλματα συγκαταλέγεται το σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς (*selective reporting bias*), το οποίο αναφέρεται στην επιλεκτική παρουσίαση αναλύσεων.

Πολύ συχνά, για την εκτίμηση ύπαρξης ή μη σφάλματος χρησιμοποιούνται τα γραφήματα “*funnel plots*”, τα οποία προτάθηκαν το 1994 από τους Light και Pillemer⁸ και ακολούθως εξετάστηκαν από τους Egger et al⁹ (εικόνες 3, 4). Τα “*funnel plots*” ουσιαστικά, είναι διαγράμματα σκέδασης (*scatterplot*), το οποία χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση τυχόν σφάλματος ή συστηματικής ανομοιομορφίας μεταξύ των μελετών της μετα-ανάλυσης. Όταν το σύνολο των μελετών είναι κατανομημένο στο διάγραμμα, τότε η ύπαρξη σφάλματος είναι πιθανόν αδύνατη. Αντίθετα, όταν το διάγραμμα που προκύπτει έχει ανομοιομορφή κατανομή των μελετών τότε ενδεχομένως υπάρχει σφάλμα που μπορεί να οφείλεται σε διάφορα αίτια. Σε αυτή την περίπτωση όμως οι ερευνητές οφείλουν να προχωρήσουν προσεκτικά και να ελέγξουν τα πιθανά αίτια της μη συμμετρίας. Επίσης, συνιστάται η χρήση στατιστικών δοκιμασιών για την ανίχνευση της ασυμμετρίας του “*funnel plot*” (π.χ. δοκιμασία γραμμικής παλινδρόμησης του Egger’s και δοκιμασία του βαθμού συσχέτισης Begg’s).

Με τον όρο «στατιστική ετερογένεια των μελετών»



Εικόνα 3. Συμμετρικό “funnel plot”.



Εικόνα 4. Μη συμμετρικό “funnel plot”.

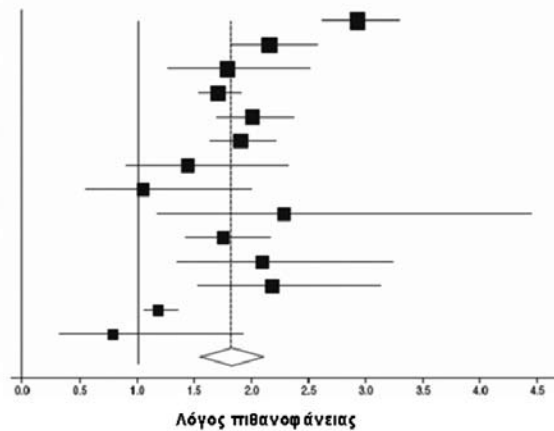
δηλώνεται η μεταβλητότητα στο μέγεθος των εκτιμητών της επίδρασης της έκθεσης/θεραπείας, η οποία δεν οφείλεται στο σφάλμα δειγματοληψίας. Με άλλα λόγια, ετερογένεια σημαίνει ότι οι παράμετροι είναι διαφορετικές μεταξύ τους. Η ετερογένεια μπορεί να οφείλεται στην ποικιλομορφία μεταξύ των διαφόρων μελετών που μπορεί να είναι κλινική (συμμετέχοντες, παρέμβαση, έκβαση), μεθοδολογική (σχεδιασμός, διεκπεραίωση μελέτης) ή και στατιστική (διακύμανση των αποτελεσμάτων μεγαλύτερη απ’ όση αναμένεται από τύχη και μόνο). Για την ανίχνευση της ετερογένειας έχουν αναπτυχθεί γραφικές μέθοδοι, με σημαντικότερες το γράφημα “forest plot” στο οποίο εξετάζεται οπτικά η επικάλυψη των διαστημάτων εμπιστοσύνης των επιμέρους μελετών της μετα-ανάλυσης. Σε ένα τυπικό γράφημα “forest plot”, τα αποτελέσματα των μελετών απεικονίζονται ως τετράγωνα ενώ τα άκρα της οριζόντιας γραμμής που διαπερνά το κάθε τετράγωνο απεικονίζουν τα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης για κάθε μελέτη. Η συνολική εκτίμηση της μετα-ανάλυσης τόσο του μέτρου σχέσης όσο και του διαστήματος εμπιστοσύνης τοποθετείται στη βάση του διαγράμματος, σε

μία ξεχωριστή γραμμή, όπου τα όριά της απεικονίζουν τα εκτιμώμενα διαστήματα εμπιστοσύνης και το διαμαντάκι τη συνολική εκτίμηση του μέτρου σχέσης (εικ. 5).

Στατιστικά, η ετερογένεια συνήθως ελέγχεται με το στατιστικό κριτήριο Q test (Cochran’s Q statistic). Οι Hardy και Thompson¹⁰ διαπίστωσαν ότι η ισχύς του ελέγχου είναι χαμηλή, όταν τα δεδομένα είναι αραιά (sparse data) ή όταν κάποια μελέτη έχει πολύ μεγαλύτερο βάρος από τις υπόλοιπες. Όταν συνδυάζονται πολλές μελέτες η δοκιμασία έχει μεγάλη ισχύ και επομένως μπορεί να εντοπίσει ένα μικρό ποσό ετερογένειας ακόμη κι αν αυτό είναι κλινικά μη σημαντικό. Όταν η ετερογένεια είναι συστηματική, οφείλεται δηλαδή σε αναγνωρίσιμες διαφορές μεταξύ των μελετών, τότε έχει ενδιαφέρον να εξεταστούν οι παράγοντες που την προκαλούν με μεθόδους της μετα-παλινδρόμησης¹¹ (meta-regression) ή με ανάλυση υποομάδων¹² (subgroup analysis). Αν υπάρχει μεγάλη ετερογένεια των μελετών, τότε συνιστάται η αποφυγή σύνθεσης των δεδομένων, ο συνυπολογισμός της με χρήση μοντέλων τυχαίων επιδράσεων, καθώς και η διερεύνηση των πιθανών αιτιών.

Δομή και περιεχόμενο άρθρου συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης

Για τη συγγραφή άρθρου συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης πρέπει να ακολουθούνται συγκεκριμένα βήματα και να τηρείται συγκεκριμένη δομή. Ο πίνακας 2 αναφέρει διεξοδικά τόσο τη δομή όσο και το περιεχόμενο κάθε επιμέρους ενότητας ενός άρθρου.¹³ Το άρθρο πρέπει να έχει την ίδια δομή με τις ερευνητικές εργασίες, περιλαμβάνοντας περιληψη (αγγλική και ελληνική), εισαγωγή, μεθοδολογία, αποτελέσματα, συζήτηση και βιβλιογραφία. Ο τίτλος του



Εικόνα 5. “Forest plot” του συνόλου των μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση.

Πίνακας 2. Περιεχόμενο άρθρου συστηματικής ανασκόπησης/μετα-ανάλυσης.

Ενότητα	Υπο-ενότητες	Περιγραφή περιεχομένου κάθε ενότητας
Τίτλος		Να προκύπτει από τον τίτλο ότι το άρθρο αποτελεί συστηματική ανασκόπηση ή μετα-ανάλυση
Περίληψη	Στόχοι	Διατύπωση των ερευνητικών ερωτημάτων
	Αναζήτηση δεδομένων	Βάσεις – τρόποι αναζήτησης
	Μέθοδος ανασκόπησης	Κριτήρια επιλογής ή αποκλεισμού μιας μελέτης, χρησιμοποιούμενη μέθοδος για προσδιορισμό αξιοπιστίας, μέθοδος εξαγωγής των δεδομένων και των χαρακτηριστικών κάθε μελέτης, τρόπος σύνθεσης και παρουσίασης των δεδομένων
	Αποτελέσματα	Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην εργασία, ποιοτικά και ποσοτικά ευρήματα και επιμέρους αναλύσεις
	Συμπεράσματα	Κύρια αποτελέσματα-ευρήματα της εργασίας
Εισαγωγή		Παρουσίαση του θέματος και της αναγκαιότητας πραγματοποίησης ανασκόπησης
Μέθοδοι	Αναζήτηση	Πηγές αναζήτησης αναλυτικά (π.χ. βάσεις δεδομένων, καταγραφές, προσωπικά αρχεία, πληροφορίες από ειδικούς ή εταιρίες, χειρωνακτική αναζήτηση) και περιορισμοί (έτη για τα οποία έγινε η αναζήτηση, είδος δημοσιεύσεων, γλώσσα δημοσίευσης)
	Επιλογή μελετών	Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού μιας μελέτης (ορισμός του πληθυσμού, της παρέμβασης, κύρια ευρήματα και σχεδιασμός της μελέτης)
	Προσδιορισμός αξιοπιστίας	Τα κριτήρια και οι διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν (συνθήκες, ποιοτική αξιολόγηση και ευρήματα)
	Εξαγωγή δεδομένων	Η διαδικασία ή οι διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν (συμπλήρωση δεδομένων ανεξάρτητα από δύο ερευνητές)
	Χαρακτηριστικά μελέτης	Το είδος της μελέτης, τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, οι λεπτομέρειες της παρέμβασης, ο ορισμός της έκβασης και ο προσδιορισμός της κλινικής ετερογένειας των μελετών
	Σύνθεση ποσοτικών δεδομένων*	Ο τρόπος παρουσίασης των ευρημάτων (π.χ. σχετικός κίνδυνος), η μέθοδος παρουσίασης των αποτελεσμάτων, η διαχείριση των ελλিপών δεδομένων, ο προσδιορισμός της στατιστικής ετερογένειας, η λογική πραγματοποίησης ανάλυσης ευαισθησίας και ο προσδιορισμός του σφάλματος δημοσίευσης
Αποτελέσματα	Διάγραμμα ροής	Διάγραμμα ροής που να συνοψίζει όλα τα βήματα για τη συλλογή των μελετών (εικόνες 1, 2)
	Χαρακτηριστικά μελέτης	Παρουσίαση των κυριότερων περιγραφικών αποτελεσμάτων για κάθε μελέτη (π.χ. ηλικία, μέγεθος δείγματος, παρέμβαση, περίοδος παρακολούθησης)
	Σύνθεση ποσοτικών δεδομένων*	Παρουσίαση με σύντομο και απλό τρόπο
Συζήτηση		Σύνοψη και ερμηνεία των κυριότερων ευρημάτων, συζήτηση πιθανών σφαλμάτων και προτάσεις για μελλοντική ερευνητική δραστηριότητα στο συγκεκριμένο πεδίο

Πηγή: Moher D et al¹³

*Αναφέρεται μόνο στη μετα-ανάλυση

άρθρου πρέπει να δηλώνει το είδος του άρθρου και η εισαγωγή του να συνοψίζει την υπάρχουσα γνώση γύρω από το θέμα. Είναι ιδιαίτερα σημαντική η αναλυτική παρουσίαση της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε, με ιδιαίτερη αναφορά τόσο στην αναζήτηση (πηγές και περιορισμοί, χρονικά περιθώρια αναζήτησης, είδος δημοσιεύσεων, γλώσσα δημοσίευσης), την επιλογή των μελετών (τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού μιας μελέτης), τον προσδιορισμό της αξιοπιστίας, τα κριτήρια και τις διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν, τον τρόπο εξαγωγής των δεδομένων και τη διαδικασία ή τις διαδικα-

σασίες που χρησιμοποιήθηκαν, τα χαρακτηριστικά της μελέτης, το είδος της μελέτης, τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, τις λεπτομέρειες της παρέμβασης, τον ορισμό της έκβασης και τον προσδιορισμό της κλινικής ετερογένειας των μελετών. Επίσης, πρέπει να προκύπτει με σαφήνεια από αυτή την ενότητα ο τρόπος σύνθεσης των ποσοτικών δεδομένων, ο τρόπος παρουσίασης των ευρημάτων (π.χ. σχετικός κίνδυνος), η μέθοδος παρουσίασης των αποτελεσμάτων, η διαχείριση των ελλিপών δεδομένων, ο προσδιορισμός της στατιστικής ετερογένειας, η λογική πραγματοποίησης ανάλυσης

ευαισθησίας και ο προσδιορισμός του σφάλματος δημοσίευσης.

Στα αποτελέσματα πρέπει να περιλαμβάνεται ένα διάγραμμα ροής, το οποίο θα συνοψίζει όλα τα βήματα που ακολουθήθηκαν για τη συλλογή των μελετών (εικόνες 1, 2), ενώ τα βασικά χαρακτηριστικά της μελέτης θα συνοψίζονται σε ένα πίνακα όπου, υπό μορφή κειμένου, θα παρουσιάζονται τα κυριότερα χαρακτηριστικά κάθε μελέτης. Πολύ σημαντικό τμήμα του άρθρου αποτελεί η συζήτηση, επειδή αποτελεί το κεφάλαιο στο οποίο πραγματοποιείται η σύνοψη και η ερμηνεία των κυριότερων ευρημάτων, καθώς και η αναφορά των πιθανών σφαλμάτων που περιορίζουν την ισχύ της μελέτης ενώ οι συγγραφείς κάνουν προτάσεις για μελλοντική ερευνητική δραστηριότητα στο εν λόγω πεδίο.

Συμπεράσματα

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση αποτελεί τον τρόπο με τον οποίο υπάρχουντα ερευνητικά δεδομένα, τα οποία αναφέρονται σε ένα επιστημονικό θέμα και έχουν προκύψει από διάφορες μελέτες επαναξιολογούνται με σκοπό την εξαγωγή σαφέστερων συμπερασμάτων. Η διεξαγωγή και η συγγραφή της συστηματικής ανασκόπησης/μετα-ανάλυσης βασίζονται σε επιστημονικές αρχές και διαμορφωμένους κανόνες τους οποίους οφείλουν να ακολουθούν οι ερευνητές/συγγραφείς προκειμένου να ελαχιστοποιούνται τα σφάλματα, τα οποία εξ ορισμού συνοδεύουν κάθε είδους ανασκόπηση, αλλά και να εξαγονται έγκυρα συμπεράσματα για ένα συγκεκριμένο θέμα.

ABSTRACT

The Methodology of the Systematic Review and Meta-analysis

Evridiki Patelarou,¹ Hero Brokalaki²

¹PhD, MPH, RN, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, ²PhD, RN, Associate Professor, Faculty of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Meta-analysis is a term that refers to the statistical analysis of a dataset derived from several individual studies, aimed at summarizing the current knowledge and reaching more definitive conclusions on a research topic. Meta-analysis includes all the steps of a systematic review, but additional statistical analysis is performed on the new dataset and interpretation is made of the composite results. This article aimed to provide health care scientists with guidelines on the correct way of performing a systematic review of the literature and how to proceed further with a meta-analysis of the studies reviewed. The methodological aspects of performing a meta-analysis were covered, including all the steps that should be followed, such as the appropriate statistical methods, the recognition of possible bias and control for heterogeneity among the studies reviewed. In addition the appropriate structure and hypothetical content of an article created through a systematic review and meta-analysis were presented. The performance of a meta-analysis and the appropriate presentation of the results can contribute significantly to scientific progress because they constitute the most accurate way of evaluating published knowledge and reaching more valid conclusions on a research topic. It is hoped that this article will generate further interest in meta-analysis among the nursing research community and will provide the methodological basis for future meta-analyses. *NOSILEFTIKI* 2010, 49 (2): 122-130.

Key-words: literature search, meta-analysis, systematic review



Corresponding Author: Evridiki Patelarou, 10 Aggelou Sikelianou street, Agia Marina, GR-714 14 Heraklion, Greece, tel.: +30 2810 392 366, +30 6974 598 864, e-mail: patelarou@edu.med.uoc.gr

Βιβλιογραφία

- Bero L, Rennie D. The Cochrane Collaboration: Preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *JAMA* 1995, 274:1935–1938
- Huston P. The Cochrane Collaboration helping unravel tangled web woven by international research. *CMAJ* 1996, 154:1389–1392
- Chalmers I, Haynes RB. Reporting, updating, and correcting systematic reviews of the effects of health care. In: Chalmers I, Altman DG (eds) *Systematic reviews*. BMJ Publishing Group, London, 1995:86–95
- Shea B, Dubé C, Moher D. Assessing the quality of reports of meta-analyses: A systematic review of scales and checklists. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG (eds) *Systematic reviews*. 2nd ed. BMJ Publishing Group, London (in press)
- Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized controlled trials in health care from the Potsdam consultation on meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995, 48:167–171
- Παναγιωτάκος ΔΒ. *Μεθοδολογία της έρευνας και της ανάλυσης*

- δεδομένων για τις επιστήμες της υγείας. Εκδόσεις Κωστάκης, Αθήνα, 2006
7. Γαλάνης Π. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2009, 26:826–841
 8. Light RJ, Pillemer DB. *Summing up: The science of reviewing research*. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1984
 9. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J* 1997, 315:629–624
 10. Hardy RJ, Thompson SG. Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med* 1988, 17:841–856
 11. Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002, 21:1559–1573
 12. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991, 266:93–98
 13. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999, 354:1896–1900