



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ
ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ**

“ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ”

**Φαρμακογονιδιωματική μελέτη της συσχέτισης
πολυμορφισμών του *ITPA* με την εμφάνιση
παρενεργειών κατά τη χορήγηση Αζαθειοπρίνης
(AZA)/ Μερκαπτοπουρίνης (6-MP)**

Μπάρμπα Ευαγγελία

Επιβλέποντες:

Μπάγκος Παντελής

(Αναπληρωτής Καθηγητής)

Μπράλιου Γεωργία

(Διδάσκουσα Π.Δ.407/80, εκλεγμένη επίκουρη καθηγήτρια)

Λαμία, 2017-2018

Abstract

Azathioprine (AZA) and mercaptopurine (6-MP), the metabolite of AZA, are widely used as immunosuppressive drugs. They are mainly taken from patients suffering from inflammatory bowel disease, lymphoblastic leukemia, rheumatoid arthritis and from transplanted patients. In the present study, data were collected from all clinical trials and medical journals, involving 2236 patients who received AZA / MP and experienced undesirable effects. Using the meta-analysis method, the genetic correlation between the two polymorphisms of *ITPA* (inosine triphosphatase), rs1127354 94C> A and rs7270101 IVS2 + 21A> C, and the side effects reported as a result of AZA / 6-MP administration were evaluated. As effect size, the odds ratios (ORs) for each side effect were calculated separately for each polymorphism. The meta-analysis was carried out according to the dominant mode of inheritance. Meta-analysis showed rs1127354 (94C>A) to be associated with leucopenia and rash development as side effects of AZA/6-MP treatment. The polymorphism rs7270101 (IVS2 + 21A> C) is shown to be related to leucopenia. Stratification analysis according to the background disease verified the association of rs1127354 with all types of side effects and with leucopenia separately in patients with IBD. Interestingly, in ALL patients, rs1127354 was found to be associated with a lower risk for all side effects. In conclusion, the pharmacogenetics analysis of the *ITPA* gene could be used in addition to the *TPMT* gene pharmacogenetics analysis when considering the genetic idiosyncrasy of patients that are going to receive AZA/6-MP in order to achieve maximum safety and efficacy of treatment.

Περίληψη

Η αζαθειοπρίνη (AZA) και η μερκαπτοπουρίνη (6-MP), ο μεταβολίτης της AZA, χρησιμοποιούνται ευρέως ως ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Λαμβάνονται κυρίως από ασθενείς που πάσχουν από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, λεμφοβλαστική λευχαιμία, ρευματοειδή αρθρίτιδα και από ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Στην παρούσα πτυχιακή εργασία, συλλέξαμε δεδομένα από όλες τις κλινικές μελέτες και τα ιατρικά περιοδικά, στα οποία συμμετείχαν 2236 ασθενείς που έλαβαν AZA / MP και παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της μετα-ανάλυσης αξιολογήσαμε τη γενετική συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ των δύο πολυμορφισμών του γονιδίου ITPA (ινοσίνη τριφωσφατάση), rs1127354 94C> A και rs7270101 IVS2 + 21A> C, και των παρενεργειών που αναφέρονται ως αποτέλεσμα της χορήγησης AZA / 6-MP. Ως μεγέθη επίδρασης, υπολογίστηκαν τα Odds Ratios (ORs) για κάθε παρενέργεια ξεχωριστά και για κάθε πολυμορφισμό. Η μετα-ανάλυση υλοποιήθηκε σύμφωνα με τον επικρατή τρόπο κληρονομικότητας. Η μετα-ανάλυση έδειξε τον rs1127354 (94C> A) να συσχετίζεται με λευκοπενία και ανάπτυξη εξανθήματος, ως παρενέργειες της αγωγής AZA / 6-MP. Ο πολυμορφισμός rs7270101 (IVS2 + 21A> C) αποδείχθηκε ότι σχετίζεται μόνο με λευκοπενία. Επίσης, πραγματοποιήθηκε ανάλυση όπου η ομαδοποίηση έγινε σύμφωνα με την ασθένεια υποβάθρου και επαλήθευσε τη σύνδεση του rs1127354 με όλους τους τύπους παρενεργειών και με λευκοπενία, ξεχωριστά, σε ασθενείς με IBD. Είναι ενδιαφέρον ότι σε ασθενείς με ALL, το rs1127354 βρέθηκε ότι σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο για όλες τις παρενέργειες. Συμπερασματικά, η φαρμακογενετική ανάλυση του γονιδίου ITPA θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά με τη φαρμακογενετική ανάλυση του γονιδίου *TPMT*, όταν πρόκειται να εξεταστεί η γενετική ιδιοσυγκρασία των ασθενών που πρόκειται να λάβουν AZA / 6-MP, για να επιτευχθεί η μέγιστη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Ευχαριστίες

Η παρούσα Πτυχιακή Εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια των προπτυχιακών σπουδών του τμήματος Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κατά τη διάρκεια του ακαδημαϊκού έτους 2017-2018. Για τη διεκπεραίωση της εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους επιβλέποντες, αναπληρωτή καθηγητή Παντελή Μπάγκο και την εκλεγμένη επίκουρη καθηγήτρια Γεωργία Μπράλιου, για τη συνεργασία και την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση της. Είναι σπουδαίο να ανοίγονται νέοι ορίζοντες στη ζωή και τις επιλογές ενός νέου ανθρώπου. Κάθε στόχος είναι εφικτός, αρκεί να ανακαλύψουμε τι είναι αυτό που επιθυμούμε πραγματικά. Νιώθω ότι η μελέτη αυτή με βοήθησε πολύ να βρω αυτό που μου ταιριάζει περισσότερο.

Ευχαριστώ με όλη μου την καρδιά τους καθηγητές μου, που εκτός από την καθοδήγηση και τις γνώσεις που μου μετέδωσαν, μου έδειξαν πόσο σπουδαία είναι η έρευνα, σε οποιονδήποτε επιστημονικό τομέα και πόσο πολύτιμα τα ευρήματα της. «Η κάθε μας προσπάθεια θέλει πίστη και επιμονή» θυμάμαι να μου λέει η αγαπημένη μου οικογένεια, τους οποίους αγαπώ και ευγνωμονώ για τη στήριξη και την ασφάλεια που μου έχουν προσφέρει κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περιεχόμενα

1° ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
2° ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	29
3° ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	45
4° ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	101
5° ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	105
6° ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	111

1^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1° ΚΕΦΑΛΑΙΟ

1.1	Φαρμακογενετική/Φαρμακογονιδιωματική.....	13
1.4.1	Ορισμός.....	13
1.4.2	Φαρμακογενετική στην κλινική πράξη.....	13
1.4.3	Σκοπός της εξατομικευμένης θεραπείας.....	15
1.2	Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (Inflammatory Bowel Disease, IBD).....	15
1.2.1	Ορισμός.....	15
1.2.2	Συμπτώματα IBD.....	16
1.2.3	Πιθανά αίτια IBD.....	16
1.2.4	Διάγνωση και θεραπεία IBD.....	16
1.2.5	Παρενέργειες φαρμάκων για IBD.....	17
1.2	Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)..	17
1.3.1	Ορισμός.....	17
1.3.2	Συμπτώματα ALL.....	18
1.3.3	Διάγνωση και θεραπεία ALL.....	18
1.3.4	Παρενέργειες φαρμάκων για ALL.....	19
1.4	Μεταμοσχεύσεις.....	20
1.4.1	Ορισμός.....	20
1.4.2	Ιστοσυμβατότητα.....	20
1.4.3	Απόρριψη μοσχεύματος.....	20
1.4.4	Παρενέργειες φαρμάκων.....	20
1.5	Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.....	21
1.5.1	Ορισμός.....	21
1.4.2	Αζαθειοπρίνη /Μερκαπτοπουρίνη.....	22
1.5.3	Δομή και μηχανισμός δράσης Αζαθειορίνης/Μερκαπτοπουρίνης.....	22
1.5.4	Ανεπιθύμητες ενέργειες AZA/6-MP.....	23
1.6	Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs).....	23
1.7	Γονίδιο <i>ITPA</i>.....	24
1.7.1	Ορισμός.....	24
1.7.2	Πολυμορφισμοί του γονιδίου <i>ITPA</i>	25
1.8	Μετα-ανάλυση.....	26
1.9	Σκοπός της παρούσας μελέτης.....	27

1.1 Φαρμακογενετική/Φαρμακογονιδιωματική

1.1.1 Ορισμός

Ο όρος «Φαρμακογενετική» συνδέεται με τη μελέτη της συσχέτισης ενός ή περιορισμένου αριθμού γονιδιακών πολυμορφισμών με την ανταπόκριση των ασθενών στη φαρμακοθεραπεία. Είναι ένα πεδίο στο οποίο η κλινική φαρμακολογία εισάγει τη γενετική σε μια προσπάθεια παροχής καλύτερης φαρμακευτικής αγωγής στους ασθενείς με μέγιστη φαρμακευτική δράση και ελάχιστες παρενέργειες, με απώτερο σκοπό την εξατομικευμένη θεραπεία. Η ανάπτυξη στις μεθόδους της Μοριακής Βιολογίας για γρήγορες και αποτελεσματικές αναλύσεις του ανθρώπινου γονιδιώματος οδήγησε στην εισαγωγή του όρου «Φαρμακογονιδιωματική», ο οποίος αναφέρεται σε ολόκληρο το φάσμα των γονιδίων του οργανισμού που καθορίζουν την απάντηση στα φάρμακα. Επομένως οι δύο αυτοί όροι δεν είναι ταυτόσημοι, αφού ο πρώτος αναφέρεται στην απόκριση στο φάρμακο ενός κληρονομούμενου γενετικού στοιχείου, ενώ ο δεύτερος επικεντρώνεται στη μελέτη της ρύθμισης και της έκφρασης των γονιδίων που εμπλέκονται στην απόκριση στο φάρμακο (1).

1.1.2 Φαρμακογενετική στην κλινική πράξη

«Κατά τη διάρκεια του Πολέμου στην Κορέα, όταν δόθηκε το φάρμακο πριμακίνη σε Αμερικανούς στρατιώτες για αντι-ελονοσιακή προφύλαξη ,περίπου 10% των μάυρων εφέδρων ανέπτυξαν οξεία αλλά αυτοελεγχόμενη αναιμία, λόγω της ενδοαγγειακής καταστροφής των ερυθροκυττάρων (αιμόλυση). Ένας μικρότερος αριθμός λευκών στρατιωτών, κυρίως Μεσογειακής προέλευσης, ανέπτυξε παρόμοια, αλλά συχνά βαρύτερη, αιμολυτική αναιμία. Η βασική αιτία της φαρμακογενούς αιμολυτικής αναιμίας βρέθηκε ότι είναι μία γενετικά καθοριζόμενη ανεπάρκεια του ενζύμου δεϋδρογονάση της 6- φωσφορικής γλυκόζης (G6PD), που καταλύει το πρώτο στάδιο στο διακλαδιζόμενο μονοπάτι της μονοφωσφορικής εξόζης. Μια σημαντική λειτουργία αυτής της οδού του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι η παραγωγή NADPH, το οποίο απαιτείται για τη διατήρηση των επιπέδων της γλουταθειόνης και των ανηγμένων σουλφυδρυλικών ομάδων και για την προστασία κυτταρικών πρωτεϊνών από την οξειδωτική καταστροφή».

«Σχεδόν 10% των μαύρων βρέθηκαν να έχουν μία μορφή G6PD, που είχε μόνο 15% της φυσιολογικής ενζυμικής δραστηριότητας. Αυτοί οι άνδρες ήταν κλινικά τελείως φυσιολογικοί εκτός από τις περιπτώσεις που ελάμβαναν ορισμένα φάρμακα, όπως είναι το αντι-ελονοσιακό πριμακίνη ή τα αντιβιοτικά σουλφοναμίδη ή νιτροφουραντοΐνη, ή όταν εμφάνιζαν ορισμένες λοιμώξεις, όπως η ιογενής ηπατίτιδα ή οι βακτηριακές πνευμονίες. Κάτω από αυτές τις συνθήκες ανέπτυσαν οξεία αιμολυτική αναιμία. Τα νεαρά ερυθροκύτταρα προσβεβλημένων ατόμων βρέθηκαν να είναι πιο ανθεκτικά σε οξειδωτική καταστροφή και να έχουν υψηλότερα επίπεδα δραστηριότητας G6PD απ' ό,τι τα πιο γηρασμένα ερυθροκύτταρα. Βρέθηκε στη συνέχεια ότι η ανώμαλη G6PD (που ονομάστηκε A-) είχε μειωμένη σταθερότητα in vivo, με μείωση της ημιζωής της από 62 σε 13 ημέρες. Έτσι, ένα οξειδωτικό stress θα μπορούσε να αιμολύσει επιλεκτικά τα γηρασμένα ερυθροκύτταρα με περιορισμένη δραστηριότητα G6PD. Σε ένα κατά τα

άλλα υγιές άτομο, ο μυελός των οστών είναι ικανός να ανταποκριθεί σ' αυτό το stress με αυξημένη παραγωγή ερυθροκυττάρων».

«Σε ορισμένα άτομα από τη Μεσόγειο, που έχουν ανεπάρκεια G6PD, η κατανάλωση κουκιών προκαλεί μια εξαιρετικά βαριά και οξεία αιμολυτική κρίση (το φαβισμό), που συχνά απαιτεί μετάγγιση αίματος. Από τον 5^ο π.Χ αιώνα ο Έλληνας ιστορικός Ηρόδοτος είχε περιγράψει μια ασυνήθιστη αντίδραση ορισμένων Ελλήνων στην κατανάλωση κουκιών. Έτσι η ανεπάρκεια G6PD είναι μία εντυπωσιακή επιβεβαίωση της πρόβλεψης του Garrod ότι ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις σε φάρμακα και τρόφιμα θα μπορούσαν να είναι το αποτέλεσμα ενδογενών σφαλμάτων του μεταβολισμού».

Ο Garrod διατύπωσε «Η ύπαρξη της χημικής ατομικότητας ακολουθεί κατ' ανάγκη εκείνη της χημικής ειδικότητας. Ακόμη και ιδιοσυγκρασίες σε σχέση με φάρμακα και τροφές που γενικεύονται με το παροιμιώδες ρητό "ότι είναι για κάποιον άνθρωπο τροφή για κάποιον άλλο άνθρωπο δηλητήριο" ίσως έχουν μία χημική (και γενετική) βάση»

Το παραπάνω κείμενο είναι από το βιβλίο του Gelehrter (2). Η υπόθεση του Garrod για τη χημική ιδιαιτερότητα αναφέρει ότι μπορεί να υπάρχουν γενετικές διαφορές στην αντίδραση σε εξωγενείς παθογόνους παράγοντες, που μπορεί να εξηγούν διαφορές στην προδιάθεση για κάποια ασθένεια. Η ανεπάρκεια της α1-αντιθρυψίνης αποτελεί ένα εξαιρετικό παράδειγμα μίας τέτοιας κατάστασης.

Έχουν περιγραφεί πολλοί άλλοι πολυμορφισμοί που επηρεάζουν ειδικά ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων και μπορεί να ευθύνονται για διαφορές στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, όπως επίσης και για ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις σε φάρμακα, σε διάφορα άτομα. Οι γενετικές διαφορές, ανάμεσα σε διαφορετικές φυλές, σε ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα μπορεί να εξηγούν τις παρατηρούμενες φυλετικές διαφορές στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα φαρμάκων (για παράδειγμα διαφορές στα αποτελέσματα β-αναστολέων ανάμεσα σε Ασιάτες και Καυκάσιους) και τη μεγαλύτερη προδιάθεση Ασιατών για ερυθρότητα του προσώπου και ταχυπαλμίες μετά από κατανάλωση αλκοόλ.

Οι κλινικές μελέτες είναι ερευνητικές μελέτες για φαρμακευτικά σκευάσματα που διεξάγονται σε εθελοντές για να απαντηθούν επιστημονικά ερωτήματα και να βρεθούν καλύτεροι τρόποι ώστε να διαγνωστούν, να θεραπευτούν ή να προληφθούν παθήσεις. Παράλληλα, οι μελέτες αυτές συχνά βοηθούν τους επιστήμονες να κατανοήσουν σε βάθος παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της νόσου. Η κλινική μελέτη μας βοηθάει να γνωρίσουμε το γενετικό υπόβαθρο σε συγκεκριμένα γονίδια. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι η αποτελεσματικότητα και ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου είναι αλληλένδετα με το γενετικό πρότυπο ενός ατόμου.

Αρκετές φαρμακογονιδιωματικές αναλύσεις είναι έτοιμες για ευρύτερη εφαρμογή στην κλινική πράξη. Τα κύρια βήματα για την κλινική εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής περιλαμβάνουν: α) Εκπαίδευση των κλινικών ιατρών και όλων των συμμετεχόντων στη χρήση και τα οφέλη της φαρμακογονιδιωματικής, β) Πραγματοποίηση μεγάλων προοπτικών κλινικών και φαρμακοοικονομικών μελετών που να δείχνουν τα οφέλη της φαρμακογονιδιωματικής γονοτύπησης, γ) Παροχή κινήτρων προς ανάπτυξη μεθόδων φαρμακογενετικών αναλύσεων, δ) Ανάπτυξη συγκεκριμένων κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών, και ε) Δημιουργία ενός σαφούς ρυθμιστικού, ηθικού, δεοντολογικού και νομικού πλαισίου.

1.1.3 Σκοπός της εξατομικευμένης θεραπείας

Ιπποκράτης (4ος αιώνας π.Χ.): «Είναι σημαντικότερο να γνωρίζει κανείς τί είδους άνθρωπος πάσχει από μια ασθένεια παρά από τί είδους ασθένεια πάσχει κάποιος άνθρωπος»

Όταν ένα φάρμακο χορηγείται σε ένα άτομο για να αντιμετωπιστεί μια νόσος, υπάρχουν οι ακόλουθες πιθανότητες: α) φυσιολογική δράση του φαρμάκου, β) αυξημένη δράση του φαρμάκου, γ) καθόλου ή υποθεραπευτική δράση του φαρμάκου και δ) ανεπιθύμητες δράσεις (3).

Ένα πολύ μεγάλο ποσοστό ασθενών πεθαίνει κάθε χρόνο από παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής που χορηγείται. Η μεγάλη πλειοψηφία των φαρμακευτικών ουσιών δρα αποτελεσματικά σε περίπου 30-50% των ασθενών (3). Επομένως, μπορεί εύκολα να γίνει αντιληπτό το πόσο σημαντικό είναι να δοθεί θεραπεία η οποία είναι ξεχωριστή για κάθε ασθενή και να σχεδιάζεται σύμφωνα με τις δικές του προσωπικές ιδιοσυγκρασιακές ανάγκες. Η εξατομικευμένη ιατρική χρησιμοποιεί τα γονιδιωματικά δεδομένα ενός ασθενούς για την καλύτερη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής ή τον προσδιορισμό της προδιάθεσης κάποιου ασθενούς σε μια συγκεκριμένη γενετική νόσο. Οι εφαρμογές της φαρμακογονιδιωματικής έχουν ως απώτερο στόχο τη μείωση των παρενεργειών, αφού κατάλληλα γενετικά τεστ θα μπορέσουν να συμβάλουν στην αναγνώριση των ατόμων που κινδυνεύουν να εμφανίσουν παρενέργειες σε συγκεκριμένα φάρμακα. Η μείωση των παρενεργειών θα συμβάλει ουσιαστικά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, αλλά και στη μείωση του συνολικού κόστους της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης, καθώς υπολογίζεται ότι για την αντιμετώπιση φαρμακευτικών παρενεργειών δαπανώνται πάνω από 180 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως. Επιπλέον, οι εφαρμογές της φαρμακογονιδιωματικής αποσκοπούν στην αύξηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων. Η φαρμακογονιδιωματική μπορεί να αναδείξει τους κατάλληλους βιοδείκτες που θα επιτρέψουν στον ιατρό να προσδιορίσει, μέσω κατάλληλων γενετικών εξετάσεων, σε ποιο φάρμακο και σε ποιά δόση αυτού θα ανταποκριθεί καλύτερα ο ασθενής. Τέλος, ένας ακόμη μελλοντικός στόχος είναι η παραγωγή νέων φαρμάκων, καθώς η ανάπτυξη της φαρμακογονιδιωματικής εκτιμάται ότι θα προσφέρει νέους στόχους αλληλεπίδρασης με φάρμακα (4).

1.2 Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (Inflammatory Bowel Disease, IBD)

1.2.1 Ορισμός

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου είναι χρόνιες ασθένειες που χαρακτηρίζονται από έντονη φλεγμονή του γαστρεντερικού συστήματος. Τουλάχιστον 4 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από IBD. Οι δύο

συχνότερες και πιο μελετημένες IBD κατηγορίες είναι η νόσος του Crohn και η Ελκώδης Κολίτιδα. Οι δύο αυτές καταστάσεις μοιάζουν μεταξύ τους και πιθανόν αποδίδονται σε φλεγμονή, η οποία είναι αποτέλεσμα της υπερβολικής απάντησης του συστήματος άμυνας του οργανισμού (του ανοσοποιητικού) σε ερεθίσματα από μικρόβια που βρίσκονται στο έντερο. Αυτή όμως δεν παύει να είναι μια πιθανή υπόθεση διότι στην πραγματικότητα το αίτιο που τις προκαλεί ακόμη δεν είναι γνωστό. Η ελκώδης κολίτιδα περιορίζεται συνήθως στο παχύ έντερο και αφορά το βλεννογόνο (εσωτερικό τοίχωμα) του εντέρου και οι ασθενείς που υποφέρουν από αυτή τείνουν να έχουν τον πόνο στο χαμηλότερο αριστερό μέρος της κοιλίας. Αντίθετα, η νόσος του Crohn μπορεί να προσβάλλει όλο τον πεπτικό σωλήνα από το στόμα έως τον πρωκτό και όλο το πάχος του εντέρου. Οι ασθενείς με νόσο του Crohn συνήθως πονούν κάτω δεξιά στη κοιλιά. Με ελκώδη κολίτιδα, οι αιμορραγίες από το ορθό έντερο κατά τη διάρκεια των κενώσεων είναι πολύ κοινές, ενώ η αιμορραγία είναι λιγότερο συχνή στους ασθενείς με νόσο του Crohn (5).

1.2.2 Συμπτώματα IBD

Τα πιο συνήθη συμπτώματα των δύο αυτών ασθενειών περιλαμβάνουν:

- Διάρροια.
- Πόνο.
- Ανορεξία.
- Απώλεια βάρους.
- Κόπωση.
- Αιμορραγία από το ορθό.
- Τεινεσμό (επώδυνη προσπάθεια κένωσης).
- Κοιλιακό άλγος.
- Πυρετό.
- Σειρά επιπλοκών που μπορεί να απαιτήσουν νοσηλεία ή και χειρουργική επέμβαση.

1.2.3 Πιθανά αίτια IBD

Η αλήθεια είναι ότι δεν είναι γνωστή ακριβώς η αιτία της νόσου και ως αποτέλεσμα δεν έχουμε ειδικές και αποτελεσματικές θεραπείες (6). Πιθανά αίτια εμφάνισης:

- Υπερβολική απάντηση του συστήματος άμυνας του οργανισμού (του ανοσοποιητικού) σε ερεθίσματα από μικρόβια που βρίσκονται στο έντερο.
- Κληρονομικότητα, γενετική προδιάθεση.
- Διατροφικές συνήθειες.
- Συνήθειες του ατόμου (καπνός, αλκοόλ).
- Ψυχολογικοί παράγοντες.
- Τόπος κατοικίας.

1.2.4 Διάγνωση και θεραπεία IBD

Η κολονοσκόπηση σε συνδυασμό με άλλες διαγνωστικές εξετάσεις (αιματολογικές και ενδοσκοπικές-απεικονιστικές) οδηγούν στη διάγνωση των IBD ανάλυση από τους γαστρεντερολόγους. Υπάρχουν περίοδοι έξαρσης των IBD και

περίοδοι ύφεσης. Στην προσπάθεια θεραπείας τους χρησιμοποιούνται διαιτητικές προσαρμογές, πραγματοποιούνται φαρμακευτικές παρεμβάσεις και τέλος, υπάρχει και η χειρουργική αντιμετώπιση. Τα κλασικά φάρμακα που χορηγούνται είτε για την αντιμετώπιση μιας έξαρσης είτε για τη συντήρηση μίας ύφεσης είναι τα παρακάτω:

- Αντιφλεγμονώδη, κορτικοστεροειδή, σουλφασαλαζίνη, ανάλογα σουλφασαλαζίνης.
- Αντιβιοτικά, tobramycin, ciprofloxacin, μετρονιδαζόλη, ορνιδαζόλη.
- Ανοσοκατασταλτικά-ανοσοτροποποιητικά, αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, κυκλοσπορίνη, infliximab (remicade).
- Φάρμακα συμπτωματικής αντιμετώπισης, αντιδιαρροϊκά, σπασμολυτικά, αναλγητικά, κατασταλτικά του ΚΝΣ, χολεστυραμίνη (χορηγούνται με προσοχή).
- Άλλα (σε ερευνητικά πρωτόκολλα).

1.2.5 Παρενέργειες φαρμάκων για IBD

Έχει αναφερθεί ότι κατά τη χορήγηση των παραπάνω φαρμακευτικών αυτών ουσιών και σκευασμάτων προκύπτουν ανεπιθύμητες παρενέργειες. Πιο συγκεκριμένα:

- Μεσαλαζίνη, Σουλφασαλαζίνη (Salofalk, Asacol, Azulfidin): Κεφαλαλγία, εξάνθημα δέρματος, ναυτία, αναιμία, νεφρική βλάβη.
- Αζαθειοπρίνη: πτώση αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων, βλάβη ήπατος, βλάβη παγκρέατος.
- Κορτιζόνη: αύξηση της πίεσης του αίματος, οστεοπόρωση, αύξηση σακχάρου, λοιμώξεις, μείωση μυικής μάζας, αναστολή ανάπτυξης στα παιδιά, καταρράκτης κλπ.

1.3 Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)

1.3.1 Ορισμός

Πρόκειται για τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων της λεμφικής σειράς με ελάχιστη ή καμία διαφοροποίηση, προκαλώντας αναστολή της παραγωγής των φυσιολογικών κυττάρων - όπως των ερυθρών, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων στο μυελό των οστών και διασπορά σε άλλα όργανα. Αποτελεί το 80% των λευχαιμιών της παιδικής ηλικίας, εμφανίζεται λιγότερο συχνά στους νέους και ξαναγίνεται συχνή στους ενηλίκους μετά την ηλικία των 60 ετών. Υπάρχουν πολλοί τύποι ALL με κοινό χαρακτηριστικό την παρουσία βλαστικών κυττάρων στο μυελό των οστών και το αίμα. Τρεις κύριοι τύποι είναι: α) Τ λεμφοκύτταρα ή προ-B λεμφοκύτταρα, τα οποία είναι μικρά και ομοιόμορφα β) Τ λεμφοκύτταρα ή προ-B λεμφοκύτταρα, τα οποία είναι μεγάλα και ετερογενή και γ) Β λεμφοκύτταρα, που είναι μεγάλα και ποικίλα κύτταρα με κενोटόπια . Μερικά από τα κριτήρια αναγνώρισης είναι τα εξής:

1. Η μορφολογία των βλαστών.

2. Η προέλευση και ο βαθμός διαφοροποίησης.
3. Ο ανοσοφαινότυπος.
4. Οι χαρακτηριστικές («όχι τυχαίες») καρυοτυπικές ανωμαλίες.
5. Οι χαρακτηριστικές μοριακές μεταβολές. (7)

1.3.2 Συμπτώματα ALL

Μερικά από τα συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με λεμφοβλαστική λευχαιμία είναι τα εξής (8).

- Δυσλειτουργία ή ακόμη και καταστροφή οργάνων.
- Επιστάξεις (αιμορραγία από τη μύτη).
- Πετέχειες.
- Αιματώματα στο δέρμα.
- Αιμορραγίες με σοβαρές συνέπειες στους οφθαλμούς και τον εγκέφαλο.
- Αναιμία.
- Λοιμώδης πυρετός.
- Διόγκωση λεμφαδένων και σπληνός (σπανιότερα και ήπατος).
- Χαρακτηριστικό άλγος του στέρνου στην πίεση.
- Κεφαλαλγία.
- Ζάλη και ναυτία.
- Δύσπνοια.
- Γενικευμένη αδυναμία και κόπωση.
- Απώλεια της όρεξης.
- Απώλεια βάρους.

1.3.3 Διάγνωση και θεραπεία ALL

Η ALL προκαλείται από βλάβη στο DNA που οδηγεί σε ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη και εξαπλώνεται σε όλο το σώμα. Με άλλα λόγια, η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) είναι ένας καρκίνος της λεμφοειδούς γραμμής των κυττάρων του αίματος που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη μεγάλου αριθμού ανώριμων λεμφοκυττάρων. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αίσθημα κουρασμένου, ανοιχτού χρώματος δέρματος, πυρετό, εύκολη αιμορραγία ή μώλωπες, μεγέθυνση των λεμφαδένων ή πόνο στα οστά (9). Ως οξεία λευχαιμία, το ALL εξελίσσεται ταχέως και είναι συνήθως θανατηφόρο εντός εβδομάδων ή μηνών αν αφεθεί χωρίς θεραπεία. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα αίτια εμφάνισης της ασθένειας αυτής είναι άγνωστα (9). Μπορεί να προκαλείται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως χημικά, φάρμακα ή ακτινοβολία. Από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία πάσχουν περίπου 876.000 άτομα παγκοσμίως, έχοντας ως αποτέλεσμα περίπου 111.000 θανάτους. Εμφανίζεται συχνότερα στα παιδιά, ιδιαίτερα σε άτομα ηλικίας μεταξύ δύο και πέντε ετών (8). Η διάγνωση στηρίζεται σε διάφορους τύπους εξετάσεων:

- Εργαστηριακές εξετάσεις αίματος με γενική αίματος, έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας, εξετάσεις ηλεκτρολυτών, και έλεγχο των ηπατικών ενζύμων.

- Η παθολογοανατομική εξέταση, η κυτταρογενετική και ο ανοσοφαινότυπος δείχνει αν η λευχαιμία είναι μυελοβλαστική (ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, ή βασεόφιλα) ή λεμφοβλαστική.
- Η απεικόνιση (όπως υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία) μπορεί να ανιχνεύσουν προσβολή άλλων οργάνων, συνήθως, πνεύμονα, ήπατος, σπλήνα, λεμφαδένων, εγκεφάλου, νεφρών και αναπαραγωγικών οργάνων.

Η θεραπεία για την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία μπορεί να περιλαμβάνει χημειοθεραπεία, στεροειδή, ακτινοθεραπεία, εντατικές συνδυασμένες θεραπείες (μεταμόσχευση μυελού των οστών ή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων), αυξητικούς παράγοντες και ανοσοθεραπεία. Ενδείκνυνται φάρμακα που δρουν στη φάση G0 του κυτταρικού κύκλου, δηλαδή τη φάση όπου η λευχαιμία εκδηλώνεται κλινικά. Τη στιγμή αυτή, τα λευχαιμικά κύτταρα είναι ήδη πάρα πολλά και έχουν πάψει να πολλαπλασιάζονται γρήγορα. Μερικά από αυτά είναι τα κορτικοειδή, οι ανθρακυκλίνες και η ασπαραγινάση, ώστε το φορτίο νόσου να μειωθεί και τα κύτταρα να επανέλθουν σε φάση γρήγορου πολλαπλασιασμού. Όταν αυτό επιτευχθεί, τότε έχουν καλή ένδειξη τα κυτταροστατικά που είναι ειδικά για τις φάσεις S (σύνθεση DNA) και M (μίτωση), δηλαδή αυτά που αναστέλλουν επιτυχώς τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Μερικά κυτταροστατικά φάρμακα είναι η μεθοτρεξάτη, η μερκαπτοπουρίνη, και το υδροξυκαρβαμίδιο, ενώ για τη φάση S συνιστανται αλκαλοειδή της βίνκα για τη φάση M (10). Καινοτόμες έρευνες πραγματοποιούνται για την ανακάλυψη επιπλέον επαναλαμβανόμενων μοριακών αλλοιώσεων, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη νέας στοχευμένης θεραπείας μέσω γονιδιωματικής υψηλής απόδοσης και καινοτόμων συστημάτων διαλογής φαρμάκων. Οι συγκεκριμένοι τομείς έρευνας υπόσχονται να βελτιώσουν περαιτέρω τη τρέχουσα θεραπεία και την ποιότητα ζωής των ασθενών (11).

1.3.4 Παρενέργειες φαρμάκων για ALL

Όσοπο πολλές, και σε αρκετές περιπτώσεις εξαιρετικά επικίνδυνες, είναι οι επιπλοκές που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τους παραπάνω τρόπους. Ας αναφέρουμε μερικές από αυτές:

- Εμετός για την κυκλοφωσφαμίδη.
- Νευροτοξικότητα και ειλεός από την βινκριστίνη.
- Αλλεργία, ηπατικές και παγκρεατικές επιπλοκές και θρομβώσεις από την ασπαραγινάση.
- Λοιμώξεις (μύκητες, πνευμονοκύστη Carinii, πνευμονία, σηψαιμία).
- Αιμορραγία.
- Αραχνοειδίτιδα από την ενδοραχιαία θεραπεία και ακτινοβολία.
- Παγκρεατίτιδα και ηπατική δυσλειτουργία από τη χημειοθεραπεία.
- Συχνά υποτροπή της ALL στο μυελό των οστών.
- Όσοι ασθενείς έχουν κυτταρογενετικούς τύπους κακής πρόγνωσης υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών μετά την ύφεση, αν υπάρχει HLA πανομοιότυπος δότης.
- Σίγουρα δημιουργείται άνοια από τη χημειοθεραπεία. Επίσης, τα χημειοθεραπευτικά είναι τερατογόνα.

1.4 Μεταμοσχεύσεις

1.4.1 Ορισμός

Η μεταμόσχευση είναι η εγχείρηση κατά την οποία υγιή όργανα, ιστοί ή κύτταρα μεταφέρονται από έναν εκλιπόντα ή ζωντανό δότη σε έναν χρονίως πάσχοντα ασθενή, με σκοπό την αποκατάσταση της λειτουργίας κάποιου οργάνου του, που βρίσκεται σε ανεπάρκεια. Έτσι, επιτρέπεται η αποκατάσταση των λειτουργιών του σώματος που μέχρι εκείνη τη στιγμή είχαν χαθεί και σε μερικές περιπτώσεις είχαν μερικώς υποκατασταθεί με μία μηχανικού τύπου μέθοδο (π.χ. αιμοκάθαρση). Τα όργανα τα οποία μπορούν να μεταμοσχευτούν είναι οι νεφροί, η καρδιά, το ήπαρ (συκώτι), οι πνεύμονες, το πάγκρεας και τμήμα του λεπτού εντέρου. Ιστοί και κύτταρα που μπορούν να μεταμοσχευτούν, είναι το δέρμα, τα οστά, οι χόνδροι, οι βαλβίδες της καρδιάς, ο κερατοειδής χιτώνας του οφθαλμού, αιμοποιητικά κύτταρα (από μυελο των οστων) κ.α.

1.4.2 Ιστοσυμβατότητα

Πρώτα απ' όλα, πριν τη μεταμόσχευση είναι απαραίτητος ο καθορισμός της ομάδας αίματος του δότη και των υποψήφιων ληπτών. Για να γίνει η μεταμόσχευση πρέπει οι λήπτες να είναι συμβατοί ως προς την ομάδα αίματος με το δότη. Επιπλέον, είναι σημαντικό στη μεταμόσχευση οργάνων να καθορίζεται πόσο «συμβατά» είναι τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, Major Histocompatibility Complex (MHC) ή Human Leucocyte Antigens (HLA), του υποψήφιου λήπτη με τα HLA του δότη του οργάνου. Τα HLA είναι πρωτεϊνικά μόρια που βρίσκονται στην επιφάνεια των περισσότερων κυττάρων. Τα γονίδια από τα οποία τα HLA εκφράζονται, κληρονομούνται από τους γονείς. Ο βαθμός της «ιστοσυμβατότητας» μεταξύ δότη και λήπτη καθορίζεται από τον αριθμό των HLA μορίων που οι δύο αυτοί άνθρωποι έχουν κοινά. Αυτές οι πρωτεΐνες κυτταρικής επιφάνειας είναι υπεύθυνες για τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος στους ανθρώπους. Το σύμπλεγμα γονιδίου HLA βρίσκεται σε έκταση 3 Mbp εντός του χρωμοσώματος 6p21. Τα γονίδια HLA είναι πολυμορφικά, πράγμα που σημαίνει ότι έχουν πολλά διαφορετικά αλληλόμορφα, επιτρέποντας τους να ρυθμίζουν καλύτερα το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα. Οι πρωτεΐνες, που κωδικοποιούνται από ορισμένα γονίδια είναι επίσης γνωστές ως αντιγόνα, ως αποτέλεσμα της ιστορικής ανακάλυψής τους ως παράγοντες στις μεταμοσχεύσεις οργάνων (12).

1.4.3 Απόρριψη μοσχεύματος

Η μεγαλύτερη απειλή για τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση είναι η πρώιμη απόρριψη του μεταμοσχευθέντος οργάνου από το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος του δέκτη. Γι' αυτό το λόγο, ο ασθενής πρέπει να παίρνει φάρμακα, ώστε να καταστέλλεται η ανοσολογική δραστηριότητα και να προλαμβάνεται η απόρριψη. Συνήθως χορηγείται συνδυασμός φαρμάκων και αυτή η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται εφ' όρου ζωής.

1.4.4 Παρενέργειες φαρμάκων

Παρόλο που τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι αποτελεσματικά για τη μείωση ή την πρόληψη της απόρριψης μπορεί τα ίδια να προκαλέσουν προβλήματα. Ορισμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που καταστέλλουν την ανοσολογική δραστηριότητα μπορεί να είναι επιβλαβή για τους νεφρούς ή για άλλα όργανα και συστήματα του σώματος. Μπορεί επίσης να μειώσουν την αντίσταση στις λοιμώξεις. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν παρενέργειες όπως:

- Αύξηση βάρους.
- Δερματικές αλλαγές.
- Πρήξιμο του προσώπου.
- Μεταβολές της διάθεσης.
- Στομαχικές διαταραχές.
- Καταστολή του μυελού των οστών. (13)

1.5 Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

1.5.1 Ορισμός

Η κύρια προσέγγιση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας είναι η τροποποίηση των λεμφοκυττάρων χρησιμοποιώντας φάρμακα ή αντισώματα ενάντια σε ανοσολογικές πρωτεΐνες. Πρόκειται για φάρμακα που καταστέλλουν το διεγερμένο ανοσολογικό σύστημα. Συνεπώς ελαττώνουν και την άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων, κυρίως όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα ο ασθενής να είναι ευάλωτος σε λοιμώξεις. Η παρουσία υψηλού πυρετού, ιδίως όταν συνοδεύεται από έντονο ρίγος, βήχα, έντονο πονοκέφαλο, δύσπνοια, πόνο στην κοιλιά, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή και θα πρέπει να αξιολογείται από το γιατρό. Εκτός από αυτή τη βασική παρενέργεια, ορισμένα φάρμακα αυτής της κατηγορίας μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για την ανάπτυξη κακοηθών νεοπλασμάτων, ιδίως όταν λαμβάνονται για μεγάλα χρονικά διαστήματα (14). Χρησιμοποιούνται στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία για:

- Αποτροπή της απόρριψης των μεταμοσχευμένων οργάνων και ιστών (πχ μυελό των οστών, καρδιά, νεφρά, ήπαρ).
- Αντιμέτωση αυτοάνοσων ασθενειών ή ασθενειών που είναι πιθανότατα αυτοάνοσης προέλευσης (πχ ρευματοειδής αρθρίτιδα, σκλήρυνση κατά πλάκας, ψωρίαση, λεύκη, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σαρκοείδωση, εστιακή σπονδυλική σπειραματοσκλήρυνση, ασθένεια Crohn, ασθένεια Behcet και ελκώδη κολίτιδα).
- Αντιμέτωση μερικών άλλων μη αυτοάνοσων φλεγμονωδών ασθενειών (πχ μακροχρόνιο έλεγχο αλλεργικού άσθματος).

Μία κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια πολλών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων είναι η ανοσοανεπάρκεια, επειδή η πλειονότητα των ασθενών ενεργούν μη επιλεκτικά, με αποτέλεσμα αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις και μειωμένη ανοσοεπαφή του

καρκίνου. Υπάρχουν επίσης και άλλες παρενέργειες, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η υπεργλυκαιμία, τα πεπτικά έλκη, η λιποδυστροφία, το ήπαρ και τα νεφρά (15). Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα αλληλεπιδρούν επίσης με άλλα φάρμακα και επηρεάζουν το μεταβολισμό και τη δράση τους. Οι πραγματικοί πιθανοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες μπορούν να αξιολογηθούν, ως προς τις επιδράσεις τους σε υποπληθυσμούς λεμφοκυττάρων, σε ιστούς χρησιμοποιώντας ανοσοϊστοχημεία (16).

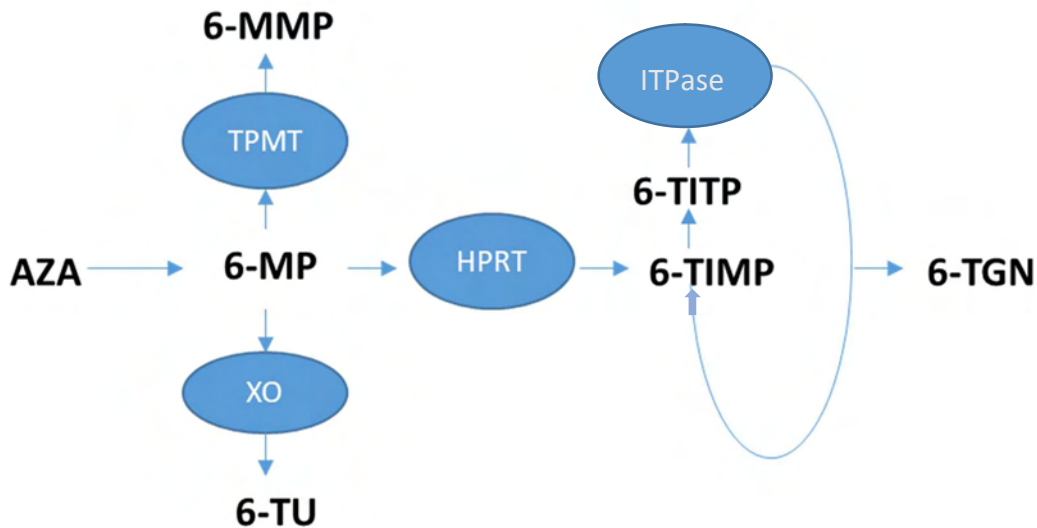
1.5.2 Αζαθειοπρίνη/Μερκαπτοπουρίνη

Η μερκαπτοπουρίνη (6-MP) και το προφάρμακο της, η αζαθειοπρίνη (AZA), είναι ανάλογα πουρίνης τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως ως ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου αλλά και με λεμφοβλαστική λευχαιμία, ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλες ασθένειες καθώς και για ασθενείς που έλαβαν μόσχευμα (1-4).

Αυτά τα φάρμακα είναι ισχυρά και αποτελεσματικά φάρμακα, ωστόσο, το 20% των ασθενών παρουσιάζουν σοβαρή τοξικότητα που μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας, ενώ το 9% των ασθενών είναι ανθεκτικό στη θεραπεία με θειοπουρίνης (14).

1.5.3 Δομή και μηχανισμός δράσης Αζαθειοπρίνης / Μερκαπτοπουρίνης

Οι πουρίνες είναι μέρος των δομικών λίθων DNA και RNA και η AZA είναι αναστολέας της σύνθεσης των πουρινών αυτών. Επειδή παρεμποδίζει τη σύνθεση του DNA αναστέλλει και τη διαδικασία της μίτωσης και άρα και τον κυτταρικό μεταβολισμό. Η AZA μεταβολίζεται σε 6-MP. Το 6-MP μεταβολίζεται σε 6-μεθυλομερκαπτοπουρίνη (6-MMP) από το ένζυμο μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT) και 6-θειουρικό οξύ (6-TU) από το ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης (XO). Τόσο το 6-MMP όσο και το 6-TU είναι ανενεργοί μεταβολίτες του 6-MP. Το 6-MP μεταβολίζεται επίσης σε 5'-μονοφωσφορική 6-θειοϊνωσησίνη (TIMP) από το ένζυμο φωσφοριβοσυλοτρανσφεράση της υποξανθίνης-γουανίνης (HPRT). Σε φυσιολογικά κύτταρα το ένζυμο ITPase μετατρέπει τη τριφωσφορική ινωσησίνη (ITP) ξανά σε μονοφωσφορική ινωσησίνη (TIMP). Η γενετική έλλειψη του ενζύμου έχει ως αποτέλεσμα την κυτταρική συσσώρευση θειοϊνωσησίνης τριφωσφορικού (ITP) που είναι τοξικός μεταβολίτης μετά από έκθεση σε θειοπουρίνες. Αν η παραπάνω διαδικασία υλοποιηθεί φυσιολογικά το TIMP τελικά μεταβολίζεται σε νουκλεοτίδια 6-θειογουανίνης (6-TGN) που είναι και ο επιθυμητός τελικός δραστικός μεταβολίτης με την ανοσοκατασταλτική δράση. Η ανεπάρκεια της δράσης της ITPάσης ευθύνεται για ένα φάσμα αποκρίσεων ασθενών σε θεραπευτικές αγωγές με διάφορα φάρμακα. Οι κυτταροτοξικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες της AZA / 6-MP μεσολαβούνται από νουκλεοτίδια 6-θειογουανίνης (6-TGN) (16-18).



Εικόνα 1. Μηχανισμός δράσης της AZA.

1.5.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες AZA/6-MP

Το AZA, όπως και το 6-MP, είναι ισχυρά και αποτελεσματικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, ωστόσο λόγω της κυτταροτοξικότητάς τους ενδέχεται να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας. Σε μερικούς ανθρώπους μπορεί να γίνει τοξικό, ενώ σε άλλους δεν έχει καμία αρνητική επίδραση. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν λευκοπενία, παγκρεατίτιδα, ηπατοτοξικότητα, μυελοτοξικότητα. Επιπλέον, μπορεί επίσης να προκαλέσουν γριπώδη νοσήματα, δερματική αντίδραση, εξάνθημα, αλωπεκία, ναυτία και εμετό (19-23).

1.6 Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs)

Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms, SNPs) αποτελούν τον πιο συχνό τύπο γενετικής διαφοροποίησης στο ανθρώπινο γονιδίωμα, με συχνότητα ένα SNP ανά 1000 ζεύγη βάσεων περίπου. Προκύπτουν είτε από αντικατάσταση μίας βάσης είτε από αντικατάσταση στη νουκλεοτιδική αλληλουχία του γονιδιώματος. Συνήθως, χαρακτηρίζονται από την παρουσία δύο αλληλομόρφων. Στη βάση δεδομένων dbSNP στην κατηγορία των SNPs, όμως, καταχρηστικά συμπεριλαμβάνονται και οι μεταβολές που προκύπτουν από την προσθήκη ή την έλλειψη ενός ή ολίγων νουκλεοτιδίων. Η κατανομή των SNPs δεν παρουσιάζει ομοιομορφία.

Έπειτα από μεγάλο χρονικό διάστημα έρευνας και μετά την πραγματοποίηση πολυάριθμων μελετών, η επιστημονική κοινότητα έχει καταλήξει στο συμπέρασμα ότι οι SNPs μπορούν να καθορίσουν την ευαισθησία των ατόμων απέναντι σε νόσους και την απόκριση σε παθογόνα, χημικά, φάρμακα και άλλους παράγοντες. Έχει βρεθεί συσχέτιση ορισμένων SNPs με παθολογικές καταστάσεις, ωστόσο, δεν είναι ισχυρή διότι σε πολλές περιπτώσεις, τα συσχετιζόμενα με τη νόσο

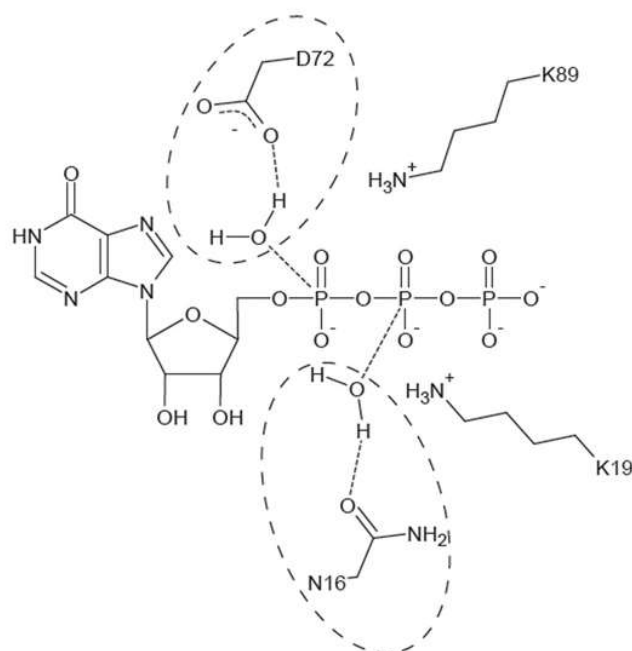
αλληλόμορφα απαντώνται και σε ένα σημαντικό ποσοστό του υγιούς πληθυσμού. Με τα μέχρι στιγμής ευρήματα εικάζεται ότι τελικά ο συνδυασμός διαφόρων SNPs, σε πολλούς γενετικούς τόπους είναι πιθανότατα αυτός που καθορίζει την προδιάθεση ενός ατόμου στην εκδήλωση μιας πολυπαραγοντικής νόσου. Επίσης, αναφέρεται ότι οι κοινοί SNPs είναι απίθανο να αποτελούν τη μόνη γενετική αιτία που διέπει την εκδήλωση πολυπαραγοντικών νοσημάτων (24).

Οι συχνότητες των αλληλομόρφων για έναν δεδομένο SNP μπορεί να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών και εθνικών ομάδων. Η πρόοδος που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια, στον τομέα της αλληλούχισης του ανθρώπινου γονιδιώματος, οδήγησε στη δημιουργία μίας ακόμα βάσης δεδομένων η οποία ονομάζεται “1000 Genomes Project”. Πρόκειται για μία διεθνή ερευνητική προσπάθεια, μέσω της οποίας έχει πραγματοποιηθεί η αλληλούχιση του γονιδιώματος ενός μεγάλου αριθμού ατόμων, με αποτέλεσμα να αποτελεί πλέον, την πιο ολοκληρωμένη πηγή των ανθρώπινων SNPs. Ο στόχος του “1000 Genomes Project” είναι να προσδιορίσει την πλειοψηφία των SNPs, οι οποίοι απαντώνται στους διάφορους πληθυσμούς με συχνότητα τουλάχιστον 1%. Στη συνέχεια δημιουργήθηκαν και ειδικές βάσεις δεδομένων, όπως είναι η Frequency of INherited Disorders database – Pharmacogenomics (FINDbase), τράπεζα του Golden Helix Foundation, που περιλαμβάνει SNPs, κυρίως, με φαρμακογονιδιωματικό ενδιαφέρον και παρουσιάζει τις συχνότητες των αλληλομόρφων τους ανά πληθυσμό και εθνικότητα (25).

1.7 Γονίδιο *ITPA*

1.7.1 Ορισμός

Το γονίδιο *ITPA* (τριφωσφατάση της ινοσίνης) εκφράζει ένα ένζυμο που ο ρόλος του είναι να σπάζει το δεσμό και να μένουν οι δύο ακριανοί φώσφοροι ενωμένοι (πυροφωσφατάση) και η ινοσίνη με έναν μόνο φώσφορο, με τη βοήθεια της υδρόλυσης (Εικόνα 2). Το Asp72 (D72) και η Asn16 (N16) είναι αμινοξέα, τα οποία βρίσκονται στο ενεργό κέντρο του *ITPA*. Από τη τριφωσφατάση της ινοσίνης τελικά μένουν δύο ακριανοί φώσφοροι, που ονομάζονται πυροφωσφορικό και λειτουργεί ως πυροφωσφατάση και μία μονοφωσφορική ινοσίνη με ένα φώσφορο. Η αντίδραση αυτή είναι μία υδρόλυση. Αμινοξικές υποκαταστάσεις στην κωδικοποιημένη πρωτεΐνη μπορούν να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια πυροφωσφατάσης και να προκληθεί συσσώρευση TTP σε ερυθρά αιμοσφαίρια. Οι μεταλλάξεις που επηρεάζουν περιοχές ματίσματος μπορεί και αυτές να οδηγήσουν σε αλλαγές δραστηριότητας του *ITPA* ενζύμου. Το παρακάτω σχήμα είναι προσαρμοσμένο από τη μελέτη Simone et.al (26).



Εικόνα 2. Δομή του *ITPA* και ο μηχανισμός δράσης (προσαρμογή από Simone et.al (26)).

1.7.2 Πολυμορφισμοί του γονιδίου *ITPA*

1^{ος}: *ITPA*, PRO32THR (rs1127354)

Η Μετάλλαξη 94C-A στο εξώνιο 2 του γονιδίου *ITPA*, που είχε ως αποτέλεσμα την υποκατάσταση της Pro32 σε Thr (P32T), βρέθηκε αρχικά σε ασθενείς με έλλειψη δραστηριότητας ITPase (27). Σε μια μελέτη (28) εντοπίστηκε πλήρης έλλειψη δραστηριότητας ITPase στα ερυθροκύτταρα σε άτομα που ήταν ομόζυγα για την μετάλλαξη 94C-A, συνοδευόμενη από την ανώμαλη συσσώρευση ITP και ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επίσης, μειώθηκε η δραστηριότητα ITPase σε όλους τους ετεροζυγώτες, παρέχοντας περαιτέρω στοιχεία για τη σχέση μεταξύ της μετάλλαξης 94C-A και του φαινοτύπου με έλλειψη ITPase. Οι ετεροζυγώτες έδειξαν μέση ενεργότητα ITPάσης 22,5% της τιμής ελέγχου. Σε ετεροζυγώτες, μόνο 1 από τα 4 δυνατά διμερή θα αποτελείται από υπομονάδες άγριου τύπου. Σε μία ακόμη, πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη (27), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το αλληλόμορφο P32T φαίνεται να είναι πιο διαδεδομένο σε άτομα κινεζικής και ανατολικής Ινδίας. Έτσι, η ομόζυγη ανεπάρκεια ITPase μπορεί να είναι υψηλότερη σε αυτούς τους πληθυσμούς από ό,τι στους Καυκάσιους. Σημείωσαν, επίσης, ότι η P32T διατηρείται εξελικτικά σε είδη που κυμαίνονται από άνθρωπο έως ποντικό (29), υποστηρίζοντας τη λειτουργικότητα αυτού του υπολείμματος

2^{ος}: *ITPA*, IVS2DS, A-C, +21 (rs7270101)

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια ITPase, βρέθηκε ένα SNP στο ιντρόνιο 2, το IVS2 + 21A-C, το οποίο οδηγεί σε μειωμένη αποτελεσματικότητα ματίσματος του mRNA, του *ITPA* (30). Η μετάλλαξη αυτή εμφάνιζε μείωση της ενεργότητας του ενζύμου κατά 40% (27) (28).

3ος: *ITPA*, 1,874-BP DEL

Σε Μαροκινούς ασθενείς, με πρώιμη παιδική επιληπτική εγκεφαλοπάθεια, αναγνωρίστηκε μια ομόζυγη έλλειψη 1,874 bp στο γονίδιο *ITPA*. Η έλλειψη, η οποία καλύπτει το εξώνιο 5 και επεκτείνεται και στα δύο ιντρόνια 4 και 5, προέβλεπε ότι έχει ως αποτέλεσμα να παράγεται ένα μεταγράφημα εκτός πλαισίου. Οι ινοβλάστες του ασθενούς εμφάνισαν 0,3% υπολειμματική δραστικότητα *ITPA* χωρίς συσσώρευση ITP (31).

4ος: *ITPA*, TRP151TER

Σε Πακιστανούς ασθενείς, με πρώιμη παιδική επιληπτική εγκεφαλοπάθεια, βρέθηκε μια ομόζυγη μετάβαση στο εξώνιο 7 του γονιδίου *ITPA*, με αποτέλεσμα την υποκατάσταση Trp151 σε ter (W151X) στη θέση δέσμησης υποστρώματος. Η δραστικότητα του *ITPA* των ερυθροκυττάρων μειώθηκε σημαντικά σε έναν από τους ασθενείς που εξετάστηκαν, που αντιστοιχούν σε περίπου 0,4% υπολειμματική δραστηριότητα, η οποία είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται στα ερυθροκύτταρα από άτομα με ομόζυγη παραλλαγή P32T *ITPA*. Τα ερυθροκύτταρα έδειξαν επίσης συσσώρευση ITP (31).

1.8 Μετα-ανάλυση

Η μεγάλη εξέλιξη της επιστήμης σε συνάρτηση με την αλματώδη ανάπτυξη της τεχνολογίας έχει ως επακόλουθο τη δημοσίευση τεράστιου όγκου ερευνών, για την καλύτερη διαχείριση του διαρκώς αυξανόμενου όγκου δημοσιεύσεων. Προέκυψε η ανάγκη ανάπτυξης μεθόδων σύνθεσης και συνδυαστικής ανάλυσης όλου του όγκου των δεδομένων. Τέτοιες μεθοδολογίες είναι η σύνοψη, η συνολική αξιολόγηση των ευρημάτων των επιμέρους μελετών και η συστηματική ανασκόπηση.

Η Μετα-ανάλυση είναι μία πολύ ισχυρή, σύγχρονη μεθοδολογία σύνθεσης δευτερογενών δεδομένων που πηγάζουν από ήδη δημοσιευμένες εργασίες και απαιτεί εξειδικευμένες γνώσεις και συχνά εξειδικευμένα στατιστικά εργαλεία. Οι ανασκοπήσεις, στις οποίες οι συγγραφείς συλλέγουν όλες τις μελέτες με ένα συγκεκριμένο αντικείμενο, συμβάλλουν στην αξιολόγηση των δημοσιεύσεων. Μέσα από αυτή τη διαδικασία είτε ενισχύονται τα πρωταρχικά αποτελέσματα, κάποιων ή όλων των μελετών, είτε συγκρούονται μεταξύ τους ή εξάγονται νέα αποτελέσματα συνδυάζοντας τα πρωταρχικά (32).

Η πρώτη μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε το 1904 από τον Karl Pearson (33), χωρίς όμως να διατυπωθεί ο όρος «Μετα-ανάλυση», που έγινε τελικά το 1976, και επίσημα. Η μετα-ανάλυση εμφανίσθηκε αρχικά ως μεθοδολογία σε έρευνες που αναφέρονταν στις περιοχές της Ψυχολογίας και της Εκπαιδευτικής Στατιστικής. Σήμερα, χρησιμοποιείται σε διάφορα προβλήματα των κοινωνικών επιστημών, όπως επίσης και σε στατιστικά προβλήματα που αναφέρονται στον χώρο της Οικονομίας και των Επιχειρήσεων. Τελευταία, η μετα-ανάλυση έχει γίνει μια ιδιαίτερα δημοφιλής μέθοδος για ανάλυση δεδομένων μελετών και σε μελέτες του ιατρικού/βιολογικού/γενετικού ενδιαφέροντος και γενικότερα του χώρου της υγείας.

Οι ανασκοπήσεις χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τις συστηματικές και τις περιγραφικές ανασκοπήσεις. Η περιγραφική ή αφηγηματική ανασκόπηση ασχολείται κυρίως με θεωρητικές απόψεις, σχετικά με την νέα και την ήδη υπάρχουσα γνώση ερευνητικών προτάσεων, πολλές φορές όμως χωρίς το επίπεδο τεκμηρίωσης και ο σκοπός τους να είναι σαφής. 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.

Επομένως η μετα-ανάλυση είναι ένα αναγκαίο και χρήσιμο εργαλείο στα χέρια των ερευνητών και βασίζεται σε επιστημονικές αρχές και διαμορφωμένους κανόνες τους οποίους οφείλουν να ακολουθούν όλοι, ανεξαιρέτως, προκειμένου να ελαχιστοποιούνται τα σφάλματα, τα οποία εξ ορισμού συνοδεύουν κάθε είδους ανασκόπηση, αλλά και να εξάγονται έγκυρα συμπεράσματα για ένα συγκεκριμένο θέμα ανάμεσα σε πληθώρα αντιφατικών, και μη, μελετών (32).

1.9 Σκοπός της παρούσας μελέτης

Είναι γνωστό ότι τα ανοσοκατασταλτικά AZA / 6-MP συχνά παρουσιάζουν πολλά είδη ανεπιθύμητων ενεργειών με ποικίλη σοβαρότητα σε ασθενείς που η πάθηση τους αντιμετωπίζεται με αυτά. Σε μια προσπάθεια εξήγησης του γενετικού υποβάθρου για την εμφάνιση παρενεργειών έχουν μελετηθεί πολυμορφισμοί του γονιδίου *ITPA*. Δεδομένης της σημασίας του ρόλου *ITPA* στο μεταβολισμό των πουρινών, φαίνεται εύλογο ότι το *ITPA* ρυθμίζει την εμφάνιση των παρενεργειών AZA / 6-MP. Μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες από διαφορετικές ερευνητικές ομάδες, ανά τον κόσμο, με στόχο να ανακαλύψουν αν τελικά υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των ανεπιθύμητων παρενεργειών, κατά τη χορήγηση AZA-6-MP, και των πολυμορφισμών του γονιδίου *ITPA*. Τα αποτελέσματα, όμως, όλων αυτών των μελετών δεν είναι προς την ίδια κατεύθυνση δημιουργώντας έτσι μία ασυμφωνία στα ευρήματα και τα τελικά συμπεράσματα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ερευνήσουμε τη βιβλιογραφία και να συλλέξουμε δεδομένα, για όλες τις παρενέργειες AZA / 6-MP, που εξετάστηκαν ποτέ για τη σύνδεσή τους με τους πολυμορφισμούς *ITPA* και στη συνέχεια να πραγματοποιήσουμε μετα-ανάλυση για να αξιολογήσουμε τη συσχέτιση μεταξύ δύο πολυμορφισμών *ITPA* και την ανάπτυξη δυσμενών επιδράσεων της χορήγησης AZA και 6-MP.

Η μελέτη μας παρέχει μια ανασκόπηση της παγκόσμιας βιβλιογραφίας σχετικά με τη σχέση rs1127354 με παρενέργειες του AZA / 6-MP και με τη μέθοδο της μετα-ανάλυσης παρουσιάζει τη γενετική συσχέτιση του rs1127354 με λευκοπενία και εξάνθημα. Σκεφτήκαμε ότι θα είναι πολύ σημαντικό να γίνει, για πρώτη φορά, μια

μετα-ανάλυση, για τον πολυμορφισμό rs7270101, ο οποίος φαίνεται να εμφανίζει συσχέτιση με τη λευκοπενία, ως παρενέργεια.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μετα-ανάλυσης μπορούν να βοηθήσουν τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας στις διαδικασίες λήψης αποφάσεων για ασθενείς που πρόκειται να λάβουν AZA / 6-MP.

2^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2° ΚΕΦΑΛΑΙΟ

2.1	Αναζήτηση στη βιβλιογραφία και συλλογή δεδομένων.....	31
2.2	Στατιστικό πακέτο STATA.....	32
2.3	Στατιστική ανάλυση.....	33
2.3.1	Μοντέλο τυχαίων μεταβλητών (Random effects model).....	34
2.3.2	Μοντέλο σταθερών μεταβλητών (Fixed effects model).....	34
2.4	Μέγεθος Επίδρασης (Effect size, ES).....	34
2.5	Υλοποίηση της μονομεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης (univariate meta-analysis).....	36
2.6	Ετερογένεια.....	38
2.7	Προβλήματα βιβλιογραφίας.....	39
2.8	Αθροιστική μετα-ανάλυση.....	41
2.9	Αφαιρετική μετα-ανάλυση (Influential meta-analysis).....	43

2.1 Αναζήτηση στη βιβλιογραφία και συλλογή δεδομένων

Μια συστηματική, ηλεκτρονική αναζήτηση βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων PubMed, μέχρι τον Ιούνιο του 2017, διεξήχθη για τον εντοπισμό όλων των άρθρων του αλληλόμορφου ή του γονότυπου που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση ήταν: ITPA ή 'Inosine Triphosphatase' σε συνδυασμό με AZA ή Azathioprine ή Mercaptopurine ή '6-MP' και gene ή polymorphism ή mutation και 'side effects'.

- Για την AZA το ερώτημα ήταν το ακόλουθο:
(ITPA OR "Inosine Triphosphatase" OR "Inosine-Triphosphatase" OR "Non-Canonical Purine NTP Pyrophosphatase" OR "Non-Standard Purine NTP Pyrophosphatase" OR "EC 3.6.1.19" OR C20orf37 OR ITPase OR NTPase OR "Inosine Triphosphate Pyrophosphohydrolase" OR "Nucleoside-Triphosphate Pyrophosphatase" OR "Putative Oncogene Protein HLC14-06-P" OR "Putative Oncogene Protein Hlc14-06-P" OR "HLC14-06-P" OR "DJ794I6.3" OR "EC 3.6.1" OR My049) AND (AZA OR Azathioprine OR "6-[(1-Methyl-4-nitro-1H-imidazol-5-yl)sulfanyl]-7H-purine" OR Imuran OR Azasan) AND (gene OR polymorphism OR mutation OR mutant OR genotype OR genotyping OR variant OR allele OR rs1127354 OR rs7270101) AND (response OR toxicity OR adverse OR "side effects")
- Για την 6-MP το ερώτημα ήταν το ακόλουθο:
(ITPA OR "Inosine Triphosphatase" OR "Inosine-Triphosphatase" OR "Non-Canonical Purine NTP Pyrophosphatase" OR "Non-Standard Purine NTP Pyrophosphatase" OR "EC 3.6.1.19" OR C20orf37 OR ITPase OR NTPase OR "Inosine Triphosphate Pyrophosphohydrolase" OR "Nucleoside-Triphosphate Pyrophosphatase" OR "Putative Oncogene Protein HLC14-06-P" OR "Putative Oncogene Protein Hlc14-06-P" OR "HLC14-06-P" OR "DJ794I6.3" OR "EC 3.6.1" OR My049) AND (Mercaptopurine OR Purinethol OR 6-MP OR Purixan) AND (gene OR polymorphism OR mutation OR mutant OR genotype OR genotyping OR variant OR allele OR rs1127354 OR rs7270101) AND (response OR toxicity OR adverse OR "side effects")
- Για AZA/6-MP το ερώτημα ήταν το ακόλουθο:
(ITPA OR "Inosine Triphosphatase" OR "Inosine-Triphosphatase" OR "Non-Canonical Purine NTP Pyrophosphatase" OR "Non-Standard Purine NTP Pyrophosphatase" OR "EC 3.6.1.19" OR C20orf37 OR ITPase OR NTPase OR "Inosine Triphosphate Pyrophosphohydrolase" OR "Nucleoside-Triphosphate Pyrophosphatase" OR "Putative Oncogene Protein HLC14-06-P" OR "Putative Oncogene Protein Hlc14-06-P" OR "HLC14-06-P" OR "DJ794I6.3" OR "EC 3.6.1" OR My049) AND (AZA OR Azathioprine OR Imuran OR Azasan OR Mercaptopurine OR Purinethol OR 6-MP OR Purixan) AND (gene OR polymorphism OR mutation OR mutant OR genotype OR genotyping OR variant OR allele OR rs1127354 OR rs7270101) AND (response OR toxicity OR adverse OR "side effects")

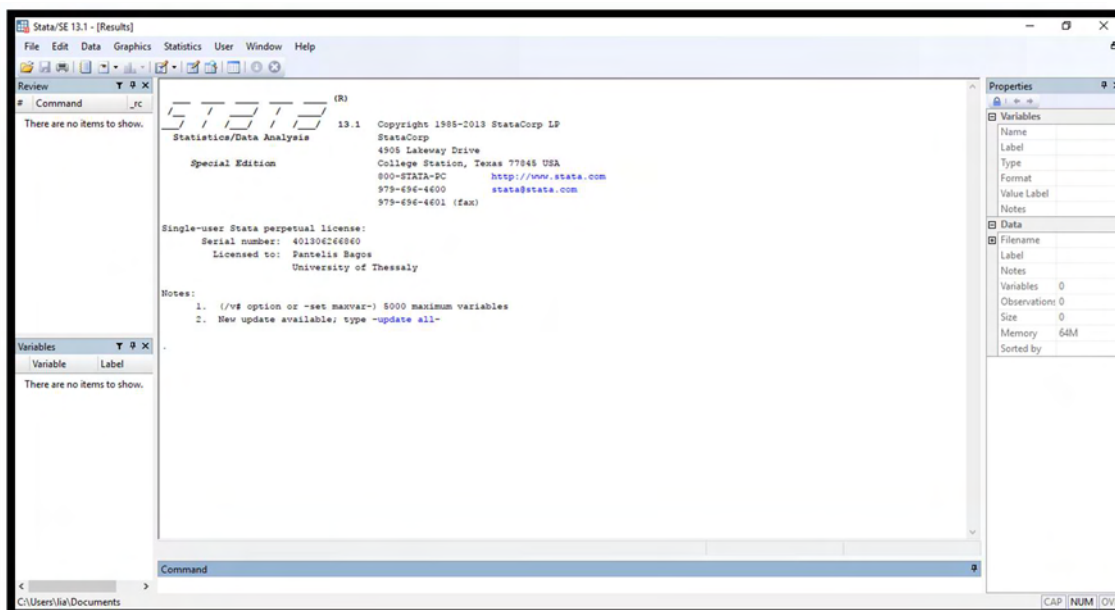
Μετά από έναν αρχικό έλεγχο των τίτλων και των περιλήψεων, παρέμειναν μόνο σχετικά άρθρα. Επιπλέον, όλες οι μελέτες εξετάστηκαν προσεκτικά προκειμένου να πληρούνται όλα τα επιλέξιμα κριτήρια. Τα άρθρα που δε μπορούσαν να καλύψουν τη φόρμα δεδομένων συλλογής αποκλείστηκαν. Συμπεριλάβαμε, επίσης, μελέτες

που δημοσιεύθηκαν στις εργασίες των συνεδρίων ή ως σύντομες περιλήψεις προκειμένου να αποφευχθεί η προκατάληψη που απορρέει από τη «γκρίζα βιβλιογραφία». Αναζητήθηκαν και μελέτες σε άλλες γλώσσες εκτός από τα αγγλικά προκειμένου να αποφευχθεί η προκατάληψη βιβλιογραφίας λόγω γλώσσας.

Η εξαγωγή δεδομένων από κάθε μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια επιλογής. Τα ακόλουθα δεδομένα εξήχθησαν από κάθε μελέτη: το PubMed ID, το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το έτος έκδοσης, η καταγωγή και η χώρα του πληθυσμού που μελετήθηκε και ο συνολικός αριθμός των ατόμων που συμμετείχαν (ασθενείς και υγιείς). Επιπλέον, καταγράφηκαν δεδομένα από κάθε μελέτη, καθώς και ο πολυμορφισμός που εξετάστηκε και η μορφή της νόσου, ο τύπος των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη χορήγηση AZA / 6-MP και η κατανομή των γονότυπων και αλληλόμορφων σε όλους τους συμμετέχοντες. Όλα αυτά τα δεδομένα τα οργανώσαμε σε φύλλα Excel και στη συνέχεια, πραγματοποιήσαμε τη μετα-ανάλυση με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου STATA. Από όλες τις μελέτες που εξετάστηκαν απορρίφθηκαν πολλές διότι δεν ήταν μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control), ή αναφέρονταν σε πειράματα σε ζώα ή δεν εμπεριείχαν επαρκή στοιχεία για μετα-ανάλυση.

2.2 Στατιστικό πακέτο STATA

Το πακέτο STATA 13 είναι ένα ολοκληρωμένο πακέτο στατιστικού λογισμικού που παρέχει όλα όσα χρειάζεται κανείς για ανάλυση δεδομένων, διαχείριση δεδομένων και γραφικά. Το STATA 13 μπορεί να εγκατασταθεί στα ακόλουθα λειτουργικά Windows (2010, 2008, 2007, Vista, Server 2016, Server 2012, Server 2008, Server 2003), Mac, Linux και Unix. Στη παρούσα πτυχιακή εργασία, όλες οι μετα-αναλύσεις βασίστηκαν στο συγκεκριμένο στατιστικό πακέτο STATA. Είναι γρήγορο, εύκολο στη χρήση και έχει καλή ποιότητα γραφικών. Επιπλέον, ένα ακόμη βασικό πλεονέκτημα του είναι ότι διαθέτει έτοιμες εντολές για τις διαδικασίες των μετα-αναλύσεων, όπως την «metan», «metatrend» και «metaninf» που απεικονίζουν διαγράμματα και πίνακες αποτελεσμάτων χωρίς να χρειάζονται περαιτέρω υπολογιστικές πράξεις.



Εικόνα 3. Γραφικό περιβάλλον στατιστικού πακέτου STATA 13

2.3 Στατιστική Ανάλυση

Προκειμένου να αξιολογηθεί η κατανομή αλληλομόρφων και γονοτύπων μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, υπολογίστηκαν για κάθε πολυμορφισμό τα μεγέθη επίδρασης (odds ratios) μαζί με τα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) τους. Τόσο τα odds ratios (ORs) όσο και τα διαστήματα εμπιστοσύνης (CI), εκτιμήθηκαν εφαρμόζοντας τα μοντέλα είτε τυχαίων είτε σταθερών επιδράσεων. Σε περίπτωση μηδενικού κελιού, προστίθεται το 0,5. Για μια θετική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού και των παρενεργειών του AZA / 6-MP, το OR πρέπει να είναι μεγαλύτερο από τη μονάδα και η μονάδα δεν πρέπει να υπάρχει μέσα στο διάστημα εμπιστοσύνης (CI). Το ποσοστό μεταβλητότητας μεταξύ των μελετών, λόγω της ετερογένειας, αξιολογήθηκε από τον δείκτη I^2 .

Επειδή κάθε φορά ελέγχαμε μόνο για ένα αποτέλεσμα (την ύπαρξη ή όχι παρενέργειας) εφαρμόσαμε κλασικές μεθόδους μετα-ανάλυσης για τον έλεγχο όλων των γενετικών μοντέλων κληρονομικότητας. Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιήσαμε την παραδοσιακή μονομεταβλητή προσέγγιση βασισμένη στον υπολογισμό των ORs, για τρεις διαφορετικές γενετικές συγκρίσεις. Για το rs1127354, έγινε πρώτα σύγκριση για το συνεπικρατές μοντέλο (αλληλόμορφο A έναντι αλληλόμορφου C). Έπειτα πραγματοποιήθηκε σύγκριση του υπολειπόμενου γονότυπου AA έναντι AC + CC και τέλος, χρησιμοποιήσαμε το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας ανάμεσα στους γονότυπους AC + AA και του CC. Ομοίως για το rs7270101, συγκρίθηκε το αλληλόμορφο C έναντι του A αλληλόμορφου (συνεπικρατές μοντέλο), ο γονότυπος CC έναντι AC + AA γονοτύπων (υπολειπόμενο μοντέλο) και για τον επικρατή τρόπο κληρονομικότητας οι γονότυποι AC + AA έναντι του AA. Ωστόσο, επειδή ο αριθμός των ομοζυγωτών για το αλληλόμορφο κινδύνου ήταν σε όλες τις περιπτώσεις είτε πολύ χαμηλός ή μηδέν, μόνο αποτελέσματα για τον επικρατή τρόπο κληρονομικότητας ήταν αξίας και

παρουσιάζονται εδώ. Τα αποτελέσματα με τιμή $P < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά.

Ο συστηματικός έλεγχος σφάλματος έγινε με τη δοκιμασία συσχέτισης μεταξύ Begg και Mazumdar (34) και τη μέθοδο παλινδρόμησης των σταθερών αποτελεσμάτων του Egger (35). Διεξήχθη, επίσης, σειρά μετα-ανάλυσεων (influential meta-analysis), ελέγχοντας την επίδραση της αφαίρεσης μιας μεμονωμένης μελέτης στη συνολική σημασία του εκτιμητή (OR) ή στην ετερογένεια. Η πρότυπη προσέγγιση αθροιστικής μετα-ανάλυσης και μια πιο πρόσφατα προτεινόμενη μέθοδος με βάση την παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση της διαχρονικής τάσης (time-trend) (36).

2.3.1 Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)

Είναι ένα γενικευμένο μοντέλο, κατά το οποίο όλα τα δείγματα δεν είναι ανάγκη να προέρχονται από ένα ενιαίο πληθυσμό και να υπάρχει ομοιογένεια. Η μέθοδος αυτή στηρίζεται στη βασική υπόθεση ότι οι μη καταχωρηθείσες μεταβλητές, που επιδρούν στην εξαρτημένη μεταβλητή και προκαλούν ετερογένεια, επιλέγονται από τυχαίο δείγμα χωρίς να συσχετίζονται με τις υπόλοιπες εξαρτημένες μεταβλητές του μοντέλου (37, 38).

2.3.2 Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Fixed effects model)

Είναι ένα μοντέλο που προϋποθέτει ότι όλα τα δείγματα έχουν μια ομοιογένεια, δηλαδή προέρχονται από έναν κοινό πληθυσμό, ο οποίος έχει ένα κοινό μέγεθος επίδρασης. Εκφράζει τη μεταβολή μίας εξαρτημένης μεταβλητής, έπειτα από τη μεταβολή κάθε μίας εκ των εξαρτημένων μεταβλητών, διατηρώντας τις υπόλοιπες σταθερές (37).

2.4 Μέγεθος επίδρασης (Effect size, ES)

Χάρη σε αυτό το μέγεθος επίδρασης (ES) προσδιορίζεται η ένταση της σχέσης μεταξύ δυο μεταβλητών ή διαφορετικά μια τυποποιημένη εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης της έκθεσης και του αποτελέσματος (39). Η συσχέτιση μιας ασθένειας με ένα παράγοντα γίνεται συνήθως με το odd, το οποίο ορίζεται ως η πιθανότητα να συμβεί ένα γεγονός προς την πιθανότητα να μην συμβεί δηλαδή:

$$\frac{p}{1-p}, \text{ όπου } p \text{ πιθανότητα επιτυχίας}$$

Στη μελέτη μας υπάρχουν δυο ομάδες κάθε φορά, οι ασθενείς, αυτοί δηλαδή που παρουσιάζουν μία ή περισσότερες παρενέργειες κατά τη χορήγηση AZA/6-MP και οι μάρτυρες, η δεύτερη δηλαδή ομάδα που αποτελείται από τα άτομα τα οποία δεν εμφάνισαν καμία ανεπιθύμητη ενέργεια. Το Odds Ratio (OR), έχει επιλεγεί ως μέγεθος επίδρασης για την εκτίμηση συσχέτισης αυτών των δύο ομάδων ως προς

κάποιο χαρακτηριστικό. Στη προκειμένη περίπτωση οι ασθενείς συμβολίζονται με p και οι υγιείς-μάρτυρες με q . Επομένως το Odds Ratio είναι:

$$OR = \frac{\frac{p}{1-p}}{\frac{q}{1-q}} = \frac{p(1-q)}{q(1-p)}$$

Αν το OR βρεθεί ίσο της μονάδας σημαίνει ότι και οι δυο ομάδες, που έχουν τον ίδιο πολυμορφισμό, έχουν τις ίδιες πιθανότητες να εμφανίσουν παρενέργειες, κατά τη χορήγηση είτε AZA είτε 6-MP. Αν το OR βρεθεί μεγαλύτερο της μονάδας σημαίνει ότι ο πολυμορφισμός πιθανότατα είναι παράγοντας που συσχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ αν το OR είναι μικρότερο της μονάδας τότε ο πολυμορφισμός παρουσιάζει προστατευτικό ρόλο έναντι οποιασδήποτε παρενέργειας. Όταν το OR είναι ίσο με τη μονάδα σημαίνει ότι τα άτομα που έχουν τον πολυμορφισμό, έχουν την ίδια πιθανότητα να αποκτήσουν την ασθένεια με τα άτομα που δεν τον έχουν. Για την ορθή ερμηνεία των αποτελεσμάτων πρέπει να λάβουμε υπόψη μας και το διάστημα εμπιστοσύνης (CI). Πιο συγκεκριμένα, συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού και οποιασδήποτε παρενέργειας από την χορήγηση AZA/6-MP υπάρχει όταν δεν συμπεριλαμβάνεται η μονάδα εντός του διαστήματος εμπιστοσύνης. Αν λοιπόν μέσα στο διάστημα εμφανίζεται μονάδα καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι τα αποτελέσματα μας δεν είναι στατιστικά σημαντικά. Ο τύπος του διαστήματος εμπιστοσύνης είναι:

$$95\% CI = \log OR \pm 1.96 * SE_{\log OR}$$

Τέλος, για είναι η ανάλυση μας σωστή απαιτείται ο υπολογισμός και ο έλεγχος του τυπικού σφάλματος (SE). Ο τύπος του είναι:

$$SE_{\log OR} = \sqrt{\frac{1}{x+y} + \frac{1}{z} + \frac{1}{e+f} + \frac{1}{h}}$$

Ο υπολογισμός του odds ratio και του standard error, γίνεται πολύ εύκολα με την βοήθεια των εντολών του στατιστικού πακέτου Stata. Σε όλες τις εντολές η μεταβλητή noAA1 είναι ο αριθμός των ασθενών που έχουν γονότυπο AC+AA για τον πρώτο πολυμορφισμό (rs1127354) και CC+CA για τον δεύτερο (rs7270101), η μεταβλητή AA1 είναι ο αριθμός των ασθενών που έχουν γονότυπο CC για τον πρώτο πολυμορφισμό και AA για τον δεύτερο, η μεταβλητή noAA0 ο αριθμός των υγιών που έχουν γονότυπο AC+AA για τον πρώτο πολυμορφισμό και CC+AC για τον δεύτερο και τέλος η μεταβλητή AA0 είναι ο αριθμός των υγιών που έχουν γονότυπο CC για τον πρώτο πολυμορφισμό και AA για τον δεύτερο. Οι εντολές είναι οι παρακάτω:

- **generate oddo=log((noAA1* AA0)/(noAA0* AA1))**

Η εντολή «generate» δημιουργεί την μεταβλητή oddo όπου αντιπροσωπεύει το odds ratio σε λογαριθμική κλίμακα.

- `replace oddo=log(((0.5+ noAA1)*(0.5+ AA0))/((0.5+ noAA0)*(0.5+ AA1))) if noAA1==0| AA0==0| noAA0==0| AA1==0`

Σε περίπτωση μηδενισμού του OR, προστίθενται ο αριθμός 0.5 σε όλες τις συχνότητες.

- `generate stddo=sqrt(1/ AA1+1/ noAA1+1/ AA0+1/ noAA0)`

Η εντολή «generate» δημιουργεί την μεταβλητή `stddo`, όπου αντιπροσωπεύει το standard error.

- `replace stddo=sqrt(1/(AA1+0.5)+1/(noAA1+0.5)+1/(AA0+0.5)+1/(noAA0+0.5)) if noAA1==0| AA0==0|noAA0==0| AA1==0`

Ομοίως με παραπάνω, σε περίπτωση μηδενισμού του SE, προστίθενται ο αριθμός 0.5

2.5 Υλοποίηση της μονομεταβλητής μεθόδου μετα-ανάλυσης (univariate meta-analysis)

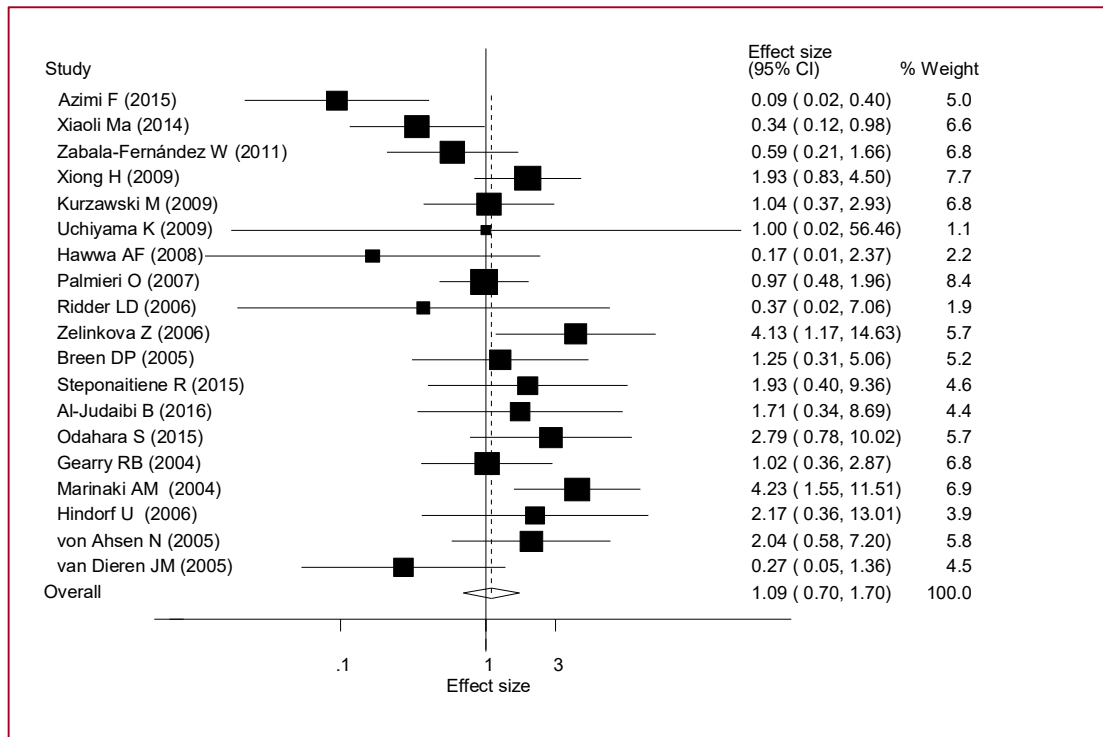
Η μονομεταβλητή αναφέρεται στην ανάλυση μιας μεταβλητής. Η πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης γίνεται στο στατιστικό πακέτο Stata με της ακόλουθες εντολές:

- `metan oddo stddo, eform random (ή fixed) label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3) (Εικόνα 4)`

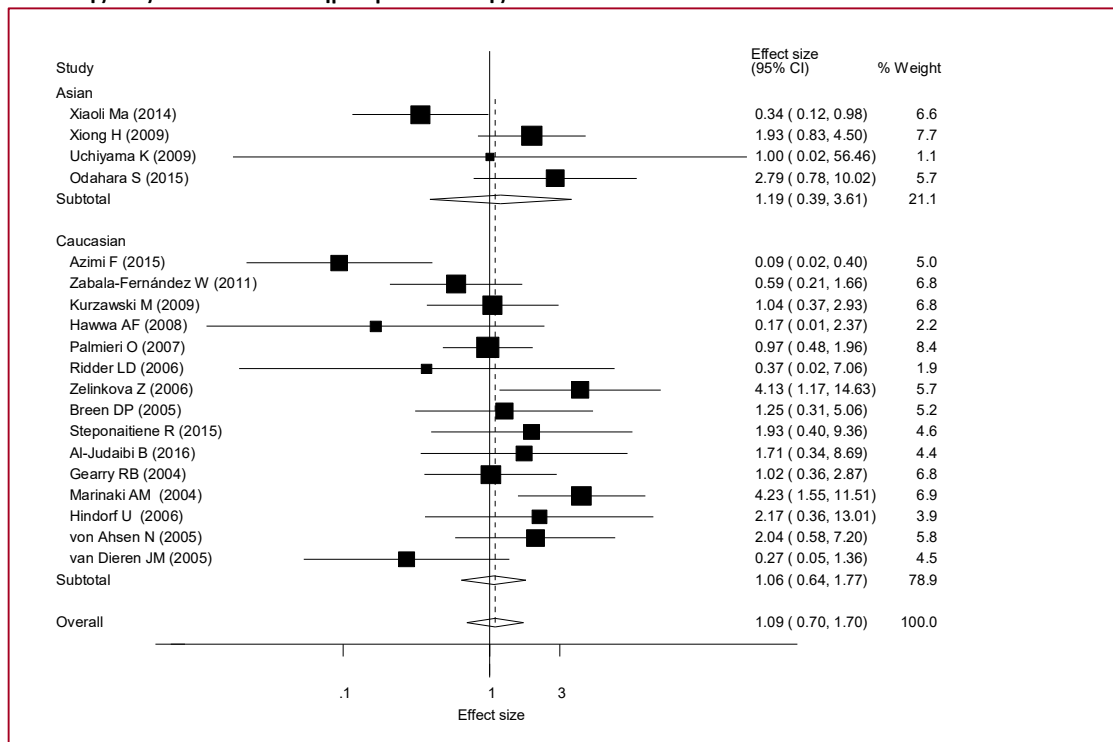
- **oddo**: to odds ratio.
- **stddo**: το σφάλμα δημοσίευσης.
- **eform**: χρησιμοποιείται για να αλλάξει πίσω στην αρχική κλίμακα την μεταβλητή του odds ratio καθώς για τον αρχικό υπολογισμό του χρησιμοποιούμε την λογαριθμική κλίμακα.
- **random**: δηλώνει ότι θα χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων ή **fixed**: δηλώνει ότι θα χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων
- **sortby(date)**: ταξινομεί τις μελέτες με βάση το χρόνο που δημοσιεύτηκε κάθε μελέτη
- **label (namevar=author, yearvar=date)**: απεικονίζει στο διάγραμμα του forest plot το συγγραφέα και την χρόνια δημοσίευσης κάθε μελέτης
- **xlab (0.1,1,3)**: ορίζει τις τιμές που εμφανίζονται στον άξονα x'x του forest plot.
- **by (race)**: διαχωρίζει τις μελέτες και πραγματοποιεί ξεχωριστές επιμέρους μετά-αναλύσεις ανάλογα με την καταγωγή των ατόμων (εικόνα 5).

- `metan oddo stddo, eform random (ή fixed) by(race) label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3) (Εικόνα 5)`

Ομοίως με την παραπάνω εντολή ,με τη μόνη διαφορά ότι τώρα τα αποτελέσματα διαχωρίζονται σύμφωνα με την φυλή των ανθρώπων που συμμετέχουν στις μελέτες.



Εικόνα 4. Διάγραμμα Forest plot της εντολής metan. Αριστερά είναι η κάθε μελέτη. Η σταθερή κατακόρυφη γραμμή αντιστοιχεί σε OR=1, η διακεκομμένη κατακόρυφη γραμμή διέρχεται από το συνολικό OR της μετα-ανάλυσης. Δεξιά είναι το διάστημα εμπιστοσύνης CI και το OR.



Εικόνα 5. Διάγραμμα Forest plot της εντολής metan ως προς την φυλή. Αριστερά είναι η κάθε μελέτη με βάση την φυλή. Η σταθερή κατακόρυφη γραμμή αντιστοιχεί σε OR=1, η διακεκομμένη κατακόρυφη γραμμή διέρχεται από το συνολικό OR της μετα-ανάλυσης. Οι ρόμβοι αντιπροσωπεύουν τα επιμερους OR για τις διάφορες ομάδες καθώς επίσης σχεδιάζεται ένα για το συνολικό αποτέλεσμα. Δεξιά είναι το διάστημα εμπιστοσύνης CI και το OR.

2.6 Ετερογένεια

Η ακρίβεια και η εγκυρότητα μιας μετα-ανάλυσης εξαρτώνται σημαντικά από το βαθμό στον οποίο οι επιμέρους μελέτες είναι αρκετά ομοιογενείς μεταξύ τους, έτσι ώστε τα αποτελέσματά τους να μπορούν να συνδυαστούν για τον υπολογισμό ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος. Όταν τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών παρουσιάζουν μεγαλύτερη ετερογένεια από εκείνη που αναμένεται εκ τύχης, τότε ο υπολογισμός ενός μόνο συγκεντρωτικού αποτελέσματος μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα.

Με την εντολή «metan», υπολογίζουμε δείκτες ετερογένειας που παρουσιάζονται με τους ακόλουθους δείκτες:

- Ο δείκτης Q της στατιστικής συνάρτησης του Cochran. Ο δείκτης αυτός ακολουθεί την κατανομή χ^2 με $k-1$ βαθμούς ελευθερίας, όπου k ο αριθμός των μελετών. Το Q δίνεται από τον τύπο:

$Q = \sum w_i (y_i - y_w)^2$, όπου y_i η εκτίμηση του αποτελέσματος κάθε μελέτης και y_w η συνολική εκτίμηση του αποτελέσματος με τύπο:

$$y_w = \frac{\sum w_i y_i}{\sum w_i}, \text{ όπου } w_i \text{ το αντίστροφο της διακύμανσης } (s^2) \text{ με } i=1 \dots n$$

- Ο δείκτης I^2 της στατιστικής συνάρτησης του Higgins και Thompson (40), ο οποίος εκφράζει το ποσοστό της ετερογένειας. Τα κάτωθι στατιστικά αξιολογούν τα αποτελέσματα: Δείκτης ετερογένειας I^2 :

$I^2 \approx 25\%$: Χαμηλός βαθμός ετερογένειας

$I^2 \approx 50\%$: Μέτριος βαθμός

$I^2 \approx 75\%$: Υψηλός βαθμός.

Το I^2 δίνεται από τον τύπο:

$$I^2 = \frac{Q - k + 1}{Q} * 100\%, \text{ όπου } Q \text{ ο δείκτης του Cochran και } k \text{ αριθμός μελετών}$$

- Ο δείκτης τ^2 που χρησιμοποιείται όταν εφαρμόζεται το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων και υπολογίζει την ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Ο δείκτης τ^2 δίνεται από τον τύπο:

$$\tau^2 = \frac{Q - (k - 1)}{\sum w_i - \frac{(\sum w_i)^2}{k}}, \text{ όπου } Q \text{ ο δείκτης του Cochran και } k \text{ αριθμός μελετών.}$$

2.7 Προβλήματα βιβλιογραφίας

Μία σωστά οργανωμένη συστηματική ανασκόπηση προϋποθέτει τη συλλογή και την αξιοποίηση δεδομένων από άλλες μελέτες. Με άλλα λόγια, οφείλει να διερευνά όλες τις διαθέσιμες πηγές. Ωστόσο, τις περισσότερες φορές, η εύρεση όλων των μελετών του επιστημονικού πεδίου, που ασχολείται ο ερευνητής, δεν είναι εφικτή. Το πρόβλημα αυτό ονομάζεται «σφάλμα δημοσίευσης» (publication bias) και είναι αρκετά συχνό. Το σφάλμα δημοσίευσης εμφανίζεται με πολλούς διαφορετικούς τύπους. Μερικοί είναι οι ακόλουθοι:

- Η επονομαζόμενη «γκρίζα» βιβλιογραφία (grey literature bias), η οποία αποτελείται από μελέτες που δε δημοσιεύονται γιατί δεν έχουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Η γκρίζα βιβλιογραφία θεωρείται ότι περιλαμβάνει πληροφορίες σημαντικές για τους ερευνητές, γιατί συχνά έχει πρωτότυπο χαρακτήρα και γίνεται σημαντική προσπάθεια παγκοσμίως για να αυξηθεί η προσβασιμότητα σε αυτήν. Μερικά είδη γκρίζας βιβλιογραφίας είναι τα αδημοσίευτα χειρόγραφα, τεχνικές προδιαγραφές, διπλώματα ευρεσιτεχνίας, διδακτορικές και διπλωματικές εργασίες καθώς και άλλες εργασίες που παράγονται σε πανεπιστήμια.
- Το φαινόμενο «πύργος της Βαβέλ», κατά το οποίο αρκετές μελέτες διεξάγονται σε χώρες μη αγγλόφωνες και οι μελέτες αυτές (ξενόγλωσση βιβλιογραφία) εκδίδονται μόνο σε τοπικά περιοδικά. Οι συγκεκριμένες μελέτες δεν καταχωρούνται σε μια παγκόσμιας εμβέλειας βάση δεδομένων και επομένως οι ερευνητές δεν έχουν πρόσβαση.
- Το φαινόμενο του «Πρωτέα» (Proteus phenomenon), είναι ένα άλλο φαινόμενο, στο οποίο υπάρχει αρχικά μια μελέτη, που έχει εμφανίσει εντυπωσιακά αποτελέσματα, ενώ στη συνέχεια υπόλοιπες μελέτες δεν επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα αυτά (41). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να επηρεάζεται η μεροληψία της δημοσίευσης.

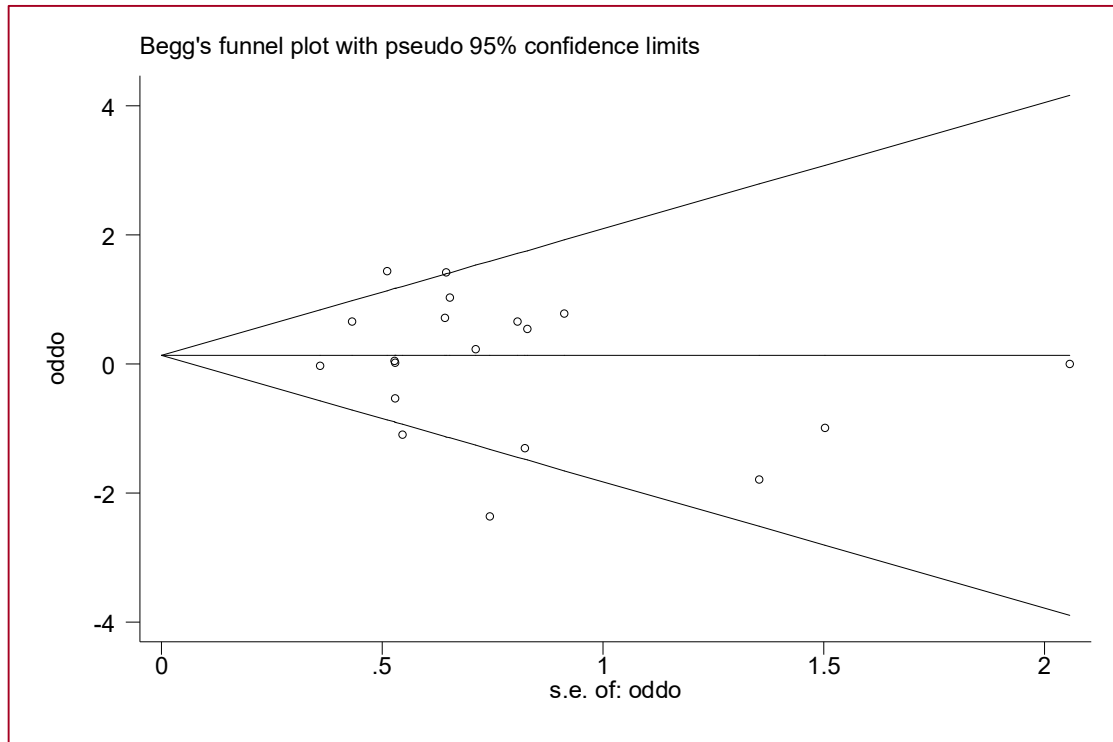
Για τον εντοπισμό του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης χρησιμοποιείται η γραφική απεικόνιση «funnel plot», η οποία βοηθάει στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων και τονίζει τις ανωμαλίες των ακραίων τιμών. Συνήθως, συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει μεροληψία (publication bias) όταν η γραφική αναπαράσταση του «funnel plot» είναι συμμετρική, ενώ η ασυμμετρία δηλώνει την ύπαρξη της. Ωστόσο, ενδέχεται πολλές φορές η ασυμμετρία της γραφικής παράστασης να μην οφείλεται στο συστηματικό σφάλμα αλλά σε άλλους παράγοντες όπως την ετερογένεια των πληθυσμών των μελετών (35).

Ως εργαλείο για το συστηματικό έλεγχο σφάλματος χρησιμοποιήσαμε την εντολή metabias με παράμετρο «gr(b)» για τον έλεγχο του Begg και παράμετρο «gr(e)» για τον έλεγχο του Egger, όπου παράγονται τα διαγράμματα του Begg και του Egger αντίστοιχα. Οι εντολές συντάσσονται ακόλουθα:

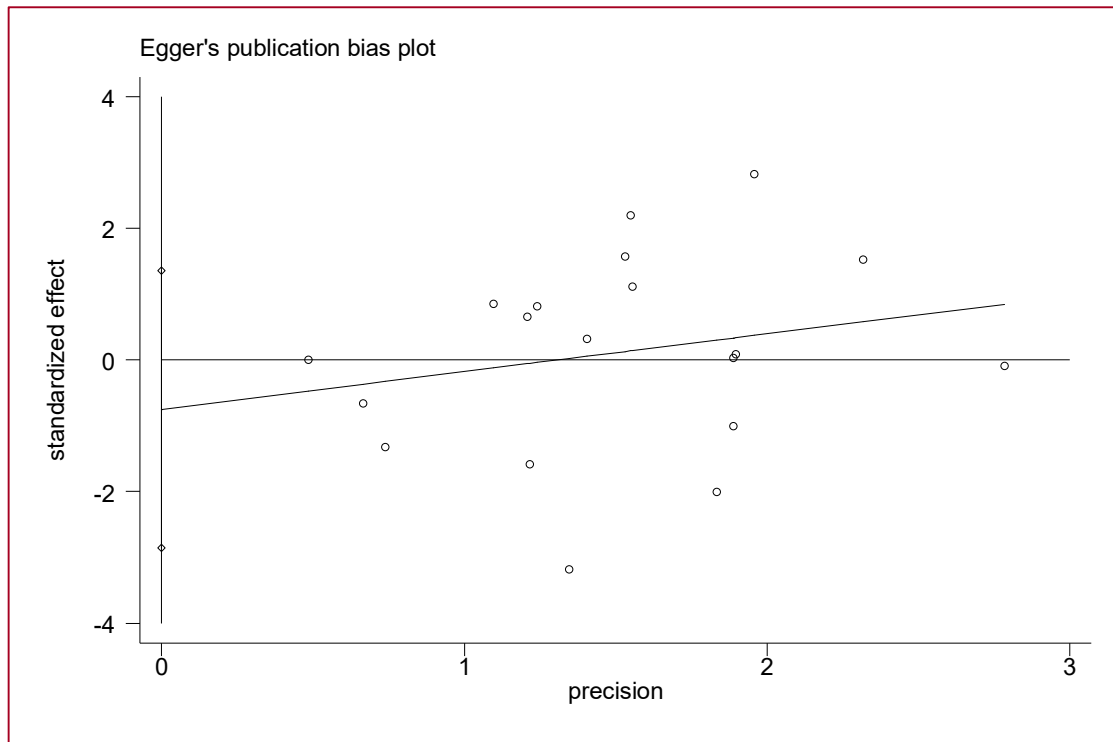
- **metabias oddo stddo, gr(b) (Εικόνα 6)**

- **metabias oddo stddo, gr(e)** (Εικόνα 7)

- **oddo**: το odds ratio.
- **stddo**: το σφάλμα δημοσίευσης.



Εικόνα 6. Το Begg's funnel plot που παράγεται από την εντολή `metabias odT stdT, gr(b)`. Στον κάθετο άξονα βρίσκεται το $\log(\text{odds ratio})$ ενώ στον οριζόντιο το standard error .

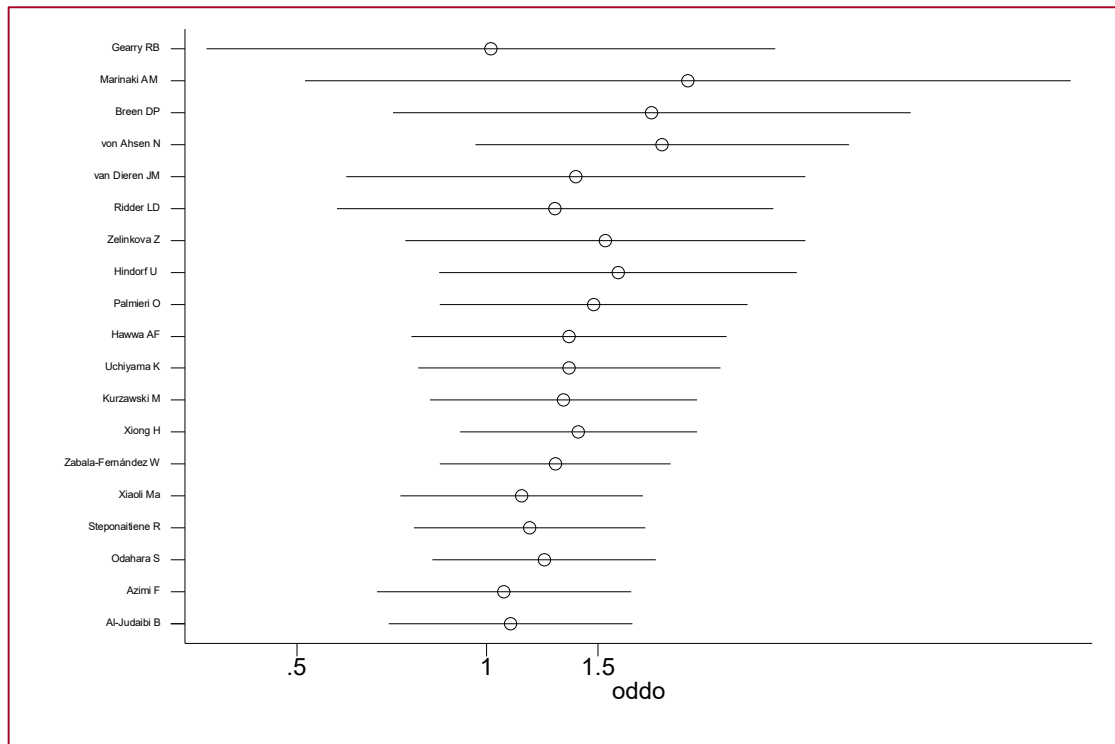


Εικόνα 7. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή `metabias odT stdT, gr(e)`.

2.8 Αθροιστική μετα-ανάλυση

Ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί η αθροιστική μετα-ανάλυση είναι η μετα-ανάλυση της πρώτης μελέτης αρχικά κι έπειτα η προσθήκη της δεύτερης μελέτης και η διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης, αυτή την φορά με τις δυο μελέτες. Ακολουθεί η διαδοχική προσθήκη όλων των υπόλοιπων μελετών. Οι μελέτες προστίθενται η μια μετά την άλλη με χρονολογική σειρά και με αυτό τον τρόπο έχουμε την δυνατότητα να εντοπίσουμε πόσο επηρεάζει το συνολικό αποτέλεσμα μια μελέτη μετά την προσθήκη της στην μετα-ανάλυση σε συνάρτηση με το χρόνο. Η εντολή, η οποία χρησιμοποιήθηκε για την αθροιστική μετα-ανάλυση είναι η εξής:

- **`metacum oddo stddo, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform` (Εικόνα 8)**
 - **`oddo`**: το odds ratio.
 - **`stddo`**: το σφάλμα δημοσίευσης.
 - **`eff(r)gr`**: η παράμετρος, η οποία καθορίζει το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.
 - **`id(auth)`**: η παράμετρος που τοποθετεί την κάθε μελέτη συμφωνά με το συγγραφέα της στο διάγραμμα.

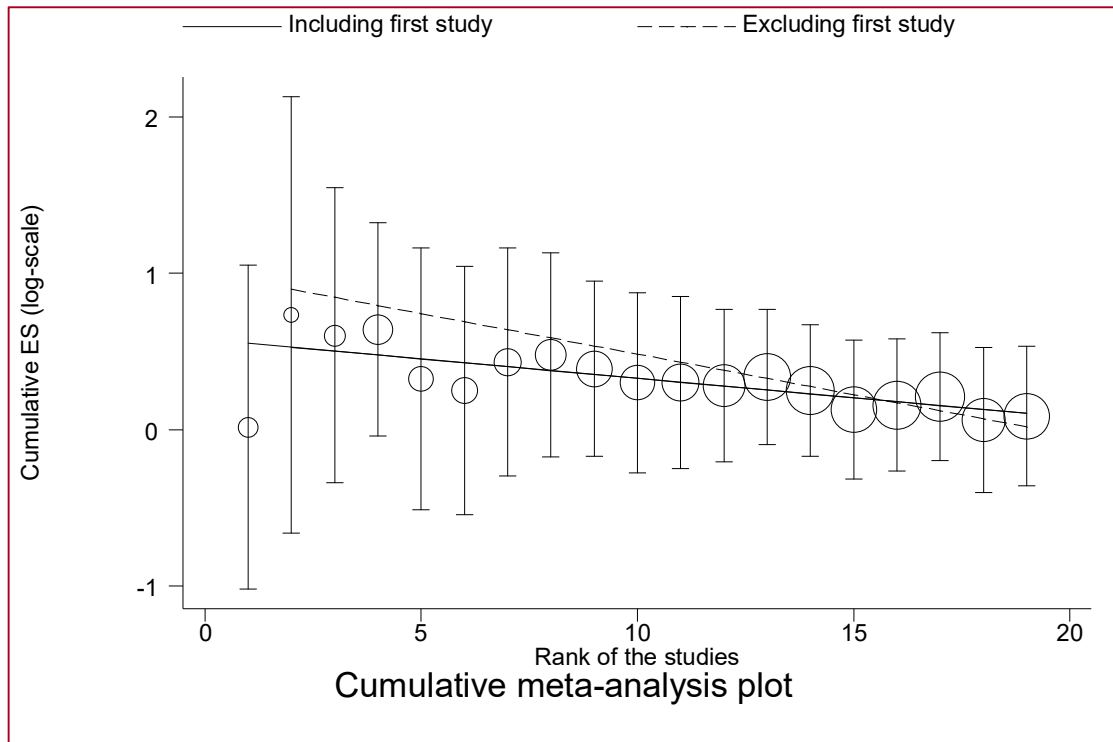


Εικόνα 8. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metacum.

Το πρόβλημα που προκύπτει από την εντολή αυτή είναι ότι πολλές φορές η πρώτη μελέτη, αν έχει πολύ στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, επηρεάζει πολύ και τις υπόλοιπες μελέτες που έπονται. Ως λύση στο ζήτημα αυτό, αφαιρείται η πρώτη μελέτη από τις συνολικές μελέτες και με αυτό τον τρόπο μπορούμε να συγκρίνουμε το συνολικό αποτέλεσμα με ή χωρίς την πρώτη μελέτη (Φαινόμενο του Πρωτέα) (36). Η εντολή που αφαιρεί την πρώτη μελέτη είναι η ακόλουθη:

- **metatrend oddo stdo (Εικόνα 9)**

- **oddo**: το odds ratio.
- **stdo**: το σφάλμα δημοσίευσης.

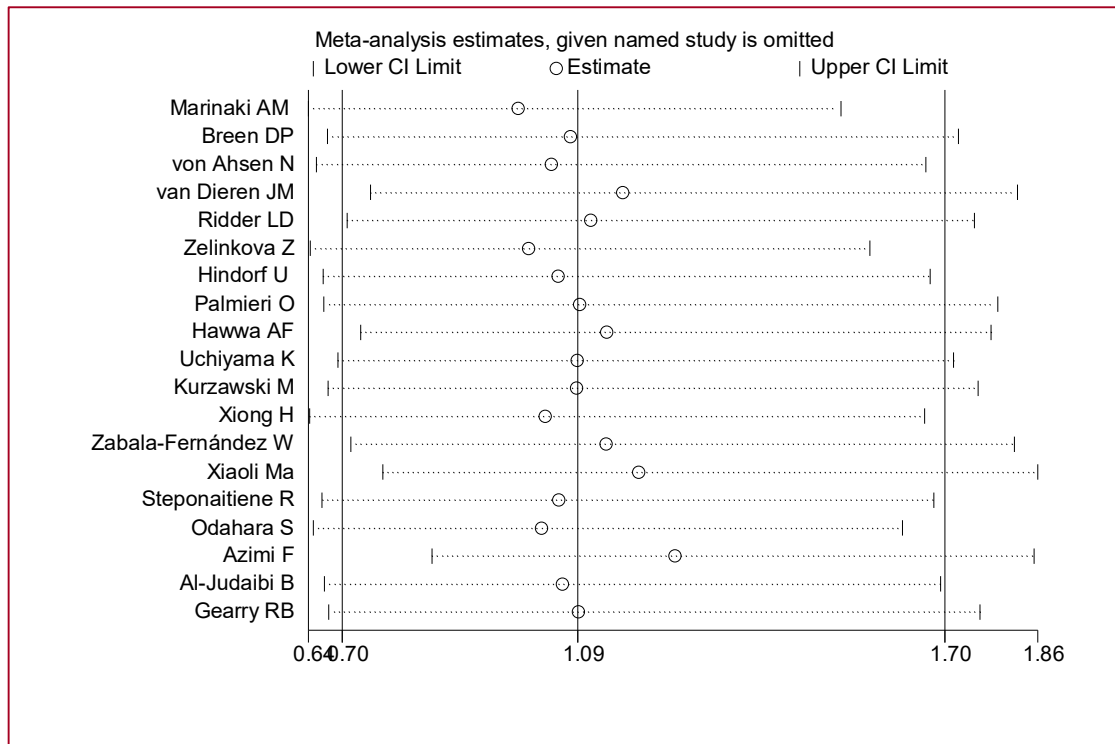


Εικόνα 9. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend

2.9 Αφαιρετική μετα-ανάλυση (Influential meta-analysis)

Αφαιρετική μετα-ανάλυση χρησιμοποιούμε για να δούμε το ρόλο που διαδραματίζει η κάθε μελέτη ξεχωριστά στο συνολικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης. Η πραγμάτωση αυτή γίνεται με την απομάκρυνση μιας μελέτης κάθε φορά από το σύνολο των μελετών για να γίνει διεξαγωγή μετα-ανάλυσης με τις υπόλοιπες μελέτες. Μ' αυτόν τον τρόπο είμαστε σε θέση να εντοπίσουμε μελέτες, οι οποίες αν συμπεριληφθούν σε μια μετα-ανάλυση αλλάζουν σε ιδιαίτερα μεγάλο βαθμό το αποτέλεσμα. Η εντολή συντάσσεται ως εξής:

- **metaninf oddo stdo,random eform label(namevar=author) (Εικόνα 10)**
 - **oddo**: το odds ratio.
 - **stdo**: το σφάλμα δημοσίευσης.
 - **random**: η παράμετρος, η οποία καθορίζει το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.
 - **label(namevar=author)**: η παράμετρος που τοποθετεί την κάθε μελέτη συμφωνά με το συγγραφέα της στο διάγραμμα.



Εικόνα 10. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf. Στο διάγραμμα φαίνονται στα αριστερά ο συγγραφέας της κάθε μελέτης που αφαιρείται από το συνολικό odds ratio και προκύπτει η τιμή που δείχνει ο μικρός κύκλος. Η μεσαία κάθετος γραμμή αντιπροσωπεύει το συνολικό odds ratio και οι άλλες δυο καθετές γραμμές (αριστερή και δεξιά) το συνολικό διάστημα εμπιστοσύνης.

3^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3° ΚΕΦΑΛΑΙΟ

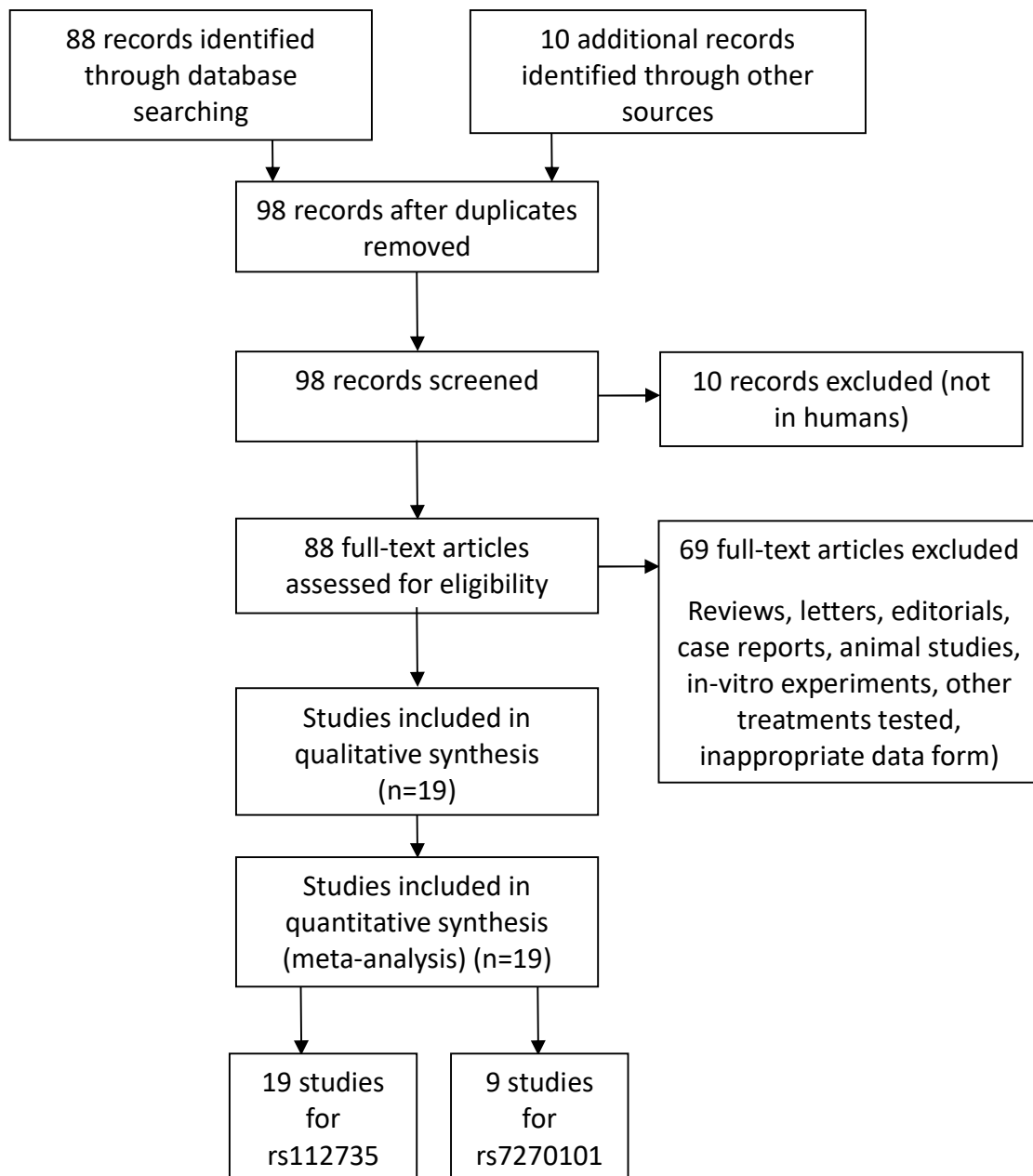
3.1	Πολυμορφισμοί του γονιδίου <i>ITPA</i>.....	47
3.1.1	Ο rs1127354 πολυμορφισμός του γονιδίου <i>ITPA</i>	55
3.1.2	Ο rs7270101 πολυμορφισμός του γονιδίου <i>ITPA</i>	79
3.1.3	Συσχέτιση μεταξύ rs1127354, rs7270101 και παρενεργειών, με κριτήριο την ασθένεια υποβάθρου.....	94

3.1 Πολυμορφισμοί του γονιδίου ITPA

Μια εκτενής ηλεκτρονική αναζήτηση βιβλιογραφίας στο PubMed έδωσε συνολικά 88 μελέτες, που εξέταζαν τη συσχέτιση των πολυμορφισμών rs1127354 και rs7270101 με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών του AZA / 6-MP (**Εικόνα 11**).

Για το rs1127354, 19 μελέτες (με 2236 ασθενείς) πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και τα δεδομένα τους συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Συγκεκριμένα, επτά μελέτες (42-48) διερευνούσαν τη λευκοπενία ως παρενέργεια, δέκα μελέτες (45, 46, 49-56) έδιναν πληροφορίες για ηπατοτοξικότητα και εννέα μελέτες (42, 45, 46, 50-52, 54-56) ανέφεραν παγκρεατίτιδα. Επιπλέον, η μυελοτοξικότητα περιγράφοταν σε οκτώ μελέτες (13, 46, 47, 50, 51, 54, 55, 57) και τα συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη εξετάζονταν σε τέσσερις μελέτες (45, 50, 52, 53).

Για το rs7270101, συμπεριλήφθηκαν 9 μελέτες (με 1088 ασθενείς). Τέσσερις από αυτές τις μελέτες (42, 43, 46, 48) ανέφεραν τη λευκοπενία, τέσσερις μελέτες (46, 49, 52, 54) ήταν σχετικές με την ηπατοτοξικότητα, τέσσερις μελέτες (42, 46, 52, 54) με την παγκρεατίτιδα και τέσσερις (13, 46, 54, 57) εξέταζαν τη μυελοτοξικότητα, ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Το AZA / 6-MP λαμβάνονταν από ασθενείς που έπασχαν από διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις. Οι παραπάνω μελέτες περιλάμβαναν πληροφορίες για τρεις κύριες καταστάσεις ασθένειας υποβάθρου.



Εικόνα 11: Ένα διάγραμμα ροής πρίσματος που απεικονίζει τον αριθμό των εγγραφών που προσδιορίστηκαν, εξαιρέθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στις διάφορες φάσεις της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυση.

Για το rs1127354, σε πέντε μελέτες βρέθηκαν 1676 ασθενείς που υποφέρουν από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Επίσης βρέθηκε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σε δύο μελέτες, με 184 ασθενείς, ενώ άλλες δύο μελέτες περιγράφουν ανεπιθύμητες ενέργειες σε δέκτες μοσχεύματος, με 376 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά κάθε μελέτης και οι λεπτομέρειες για τα αλληλόμορφα και τους γονότυπους παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**.

Για το rs7270101, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου βρέθηκε σε πέντε μελέτες, με 778 ασθενείς, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σε δύο μελέτες, με 89 ασθενείς, ενώ άλλες δύο μελέτες περιγράφουν ανεπιθύμητες ενέργειες σε δέκτες μοσχεύματος, με 221 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά κάθε μελέτης και οι λεπτομέρειες για τα αλληλόμορφα και τους γονότυπους παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση

Author, year	Race	#patients with/ without adverse effects ,	Toxicity genotypes	Nontoxicity genotypes	Polymorphism	Disease	Patients' characteristics	Treatment	Type of Toxicity
Azimi <i>et al</i> , 2015, (49)	Caucasian	58/12	CC: 53 AC+AA: 5 / AA: 46 CA+CC: 12	CC: 6 AC+AA: 6 / AA: 9 CA+CC: 3	rs1127354 / rs7270101	ALL	70 ALL patients (34 males, 36 females; diagnosis age: 1–9 years) . Leucocyte count < 50 × 10 ⁹ /L. ALL diagnosis according to Children's Cancer Group (CCG) protocols.	6-MP: 50 mg/m ² /day.	Hepatotoxicity
Xiaoli Ma <i>et al</i> , 2014, (58)	Asian	50/45	CC: 44 AC+AA: 6	CC: 32 AC+AA: 13	rs1127354	ALL	95 ALL children (55 males, 40 females, media age 68 months).	6-MP: 50 mg/m ² .d and MTX: N20 mg/m ² /w.	Any
Zabala-Fernández W <i>et al</i> , 2011, (54)	Caucasian	75/157	CC: 70 AC+AA: 5 / AA: 49 CA+CC: 26	CC: 140 AC+AA:17 / AA: 109 CA+CC: 48	rs1127354 / rs7270101	IBD	232 IBD patients from four hospitals of EIGA (Galician Inflammatory Bowel Disease Group).	AZA: 2-2.5 mg/kg/day.	Any, hepatotoxicity, pancreatitis, skin reaction, alopecia, arthralgia myelosuppression, digestive intolerance
Xiong H <i>et al</i> , 2010, (53)	Asian	35/120	CC: 24 AC+AA: 11	CC: 97 AC+AA: 23	rs1127354	kidney transplant ation	155 adult renal transplant recipients.	AZA: 50 mg daily which was reduced in case of side effects.	Hepatotoxicity, flu-like, hematotoxicity, gastrointestinal toxicity
Kurzawski M <i>et al</i> , 2009,(43)	Caucasian	48/108	CC: 42 AC+AA: 6 / AA: 35 CA+CC: 13	CC: 95 AC+AA:13 / AA: 89 CA+CC: 19	rs1127354 / rs7270101	renal transplant ation	157 renal transplant recipients. County Hospital, Szczecin, Poland.	AZA: 2.5 mg/ kg ⁻¹ /24 h ⁻¹ , which was reduced to 1.5 mg/ kg ⁻¹ /24 h ⁻¹ during the first week of treatment.	Leucopenia
Uchiyama K <i>et al</i> , 2009, (47)	Asian	16/0	CC: 8 AC+AA: 8	CC: 0 AC+AA: 0	rs1127354	IBD	16 IBD patients. Jikei University Kashiwa Hospital.	AZA: Less than 50 mg/day and 6-MP: 30 mg/day	Any, leucopenia, alopecia, myelosuppression, liver damage, agranulocytosis

Hawwa AF <i>et al</i> , 2008, (57)	Caucasian	13/ 6	CC: 12 AC+AA: 1 / AA: 10 CA+CC: 3	CC: 4 AC+AA: 2 / AA: 6 CA+CC: 0	rs1127354 / rs7270101	ALL	19 ALL pediatric patients. Royal Belfast Hospital.	6-MP: 75mg/m ² /day and MTX: single dose/week.	Myelosuppression
Palmieri O <i>et al</i> , 2007, (45)	Caucasian	73/349	CC: 62 AC+AA: 11	CC: 295 AC+AA: 54	rs1127354	IBD	422 consecutive patients (Crohn's disease, n=250; ulcerative colitis n=172). Diagnosis of CD and UC according to accepted clinical, endoscopic, radiological, histological criteria.	AZA: 2–2.5 mg / kg and 6-MP: 1–1.25 mg / kg.	Any, leucopenia , hepatotoxicity, pancreatitis, skin reaction, flu-like, nausea
Ridder LD <i>et al</i> , 2006, (42)	Caucasian	11/61	CC: 11 AC+AA: 0 / AA: 10 CA+CC: 1	CC: 55 AC+AA: 6 / AA: 50 CA+CC: 11	rs1127354 / rs7270101	IBD	72 IBD patients (under the age of 19). Emma Children's Hospital / Academic Medical Center and Sophia Children's Hospital /Academic Center Rotterdam.	AZA: 2–2.5 mg/kg.	Leucopenia, pancreatitis, general malaise
Zelinkova Z <i>et al</i> , 2006, (48)	Caucasian	12/250	CC: 8 AC+AA: 4 / AA: 10 CA+CC: 2	CC: 223 AC+AA: 27 / AA: 189 CA+CC: 61	rs1127354 / rs7270101	IBD	262 IBD patients. Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands.	AZA: 2–2.5 mg/kg.	Leucopenia
Breen DP <i>et al</i> , 2005, (13)	Caucasian	21/38	CC: 17 AC+AA: 4 / AA: 17 CA+CC: 4	CC: 32 AC+AA: 6 / AA: 28 CA+CC: 10	rs1127354 / rs7270101	liver transplant ation	65 liver transplant recipients. Royal Infirmary of Edinburgh.	AZA: 1 mg/kg/day.	Myelosuppression, other
Steponaitiene R <i>et al</i> , 2016, (46)	Caucasian	24/58	CC: 21 AC+AA: 3 / AA: 20 CA+CC: 4	CC: 54 AC+AA: 4 / AA: 53 CA+CC: 5	rs1127354 / rs7270101	IBD	551 IBD patients (Crohn's disease, n = 137; ulcerative colitis n = 414). Lithuanian University of Health, Sciences Kaunas Clinics and Vilnius University Santariskes Clinics.	AZA: 1 mg/kg.	Any, leucopenia, hepatotoxicity, pancreatitis, dyspepsia, myelosuppression, allergic reaction, pancytopenia

Al-Judaibi B <i>et al</i> , 2016, (59)	Caucasian	17/36	CC: 14 AC+AA: 3	CC: 32 AC+AA: 4	rs1127354	IBD	53 IBD patients (age≥18 years). London Health Science Centre (LHSC), London, Ontario.	AZA: 50 mg /day for one week, which in the absence of toxicity, increased to 2-2.5 mg/kg/day. 6-MP was typically prescribed at half the dose of AZA.	Any
Odahara S <i>et al</i> , 2015, (44)	Asian	14/34	CC: 6 AC+AA: 8	CC: 23 AC+AA: 11	rs1127354	IBD	48 IBD (Crohn's disease, n = 19; ulcerative colitis n = 29) patients (29 males, 19 females, mean age 34.2).	AZA: 1.0 mg/kg/day.	Any, leucopenia
Gearry RB <i>et al</i> , 2004, (50)	Caucasian	73/74	CC: 65 AC+AA: 8	CC: 66 AC+AA: 8	rs1127354	IBD	147 IBD patients. Canterbury Ethics Committee (Christchurch, New Zealand).	AZA treatment.	Any, hepatotoxicity, pancreatitis, myelosuppression, flu-like, other, rash, nausea
Marinaki AM <i>et al</i> , 2004, (52)	Caucasian	62/68	CC: 44 AC+AA: 18/ AA: 53 CA+CC: 9	CC: 62 AC+AA: 6 / AA: 55 CA+CC: 13	rs1127354 / rs7270101	IBD	130 IBD patients.	AZA: mostly initiated at half dose and built up according to tolerance.	Any, hepatotoxicity, pancreatitis, flu-like, other, rash, nausea, neutropenia
Hindorf U <i>et al</i> , 2006(51)	Caucasian	27/27	CC: 23 AC+AA: 4	CC: 25 AC+AA: 2	rs1127354	IBD	60 IBD patients (Crohn's disease, n = 33; ulcerative colitis n = 27). Diagnoses according to standard clinical, radiological, histological, endoscopic criteria.	AZA: 2.5 mg/kg and 6-MP: 1.25 mg/kg.	Any, hepatotoxicity, pancreatitis, myelosuppression
von Ahsen N <i>et al</i> , 2005 (56)	Caucasian	31/40	CC: 24 AC+AA: 7	CC: 35 AC+AA: 5	rs1127354	IBD	71 IBD patients (age 18, active Crohn's disease). University of Ulm, Germany.	AZA: 2.5 mg/kg/day.	Any, hepatotoxicity, pancreatitis
van Dieren JM <i>et al</i> , 2005 (55)	Caucasian	39/48	CC: 44 AC+AA: 18	CC: 62 AC+AA: 6	rs1127354	IBD	Non described.	AZA treatment.	Any, hepatotoxicity, pancreatitis, myelosuppression

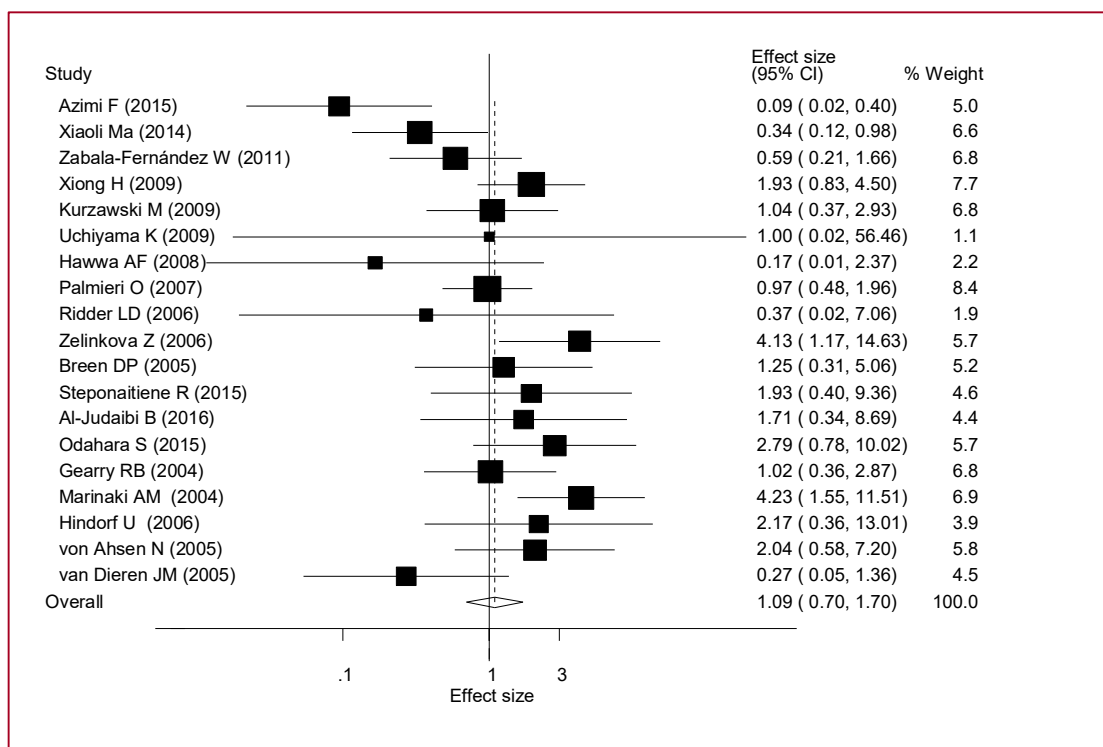
Διεξήχθησαν μετα-αναλύσεις για τους πολυμορφισμούς, για τους οποίους βρέθηκαν τουλάχιστον τρεις μελέτες. Αυτοί οι πολυμορφισμοί είναι σπάνιοι στους πληθυσμούς των μελετών που περιλαμβάνονται παρά το γεγονός ότι οι συχνότητες των αλληλόμορφών τους είναι $A = 0,0895$ (1000 γονιδιώματα) για rs1127354 και $C = 0,0591$ (1000 γονιδιώματα) για rs7270101, σύμφωνα με το πρόγραμμα 1000 Genomes Project. Για το λόγο αυτό και δεδομένου ότι πολλές μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα σε συγχωνευμένους γονότυπους, στη μετα-ανάλυση, αν και εξετάστηκαν όλοι οι τρόποι κληρονομικότητας, μόνο επικρατής ο τρόπος κληρονομικότητας (AC + AA vs CC για rs1127354 και AC + CC έναντι AA για rs7270101) παρουσιάζεται.

3.1.1 Ο rs1127354 πολυμορφισμός του γονιδίου *ITPA*

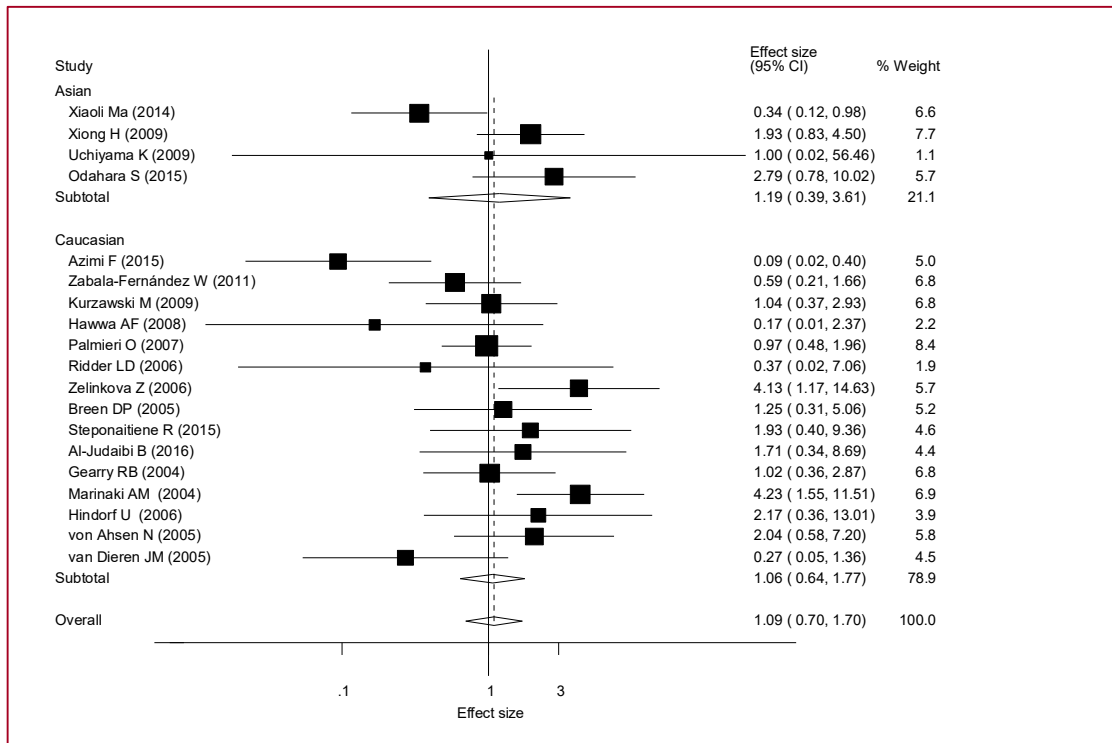
Συνολικά, στη μετα-ανάλυση για τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs1127354 του *ITPA* με την τοξικότητα κατά τη χορήγηση AZA / 6-MP συγκεντρώθηκαν δεκαεννιά μελέτες (με 2236 ασθενείς) (13, 42-59). Μεταξύ αυτών, δεκαπέντε μελέτες είχαν διεξαχθεί σε καυκάσιους πληθυσμούς και τέσσερις σε ασιατικούς. Τα χαρακτηριστικά των μελετών μαζί με τα ORs, την ετερογένεια και τη διαχρονική τάση φαίνονται στον **Πίνακα 2**.

Αρχικά, εκτελέστηκε μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε όλους τους ασθενείς από όλες τις μελέτες, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία από τις προαναφερθείσες παρενέργειες. Στην ανάλυση αυτή δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ οποιασδήποτε παρενέργειας, εξαιτίας του AZA / 6-MP, και του rs1127354 πολυμορφισμού του γονιδίου *ITPA*. Το OR ήταν 1.090 (95% CI: 0.699 1.701) (**Εικόνα 12**) και η ετερογένεια ήταν μάλλον υψηλή, όπως θα περίμενε κανείς, με τιμή $p = 0.736$ και $I^2 = 54,60\%$, τόσο για το μοντέλο σταθερών όσο και για το τυχαίων επιδράσεων. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία προκατάληψης δημοσίευσης (publication bias) (**Εικόνα 14, Εικόνα 15**) και καμία διαχρονική τάση (time trend) (**Εικόνα 17**). Τα χαρακτηριστικά των γονότυπων και των αλληλόμορφων για όλες, συνολικά, τις παρενέργειες μπορούμε τα δούμε στον **Πίνακα 3**.

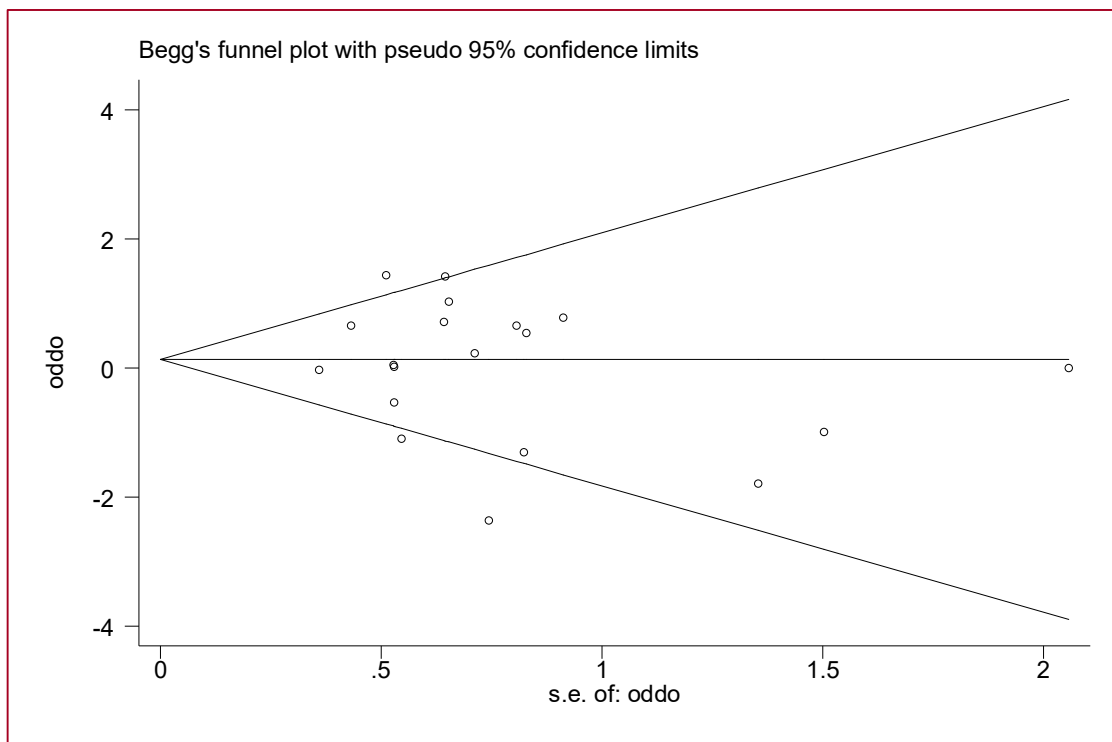
- Εικόνα 12. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες:



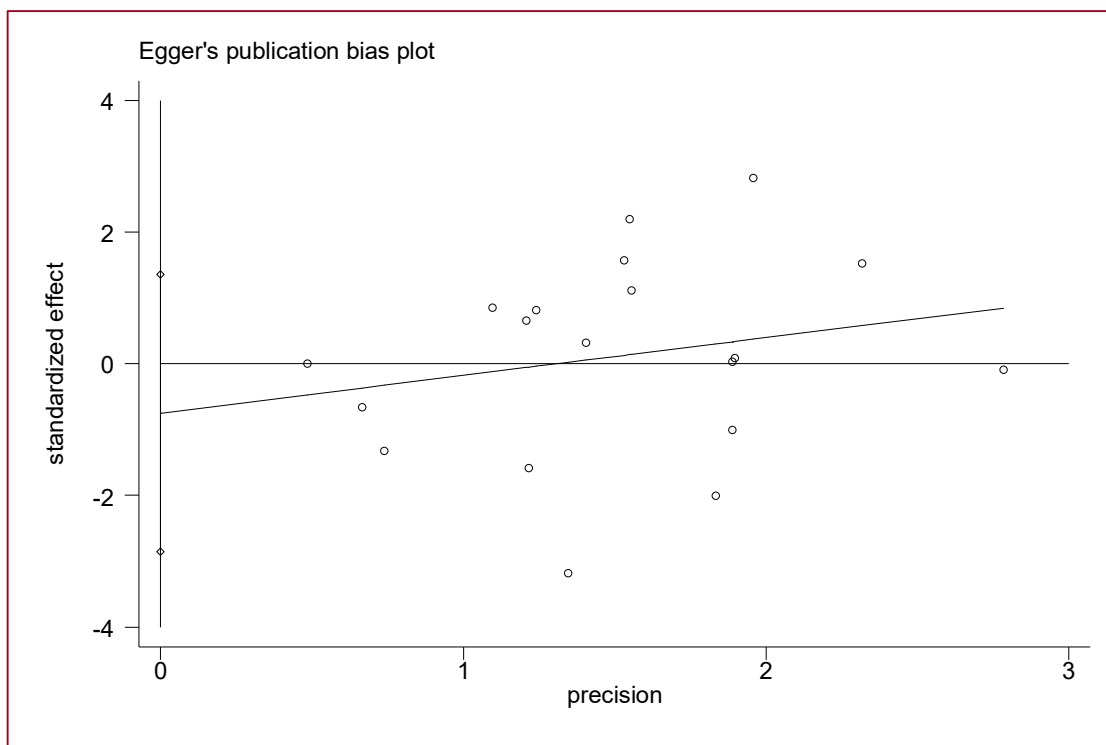
- Εικόνα 13. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς την φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες:



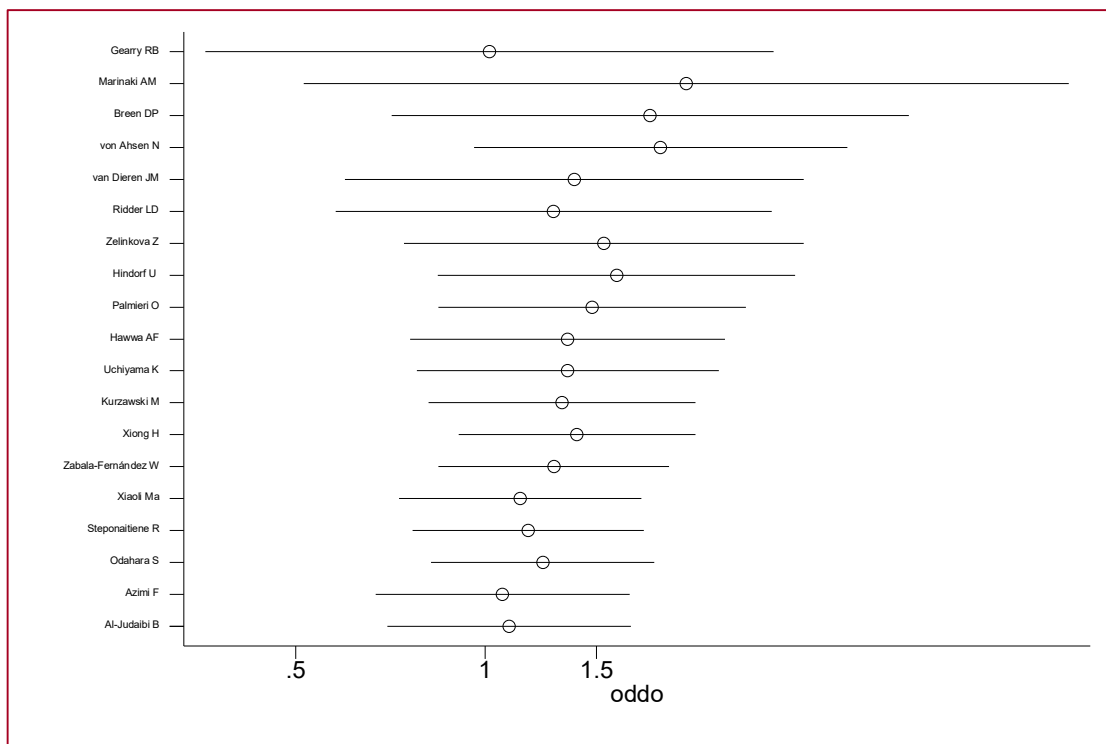
- Εικόνα 14. Το Begg's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες:



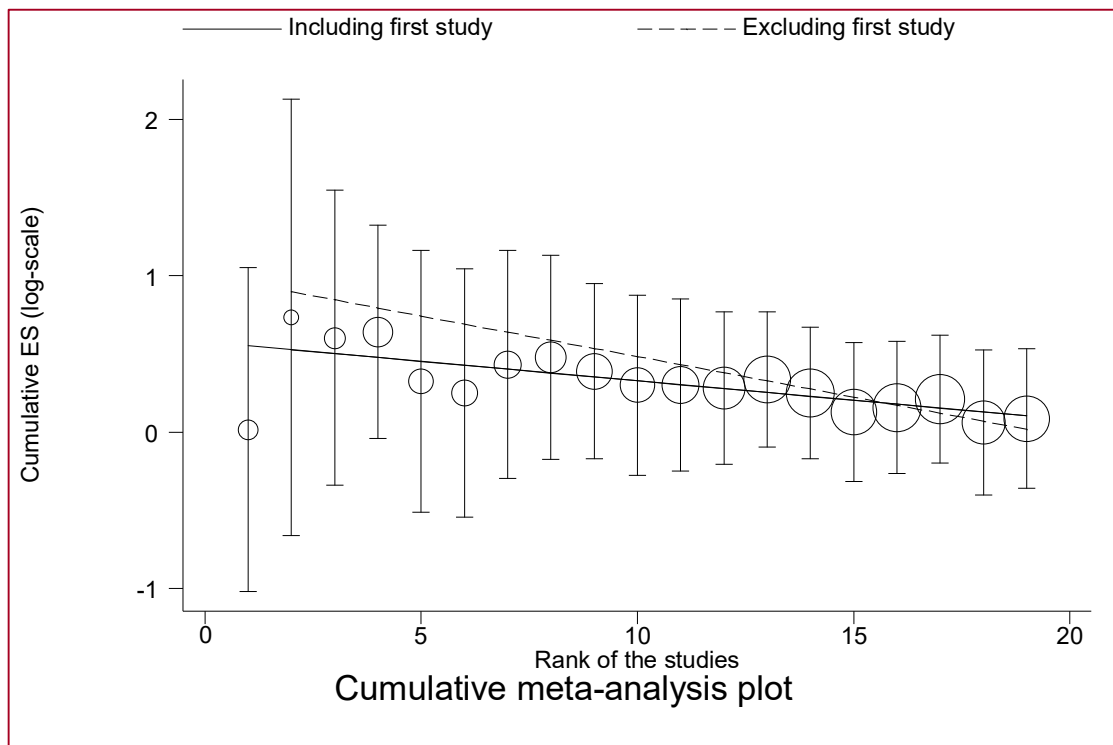
- Εικόνα 15. Το Egger's funnel plot που παράγεται από την εντολή για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες:



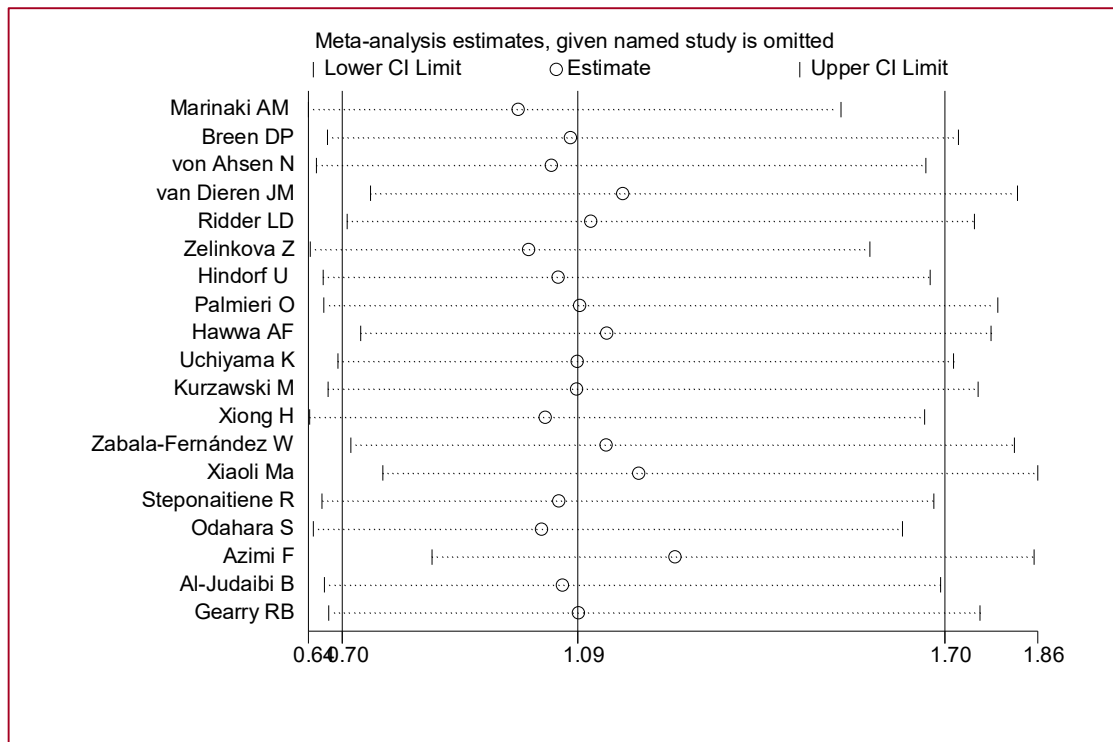
- Εικόνα 16. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metacum για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες:



- Εικόνα 17. Το funnel plot που παράγεται απο την εντολή metatrend για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για όλες τις παρενέργειες:



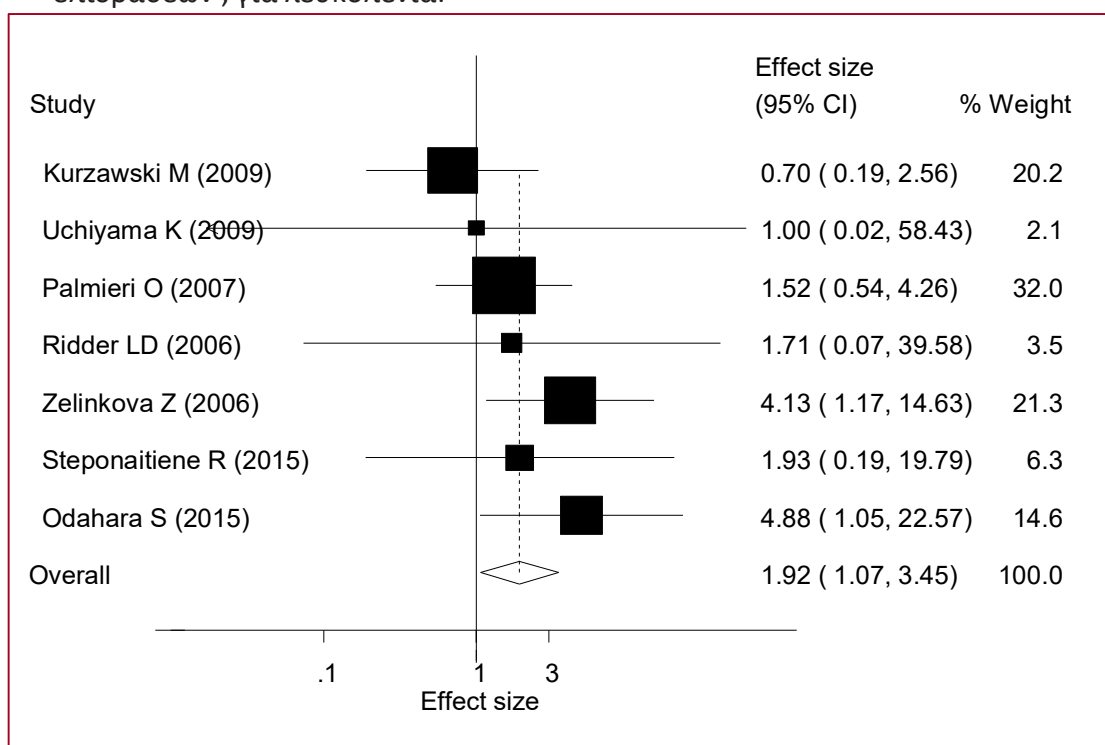
- Εικόνα 18. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metainf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για όλες τις παρενέργειες:



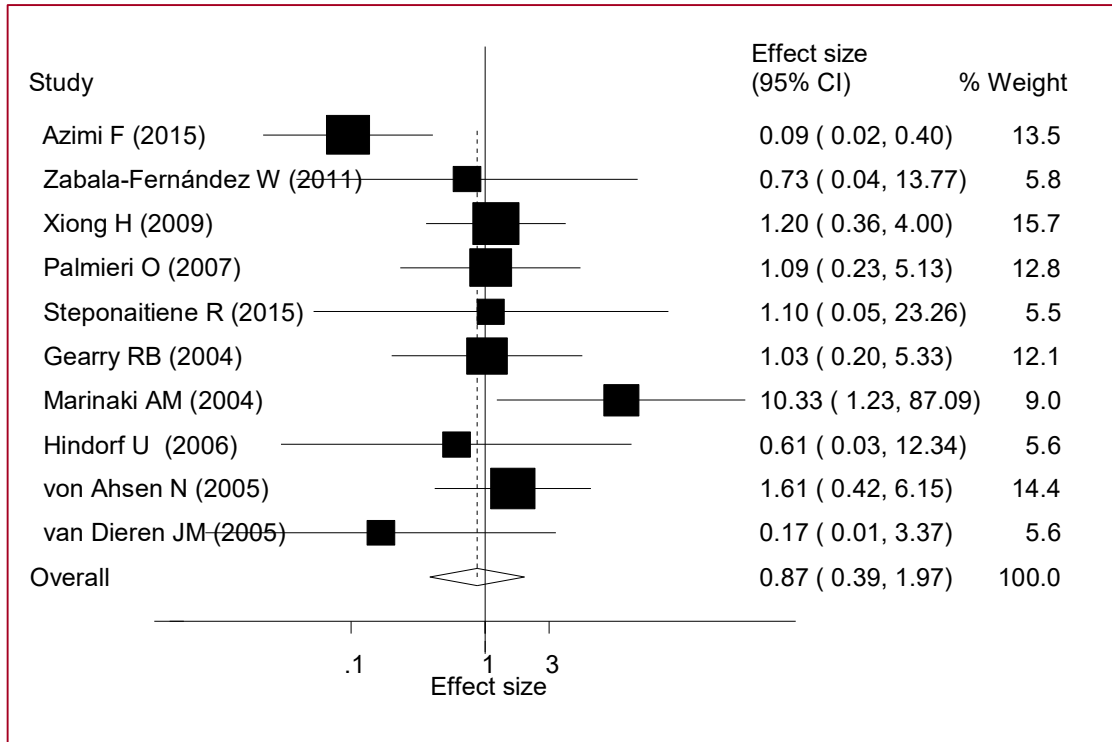
Κατόπιν, δημιουργήσαμε ομάδες με τους ασθενείς σύμφωνα με την παρενέργεια που παρουσίαζαν. Οι συχνότητες γονότυπων και αλληλόμορφων κάθε μελέτης, που συμπεριλήφθηκε στη μετα-ανάλυση, για κάθε ξεχωριστή παρενέργεια φαίνονται στους **Πίνακες 4-12**.

Αρχικά, διεξήχθη μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό rs1127354, χωριστά για κάθε παρενέργεια. Η πρώτη στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του rs1127354 πολυμορφισμού, του γονιδίου ITPA, και της λευκοπενίας ως ανεπιθύμητο αποτέλεσμα της τοξικότητας AZA / 6-MP, ανεξάρτητα από το υπόβαθρο ασθενειών (OR: 1.924, 95% CI: 1.072 3.452), είτε με μοντέλο τυχαίων είτε σταθερών επιδράσεων (**Εικόνα 19, Πίνακας 4**). Δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια ($I^2 = 0.00\%$), ούτε μεροληψία δημοσίευσης ($p\text{-value} = 0.995$) (Πίνακας 2). Επιπλέον, συσχέτιση εντοπίστηκε μεταξύ του rs1127354 πολυμορφισμού και του εξανθήματος, ως παρενέργεια, με το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων (OR: 1.924, 95% CI: 1.072 3.452) (Εικόνα 26, Πίνακας 11). Δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ άλλων ξεχωριστών παρενεργειών (ηπατοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα, δερματική αντίδραση, αλωπεκία, μυελοκαταστολή, γρίπη, και άλλα) (**Εικόνες 10-25,27, Πίνακες 5-10,12**) και του rs1127354 πολυμορφισμού του γονιδίου ITPA. Η ετερογένεια παρατηρήθηκε σε μερικές από αυτές τις αναλύσεις φαίνεται στον **Πίνακα 2**, ενώ δεν υπήρξε ένδειξη για μεροληψία δημοσίευσης (publication bias). Δεν παρατηρήθηκε διαχρονική τάση (time trend) σε καμία από τις περιπτώσεις (**Πίνακας 2**). Τα διαγράμματα τα οποία προέκυψαν για τις αναλύσεις όλων των παρενεργειών, ξεχωριστά, βρίσκονται στο Παράρτημα (**Εικόνες 43-86**).

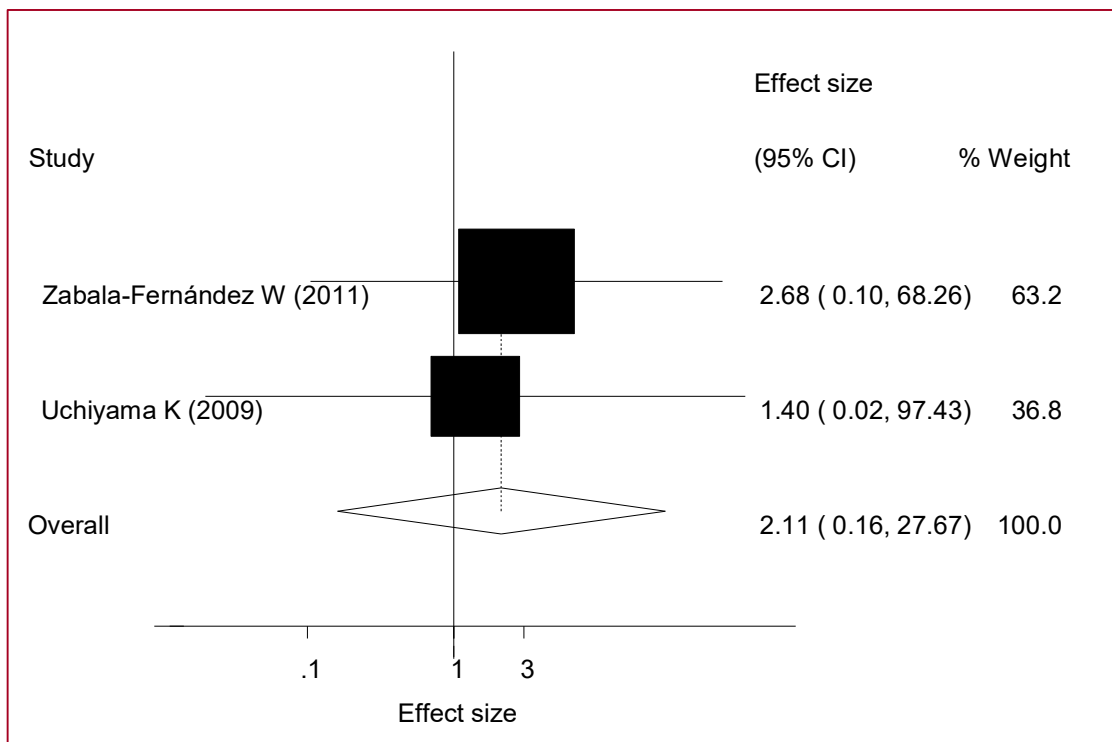
- Εικόνα 19. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία:



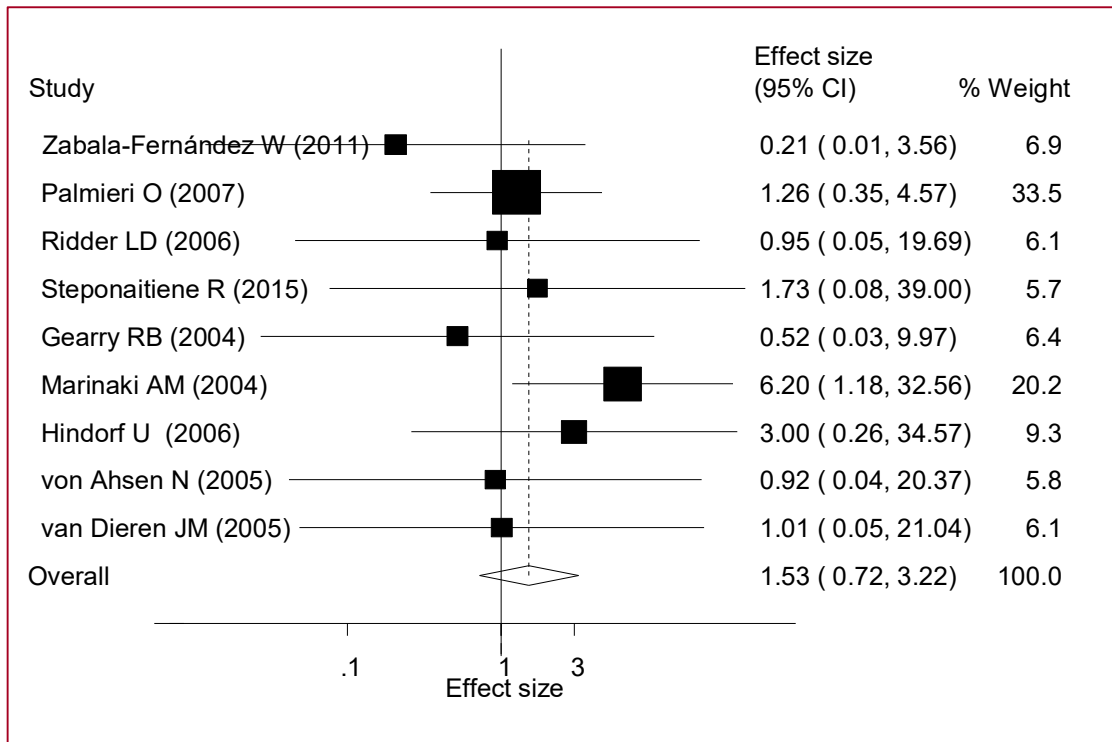
- Εικόνα 20. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για ηπατοτοξικότητα:



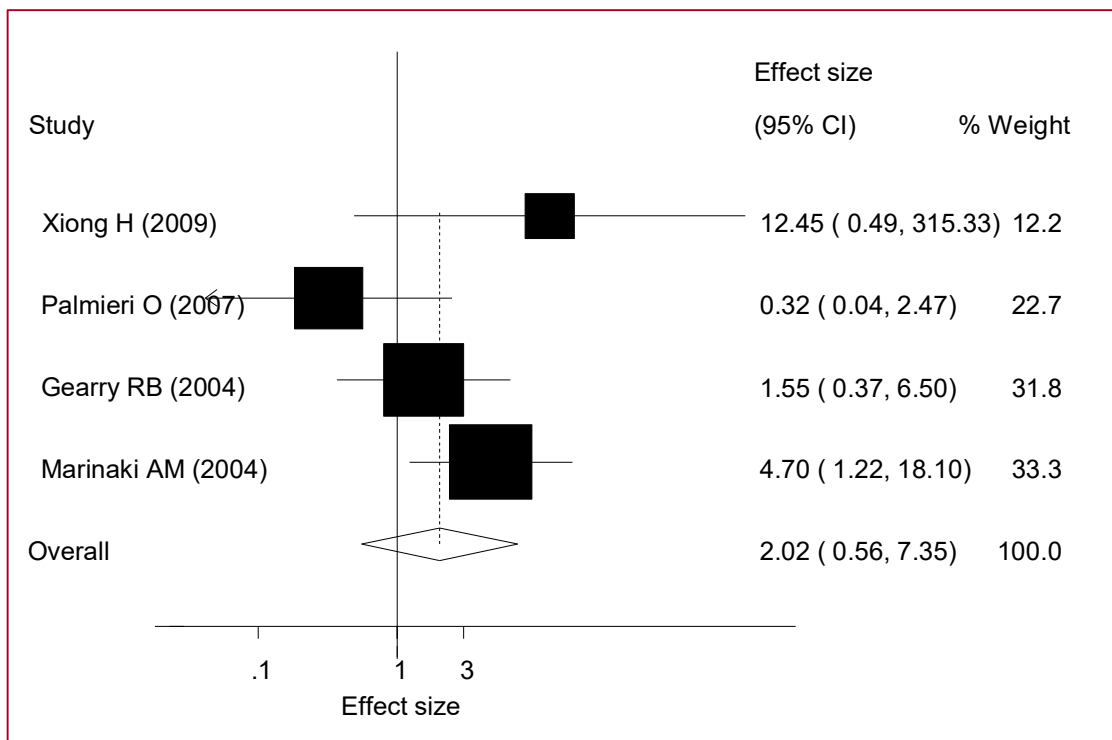
- Εικόνα 21. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για αλωπεκία:



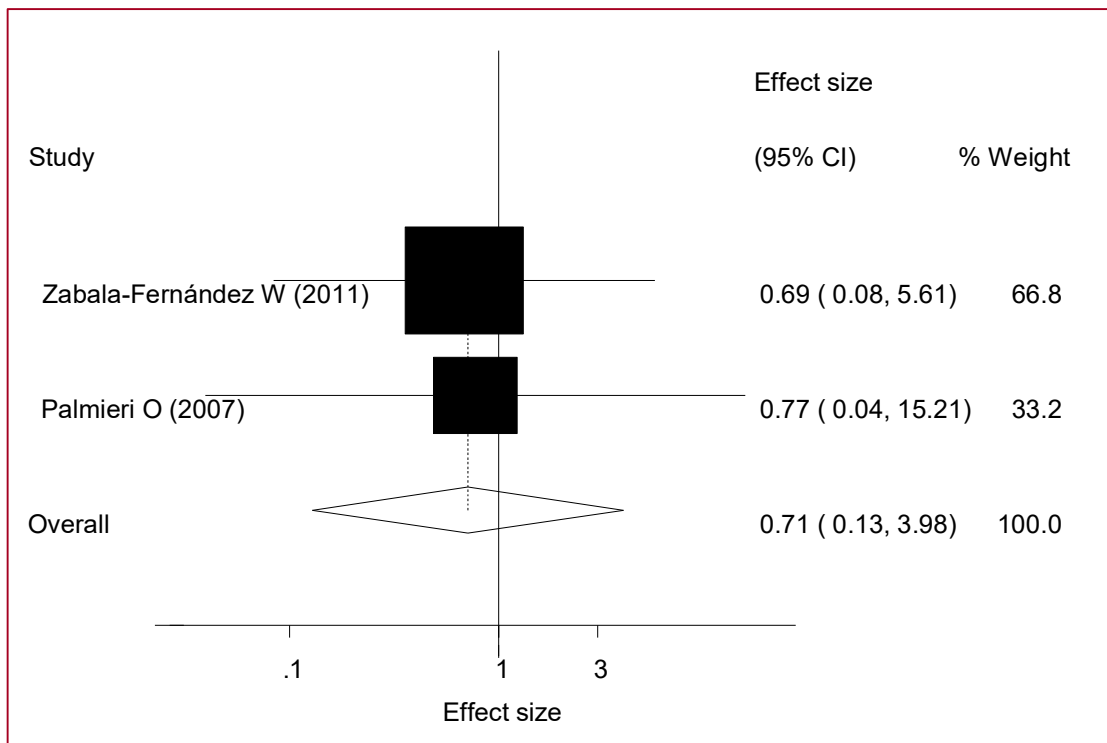
- Εικόνα 22. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για παγκρεατίτιδα:



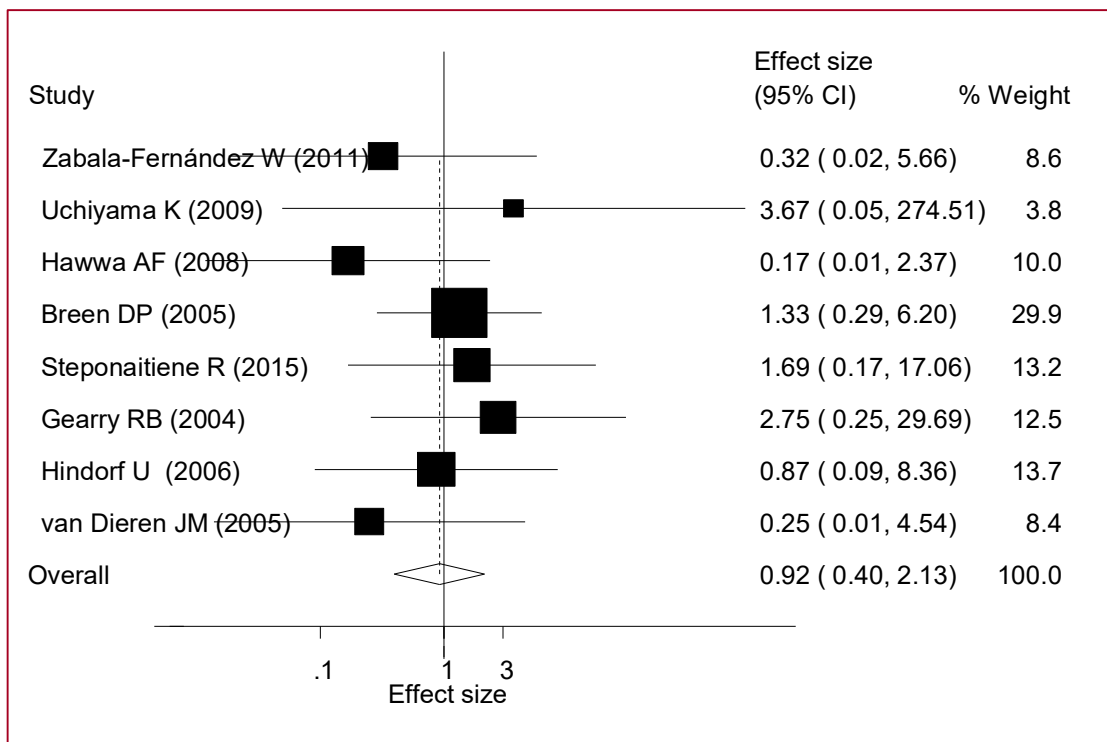
- Εικόνα 23. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για γρίπη:



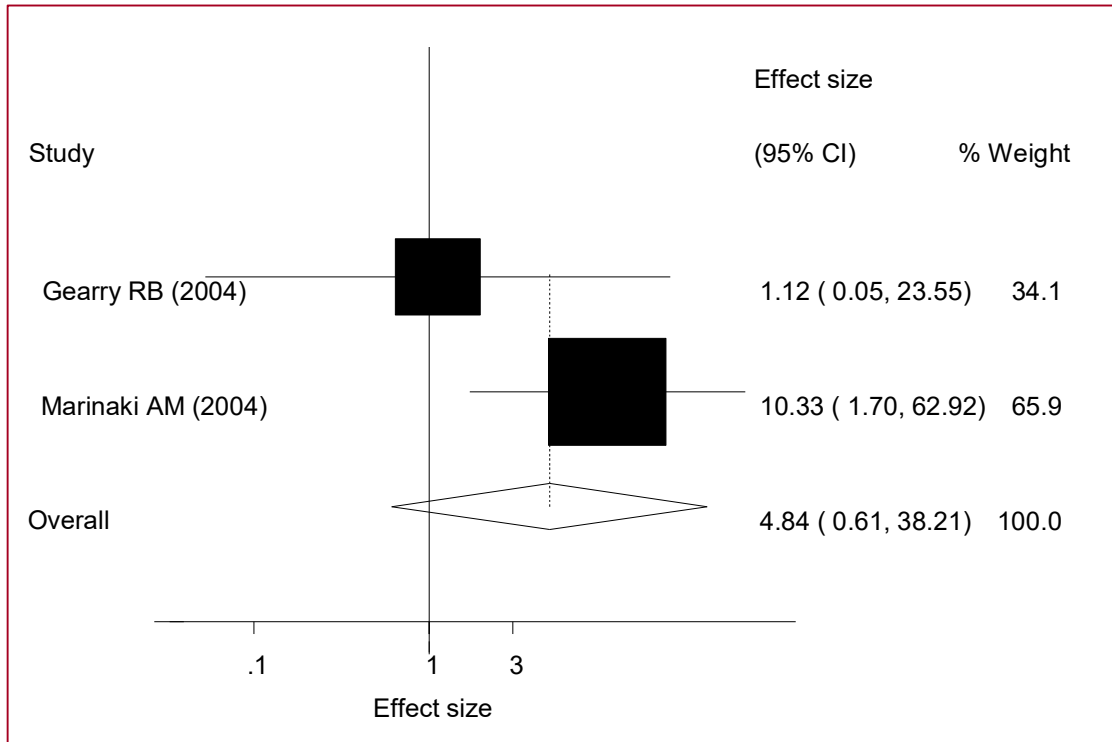
- Εικόνα 24. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για δερματολογική αντίδραση:



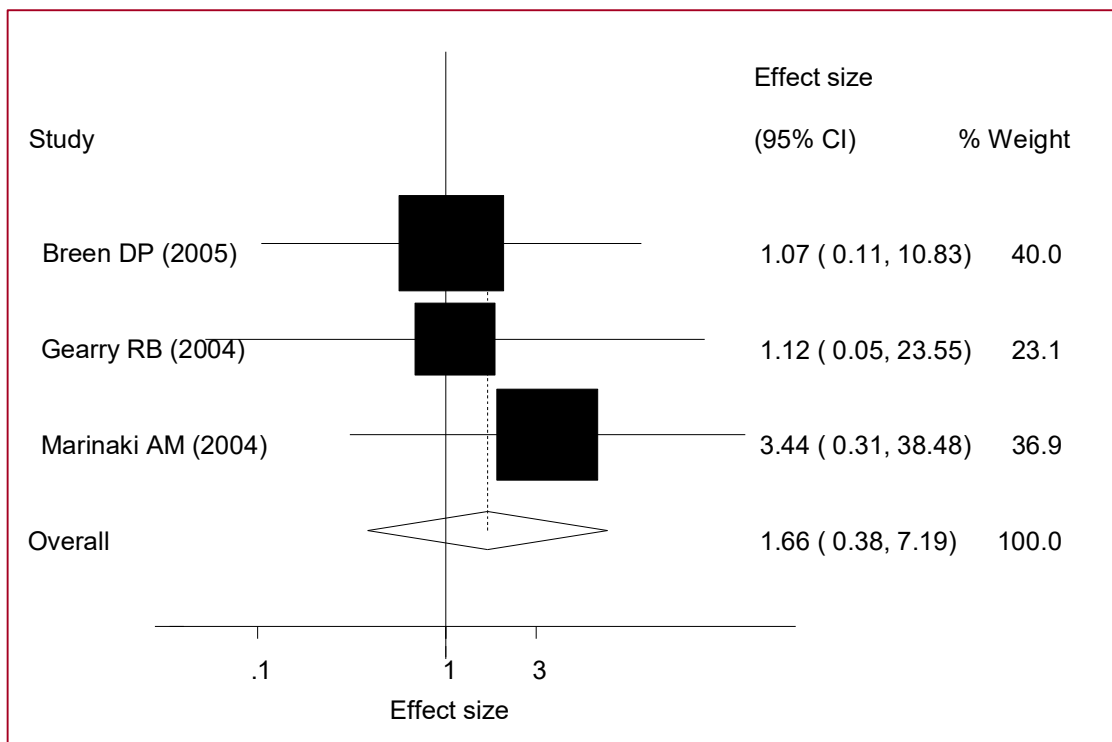
- Εικόνα 25. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για μυελοτοξικότητα:



- Εικόνα 26. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για εξάνθημα:



- Εικόνα 27. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για παρενέργεια η οποία δε διευκρινίζεται (other):



Πίνακας 2. Μετα-ανάλυση για τη συσχέτιση μεταξύ του rs1127354 πολυμορφισμού του γονιδίου ITPA και των παρενεργειών κατά τη χορήγηση AZA/6-MP.

				RANDOM				FIXED	
Adverse effect	Number of studies	#Patients with adverse effect	#Patients without adverse effect	Odds ratio[95% Conf. Interval]	I ²	Publication bias	Time trend	Odds ratio[95% Conf. Interval]	I ²
All adverse effects	19	699	1531	1.090 (0.699 1.701)	54,60%	No	No	1.143 (0.864 1.513)	54,60%
Leucopenia	7	99	876	1.924 (1.072 3.452)	0,00%	No	No	1.924 (1.072 3.452)	0,00%
Hepatotoxicity	10	148	1022	0.873 (0.387 1.969)	45,70%	No	No	0.872 (0.497 1.528)	45,70%
Pancreatitis	9	66	970	1.528 (0.724 3.222)	0,00%	No	No	1.528 (0.724 3.222)	0,00%
Skin Reaction	2	16	506	0.714 (0.128 3.977)	0,00%	Nd	Nd	0.714 (0.128 3.977)	0,00%
Alopecia	2	6	157	2.108 (0.161 27.66)	0,00%	Nd	Nd	2.108 (0.161 27.668)	0,00%
Myelosuppression	8	81	452	0.921 (0.398 2.132)	0,00%	No	No	0.921 (0.398 2.132)	0,00%
Flu-like	4	54	611	2.022 (0.556 7.353)	49,70%	No	No	2.119 (0.902 4.976)	49,70%
Rash	2	9	142	4.836 (0.612 38.21)	33,90%	No	Nd	5.796 (1.225 27.419)	33,90%
Other (non-mentioned)	3	13	180	1.661 (0.384 7.194)	0,00%	No	Nd	1.661 (0.384 7.194)	0,00%

Πίνακας 3. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα, που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs1127354 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA, των ασθενών που παρουσίασαν οποιαδήποτε από τις παρενέργειες (all adverse effects).

PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES							CONTROLS						
					C	A	C C	C A	A A	CC+C A	CA+ AA	C	A	CC	C A	A A	CC+C A	CA+A A
26242828	2015	Azimi F	Iran	Caucasian			53				5			6				6
25120852	2014	Xiaoli Ma	China	Asian	94	6	44	6	0	50	6	75	15	32	11	2	43	13
21961091	2011	Zabala-Fernández W	Spain	Caucasian	14 5	5	70	5	0	75	5	297	17	140	17	0	157	17
19682085	2009	Xiong H	China	Asian	56	14	24	8	3	32	11	217	23	97	23	0	120	23
19229528	2009	Kurzawski M	Poland	Caucasian	90	6	42	6	0	48	6	203	13	95	13	0	108	13
19214663	2009	Uchiyama K	Japan	Asian	22	10	8	6	2	14	8	0	0	0	0	0	0	0
18662289	2008	Hawwa AF	Belfast, UK	Caucasian	25	1	12	1	0	13	1	10	2	4	2	0	6	2
17697207	2007	Palmieri O	Italy	Caucasian	13 5	11	62	11	0	73	11	643	55	295	53	1	348	54

16611274	2006	Ridder LD	The Netherlands	Caucasian	22	0	11	0	0	11	0	114	8	55	4	2	59	6
16431304	2006	Zelinkova Z	The Netherlands	Caucasian	20	4	8	4	0	12	4	472	28	223	26	1	249	27
15973722	2005	Breen DP	Scotland, UK	Caucasian	38	4	17	4	0	21	4	70	6	32	6	0	38	6
26674571	2015	Steponaitiene R	Lithuania	Caucasian	45	3	21	3	0	24	3	112	4	54	4	0	58	4
26950049	2016	Al-Judaibi B	London, Ontario	Caucasian	31	3	14	3	0	17	3	68	4	32	4	0	36	4
26360046	2015	Odahara S	Chiba, Japan// Niigata, Japan// UNITED STATES	Asian	20	8	6	8	0	14	8	57	11	23	11	0	34	11
15564886	2004	Gearry RB	New Zealand	Caucasian	138	8	65	8	0	73	8	140	8	66	8	0	74	8
15167706	2004	Marinaki AM	London, UK	Caucasian	103	21	44	15	3	59	18	130	6	62	6	0	68	6
16543290	2006	Hindorf U	Sweden	Caucasian	50	4	23	4	0	27	4	51	3	25	1	1	26	2

16214825	2005	von Ahsen N	Germany	Caucasian	54	8	24	6	1	30	7	75	5	35	5	0	40	5
16227370	2005	van Dieren JM	The Netherla nds	Caucasian	76	2	37	2	0	39	2	88	8	40	8	0	48	8

Πίνακας 4. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα, που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs1127354 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA, των ασθενών που παρουσίασαν λευκοπενία , ως παρενέργεια.

PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES							CONTROLS						
					C	A	C C	C A	A A	CC+C A	CA+ AA	C	A	CC	CA	AA	CC+C A	CA+AA
19229528	2009	Kurzawski M	Poland	Caucasia n	61	3	29	3	0	32	3	232	16	108	16	0	124	16
19214663	2009	Uchiyama K	Japan	Asian	16	8	6	4	2	10	6	0	0	0	0	0	0	0
17697207	2007	Palmieri O	Italy	Caucasia n	41	5	18	5	0	23	5	643	55	295	53	1	348	54
16611274	2006	Ridder LD	Amsterda m, The Netherlan ds.	Caucasia n	4	0	2	0	0	2	0	114	8	55	4	2	59	6
16431304	2006	Zelinkova Z	The Netherlan ds	Caucasia n	20	4	8	4	0	12	4	472	28	223	26	1	249	27
26674571	2015	Steponaiti ene R	Lithuanian	Caucasia n	15	1	7	1	0	8	1	112	4	54	4	0	58	4
26360046	2015	Odahara S	Chiba, Japan//Nii gata, Japan//UN ITED STATES	Asian	13	7	3	7	0	10	7	57	11	23	11	0	34	11

Πίνακας 5. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα, που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs1127354 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA, των ασθενών που παρουσίασαν ηπατοτοξικότητα , ως παρενέργεια.

PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES						CONTROLS							
					C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA	C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA
26242828	2015	Azimi F	Iran	Caucasian			53				5			6				6
21961091	2011	Zabala-Fernández W	Spain	Caucasian	10	0	5	0	0	5	0	297	17	140	17	0	157	17
19682085	2009	Xiong H	China	Asian	32	4	14	4	0	18	4	217	23	97	23	0	120	23
17697207	2007	Palmieri O	Italy	Caucasian	22	2	10	2	0	12	2	643	55	295	53	1	348	54
26674571	2015	Steponaitiene R	Lithuanian	Caucasian	10	0	5	0	0	5	0	112	4	54	4	0	58	4
15564886	2004	Gearry RB	New Zealand	Caucasian	34	2	16	2	0	18	2	140	8	66	8	0	74	8
15167706	2004	Marinaki AM	London, UK	Caucasian	6	2	2	2	0	4	2	130	6	62	6	0	68	6
16543290	2006	Hindorf U	Sweden	Caucasian	10	0	5	0	0	5	0	91	7	43	5	1	48	6

16214825	2005	von Ahsen N	Germany	Caucasian	31	5	14	3	1	17	4	98	8	45	8	0	53	8
16227370	2005	van Dieren JM	Netherlan ds	Caucasian	10	0	5	0	0	5	0	38	8	15	8	0	23	8

Πίνακας 6. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα, που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs1127354 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA, των ασθενών που παρουσίασαν αλωπεκία , ως παρενέργεια.

PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES						CONTROLS							
					C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA	C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA
21961091	2011	Zabala-Fernández W	Spain	Caucasian	2	0	1	0	0	1	0	297	17	140	17	0	157	17
17697207	2007	Uchiyama K	Japan	Asian	6	4	2	2	1	4	3	0	0	0	0	0	0	0

Πίνακας 7. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs1127354 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA των ασθενών που παρουσίασαν παγκρεατίτιδα , ως παρενέργεια.

PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES							CONTROLS						
					C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA	C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA
21961091	2011	Zabala-Fernández W	Spain	Caucasian	38	0	19	0	0	19	0	297	17	140	17	0	157	17
17697207	2007	Palmieri O	Italy	Caucasian	29	3	13	3	0	16	3	643	55	295	53	1	348	54
16611274	2006	Ridder LD	Amsterdam, The Netherlands.	Caucasian	8	0	4	0	0	4	0	114	8	55	4	2	59	6
26674571	2015	Steponaitiene R	Lithuania	Caucasian	6	0	3	0	0	3	0	112	4	54	4	0	58	4
15564886	2004	Gearry RB	New Zealand	Caucasian	14	0	7	0	0	7	0	140	8	66	8	0	74	8
15167706	2004	Marinaki AM	London, UK	Caucasian	13	3	5	3	0	8	3	130	6	62	6	0	68	6
16543290	2006	Hindorf U	Sweden	Caucasian	7	1	3	1	0	4	1	94	6	45	4	1	49	5
16214825	2005	von Ahsen N	Germany	Caucasian	4	0	2	0	0	2	0	126	12	57	12	0	69	12

16227370	2005	van Dieren JM	Netherlan ds	Caucasi an	6	0	3	0	0	3	0	158	10	74	10	0	84	10
----------	------	---------------------	-----------------	---------------	---	---	---	---	---	---	---	-----	----	----	----	---	----	----

Πίνακας 8. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα, που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs1127354 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA, των ασθενών που παρουσίασαν γρίπη, ως παρενέργεια.

PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES							CONTROLS						
					C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA	C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA
19682085	2009	Xiong H	China	Asian	0	2	0	0	1	0	1	217	23	97	23	0	120	23
17697207	2007	Palmieri O	Italy	Caucasian	35	1	17	1	0	18	1	643	55	295	53	1	348	54
15564886	2004	Gearry RB	New Zealand	Caucasian	35	3	16	3	0	19	3	140	8	66	8	0	74	8
15167706	2004	Marinaki AM	London, UK	Caucasian	26	6	11	4	1	15	5	130	6	62	6	0	68	6

Πίνακας 9. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα, που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs1127354 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA, των ασθενών που παρουσίασαν δερματολογική αντίδραση , ως παρενέργεια.

PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES						CONTROLS							
					C	A	C C	C A	A A	CC+C A	CA+A A	C	A	CC	C A	AA	CC+C A	CA+A A
21961091	2011	Zabala-Fernández W	Spain	Caucasian	25	1	12	1	0	13	1	297	17	140	17	0	157	17
17697207	2007	Palmieri O	Italy	Caucasian	6	0	3	0	0	3	0	643	55	295	53	1	348	54

Πίνακας 10. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα, που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs1127354 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA, των ασθενών που παρουσίασαν μυελοτοξικότητα, ως παρενέργεια.

PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES						CONTROLS							
					C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA	C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA
21961091	2011	Zabala-Fernández W	Spain	Caucasian	24	0	12	0	0	12	0	297	17	140	17	0	157	17
19214663	2009	Uchiyama K	Japan	Asian	5	7	1	3	2	4	5	0	0	0	0	0	0	0
18662289	2008	Hawwa AF	Belfast, UK	Caucasian	25	1	12	1	0	13	1	10	2	4	2	0	6	2
15973722	2005	Breen DP	Scotland, UK	Caucasian	27	3	12	3	0	15	3	70	6	32	6	0	38	6
26674571	2015	Steponaitiene R	Lithuania	Caucasian	17	1	8	1	0	9	1	112	4	54	4	0	58	4
15564886	2004	Gearry RB	New Zealand	Caucasian	7	1	3	1	0	4	1	140	8	66	8	0	74	8
16543290	2006	Hindorf U	Sweden	Caucasian	19	1	9	1	0	10	1	82	6	39	4	1	43	5
16227370	2005	van Dieren JM	Netherlands	Caucasian	24	0	12	0	0	12	0	140	10	65	10	0	75	10

Πίνακας 11. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα, που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs1127354 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA, των ασθενών που παρουσίασαν εξάνθημα , ως παρενέργεια.

PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES						CONTROLS							
					C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA	C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA
15564886	2004	Geary RB	New Zealand	Caucasian	6	0	3	0	0	3	0	140	8	66	8	0	74	8
15167706	2004	Marinaki AM	London, UK	Caucasian	9	3	3	3	0	6	3	130	6	62	6	0	68	6

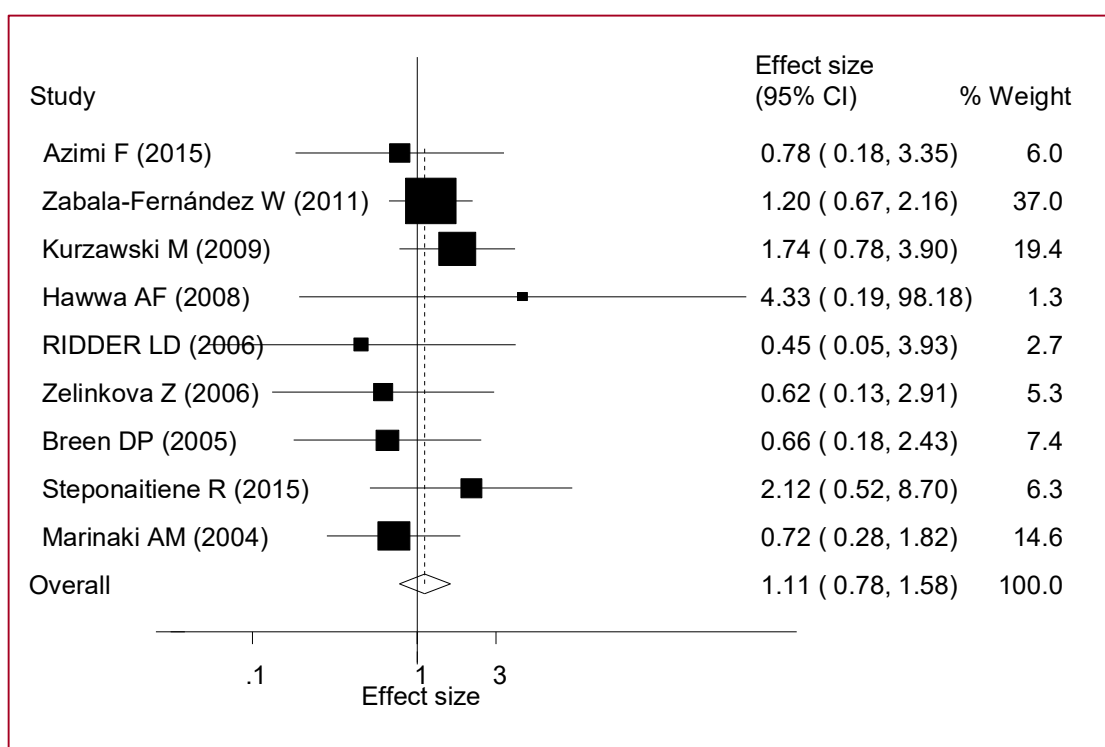
Πίνακας 12. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα, που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs1127354 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA, των ασθενών που παρουσίασαν παρενέργεια, η οποία δε διευκρινίζεται.

PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES							CONTROLS						
					C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA	C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA
15973722	2005	Breen DP	Scotland, UK	Caucasian	11	1	5	1	0	6	1	70	6	32	6	0	38	6
15564886	2004	Geary RB	New Zealand	Caucasian	6	0	3	0	0	3	0	140	8	66	8	0	74	8
15167706	2004	Marinaki AM	London, UK	Caucasian	7	1	3	1	0	4	1	130	6	62	6	0	68	6

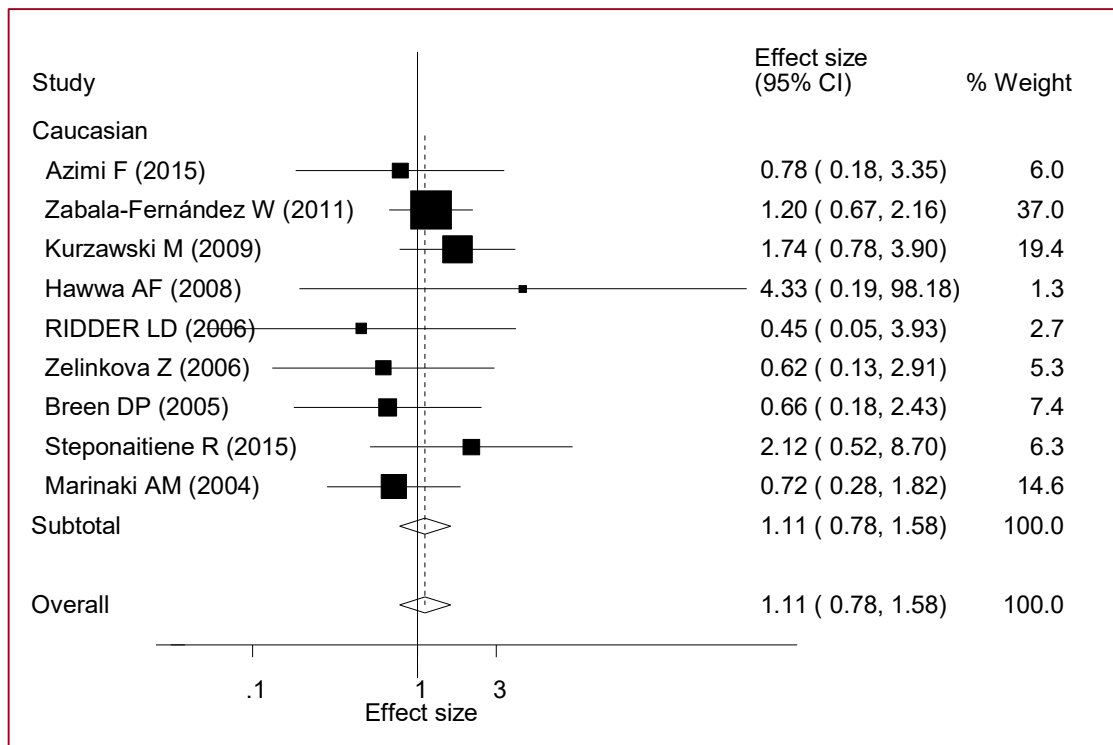
3.1.2 Ο rs7270101 πολυμορφισμός του γονιδίου ITPA

Μία ξεχωριστή μετα-ανάλυση διεξήχθη για τον έλεγχο της συσχέτισης του rs7270101 πολυμορφισμού του γονιδίου *ITPA* με την τοξικότητα κατά τη χορήγηση AZA / 6-MP. Συνολικά, εννέα μελέτες κρίθηκαν επιλέξιμες για την παροχή δεδομένων για 1088 άτομα και όλες αυτές περιελάμβαναν καυκάσιους πληθυσμούς. Αρχικά, διεξήχθη μετα-ανάλυση για να εξεταστεί η συσχέτιση του πολυμορφισμού rs7270101 του *ITPA* με όλες τις παρενέργειες (λευκοπενία, ηπατοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα, μυελοκαταστολή και άλλα) συνολικά. Περιλάμβαναν 324 ασθενείς και 758 υγιείς μάρτυρες. Τελικά, ο rs7270101 πολυμορφισμός της *ITPA* βρέθηκε ότι δεν σχετίζεται σημαντικά με οποιαδήποτε παρενέργεια, εξαιτίας της AZA / 6-MP. Το OR ήταν 1.133 (95% CI: 0.785 1.634) και δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια στην ανάλυση αυτή (**Εικόνα 28, Πίνακας 13**). Τα χαρακτηριστικά για τους γονότυπους και τα αλληλόμορφα τα συναντάμε στον **Πίνακα 14**.

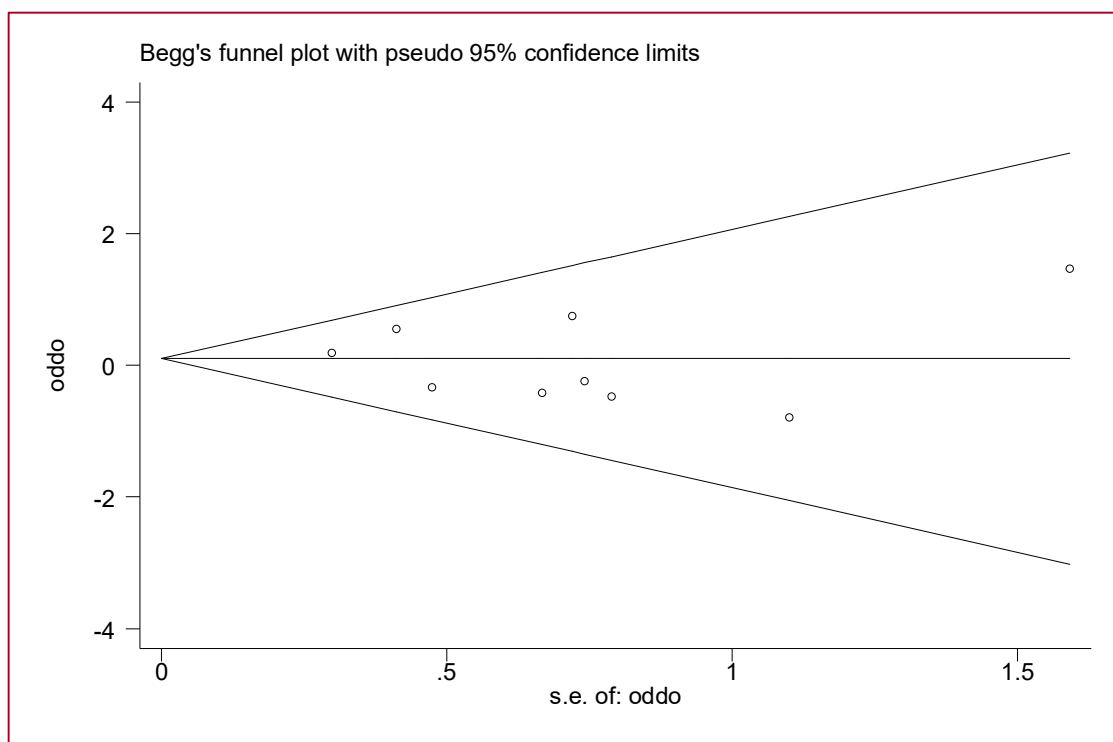
- Εικόνα 28. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες:



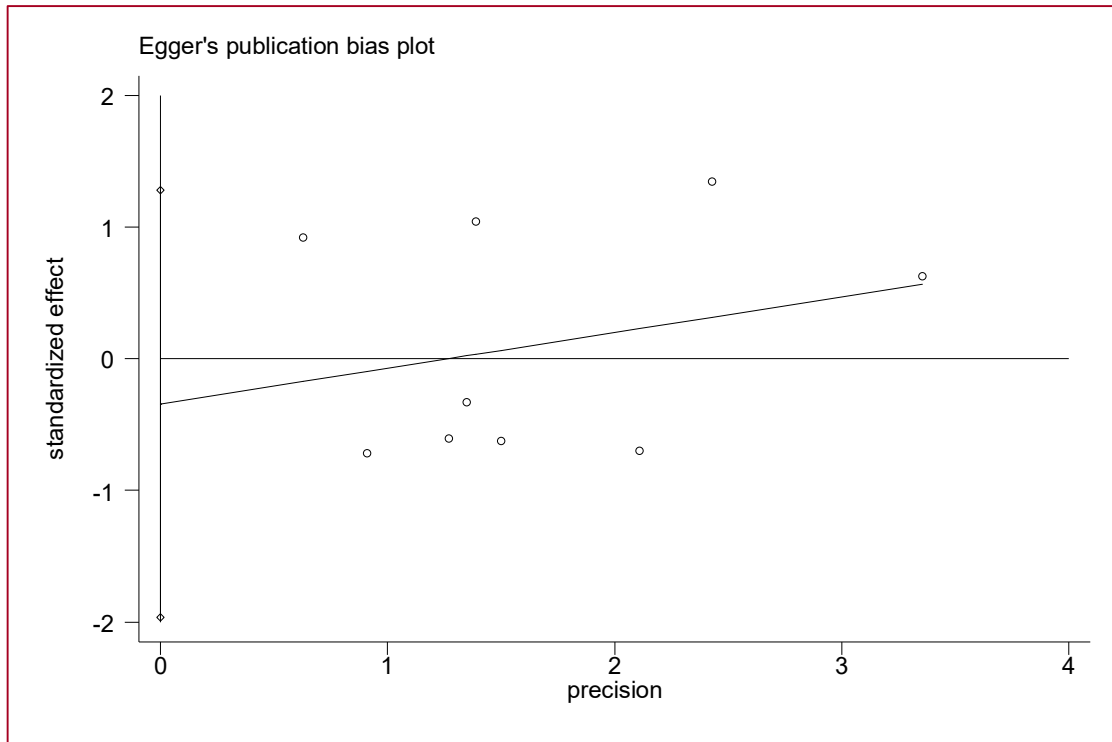
- Εικόνα 29. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες:



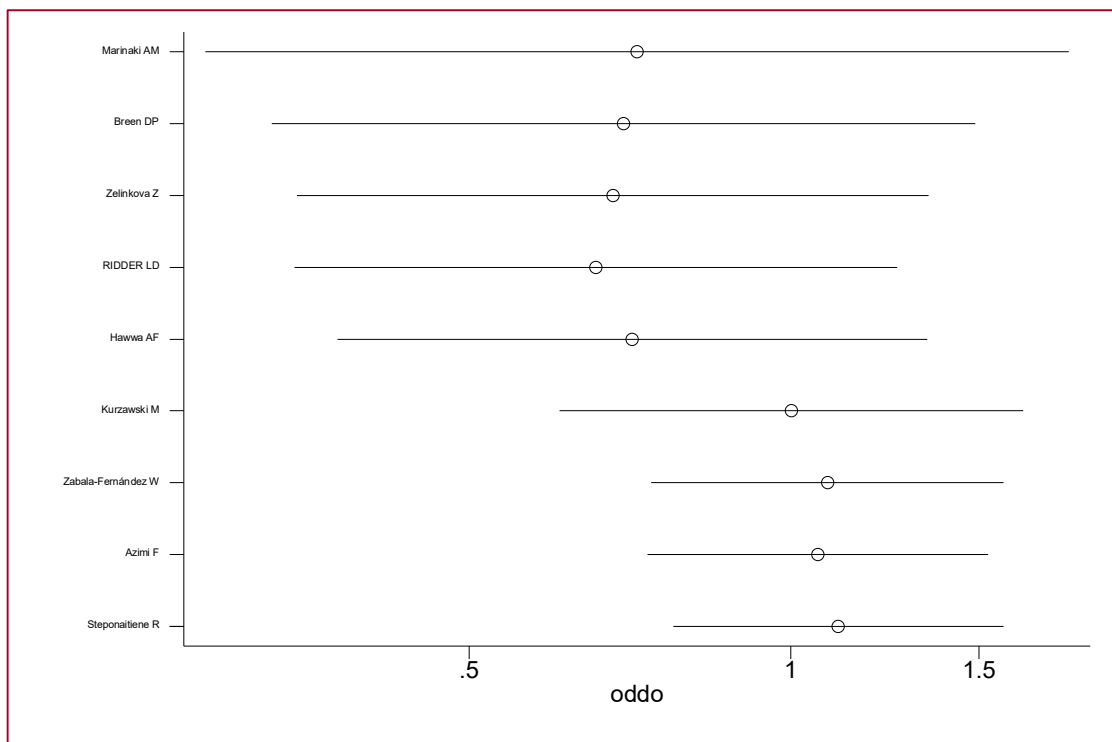
- Εικόνα 30. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες:



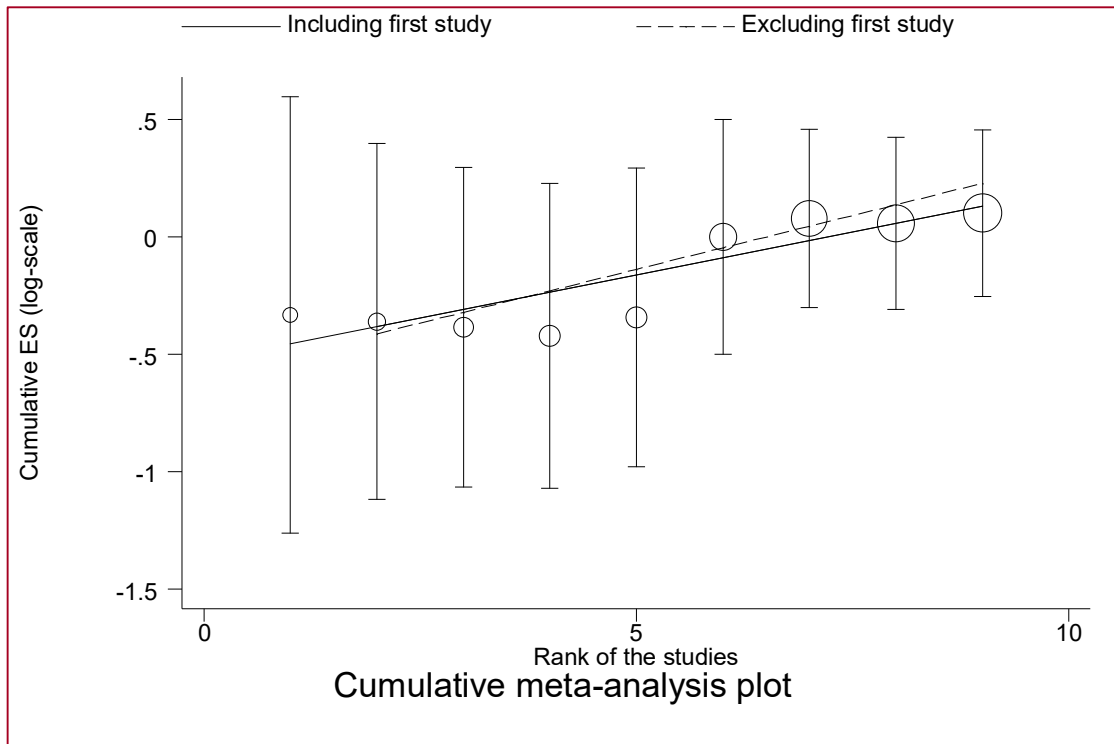
- Εικόνα 31. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για όλες τις παρενέργειες:



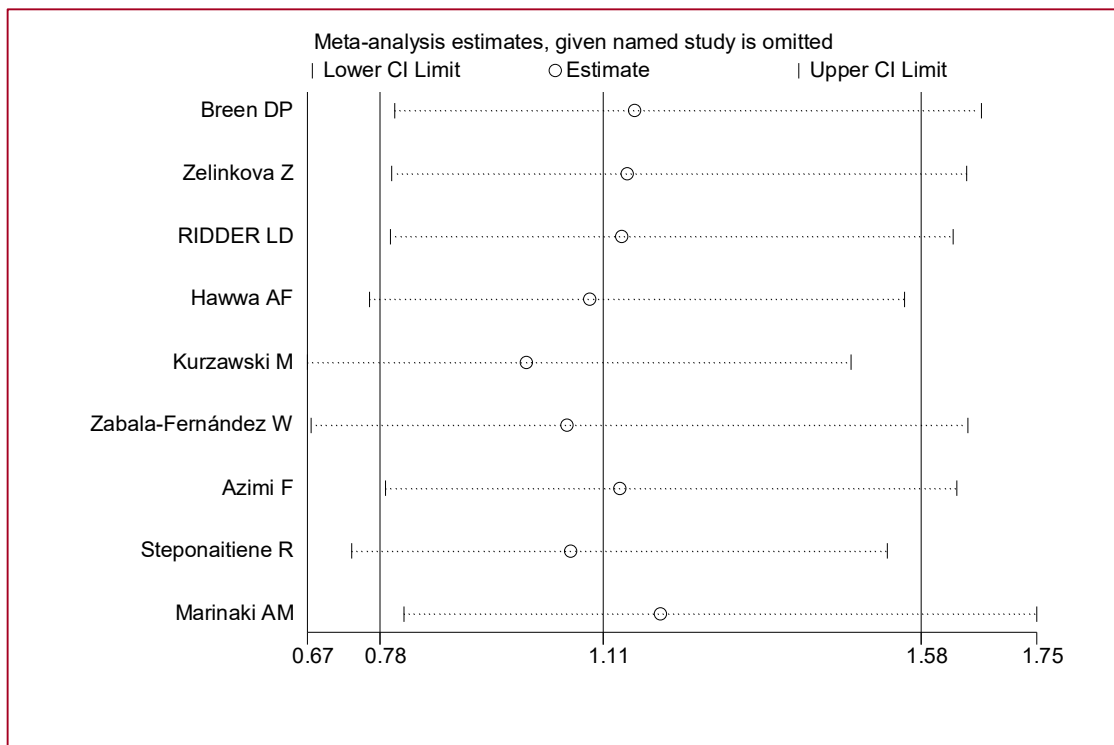
- Εικόνα 32. Το funnel plot που παράγεται απο την εντολή metacum για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για όλες τις παρενέργειες:



- Εικόνα 33. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες:

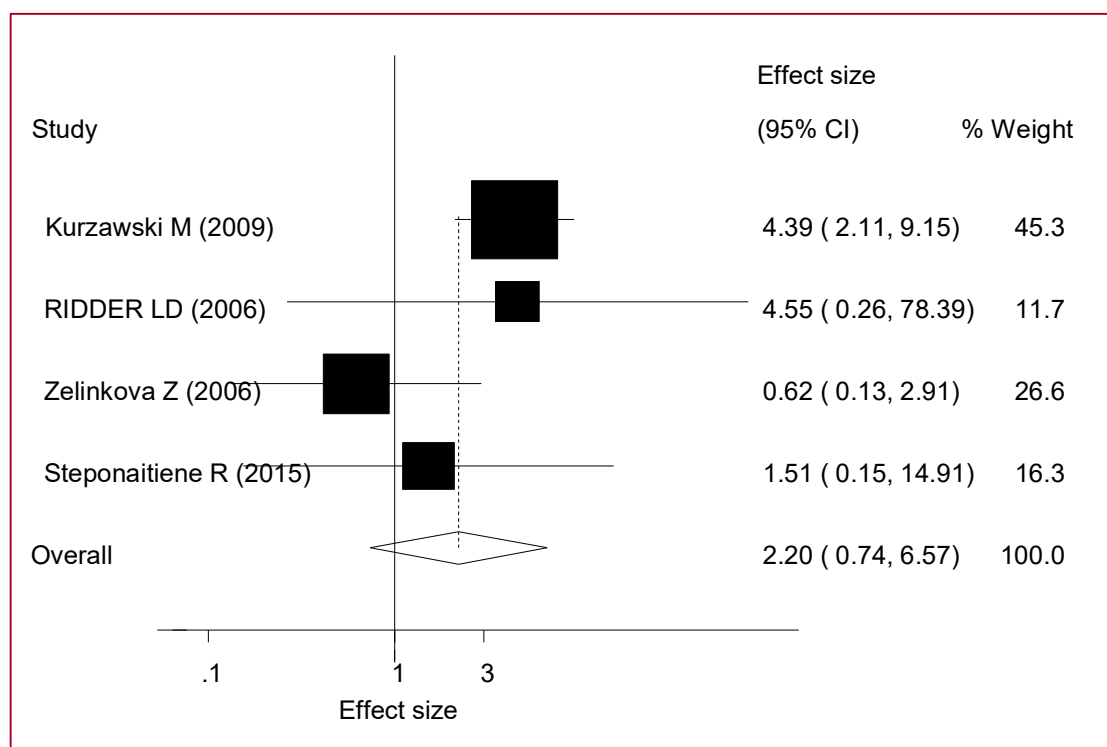


- Εικόνα 34. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metainf για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες:

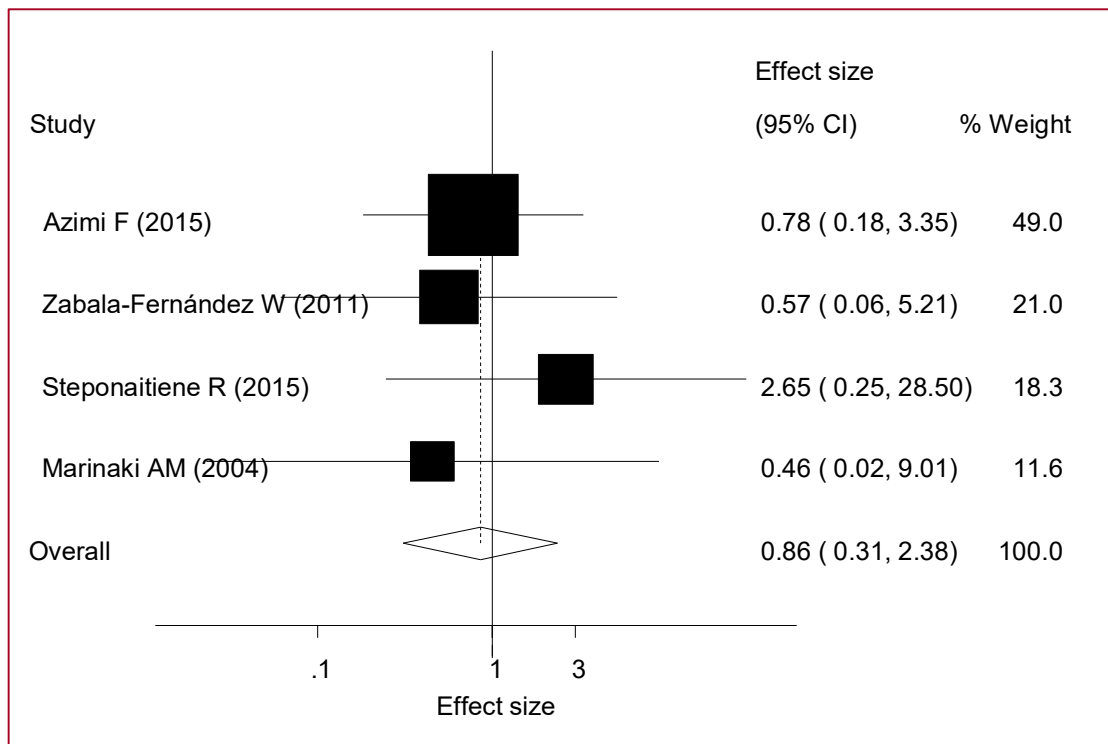


Επιπλέον διεξήχθη μια μετα-ανάλυση για τον πολυμορφισμό rs7270101 και για καθεμία προαναφερθείσα παρενέργεια ξεχωριστά. Οι συχνότητες γονότυπων και τα αλληλόμορφα σε κάθε μελέτη και για κάθε παρενέργεια φαίνονται στους **Πίνακες 14-18**. Η μόνη στατιστικά σημαντική συσχέτιση εντοπίστηκε μεταξύ του rs7270101 πολυμορφισμού και της λευκοπενίας, ως παρενέργεια, χρησιμοποιώντας το σταθερό μοντέλο επιδράσεων (**Εικόνα 35, Πίνακας 15**). Όλα τα υπόλοιπα διαστήματα εμπιστοσύνης περιείχαν τη μονάδα, επομένως καμία από τις άλλες παρενέργειες δεν έδωσε σημαντική σχέση με τον πολυμορφισμό rs7270101 της *ITPA* (**Εικόνες 36-39, Πίνακας 13**). Δεν ανιχνεύθηκε καμία μεροληψία δημοσίευσης (publication bias), αλλά παρατηρήθηκε χαμηλή ετερογένεια μεταξύ των μελετών σε ορισμένες περιπτώσεις. Επιπλέον, δεν εντοπίστηκε διαχρονική τάση (time trend) σε καμία από τις περιπτώσεις (**Πίνακας 13**). (**Παράρτημα, Εικόνες 87-110**)

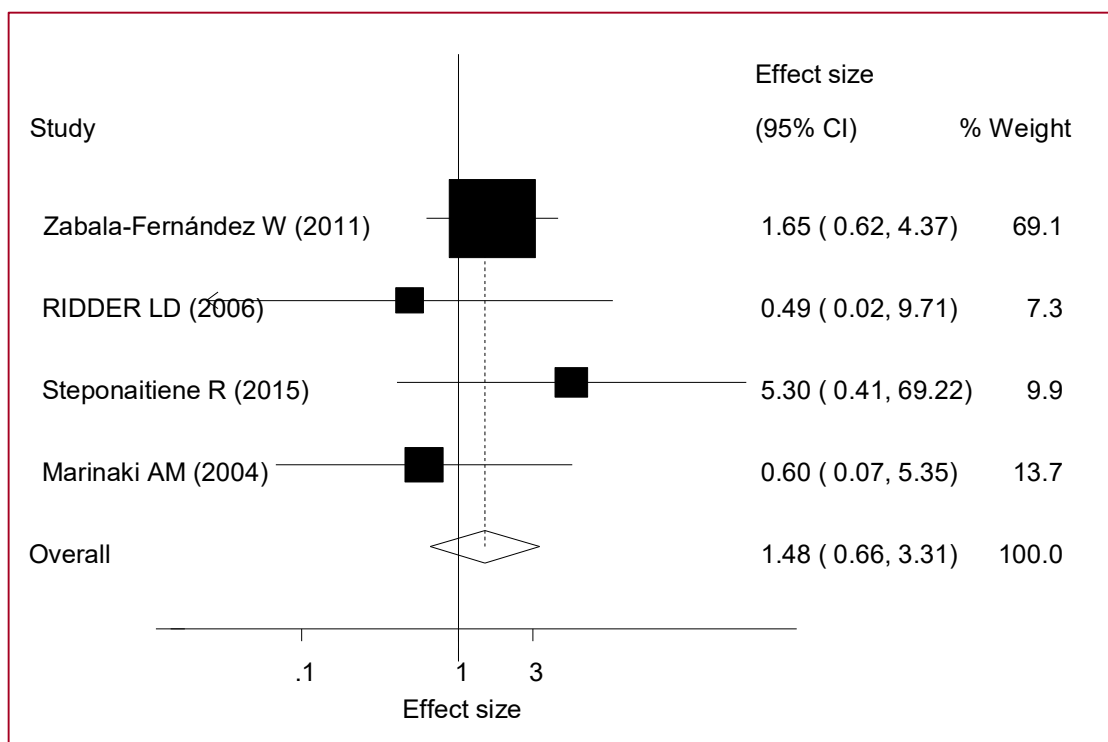
- Εικόνα 35. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία:



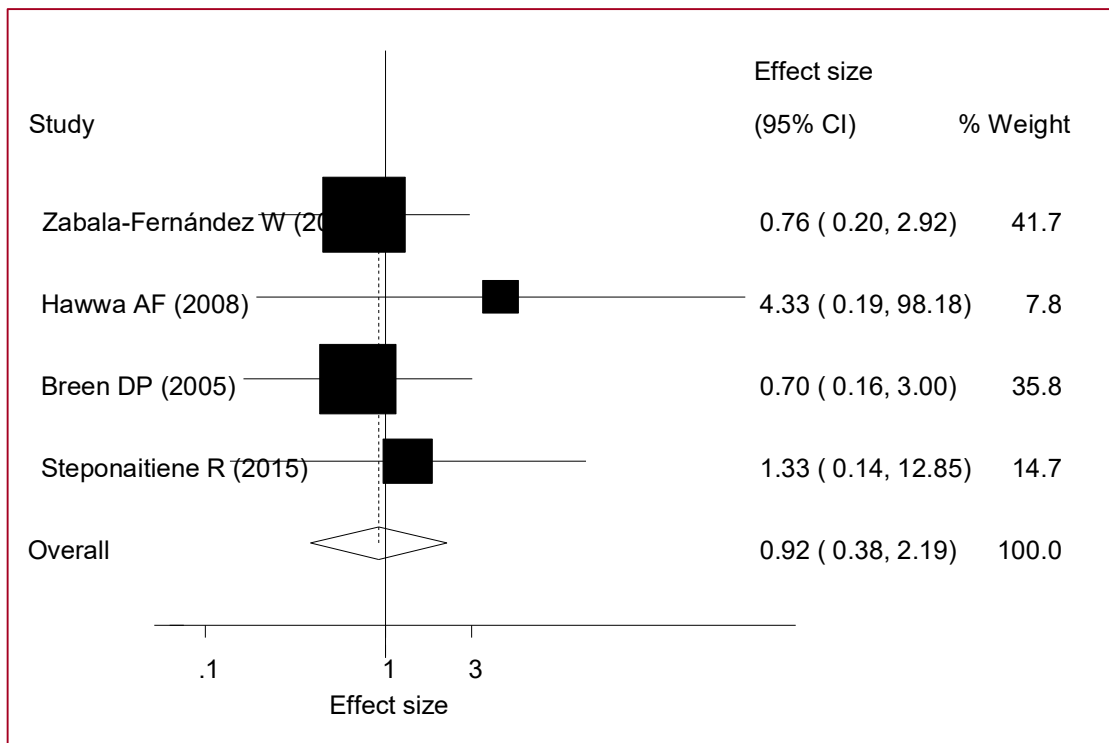
- Εικόνα 36. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για ηπατοτοξικότητα:



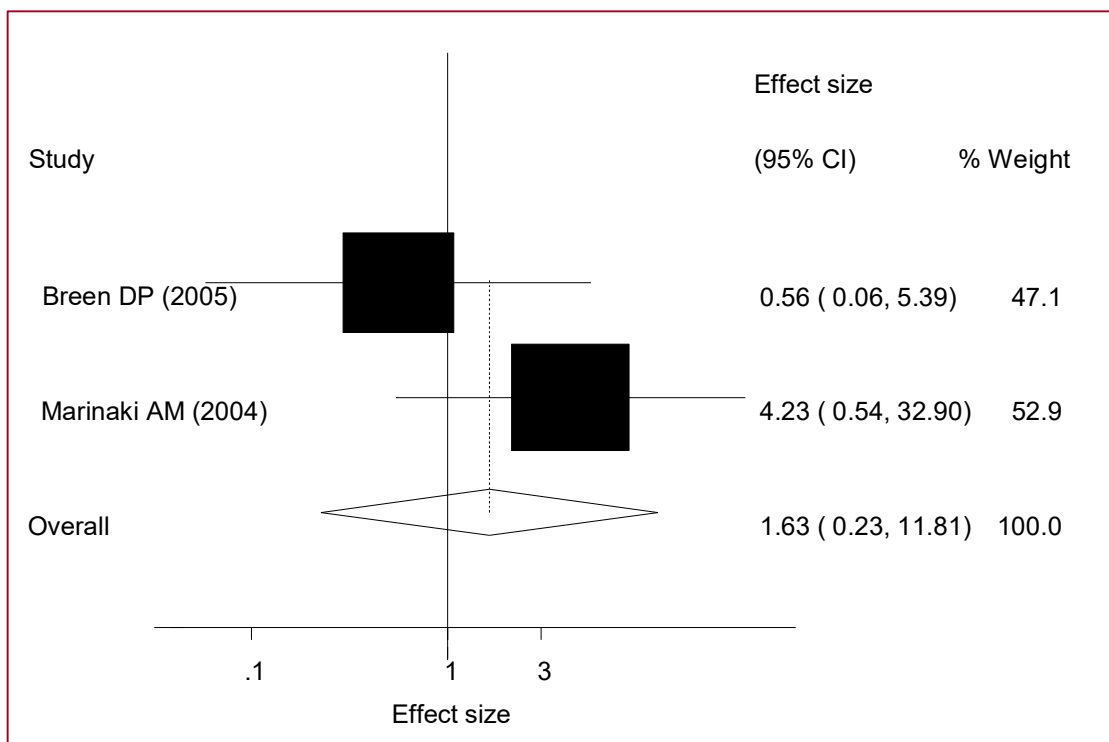
- Εικόνα 37. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για παγκρεατίτιδα:



- Εικόνα 38. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για μυελοτοξικότητα:



- Εικόνα 39. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για παρενέργεια η οποία δε διευκρινίζεται (other):



Πίνακας 13. Μετα-ανάλυση για τη συσχέτιση μεταξύ του rs7270101 πολυμορφισμού του γονιδίου ITPA και των παρενεργειών κατά τη χορήγηση AZA/6-MP.

Adverse effect	Number of studies	#Patients with adverse effect	#Patients without adverse effect	RANDOM				FIXED	
				Odds ratio[95% Conf. Interval]	I ²	Publication bias	Time trend	Odds ratio[95% Conf. Interval]	I ²
All adverse effects	9	324	758	1.108 (0.777-1.581)	0,00%	No	No	1.108 (0.777-1.581)	0,00%
Leucopenia	6	54	473	2.199 (0.737-6.565)	45,00%	No	No	2.962 (1.591-5.515)	45,00%
Hepatotoxicity	6	72	275	0.859 (0.311-2.376)	0,00%	No	No	0.859 (0.311-2.376)	0,00%
Pancreatitis	4	34	324	1.477 (0.658-3.313)	0,00%	No	No	1.477 (0.658-3.313)	0,00%
Myelosuppression	4	49	239	0.916 (0.383-2.189)	0,00%	Yes	No	0.916 (0.383-2.189)	0,00%
Other	2	4	68	1.634 (0.226-11.811)	40,60%	Nd	Nd	1.701 (0.372-7.782)	40,60%

Πίνακας 14. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα, που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs7270101 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA, των ασθενών που παρουσίασαν οποιαδήποτε από τις παρενέργειες (all adverse effects).

PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES							CONTROLS						
					C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA	C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA
26242828	2015	Azimi F	Iran	Caucasian					46	12						9	3	
21961091	2011	Zabala-Fernández W	Spain	Caucasian	28	122	2	24	49	26	73	50	264	2	46	109	48	155
19229528	2009	Kurzawski M	Poland	Caucasian					35	13						89	19	
18662289	2008	Hawwa AF	Belfast, UK	Caucasian	4	22	1	2	10	3	12	0	12	0	0	6	0	6
16611274	2006	RIDDER LD	Amsterdam, The Netherlands.	Caucasian	1	21	0	1	10	1	11	12	110	1	10	50	11	60
16431304	2006	Zelinkova Z	The Netherlands	Caucasian	3	21	1	1	10	2	11	64	436	3	58	189	61	247
15973722	2005	Breen DP	Scotland, UK	Caucasian	6	36	2	2	17	4	19	10	66	0	10	28	10	38

26674571	2015	Steponaitiene R	Lithuania	Caucasia	4	44	0	4	20	4	24	5	111	0	5	53	5	58
15167706	2004	Marinaki AM	London, UK	Caucasia	10	114	1	8	53	9	61	16	120	3	10	55	13	65

Πίνακας 15. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα, που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs7270101 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA, των ασθενών που παρουσίασαν λευκοπενία, ως παρενέργεια.

PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES							CONTROLS						
					C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA	C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA
19229528	2009	Kurzawski M	Poland	Caucasian					23	23						101	23	
16611274	2006	RIDDER LD	Amsterdam, The Netherlands.	Caucasian	1	3	0	1	1	1	2	12	110	1	10	50	11	60
16431304	2006	Zelinkova Z	The Netherlands	Caucasian	3	21	1	1	10	2	11	64	436	3	58	189	61	247
26674571	2015	Steponaitiene R	Lithuania	Caucasian	1	15	0	1	7	1	8	5	111	0	5	53	5	58

Πίνακας 16. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα, που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs7270101 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA, των ασθενών που παρουσίασαν ηπατοτοξικότητα, ως παρενέργεια.

PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES							CONTROLS						
					C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA	C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA
26242828	2015	Azimi F	Iran	Caucasian					46	12	3					9	3	
21961091	2011	Zabala-Fernández W	Spain	Caucasian	1	9	0	1	4	1	48	50	264	2	46	109	48	155
26674571	2015	Steponaitiene R	Lithuanian	Caucasian	1	9	0	1	4	1	5	5	111	0	5	53	5	58
15167706	2004	Marinaki AM	London, UK	Caucasian	0	8	0	0	4	0	13	16	120	3	10	55	13	65

Πίνακας 17. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα, που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs7270101 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA, των ασθενών που παρουσίασαν παγκρεατίτιδα, ως παρενέργεια.

PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES						CONTROLS							
					C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA	C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA
21961091	2011	Zabala-Fernández W	Spain	Caucasian	8	30	0	8	11	8	19	50	264	2	46	109	48	155
16611274	2006	RIDDER LD	Amsterdam, The Netherlands.	Caucasian	0	8	0	0	4	0	4	12	110	1	10	50	11	60
26674571	2015	Steponaitiene R	Lithuania	Caucasian	1	5	0	1	2	1	3	5	111	0	5	53	5	58
15167706	2004	Marinaki AM	London, UK	Caucasian	1	15	0	1	7	1	8	16	120	3	10	55	13	65

Πίνακας 18. Οι γονότυποι και τα αλληλόμορφα, που χρησιμοποιήθηκαν στην μετα-ανάλυση για τον rs7270101 πολυμορφισμό του γονιδίου ITPA, των ασθενών που παρουσίασαν μυελοτοξικότητα, ως παρενέργεια.

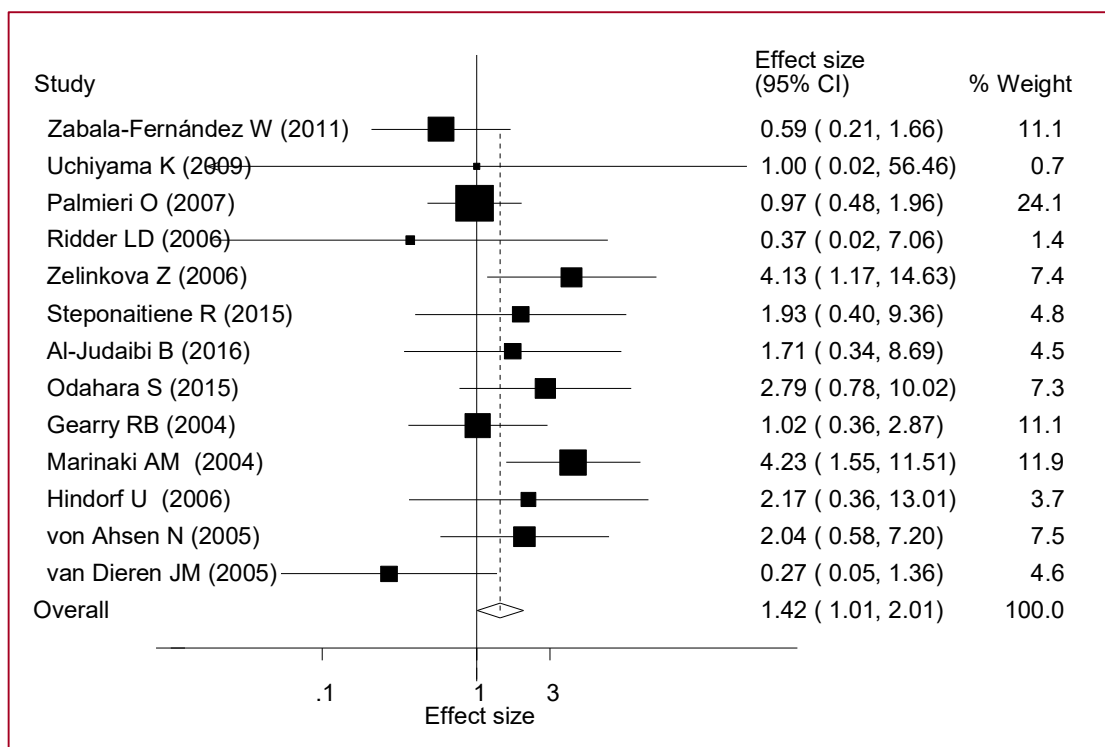
PMID	YEAR	AUTHOR	COUNTRY	RACE	CASES						CONTROLS							
					C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA	C	A	CC	CA	AA	CC+CA	CA+AA
2196109 1	2011	Zabala-Fernández W	Spain	Caucasian	3	21	0	3	9	3	12	50	264	2	46	109	48	155
1866228 9	2008	Hawwa AF	Belfast, UK	Caucasian	4	22	1	2	10	3	12	0	12	0	0	6	0	6
1597372 2	2005	Breen DP	Scotland, UK	Caucasian	5	25	2	1	12	3	13	10	66	0	10	28	10	38
2667457 1	2015	Steponaitiene R	Lithuania	Caucasian	1	17	0	1	8	1	9	5	111	0	5	53	5	58

3.1.3 Συσχέτιση μεταξύ rs1127354, rs7270101 και παρενεργειών, με κριτήριο την ασθένεια υποβάθρου

Είναι γνωστό ότι το γενετικό υπόβαθρο ενός ασθενή παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ασθένειας από την οποία πάσχει. Έτσι λοιπόν, ξεκινήσαμε να διερευνήσουμε κατά πόσον ορισμένες ασθένειες μπορεί να επηρεάσουν την ύπαρξη και τη φύση των τοξικών αποτελεσμάτων του AZA / 6-MP. Προς αυτή την κατεύθυνση, έγιναν νέες μετα-αναλύσεις για κάθε πολυμορφισμό και κάθε ασθένεια υποβάθρου ξεχωριστά.

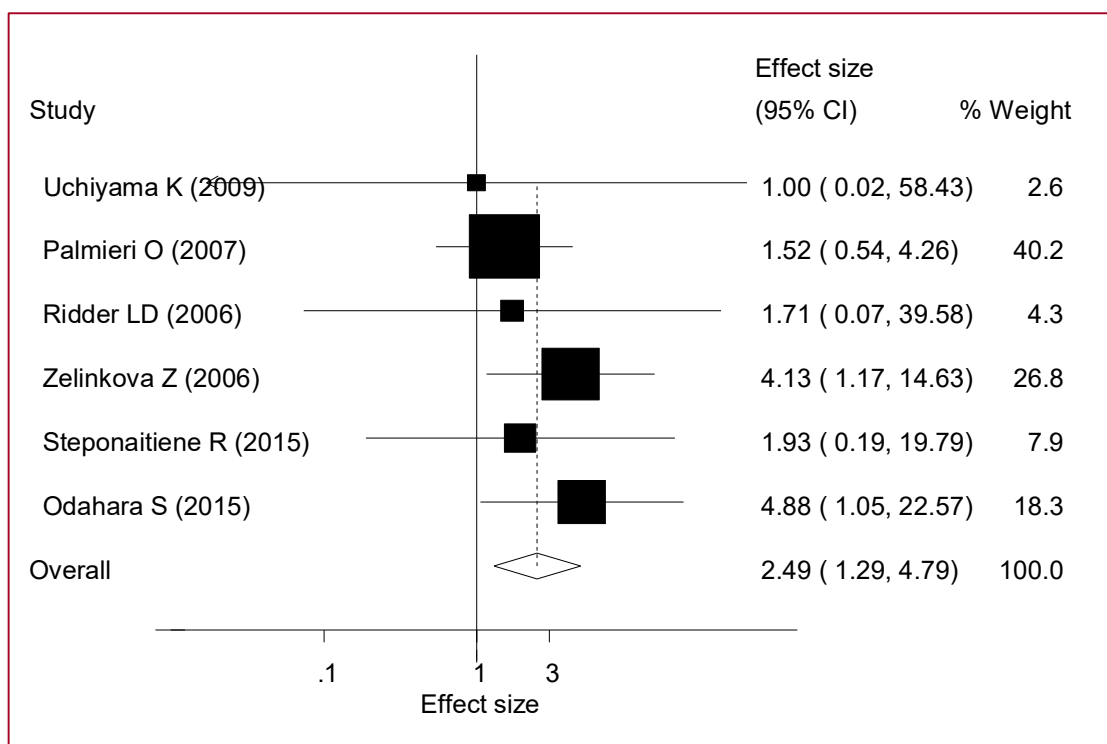
Για το rs1127354, συναντήσαμε τρεις διαφορετικές καταστάσεις ασθενειών υποβάθρου, δηλαδή IBD, ALL και λήπτες μεταμόσχευσης. Εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs1127354 και όλων συνολικά των παρενεργειών (OR: 1.421, 95% CI: 1.006, 2.007), σε ασθενείς με IBD, σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση, με τη μέθοδο σταθερών επιδράσεων (**Εικόνα 40, Πίνακας 19**).

- Εικόνα 40. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο σταθερών επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς που έπασχαν από IBD:



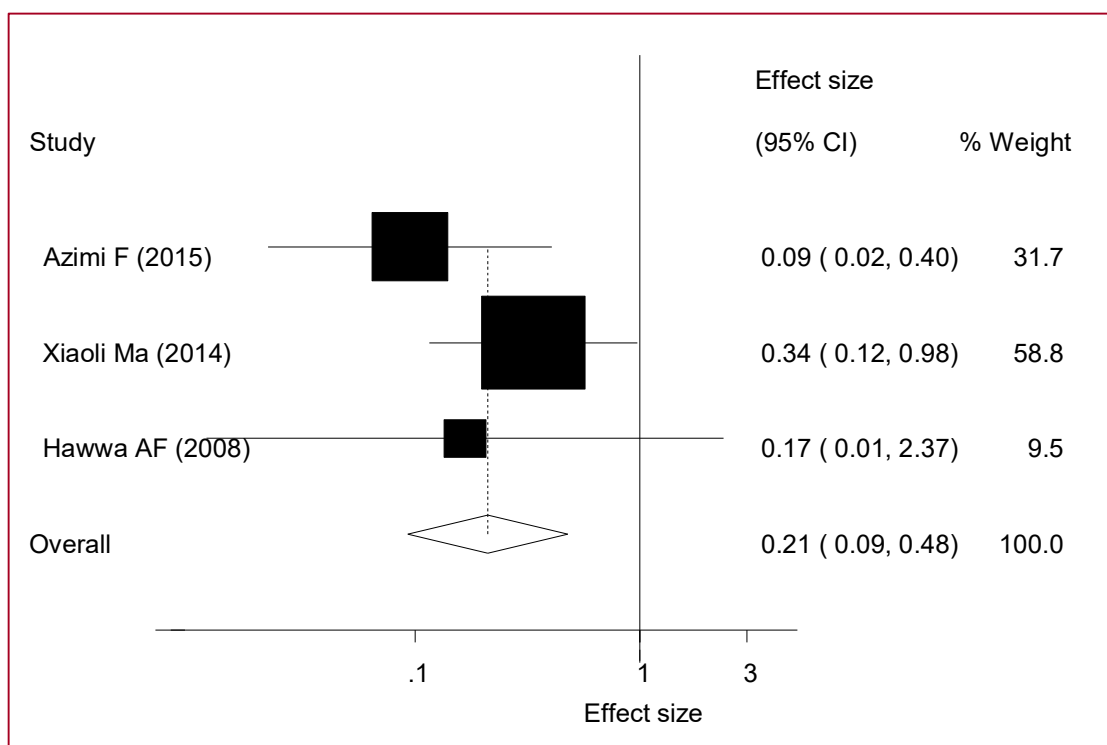
Η περαιτέρω διαστρωμάτωση, σύμφωνα με την ασθένεια του υποβάθρου και τον τύπο της παρενέργειας αποκάλυψε ότι η λευκοπενία ως παρενέργεια συσχετίζεται σημαντικά με τον πολυμορφισμό rs1127354 σε ασθενείς με IBD (OR 2.488 και 95% CI: 1.293 4.786) **(Εικόνα 19, Πίνακας 19)**. Για τις υπόλοιπες παρενέργειες δεν βρέθηκε συσχέτιση, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών βρίσκονται στο παράρτημα **(Εικόνες 111-150)**.

- Εικόνα 41. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία σε ασθενείς που έπασχαν από IBD:



Αξιοσημείωτα, σε ασθενείς που πάσχουν από ALL, ο πολυμορφισμός rs1127354 σχετίζεται αρνητικά με όλες τις παρενέργειες, πράγμα που σημαίνει ότι το σπάνιο αλληλόμορφο C και ιδιαίτερα ο γονότυπος CC εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών AZA / 6-MP (OR 0.210 και 95% CI: 0,093, 0,477) **(Εικόνα 42)**. Δεν υπάρχουν στοιχεία ούτε για μεροληψία δημοσίευσης (publication bias) ούτε για χρονική τάση (time trend) **(Πίνακας 19)**.

- Εικόνα 42. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς που έπασχαν από ALL:



Τέλος, οργανώσαμε τα δεδομένα για το rs7270101 σύμφωνα με τις καταστάσεις ασθενειών. Δημιουργήθηκε μόνο μία ομάδα με τουλάχιστον 3 μελέτες και αυτή ήταν η ομάδα ασθενών με IBD. Η μετα-ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών AZA / 6-MP και rs7270101 σε ασθενείς που πάσχουν από IBD **(Παράρτημα, Εικόνες 151-168)**. Μεροληψία της δημοσίευσης (publication bias), ετερογένεια και διαχρονική τάση (time trend) δεν ανιχνεύθηκαν**(Πίνακας19)**

Πίνακας 19. Μετα-ανάλυση για τη συσχέτιση του rs1127354 και του rs7270101 με τις παρενέργειες, σύμφωνα με την ασθένεια υποβάθρου.

						RANDOM				FIXED	
	Background disease	Adverse effect	Number of studies	#Patients with adverse effect	#Patients without adverse effect	Odds ratio[95% Conf. Interval]	I ²	Publication bias	Time trend	Odds ratio[95% Conf. Interval]	I ²
rs1127354	IBD	All adverse effects	13	474	1202	1.461 (0.927 2.304)	34,40%	No	No	1.421 (1.006 2.007)	34,40%
	IBD	Leucopenia	6	67	752	2.488 (1.293 4.786)	0,00%	No	No	2.488 (1.293 4.786)	0,00%
	IBD	Hepatotoxicity	8	72	890	1.313 (0.648 2.659)	0,00%	No	No	1.313 (0.648 2.659)	0,00%
	IBD	Myelosuppression	6	53	408	1.018 (0.345 3.009)	0,00%	No	No	1.018 (0.345 3.009)	0,00%
	IBD	Flu-like	3	53	491	1.562 (0.385 6.340)	57,70%	No	Nd	1.855 (0.765 4.496)	57,70%
	IBD	Pancreatitis	9	66	970	1.528 (0.724 3.222)	0,00%	No	No	1.528 (0.724 3.222)	0,00%
	ALL	All side effects	3	121	63	0.210 (0.093 0.477)	0,00%	No	No	0.210 (0.093 0.477)	0,00%
	Transplantations	All side effects	3	104	266	1.460 (0.807 2.641)	0,00%	No	No	1.460 (0.807 2.641)	0,00%
rs7270101	IBD	All side effects	5	184	594	1.033 (0.667 1.601)	0,00%	No	No	1.033 (0.667 1.601)	0,00%
	IBD	Leucopenia	3	22	349	1.094 (0.340 3.516)	0,00%	No	No	1.094 (0.340 3.516)	0,00%
	IBD	Hepatotoxicity	3	14	263	0.940 (0.226 3.905)	0,00%	No	No	0.94 (0.226 3.905)	0,00%

*4^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ:
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ*

Το πεδίο της φαρμακογονιδιωματικής βρίσκει το δρόμο του στην κλινική πράξη ως βασικό συστατικό μιας ολοκληρωμένης εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης. Ωστόσο, από τις μέχρι τώρα μελέτες προκύπτει πως τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα AZA/6-MP είναι υπεύθυνα για πολλούς τύπους σοβαρών ανεπιθύμητων δράσεων, σε άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με τα συγκεκριμένα φάρμακα. Για πιο αποτελεσματικές θεραπείες κρίνεται απαραίτητη η αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος και η εύρεση του λόγου που προκαλεί τις διαφοροποιήσεις στην απόκριση στο φάρμακο.

Πολυμορφισμοί του *TPMT* έχει αποδειχτεί πως είναι υπεύθυνοι για το τύπο και τη σοβαρότητα της παρενέργειας. Επίσης, οι πολυμορφισμοί αυτοί επιδρούν στη δραστηριότητα του ενζύμου οπότε και οι εκφραζόμενες πρωτεΐνες κατατάσσονται ως υψηλού, μέσου και χαμηλού μεταβολισμού (23, 60). Ωστόσο, μόνο η γνώση των πολυμορφισμών *TPMT* δεν επαρκεί για την πρόβλεψη όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών μιας και περίπου το 70% των ασθενειών παρουσιάζουν φυσιολογική δραστηριότητα *TPMT*. Οι πολυμορφισμοί του *ITPA* επίσης έχουν μελετηθεί ώστε να δοθεί εξήγηση για το υπόλοιπο γενετικό υπόβαθρο πάνω στις ιδιοσυγκρασιακές παρενέργειες. Διεξήχθησαν λοιπόν πολλές μελέτες, ανά τον κόσμο, ώστε να αποσαφηνιστεί η συσχέτιση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με AZA/6-MP, χωρίς τα αποτελέσματα τους να καταλήξουν σε συμπεράσματα.

Παλαιότερα, δημοσιεύτηκε μετα-ανάλυση (55) που περιέχει μόνο δεδομένα μέχρι το 2007 και από τότε έχουν δημοσιευτεί πολλές ακόμη σχετικές μελέτες. Στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήσαμε μετα-ανάλυση και αξιολογήσαμε τη συσχέτιση μεταξύ δύο πολυμορφισμών του γονιδίου *ITPA* με την ανάπτυξη δυσμενών αποτελεσμάτων κατά τη χορήγηση AZA/6-MP. Για να γίνει η ανάλυση μας ολοκληρωμένη και συστηματική, συλλέξαμε δεδομένα για όλες τις παρενέργειες AZA/6-MP, που μελετήθηκαν ποτέ, για τη σύνδεση τους με πολυμορφισμούς *ITPA*. Για να διαπιστώσουμε την επίδραση της υπάρχουσας ασθένειας, κατά τη χορήγηση AZA/6-MP, διαστρωματώσαμε την ανάλυση μας με κριτήριο την ασθένεια υποβάθρου. Ενώ εξετάστηκαν και οι τρεις γενετικοί τρόποι κληρονομικότητας, λόγω των πολύ χαμηλών ή μηδενικών αριθμών των ομοζυγωτών για το αλληλόμορφο κινδύνου, μόνο οι υπολογισμοί για τον επικρατή τρόπο κληρονομικότητας είναι αξιοποιήσιμοι και παρουσιάζονται.

Στην παρούσα μετα-ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 19 άρθρα που κάλυπταν 28 μελέτες, συμπεριλαμβανομένων 2236 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με AZA/6-MP. Μελετήσαμε τη σχέση μεταξύ δύο πολυμορφισμών του *ITPA*, rs1127354 και rs7270101, και των παρενεργειών που προκύπτουν από τη χορήγηση AZA/6-MP. Υπάρχουν κάποια ζητήματα, τα οποία δε μπορούσαμε να αποφύγουμε εντελώς και μπορούν να επηρεάσουν την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων είναι για παράδειγμα η γκρίζα βιβλιογραφία. Τελικά, με αυτή την έρευνα βρήκαμε να συνδέονται και οι δύο πολυμορφισμοί *ITPA* με την εμφάνιση λευκοπενίας και επιπλέον ο rs1127354 με εξάνθημα. Ο ρόλος και η σημασία του *ITPA* στον μεταβολισμό των πουρινών δηλώνει ακλόνητα ότι το γονίδιο *ITPA* ρυθμίζει την εμφάνιση των παρενεργειών AZA/6-MP.

Προκύπτουν ενδιαφέρουσες συσχετίσεις από την ανάλυση με κριτήριο την ασθένεια υποβάθρου. Σε ασθενείς με IBD ο rs1127354 έχει συνδεθεί έντονα με τη λευκοπενία ως παρενέργεια. Εξίσου σημαντικό εύρημα είναι ότι ο rs1127354 για ασθενείς με ALL, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, εμφανίζει χαμηλότερο κίνδυνο για κάθε είδους ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών. Ενώ αξιοσημείωτη είναι και η συσχέτιση του rs1127354 με οποιονδήποτε τύπο παρενέργειας, σε ασθενείς με ασθένεια υποβάθρου IBD.

Τα αποτελέσματα μας δε συνάδουν με αυτά της προηγούμενης μετα-ανάλυσης λόγω των δεκατριών άρθρων που προστέθηκαν στην προηγούμενη. Αν συγκρίνουμε λοιπόν την έρευνα μας με την προηγούμενη μετα-ανάλυση προκύπτουν μερικά πλεονεκτήματα. Αρχικά, ο rs7270101 παρουσιάζεται για πρώτη φορά σε μία μετα-ανάλυση και μάλιστα εμφανίζει και συσχέτιση με τη λευκοπενία. Επιπλέον, ερευνήσαμε έξι επιπλέον κατηγορίες παρενεργειών από την προηγούμενη μετα-ανάλυση, η οποία εξέταζε μόνο ηπατοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα, μυελοτοξικότητα. Πολύ βασικό είναι ότι η μελέτη μας παρέχει στην παγκόσμια βιβλιογραφία μία ενημέρωση σχετικά με τη σχέση rs1127354 με παρενέργειες του AZA/6-MP και αποδεικνύει τη συσχέτιση του με λευκοπενία και εξάνθημα. Δε μπορούμε να παραλείψουμε το γεγονός ότι είναι η πρώτη μετα-ανάλυση στην οποία πραγματοποιήθηκε ανάλυση με κριτήριο την ασθένεια υποβάθρου. Τέλος, εξετάσαμε τη μεροληψία δημοσίευσης (publication bias), την ετερογένεια και τη διαχρονική τάση (time trend).

Με βάση τα παραπάνω πορίσματα, θεωρούμε ότι αυτή είναι η πιο ολοκληρωμένη μετα-ανάλυση μέχρι σήμερα, που αξιολογεί τη συσχέτιση του πολυμορφισμού ITPA με την εμφάνιση όλων των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών της αγωγής με AZA/6-MP, σε ασθενείς με όλα τα αναφερόμενα είδη ασθενειών. Τα τελευταία χρόνια, οι τεχνολογικές εξελίξεις επέτρεψαν να χρησιμοποιηθούν βιοδείκτες για την πρόβλεψη παρενεργειών της χορήγησης φαρμάκων με σάρωση είτε των ενζυμικών ενεργειών είτε των πολυμορφισμών των γονιδίων, για την εξάλειψη των παρενεργειών και τη βελτιστοποίηση της ανταπόκρισης των φαρμάκων στους ασθενείς. Για την αξιολόγηση των παρόντων αποτελεσμάτων απαιτούνται μελλοντικές μελέτες μεγάλης κλίμακας με κοινά θεραπευτικά προγράμματα.

5^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pirmohamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;52(4):345-7.
2. Gelehrter. *ΑΡΧΕΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ*. 2003.
3. Mancinelli L, Cronin M, Sadee W. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *AAPS pharmSci*. 2000;2(1):E4.
4. Tribut O, Lessard Y, Reymann JM, Allain H, Bentue-Ferrer D. Pharmacogenomics. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2002;8(7):RA152-63.
5. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease (1). *The New England journal of medicine*. 1991;325(13):928-37.
6. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12 Suppl 1:S3-9.
7. Mullighan CG. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2012;2012:389-96.
8. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
9. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *The New England journal of medicine*. 2015;373(16):1541-52.
10. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371(9617):1030-43.
11. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. 2012;120(6):1165-74.
12. Opelz G, Wujciak T. The influence of HLA compatibility on graft survival after heart transplantation. *The Collaborative Transplant Study*. *The New England journal of medicine*. 1994;330(12):816-9.
13. Breen DP, Marinaki AM, Arenas M, Hayes PC. Pharmacogenetic association with adverse drug reactions to azathioprine immunosuppressive therapy following liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2005;11(7):826-33.
14. Bystryń JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Archives of dermatology*. 1996;132(2):203-12.
15. Mutasim DF. Therapy of autoimmune bullous diseases. *Therapeutics and clinical risk management*. 2007;3(1):29-40.
16. Gillett NA, Chan C. Applications of immunohistochemistry in the evaluation of immunosuppressive agents. *Human & experimental toxicology*. 2000;19(4):251-4.
17. Fairchild CR, Maybaum J, Kennedy KA. Concurrent unilateral chromatid damage and DNA strand breakage in response to 6-thioguanine treatment. *Biochemical pharmacology*. 1986;35(20):3533-41.
18. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut*. 2002;51(2):143-6.
19. Ansari A, Arenas M, Greenfield SM, Morris D, Lindsay J, Gilshenan K, et al. Prospective evaluation of the pharmacogenetics of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(8):973-83.
20. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut*. 1993;34(8):1081-5.
21. Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorlacius-Ussing O, Sorensen HT. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population-based case-control study. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(6):1305-8.
22. Marinaki AM, Duley JA, Arenas M, Ansari A, Sumi S, Lewis CM, et al. Mutation in the ITPA gene predicts intolerance to azathioprine. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids*. 2004;23(8-9):1393-7.

23. Moon W, Loftus EV, Jr. Review article: recent advances in pharmacogenetics and pharmacokinetics for safe and effective thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(8):863-83.
24. Ropers HH. New perspectives for the elucidation of genetic disorders. *American journal of human genetics*. 2007;81(2):199-207.
25. Georgitsi M, Viennas E, Gkantouna V, Christodouloupoulou E, Zagoriti Z, Tafrali C, et al. Population-specific documentation of pharmacogenomic markers and their allelic frequencies in FINDbase. *Pharmacogenomics*. 2011;12(1):49-58.
26. Simone PD, Pavlov YI, Borgstahl GE. ITPA (inosine triphosphate pyrophosphatase): from surveillance of nucleotide pools to human disease and pharmacogenetics. *Mutation research*. 2013;753(2):131-46.
27. Cao H, Hegele RA. DNA polymorphisms in ITPA including basis of inosine triphosphatase deficiency. *Journal of human genetics*. 2002;47(11):620-2.
28. Sumi S, Marinaki AM, Arenas M, Fairbanks L, Shobowale-Bakre M, Rees DC, et al. Genetic basis of inosine triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency. *Human genetics*. 2002;111(4-5):360-7.
29. Lin FP, Leu KL. Cloning, expression, and characterization of thermostable region of amylopullulanase gene from *Thermoanaerobacter ethanolicus* 39E. *Applied biochemistry and biotechnology*. 2002;97(1):33-44.
30. Dervieux T, Wessels JA, van der Straaten T, Penrod N, Moore JH, Guchelaar HJ, et al. Gene-gene interactions in folate and adenosine biosynthesis pathways affect methotrexate efficacy and tolerability in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenetics and genomics*. 2009;19(12):935-44.
31. Kevelam SH, Bierau J, Salvarinova R, Agrawal S, Honzik T, Visser D, et al. Recessive ITPA mutations cause an early infantile encephalopathy. *Annals of neurology*. 2015;78(4):649-58.
32. Walker E, Hernandez AV, Kattan MW. Meta-analysis: Its strengths and limitations. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2008;75(6):431-9.
33. Pearson K. Davenport's 'Statistical Methods.'. *Science*. 1904;20(518):765.
34. Begg CB, Mazumdar M. Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088-101.
35. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*. 1997;315(7109):629-34.
36. Bagos PG, Nikolopoulos GK. Generalized least squares for assessing trends in cumulative meta-analysis with applications in genetic epidemiology. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(10):1037-44.
37. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Research synthesis methods*. 2010;1(2):97-111.
38. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. 1986;7(3):177-88.
39. Delgado-Rodríguez M. Glossary on meta-analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2001;55:534-6.
40. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003;327(7414):557-60.
41. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 1998;316(7124):61-6.
42. De Ridder L, Van Dieren JM, Van Deventer HJ, Stokkers PC, Van der Woude JC, Van Vuuren AJ, et al. Pharmacogenetics of thiopurine therapy in paediatric IBD patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23(8):1137-41.
43. Kurzawski M, Dziewanowski K, Lener A, Drozdziak M. TPMT but not ITPA gene polymorphism influences the risk of azathioprine intolerance in renal transplant recipients. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(5):533-40.

44. Odahara S, Uchiyama K, Kubota T, Ito Z, Takami S, Kobayashi H, et al. A Prospective Study Evaluating Metabolic Capacity of Thiopurine and Associated Adverse Reactions in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD). *PloS one*. 2015;10(9):e0137798.
45. Palmieri O, Latiano A, Bossa F, Vecchi M, D'Inca R, Guagnozzi D, et al. Sequential evaluation of thiopurine methyltransferase, inosine triphosphate pyrophosphatase, and HPRT1 genes polymorphisms to explain thiopurines' toxicity and efficacy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(5):737-45.
46. Steponaitiene R, Kupcinskas J, Survilaite S, Varkalaite G, Jonaitis L, Kiudelis G, et al. TPMT and ITPA genetic variants in Lithuanian inflammatory bowel disease patients: Prevalence and azathioprine-related side effects. *Advances in medical sciences*. 2016;61(1):135-40.
47. Uchiyama K, Nakamura M, Kubota T, Yamane T, Fujise K, Tajiri H. Thiopurine S-methyltransferase and inosine triphosphate pyrophosphohydrolase genes in Japanese patients with inflammatory bowel disease in whom adverse drug reactions were induced by azathioprine/6-mercaptopurine treatment. *Journal of gastroenterology*. 2009;44(3):197-203.
48. Zelinkova Z, Derijks LJ, Stokkers PC, Vogels EW, van Kampen AH, Curvers WL, et al. Inosine triphosphate pyrophosphatase and thiopurine s-methyltransferase genotypes relationship to azathioprine-induced myelosuppression. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(1):44-9.
49. Azimi F, Mortazavi Y, Alavi S, Khalili M, Ramazani A. Frequency of ITPA gene polymorphisms in Iranian patients with acute lymphoblastic leukemia and prediction of its myelosuppressive effects. *Leukemia research*. 2015;39(10):1048-54.
50. Geary RB, Roberts RL, Barclay ML, Kennedy MA. Lack of association between the ITPA 94C>A polymorphism and adverse effects from azathioprine. *Pharmacogenetics*. 2004;14(11):779-81.
51. Hindorf U, Lindqvist M, Peterson C, Soderkvist P, Strom M, Hjortswang H, et al. Pharmacogenetics during standardised initiation of thiopurine treatment in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006;55(10):1423-31.
52. Marinaki AM, Ansari A, Duley JA, Arenas M, Sumi S, Lewis CM, et al. Adverse drug reactions to azathioprine therapy are associated with polymorphism in the gene encoding inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). *Pharmacogenetics*. 2004;14(3):181-7.
53. Xiong H, Xin HW, Wu XC, Li Q, Xiong L, Yu AR. Association between inosine triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency and azathioprine-related adverse drug reactions in the Chinese kidney transplant recipients. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2010;24(3):393-400.
54. Zabala-Fernandez W, Barreiro-de Acosta M, Echarri A, Carpio D, Lorenzo A, Castro J, et al. A pharmacogenetics study of TPMT and ITPA genes detects a relationship with side effects and clinical response in patients with inflammatory bowel disease receiving Azathioprine. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2011;20(3):247-53.
55. Van Dieren JM, Hansen BE, Kuipers EJ, Nieuwenhuis EE, Van der Woude CJ. Meta-analysis: Inosine triphosphate pyrophosphatase polymorphisms and thiopurine toxicity in the treatment of inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(5):643-52.
56. von Ahsen N, Armstrong VW, Behrens C, von Tirpitz C, Stallmach A, Herfarth H, et al. Association of inosine triphosphatase 94C>A and thiopurine S-methyltransferase deficiency with adverse events and study drop-outs under azathioprine therapy in a prospective Crohn disease study. *Clinical chemistry*. 2005;51(12):2282-8.
57. Hawwa AF, Millership JS, Collier PS, Vandenbroeck K, McCarthy A, Dempsey S, et al. Pharmacogenomic studies of the anticancer and immunosuppressive thiopurines mercaptopurine and azathioprine. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;66(4):517-28.
58. Ma X, Zheng J, Jin M, Li W, Gao C, Zhang D, et al. Inosine triphosphate pyrophosphohydrolase (ITPA) polymorphic sequence variants in Chinese ALL children and possible association with mercaptopurine related toxicity. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(7):4552-6.

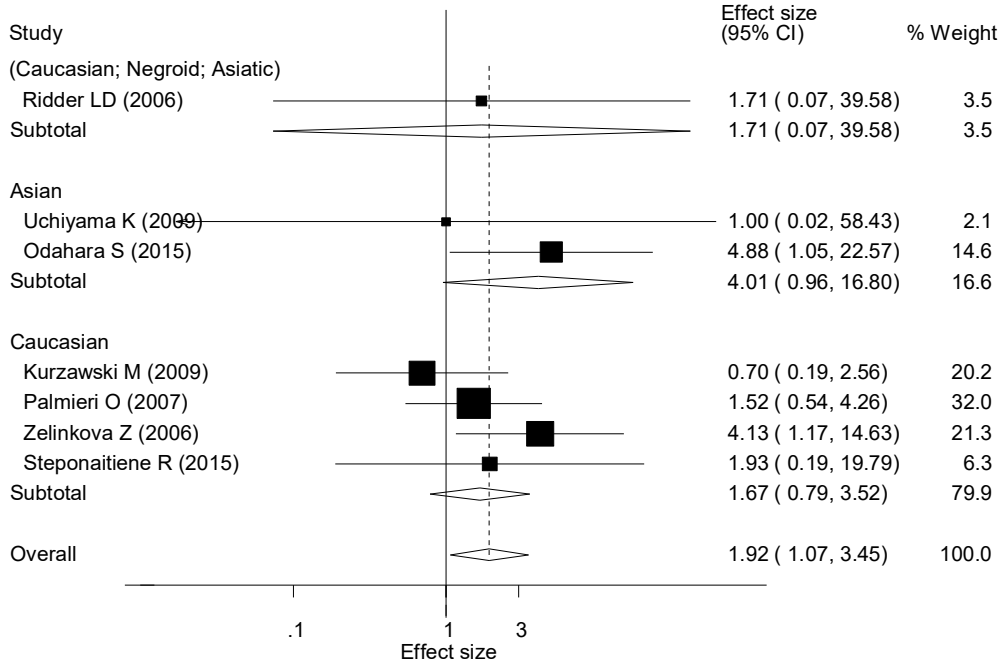
59. Al-Judaibi B, Schwarz UI, Huda N, Dresser GK, Gregor JC, Ponich T, et al. Genetic Predictors of Azathioprine Toxicity and Clinical Response in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharamcologie clinique*. 2016;23(1):e26-36.
60. Nielsen OH, Bjerrum JT, Herfarth H, Rogler G. Recent advances using immunomodulators for inflammatory bowel disease. *Journal of clinical pharmacology*. 2013;53(6):575-88.

6ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

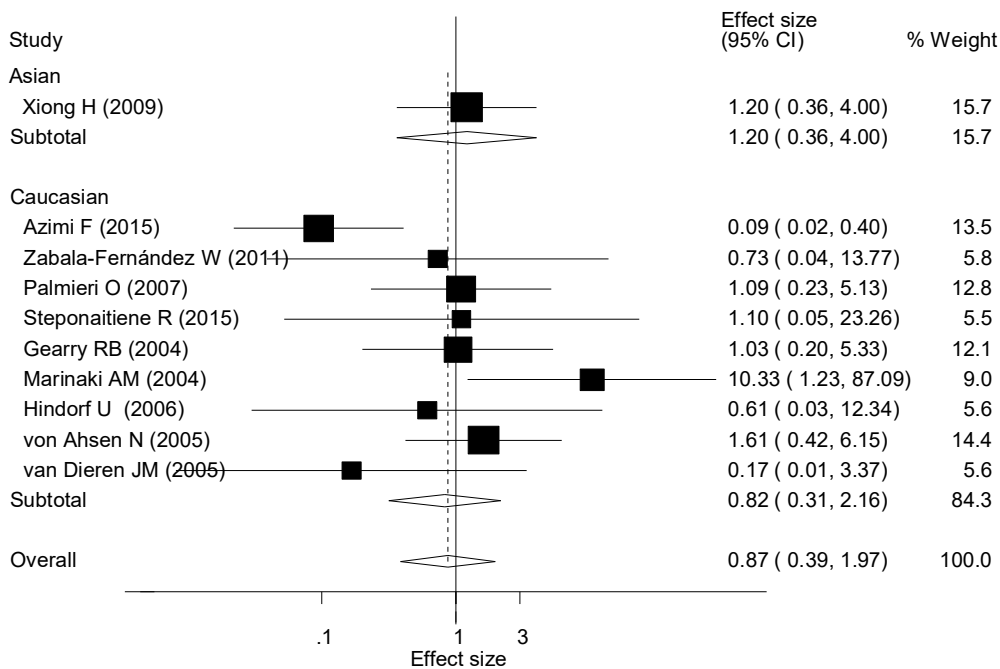
1. Για τον rs1127354 :

1.1 Για το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων:

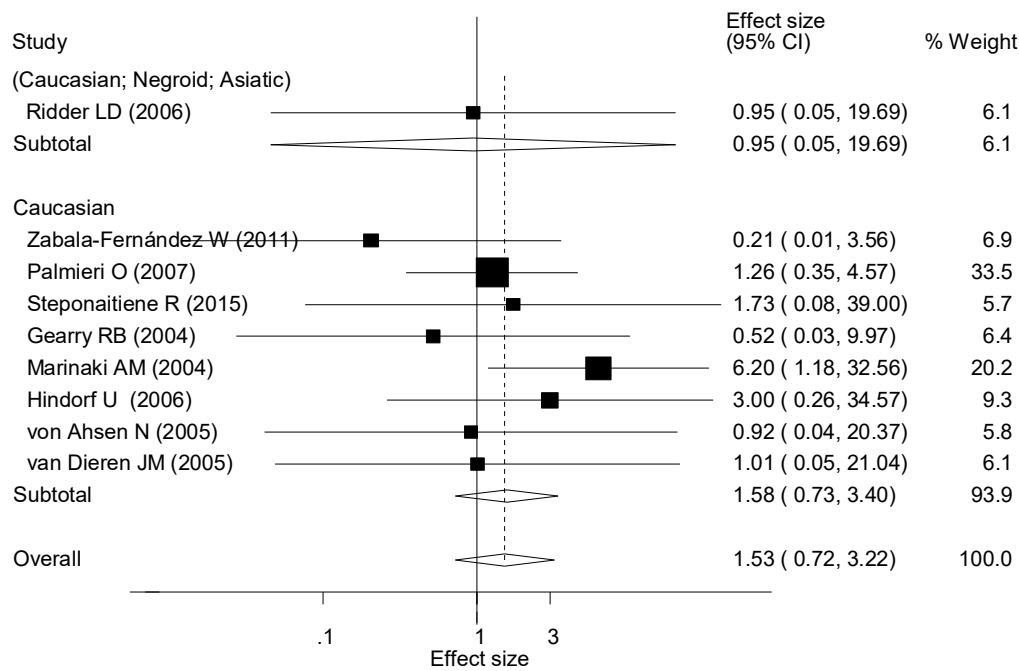
- `metan oddo, esform random by(race) label(namevar=author, yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`



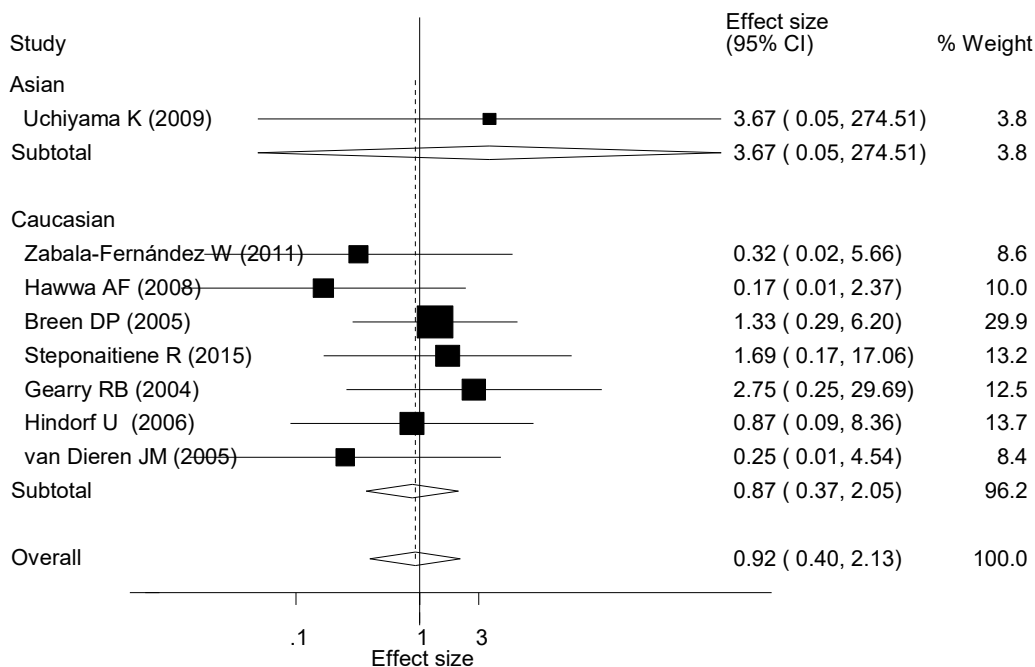
Εικόνα 43. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία



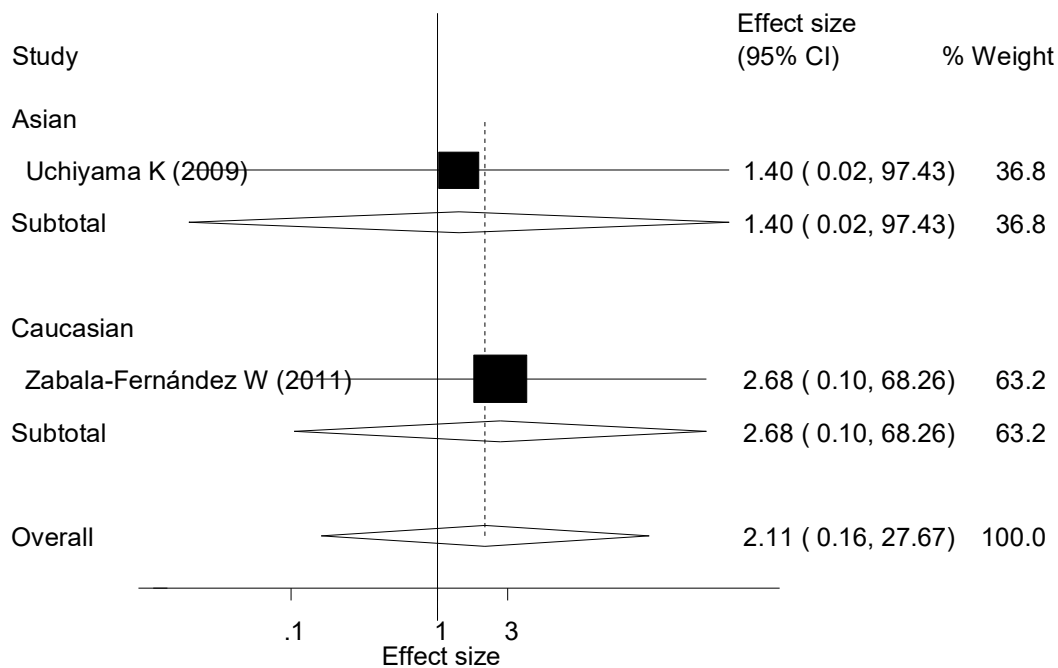
Εικόνα 44. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για ηπατοτοξικότητα



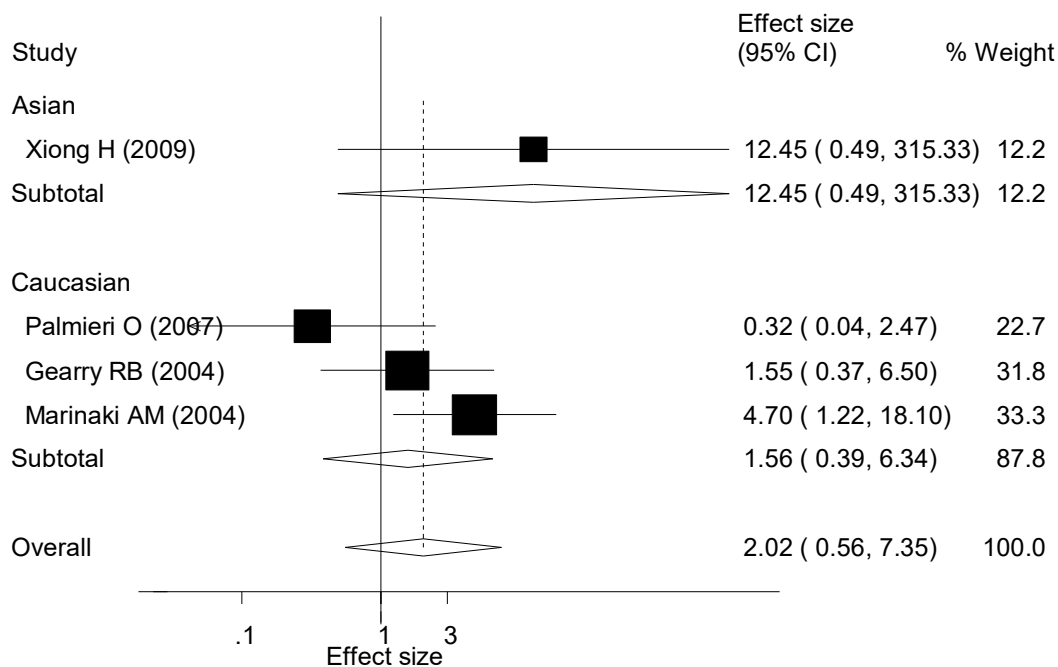
Εικόνα 45. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για παγκρεατίτιδα



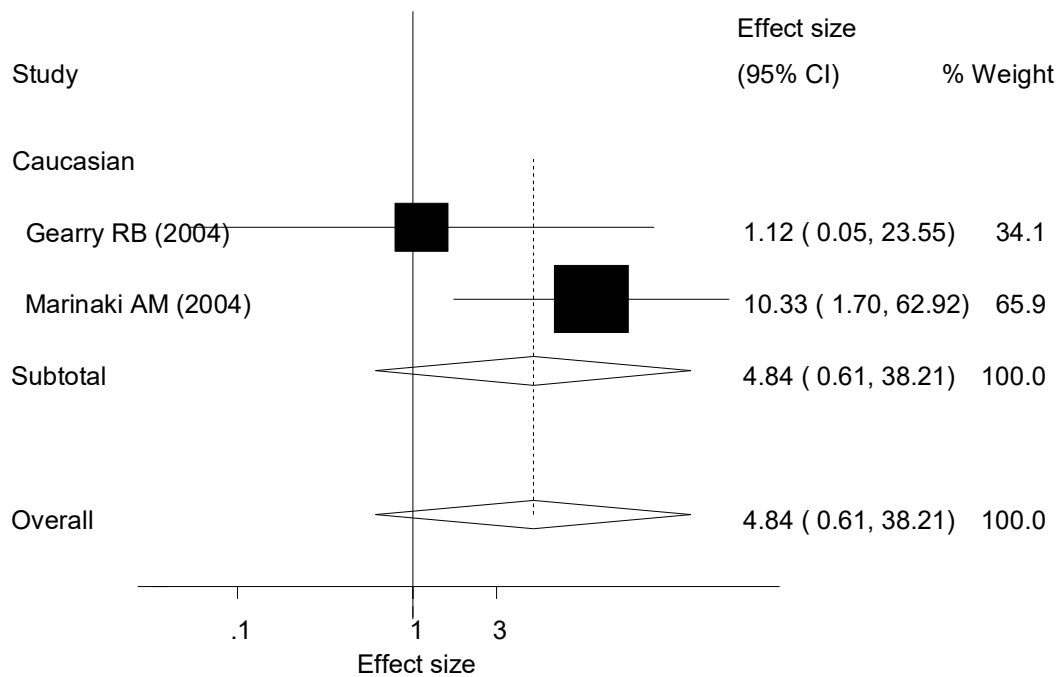
Εικόνα 46. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για μυελοτοξικότητα



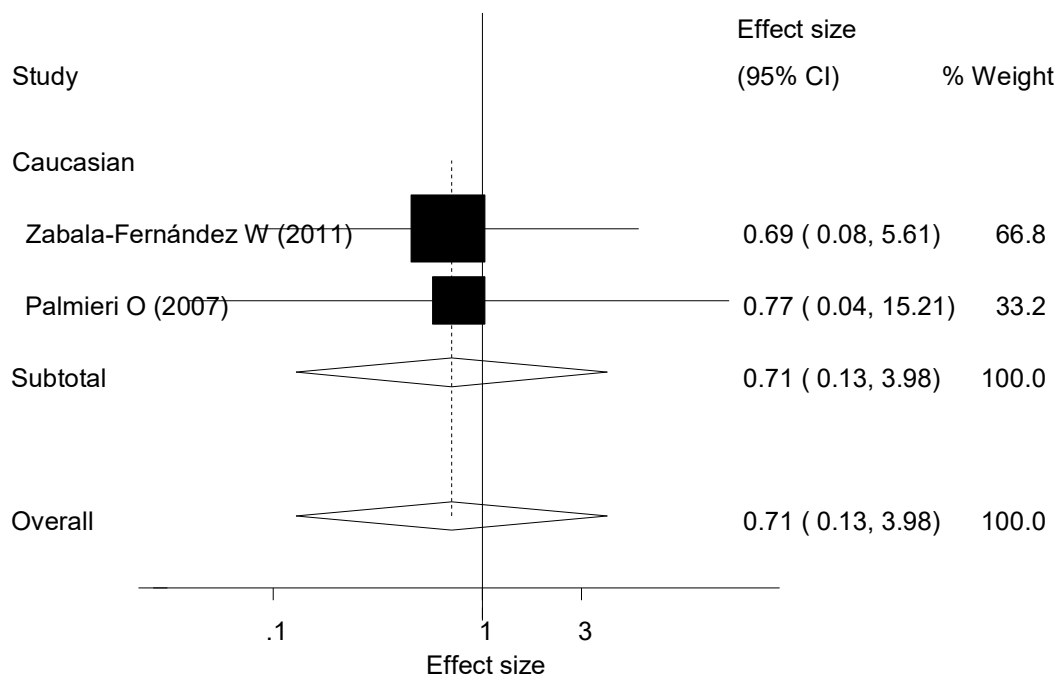
Εικόνα 47. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για αλωπεκία



Εικόνα 48. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για γρίπη

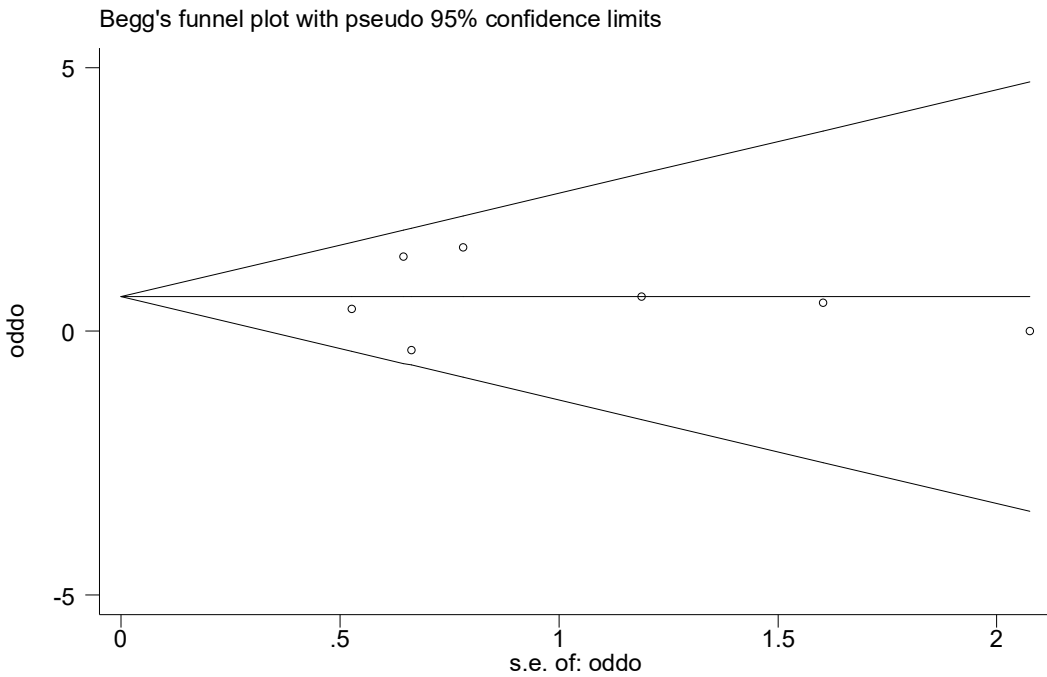


Εικόνα 49. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για εξάνθημα

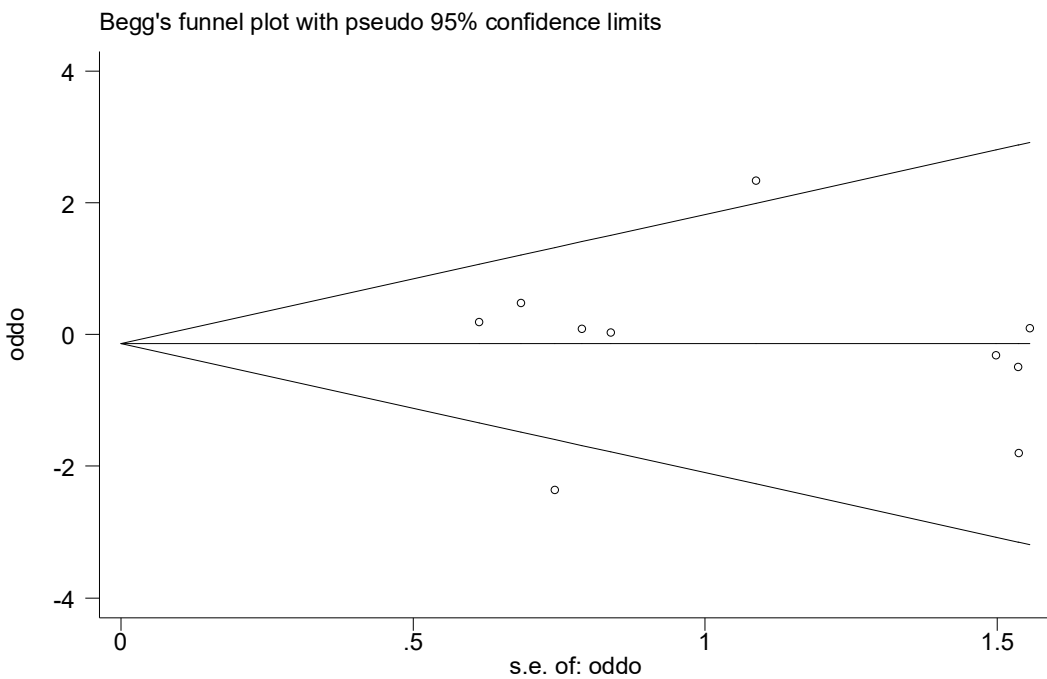


Εικόνα 50. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για δερματολογική αντίδραση

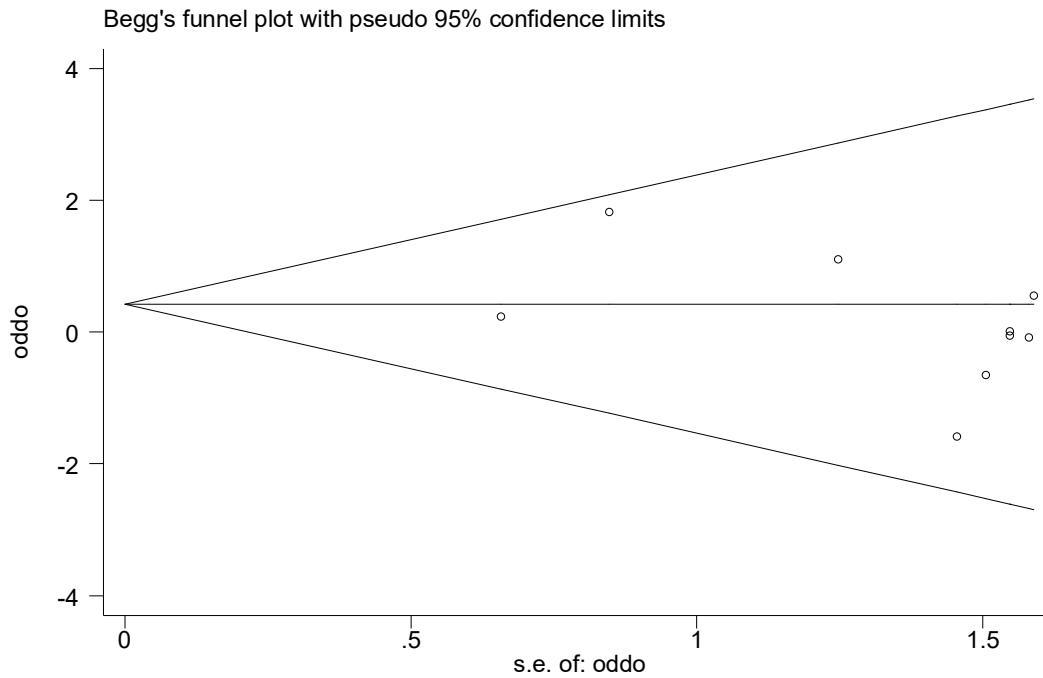
- **metabias oddo stddo, gr(b)**



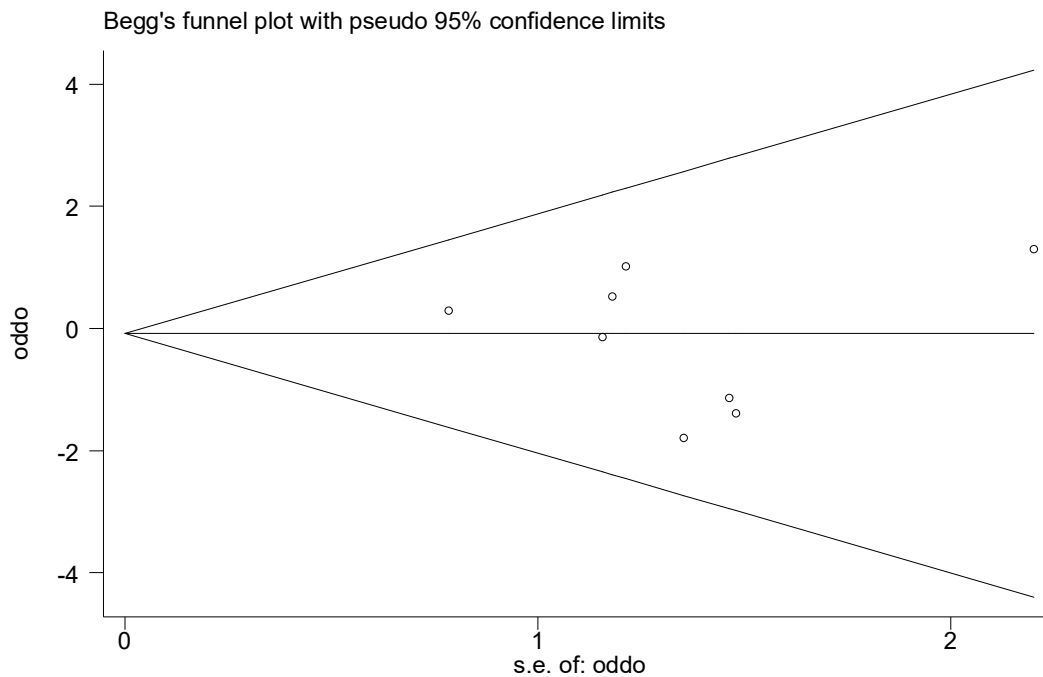
Εικόνα 51. Το Begg's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία



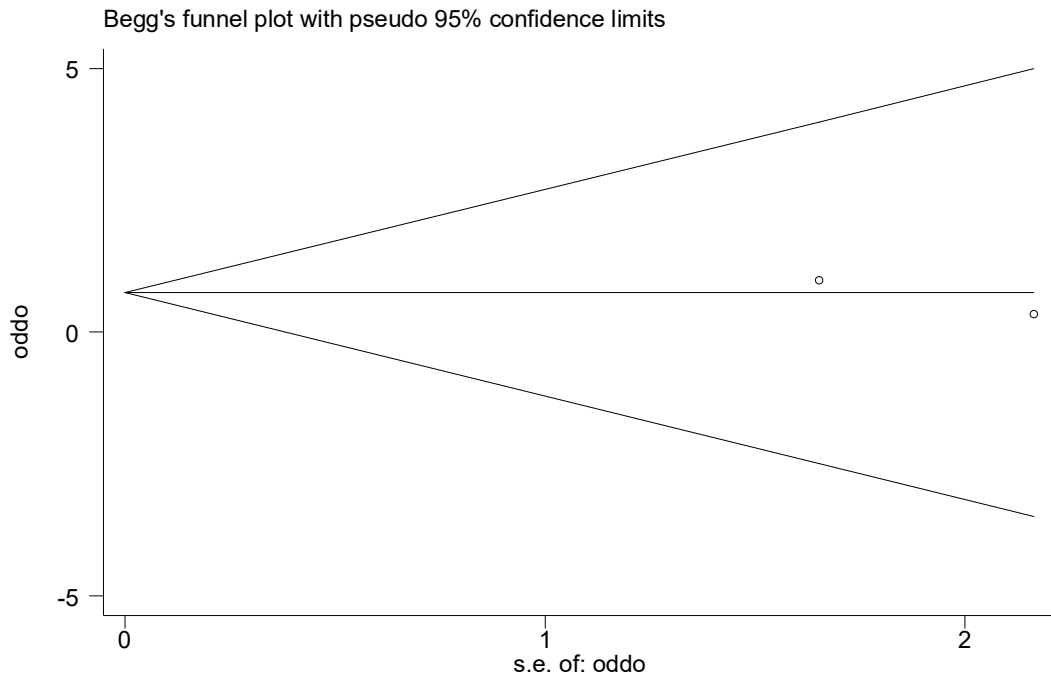
Εικόνα 52. Το Begg's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για ηπατοτοξικότητα



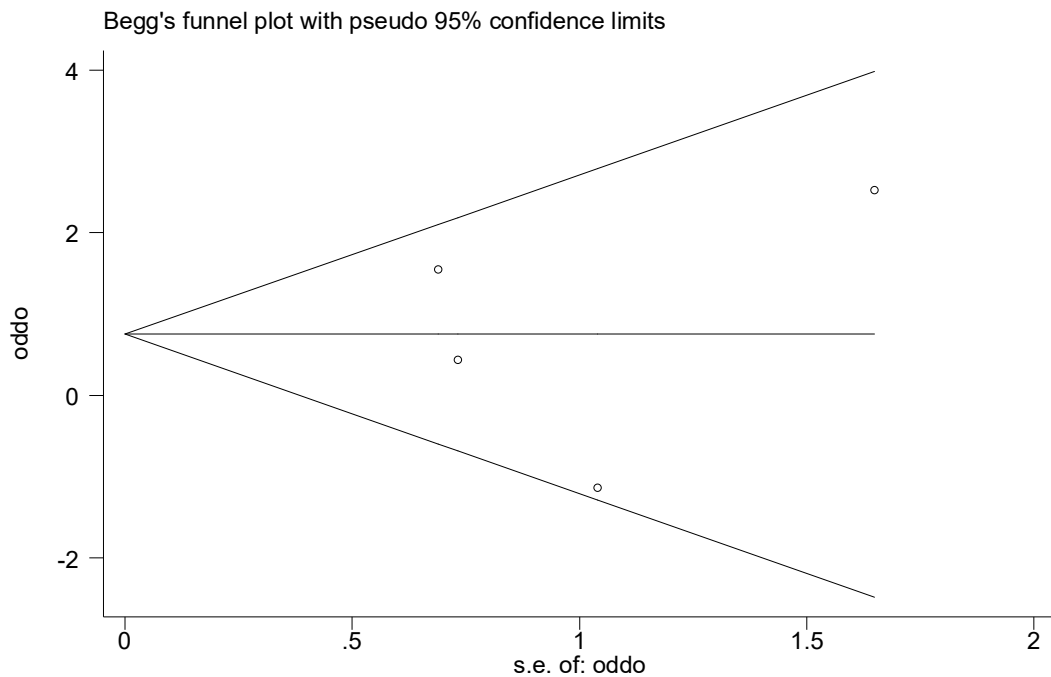
Εικόνα 53. Το Begg's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για παγκρεατίτιδα



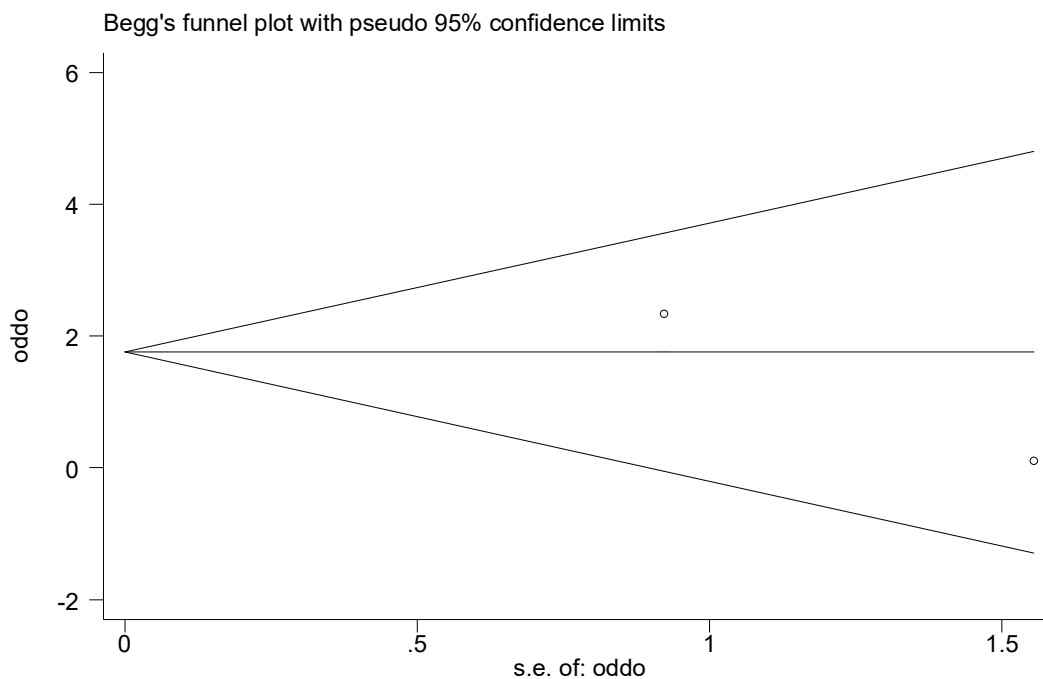
Εικόνα 54. Το Begg's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για μυελοτοξικότητα



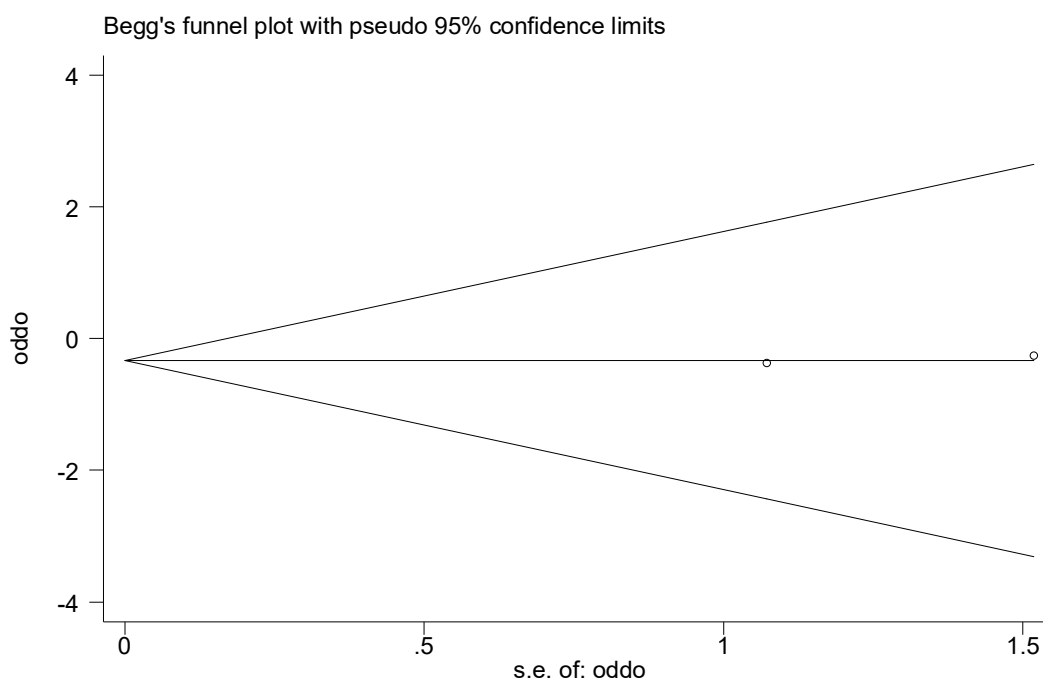
Εικόνα 55. Το Begg's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για αλωπεκία



Εικόνα 56. Το Begg's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για γρίπη

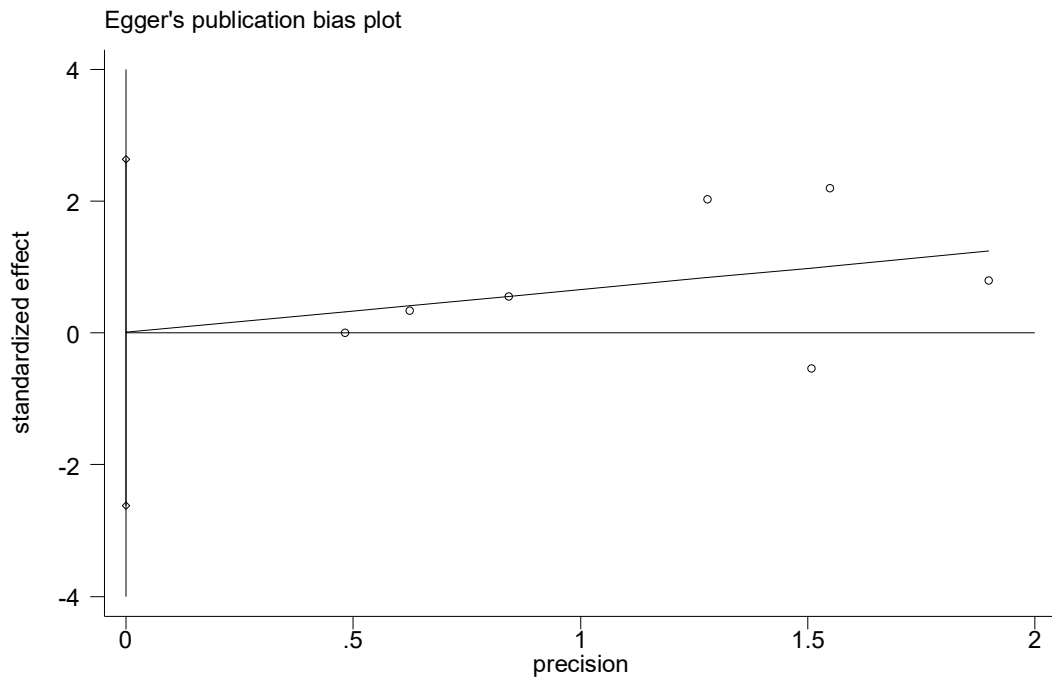


Εικόνα 57. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για εξάνθημα

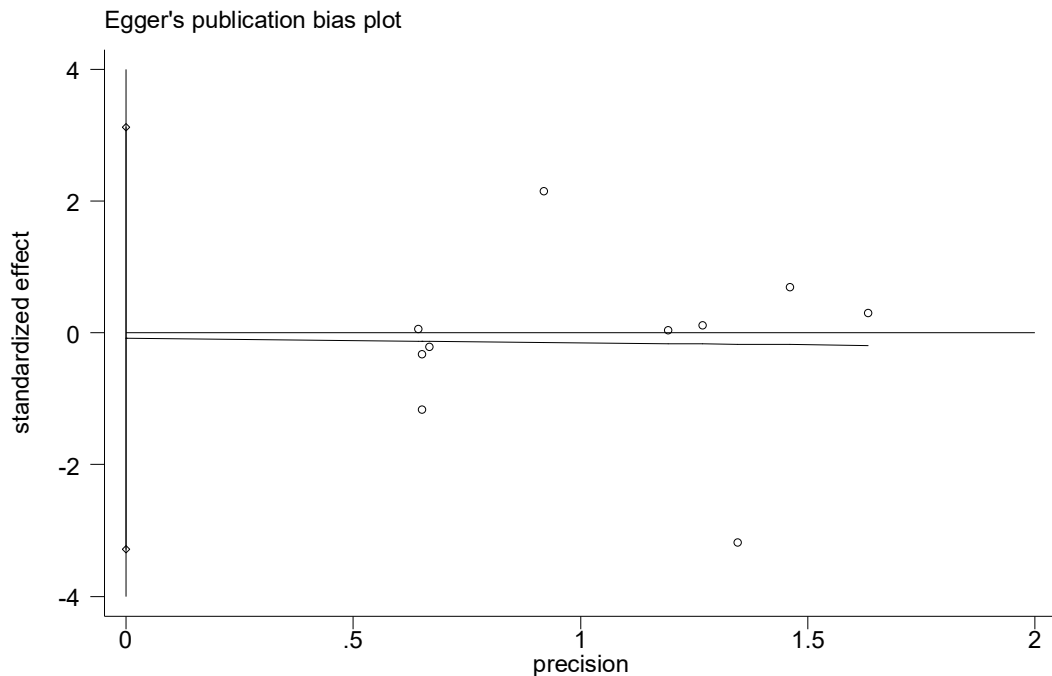


Εικόνα 58. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για δερματολογική αντίδραση

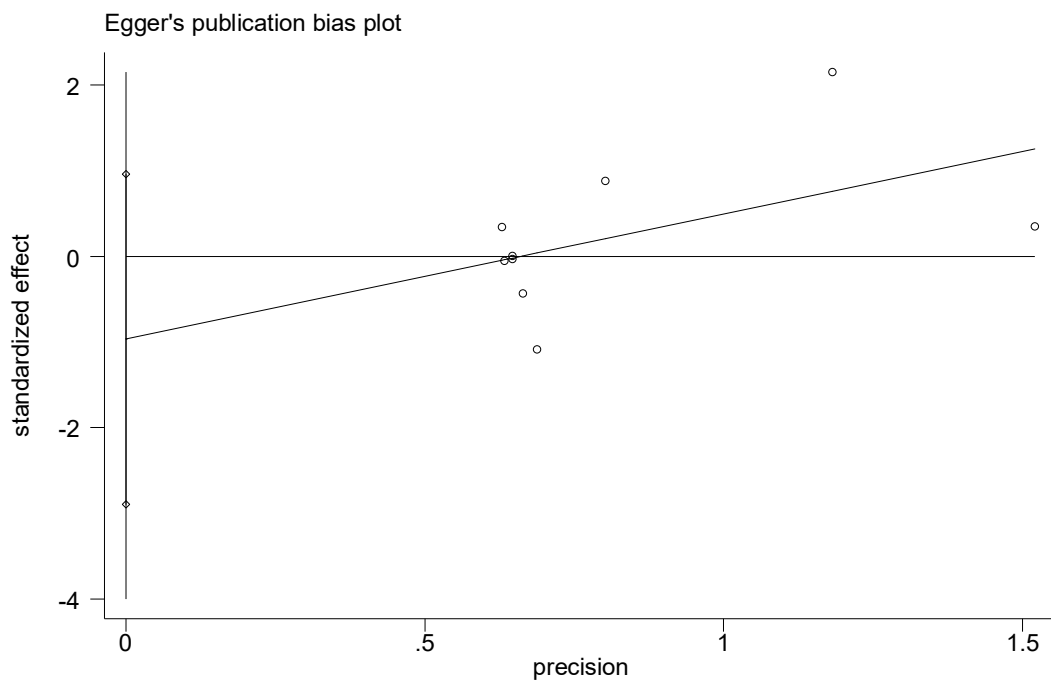
- metabias oddo stddo, gr(e)



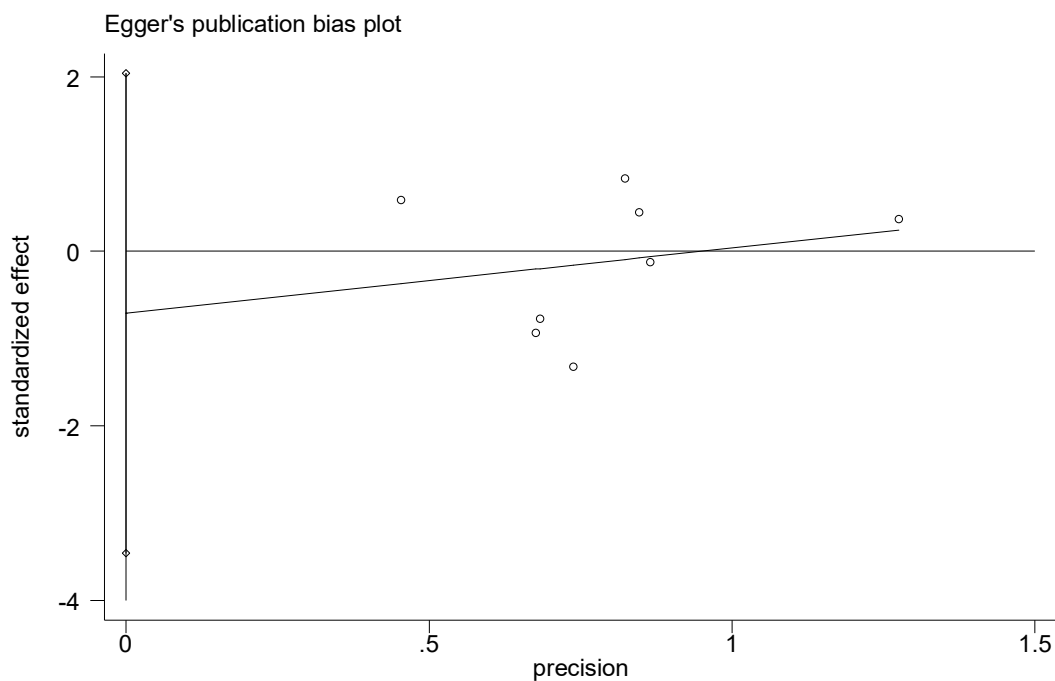
Εικόνα 59. Το Egger's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία



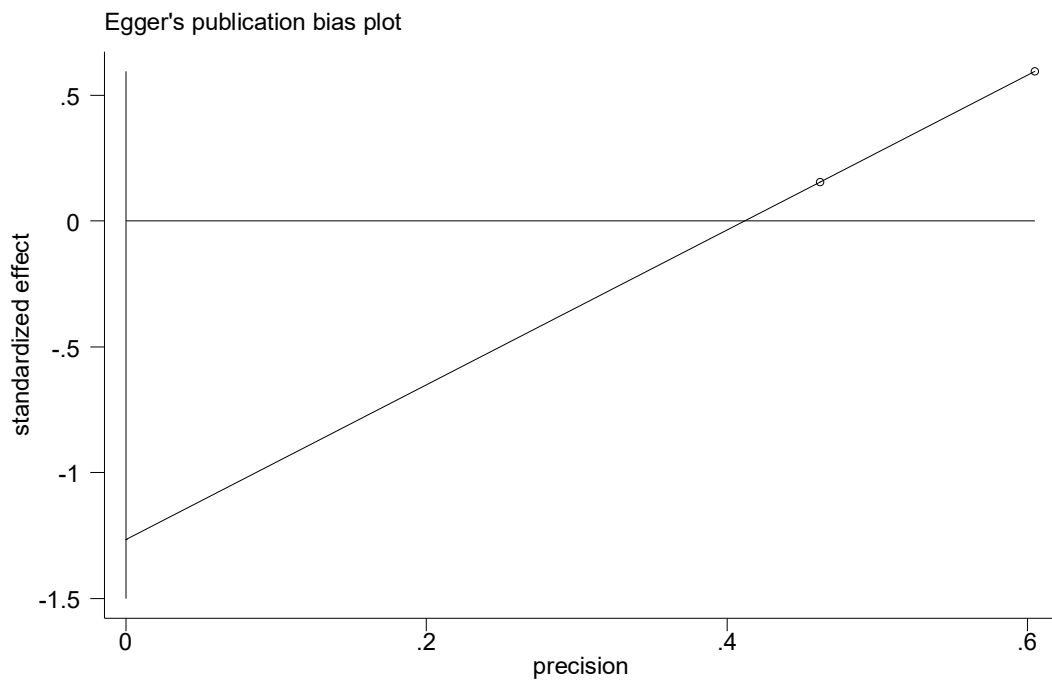
Εικόνα 60. Το Egger's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για ηπατοτοξικότητα



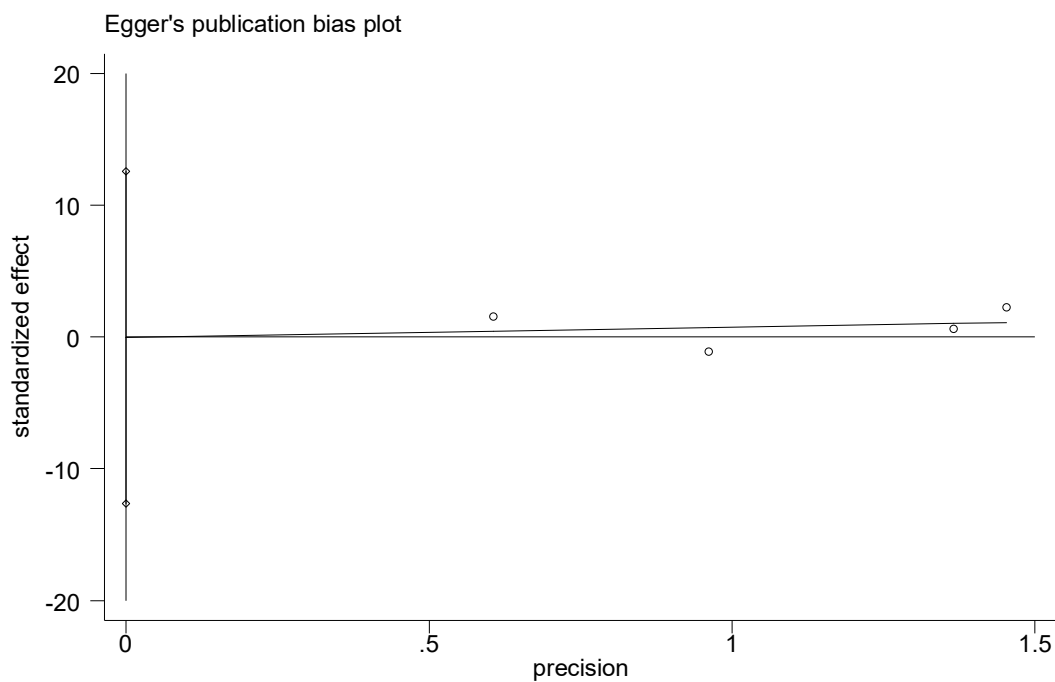
Εικόνα 61. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για παγκρεατίτιδα



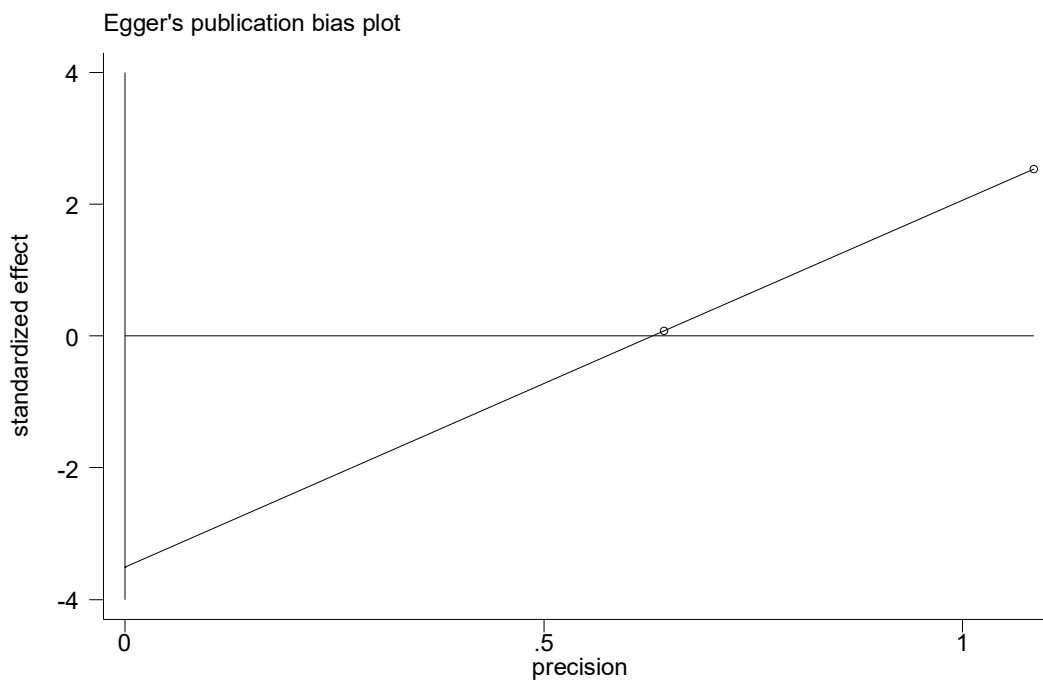
Εικόνα 62. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για μυελοτοξικότητα



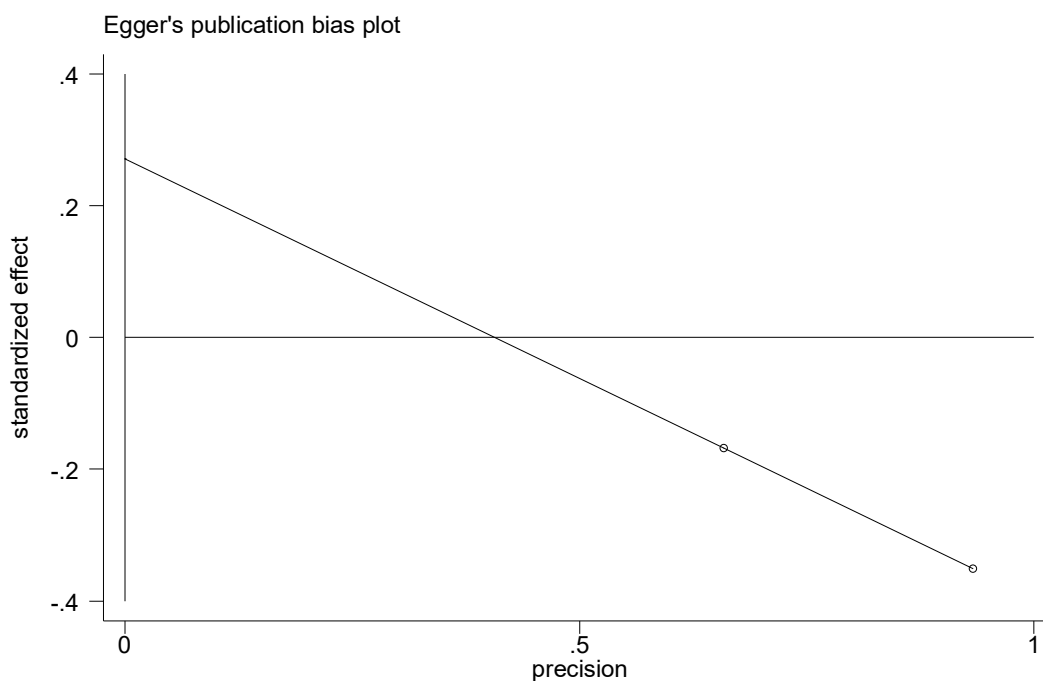
Εικόνα 63. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για αλωπεκία



Εικόνα 64. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για γρίπη

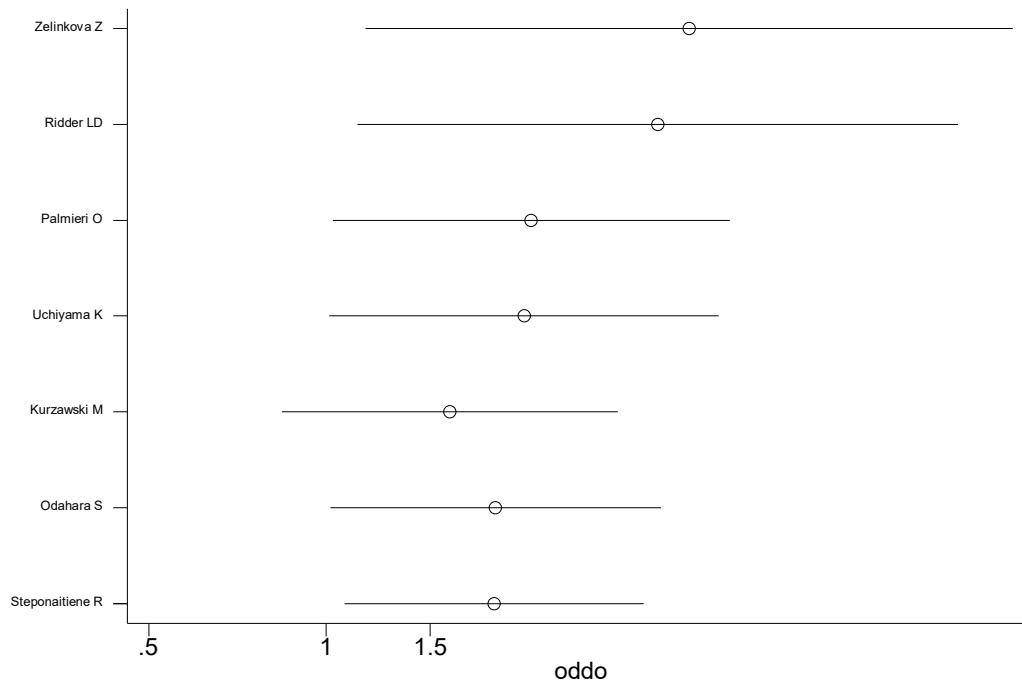


Εικόνα 65. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για εξάνθημα

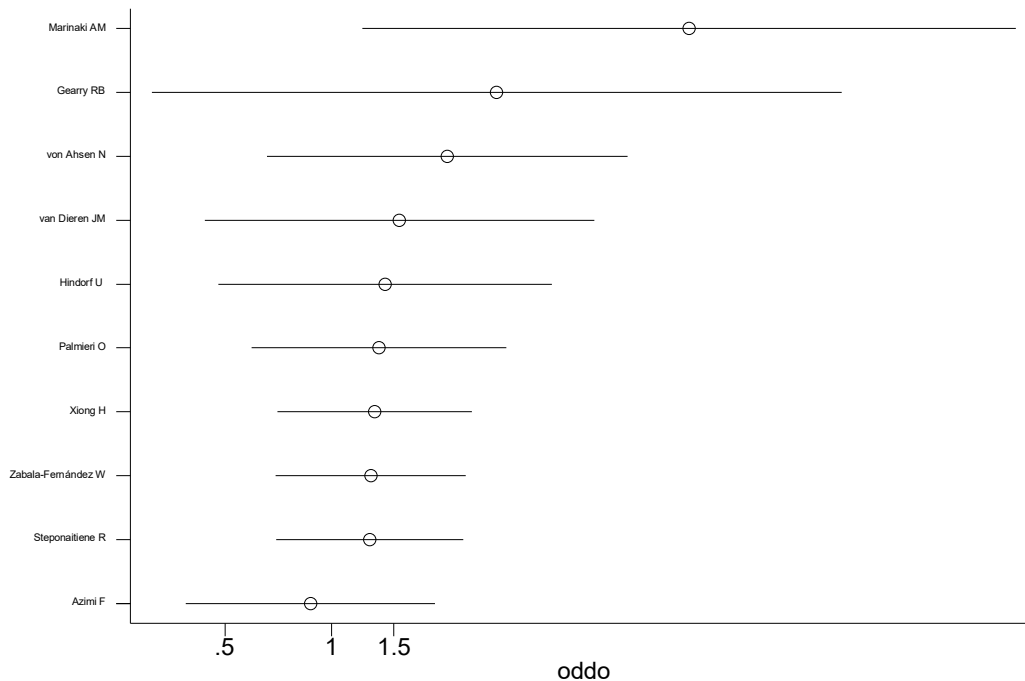


Εικόνα 66. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για δερματολογική αντίδραση

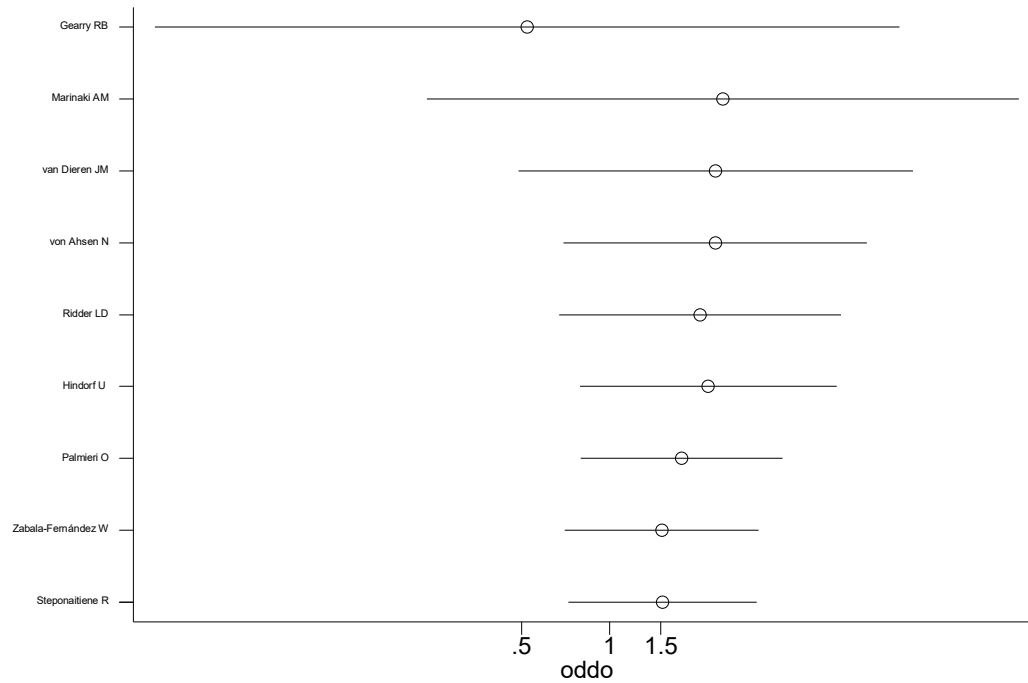
- `metacum oddo stddo, eff(r)gr xlab(0.1,1,3) id(author) eform`



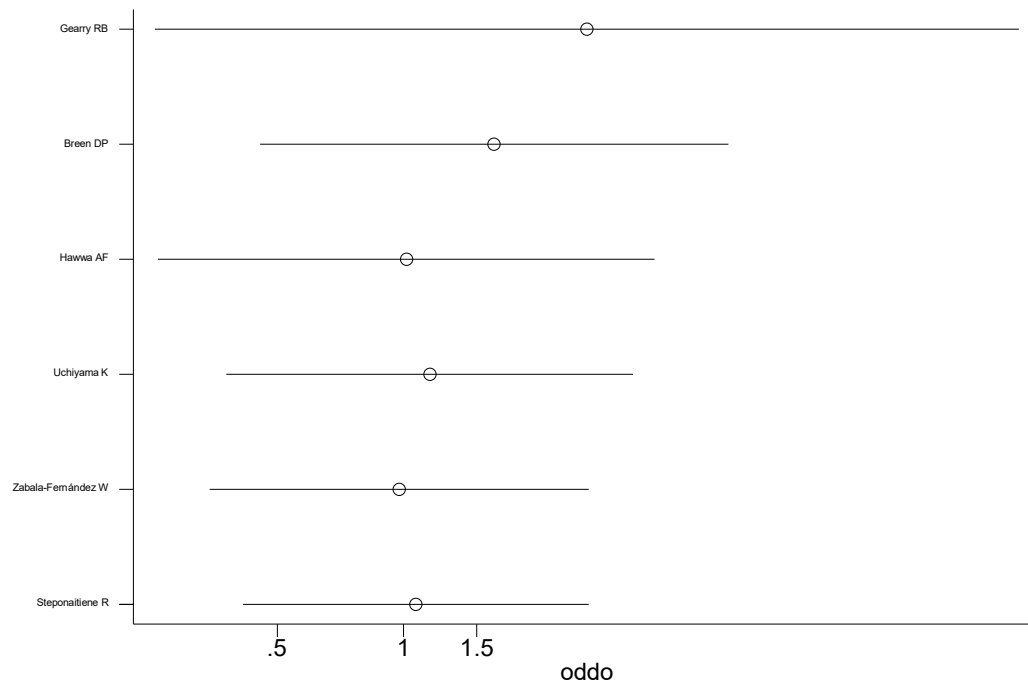
Εικόνα 67. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή `metacum` για τον `rs1127354`, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες



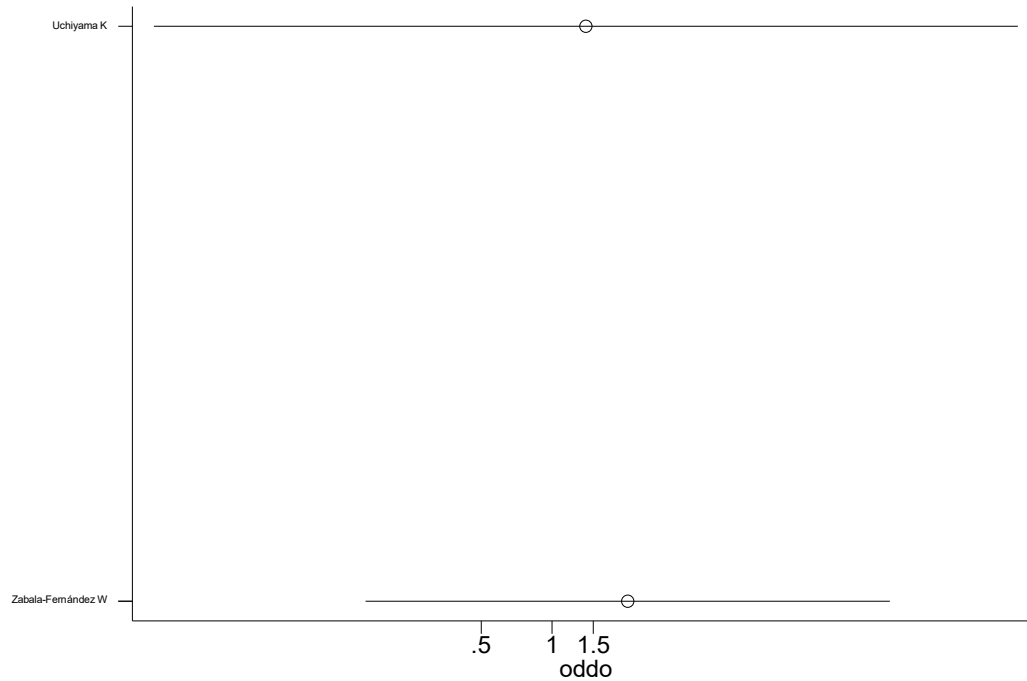
Εικόνα 68. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή `metacum` για τον `rs1127354`, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για ηπατοτοξικότητα



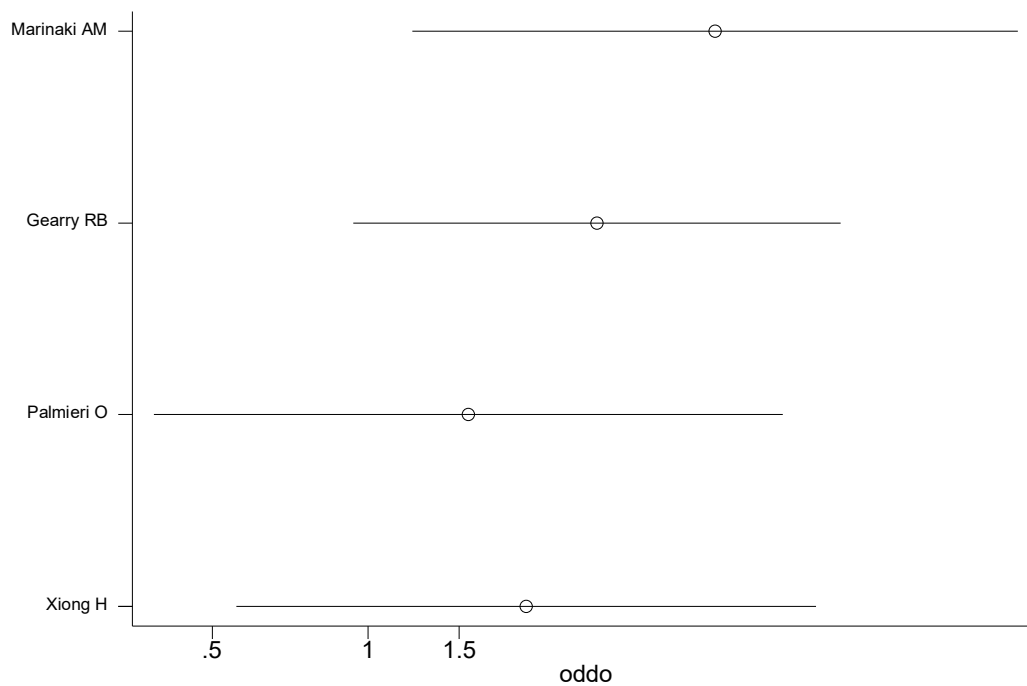
Εικόνα 69. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metacum για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για παγκρεατίτιδα



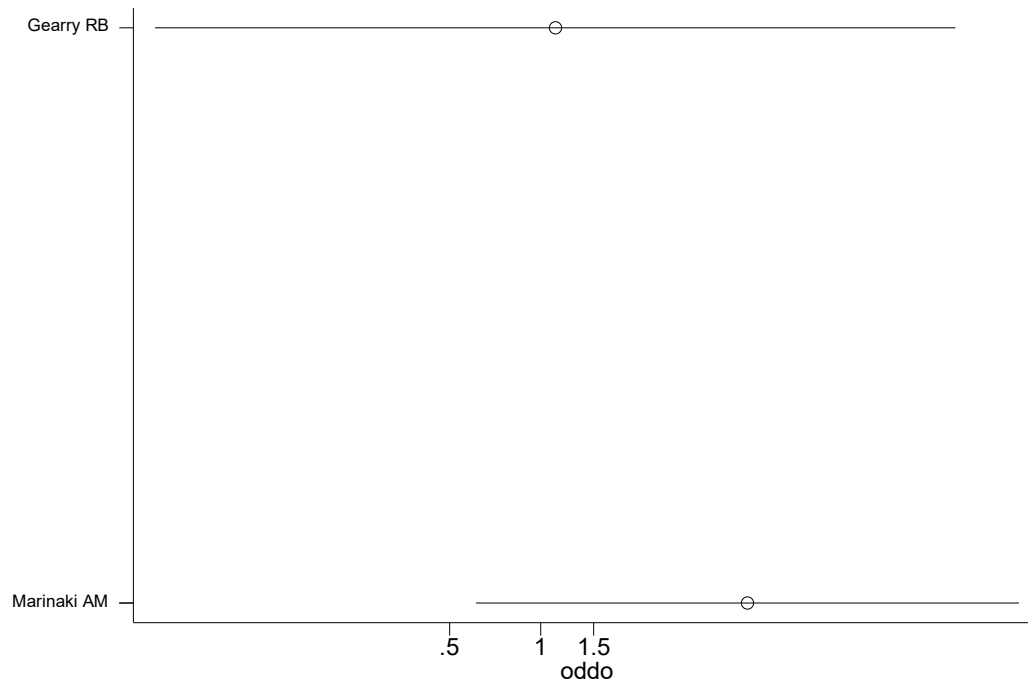
Εικόνα 70. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metacum για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για μυελοτοξικότητα



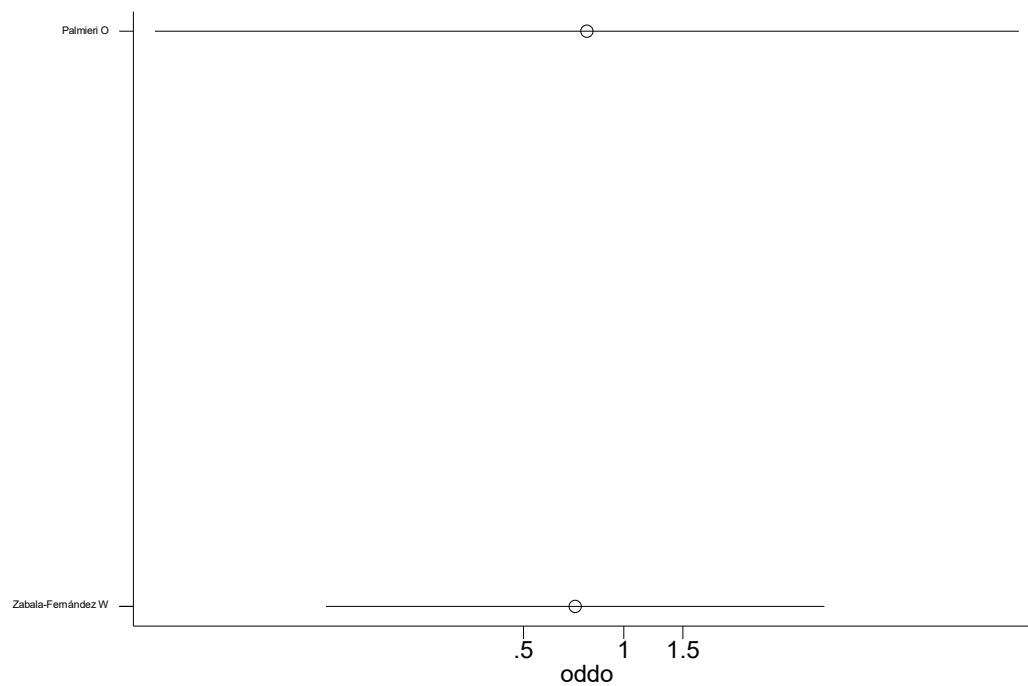
Εικόνα 71. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metacum για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για αλωπεκία



Εικόνα 72. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metacum για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για γρίπη

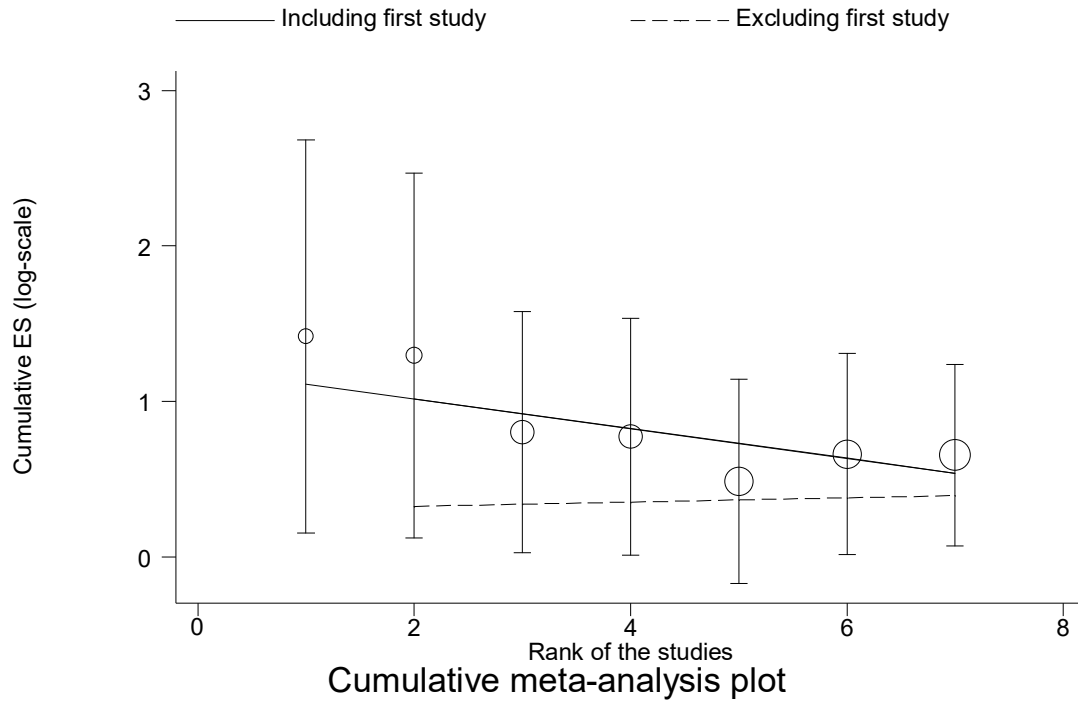


Εικόνα 73. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metacum για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για εξάνθημα

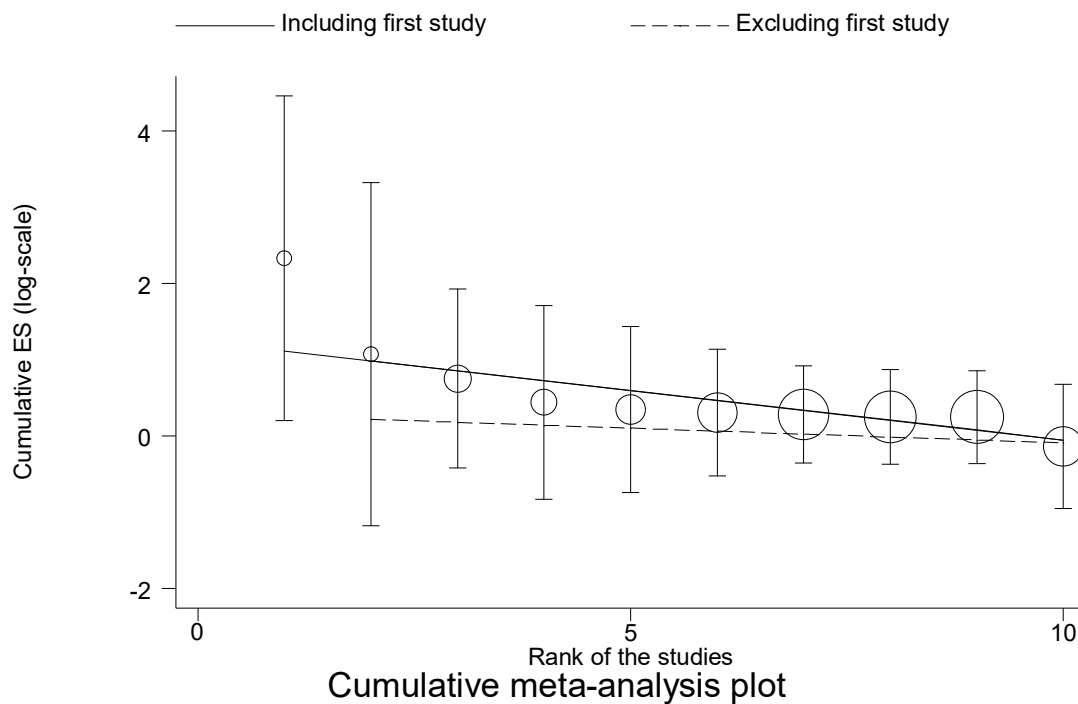


Εικόνα 74. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metacum για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για δερματολογική αντίδραση

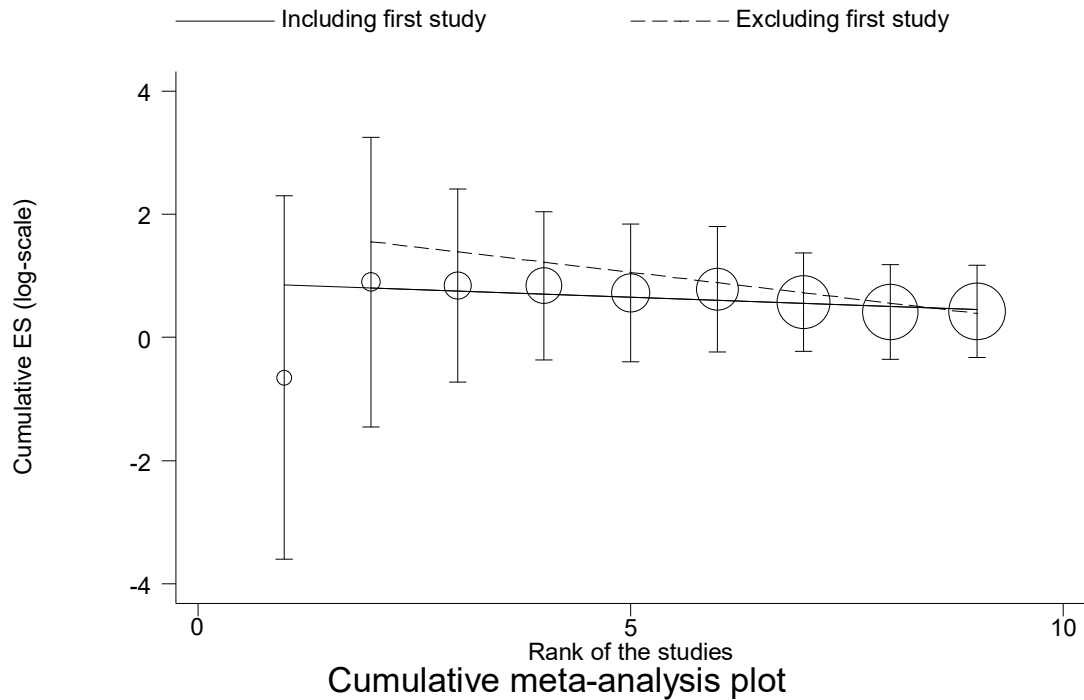
- **metatrend oddo stddo**



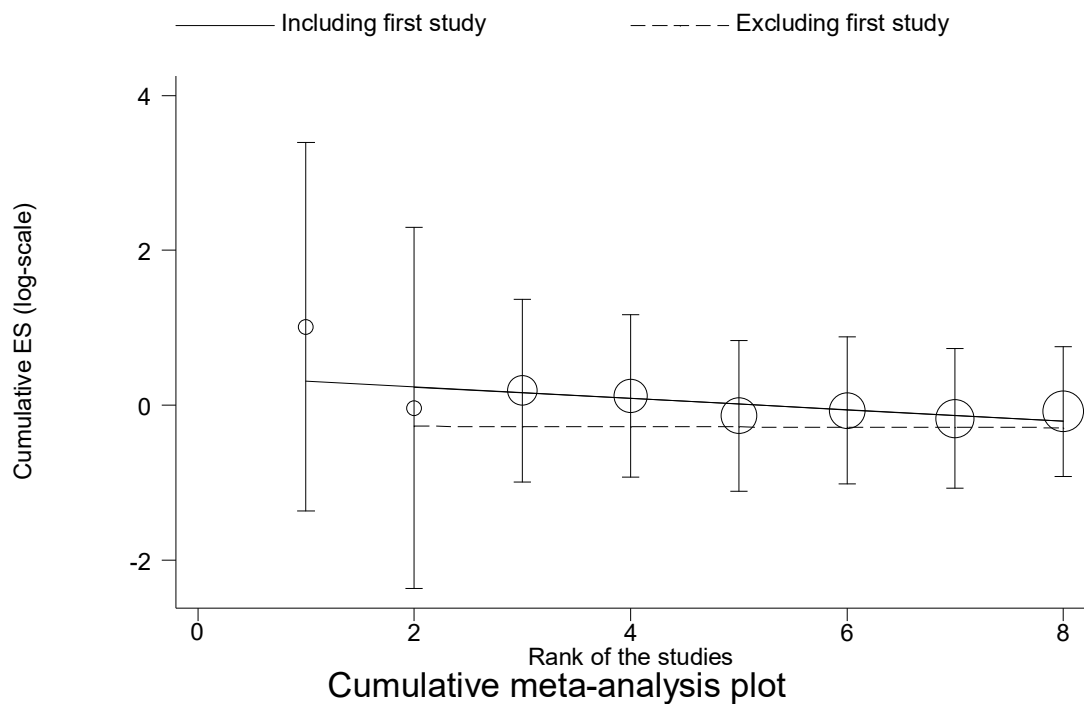
Εικόνα 75. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία



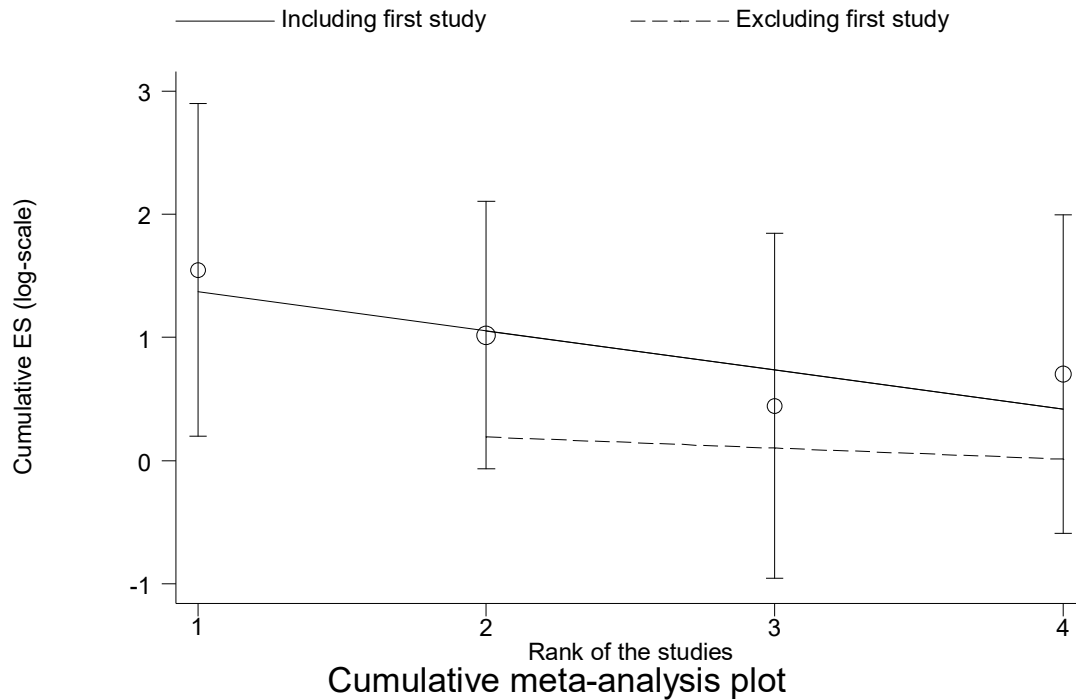
Εικόνα 76. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs7270101 rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για ηπατοτοξικότητα



Εικόνα 77. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για παγκρεατίτιδα

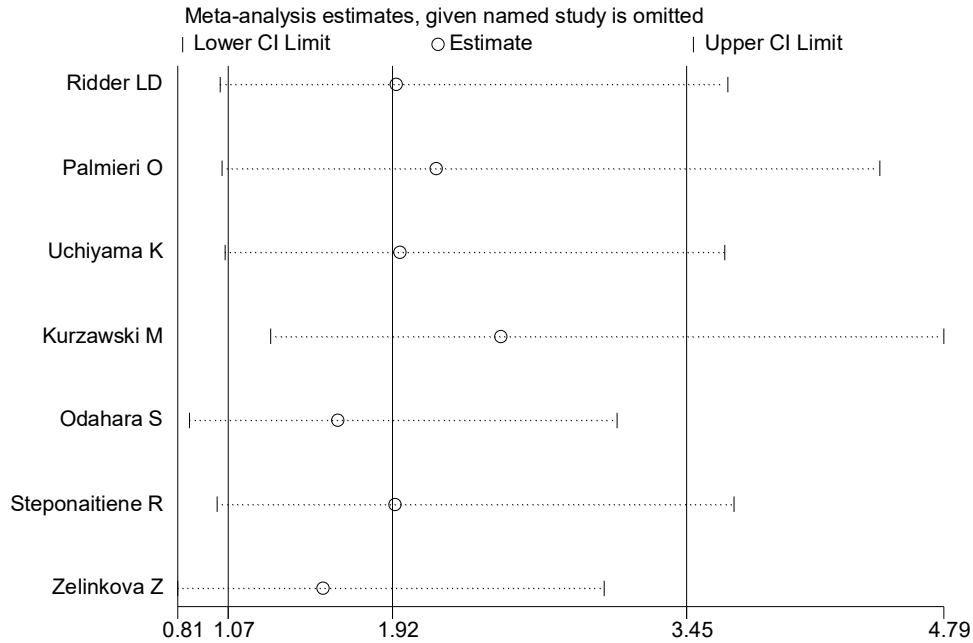


Εικόνα 78. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για μυελοτοξικότητα

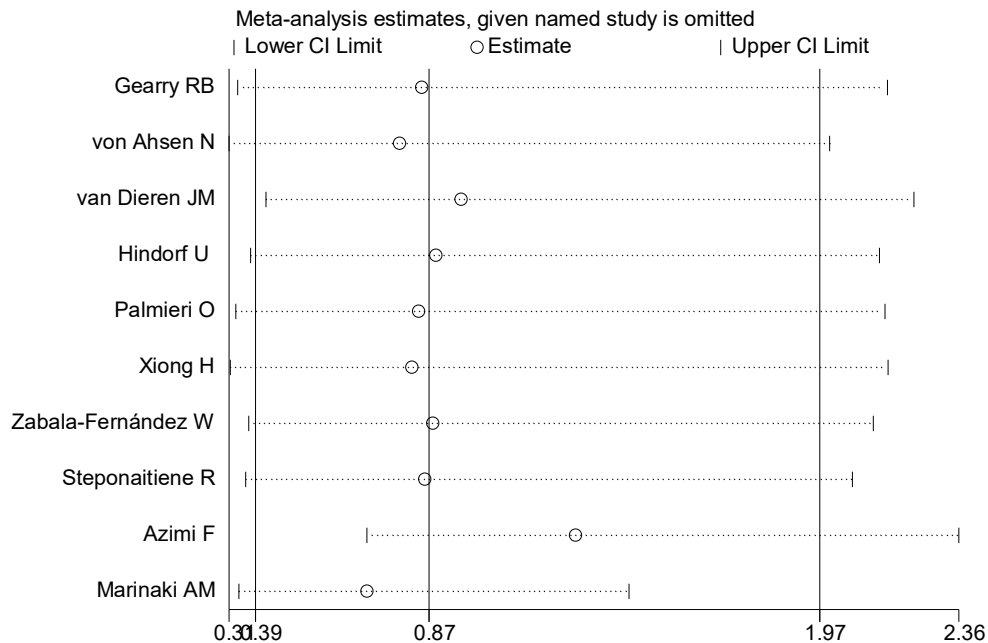


Εικόνα 79. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για γρίπη

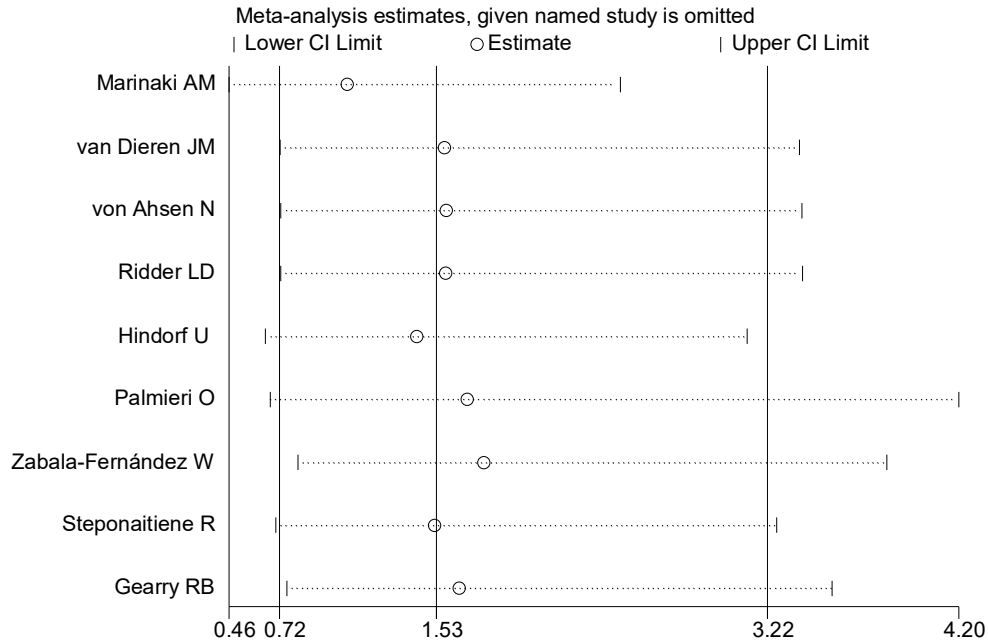
- `metaninf oddo stddo,random eform label(namevar=author)`



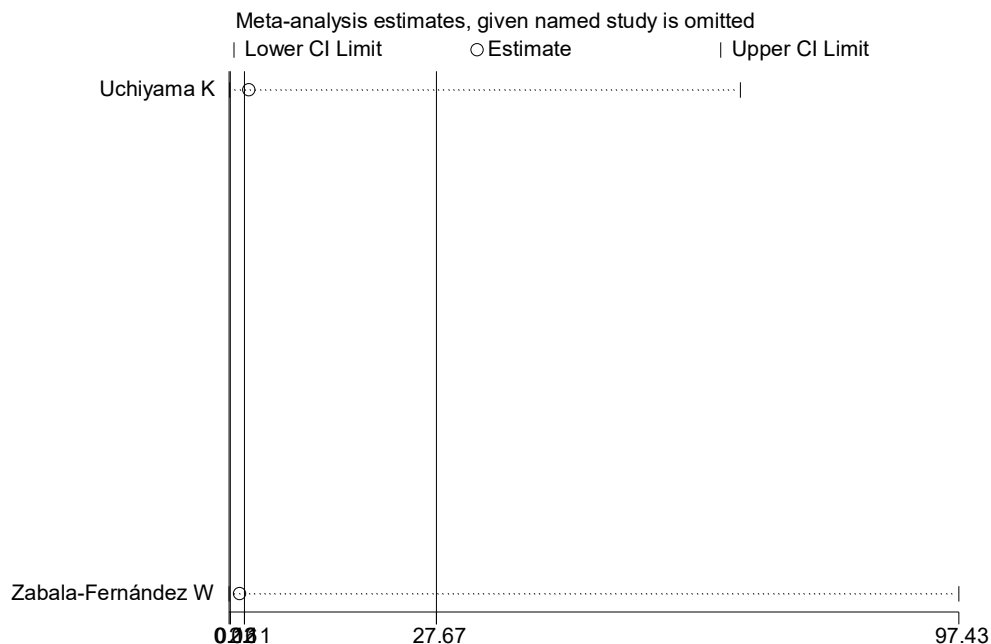
Εικόνα 80. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία



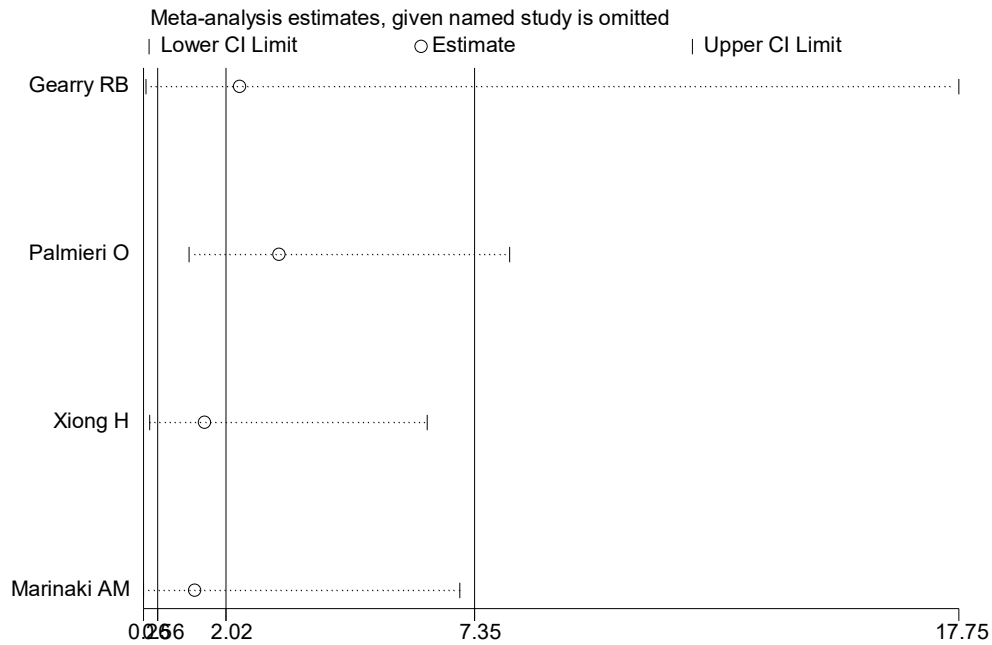
Εικόνα 81. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για ηπατοτοξικότητα



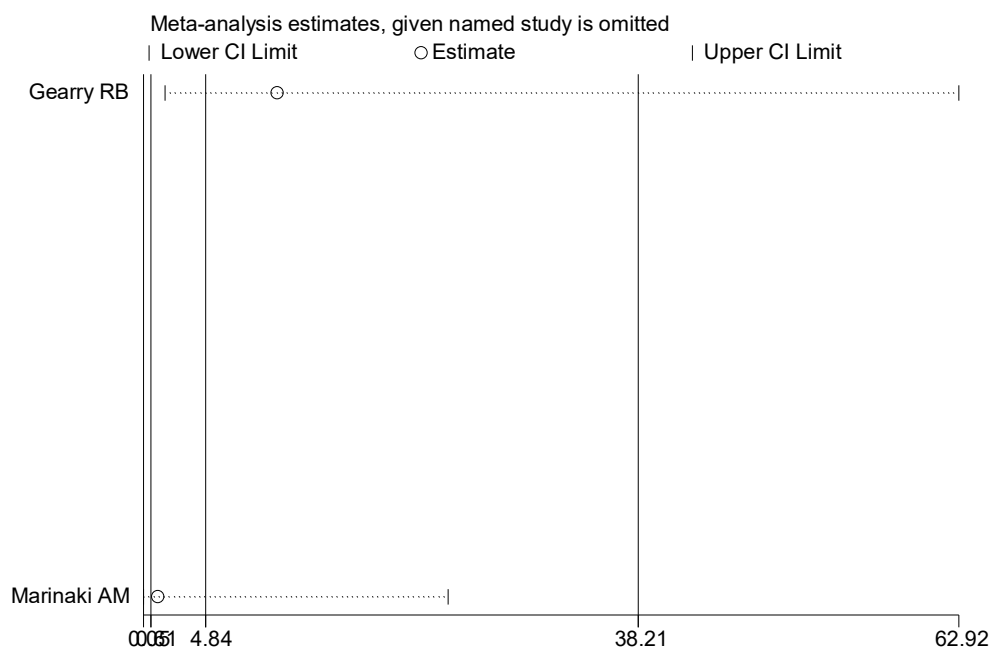
Εικόνα 82. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metainf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για παγκρεατίτιδα



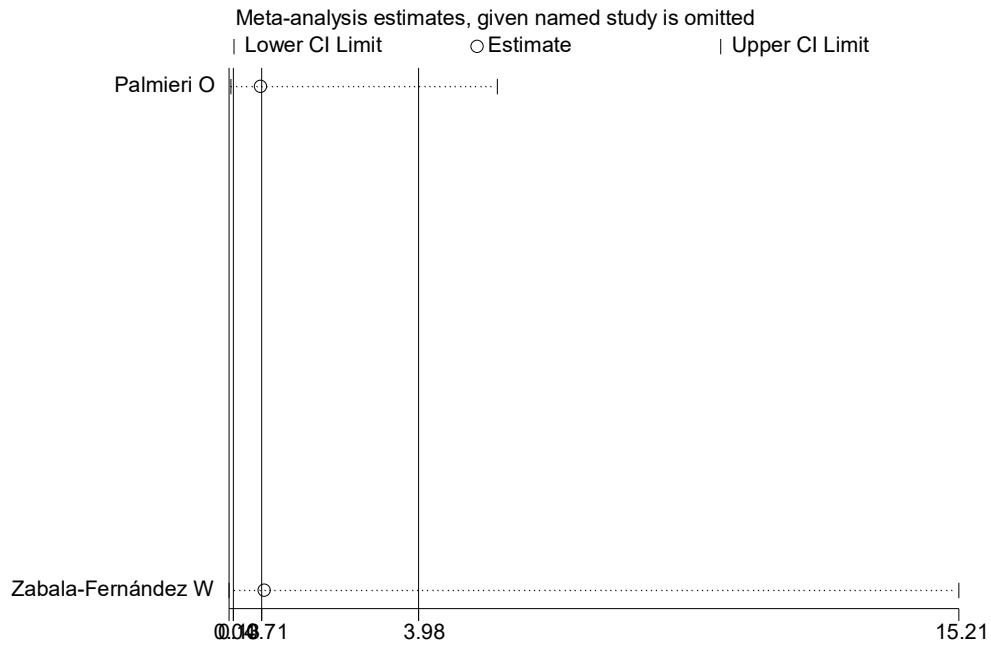
Εικόνα 83. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metainf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για αλωπεκία



Εικόνα 84. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metainf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για γρίπη



Εικόνα 85. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metainf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για εξάνθημα

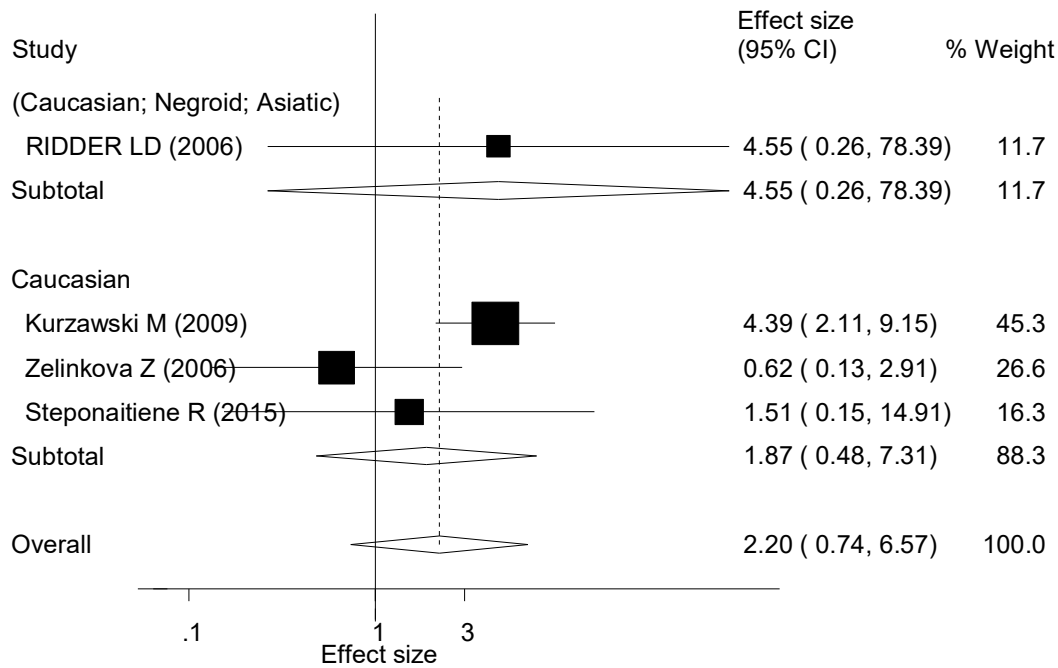


Εικόνα 86. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metainf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για δερματολογική αντίδραση

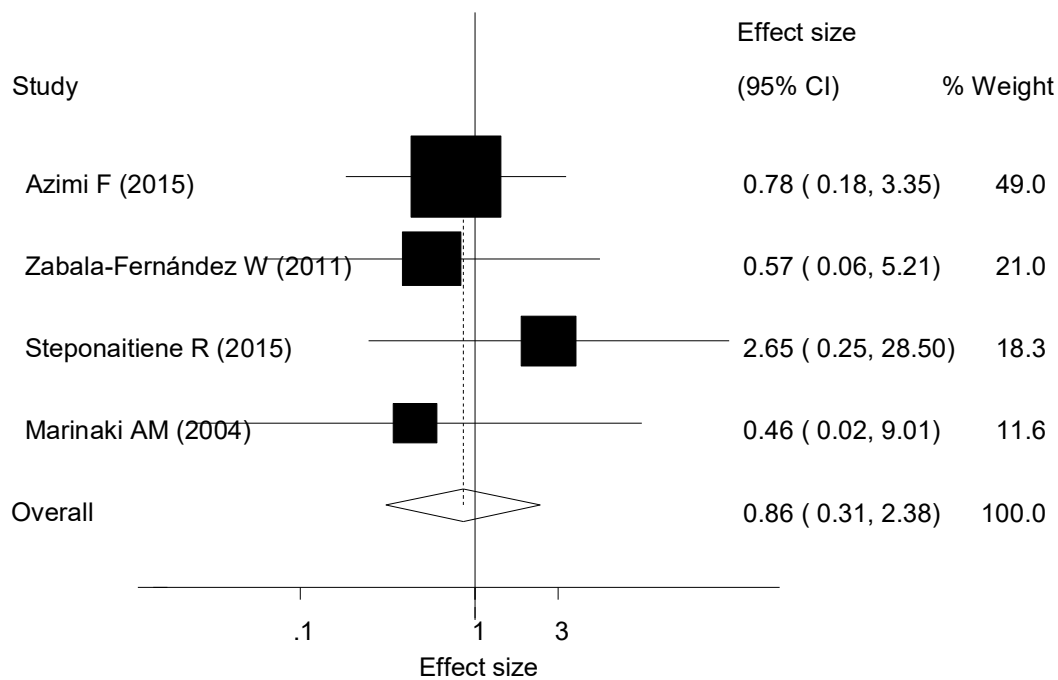
2. Για τον rs7270101 :

2.1 Για το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων:

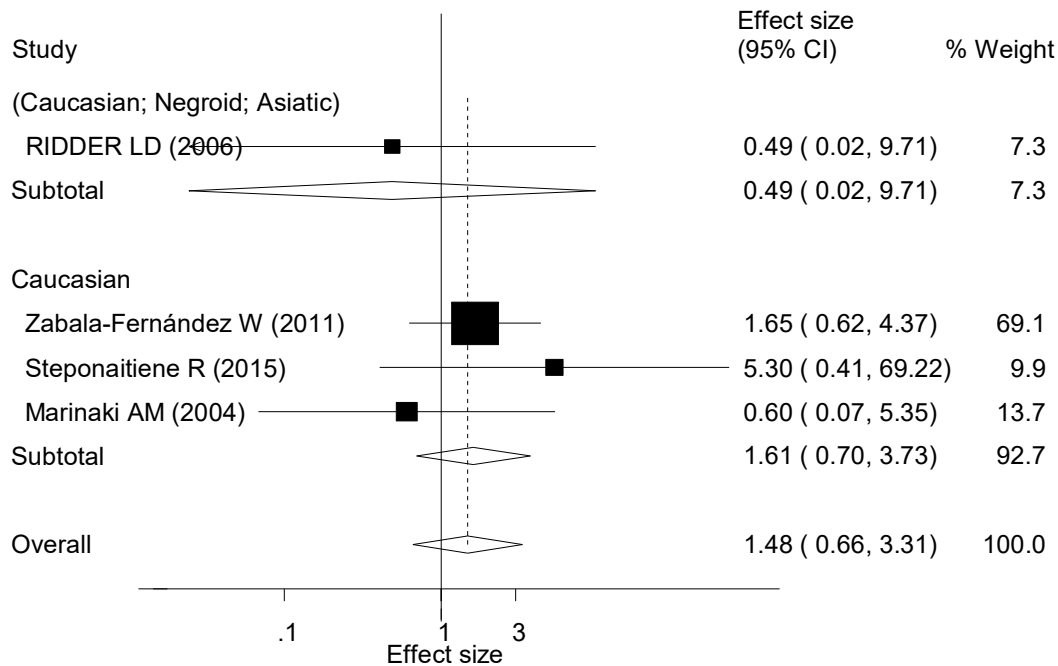
- `metan oddo stdo,eform random by(race) label(namevar=author,yearvar=year)`
`xlab(0.1,1,3)`



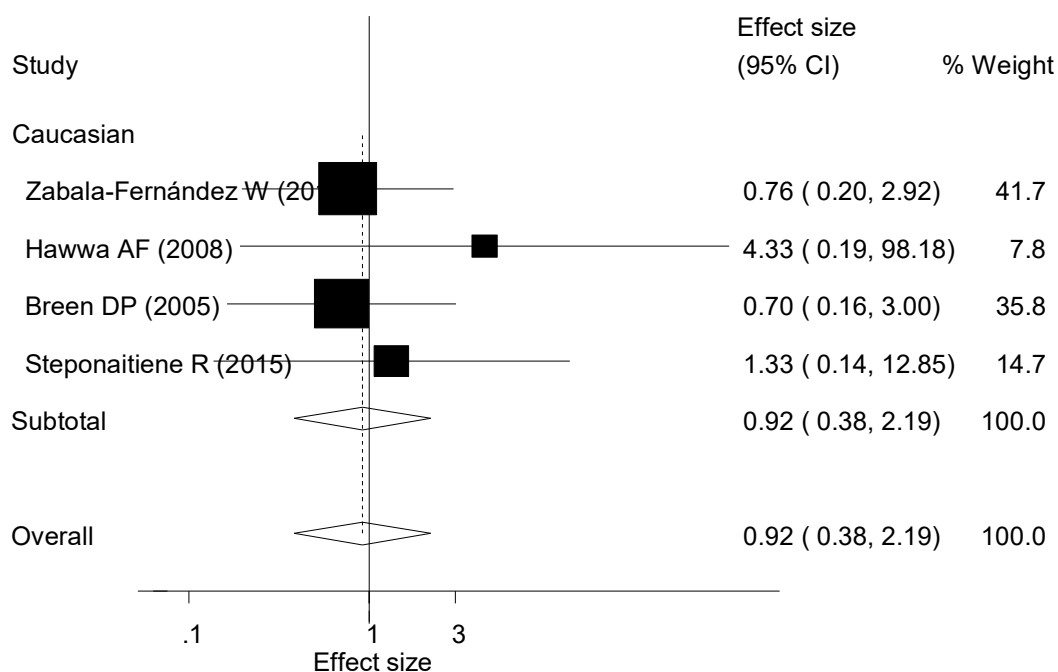
Εικόνα 87. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για λευκοπενία



Εικόνα 88. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για ηπατοτοξικότητα

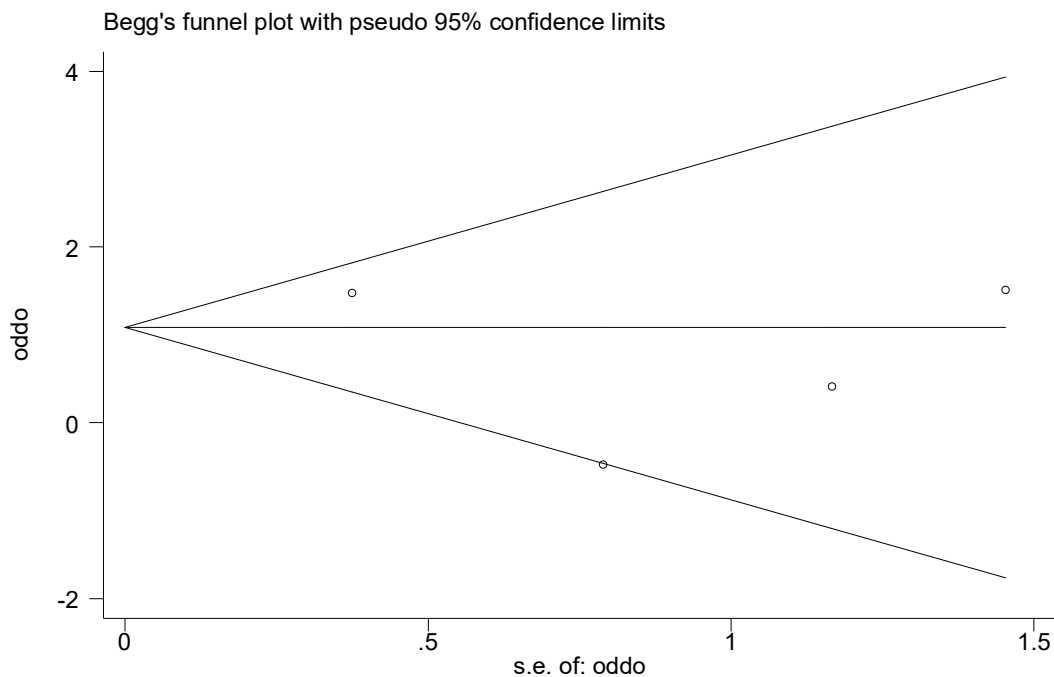


Εικόνα 89. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για παγκρεατίτιδα

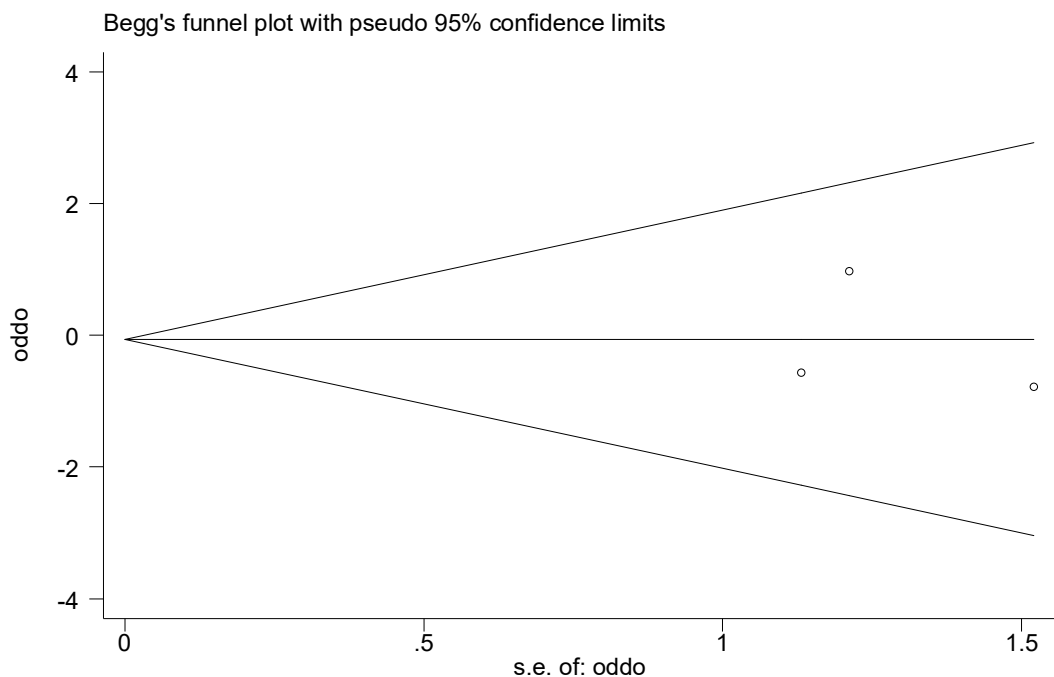


Εικόνα 90. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για μυελοτοξικότητα

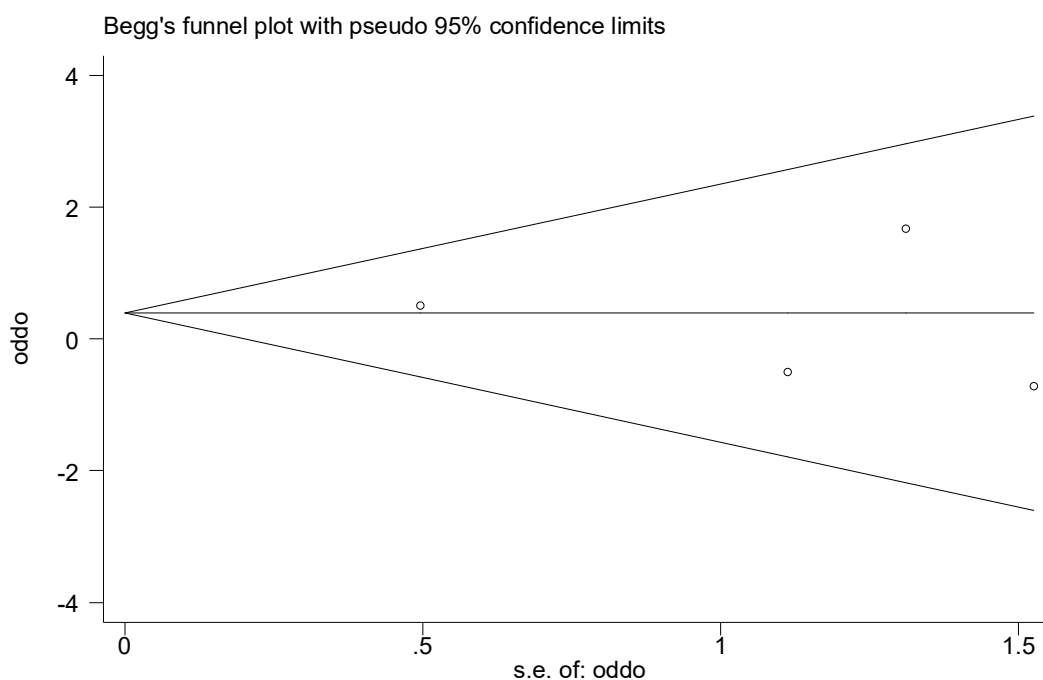
- **metabias oddo stddo, gr(b)**



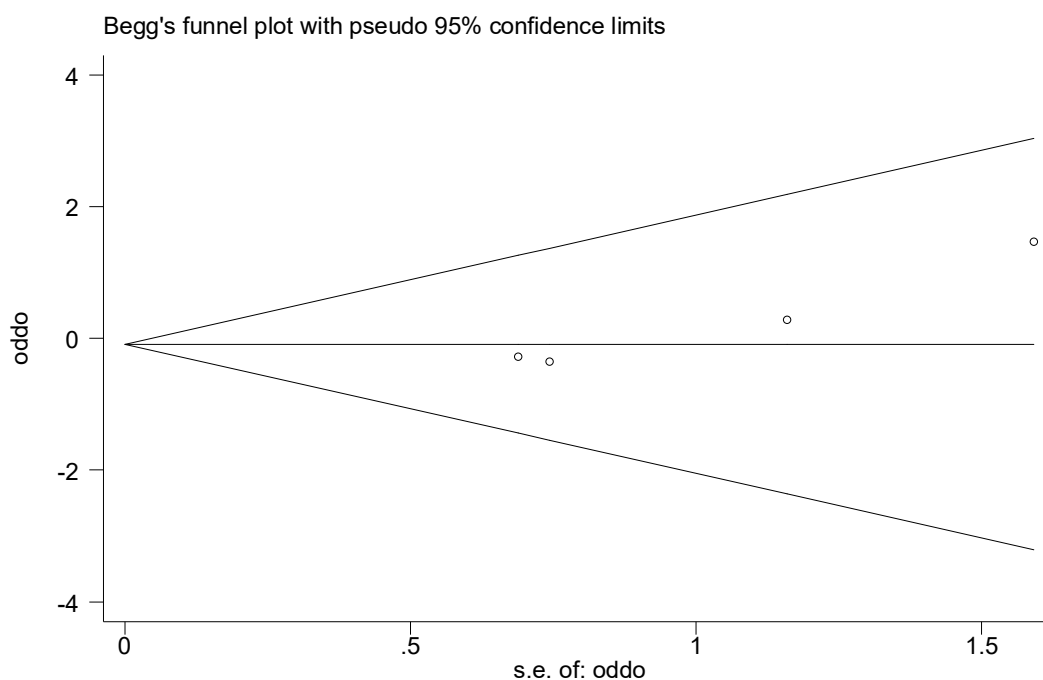
Εικόνα 91. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για λευκοπενία



Εικόνα 92. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για ηπατοτοξικότητα

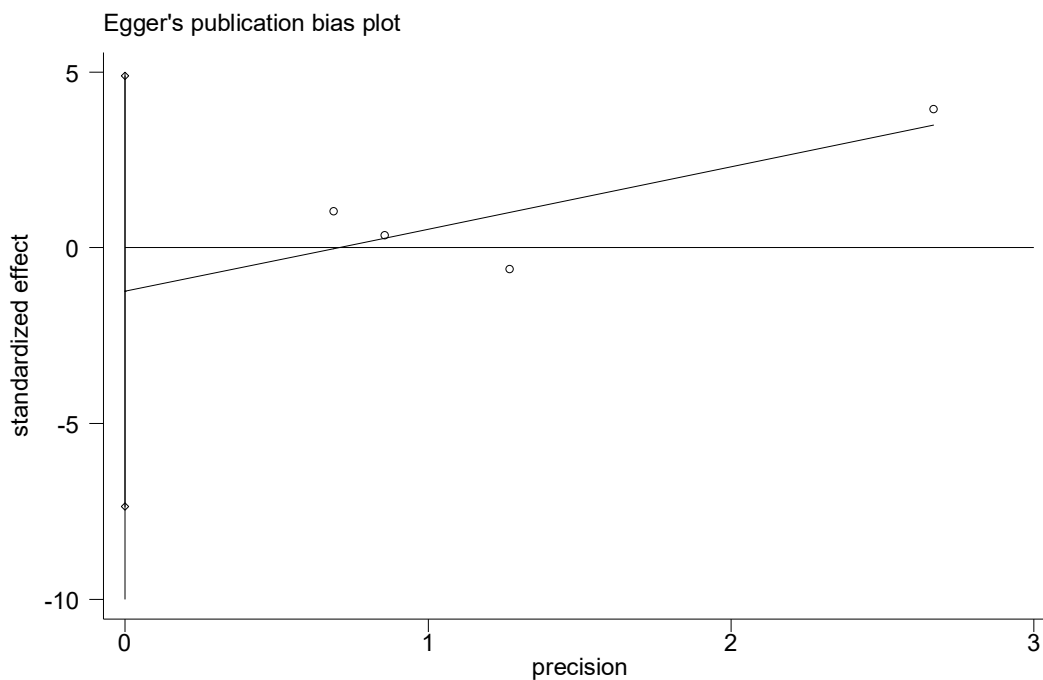


Εικόνα 93. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για παγκρεατίτιδα

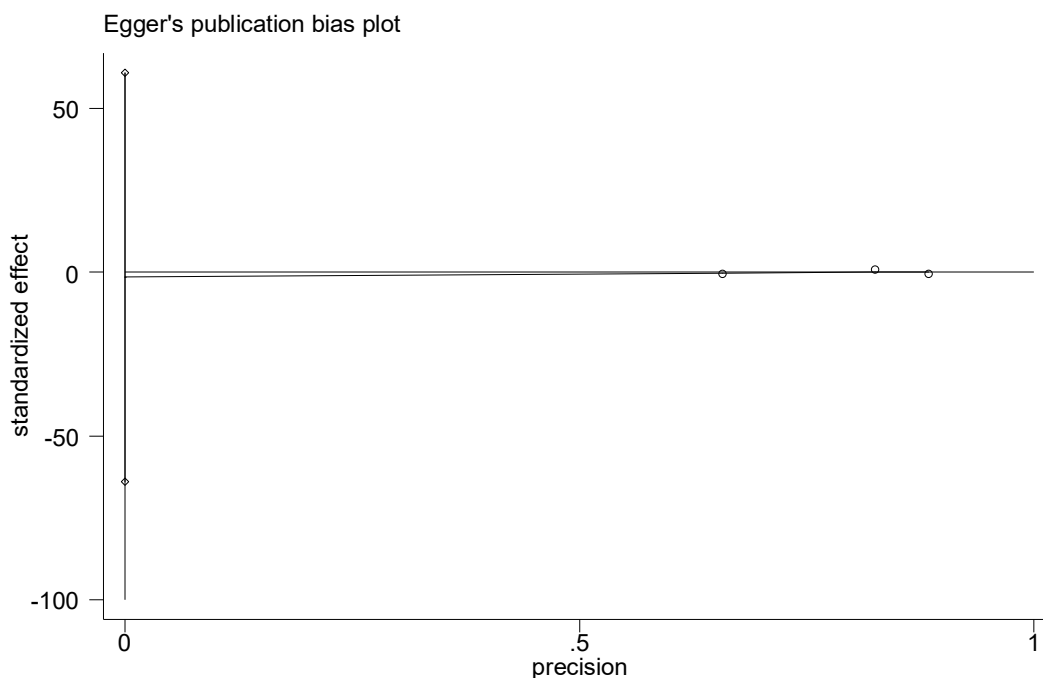


Εικόνα 94. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για μυελοτοξικότητα

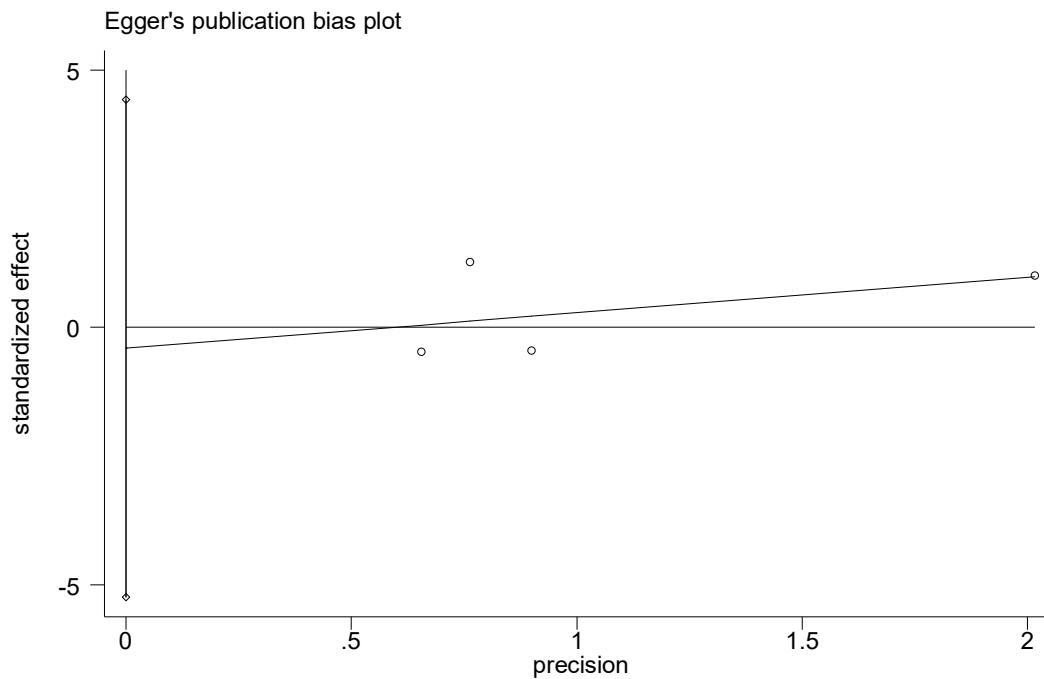
- `metabias oddo stddo, gr(e)`



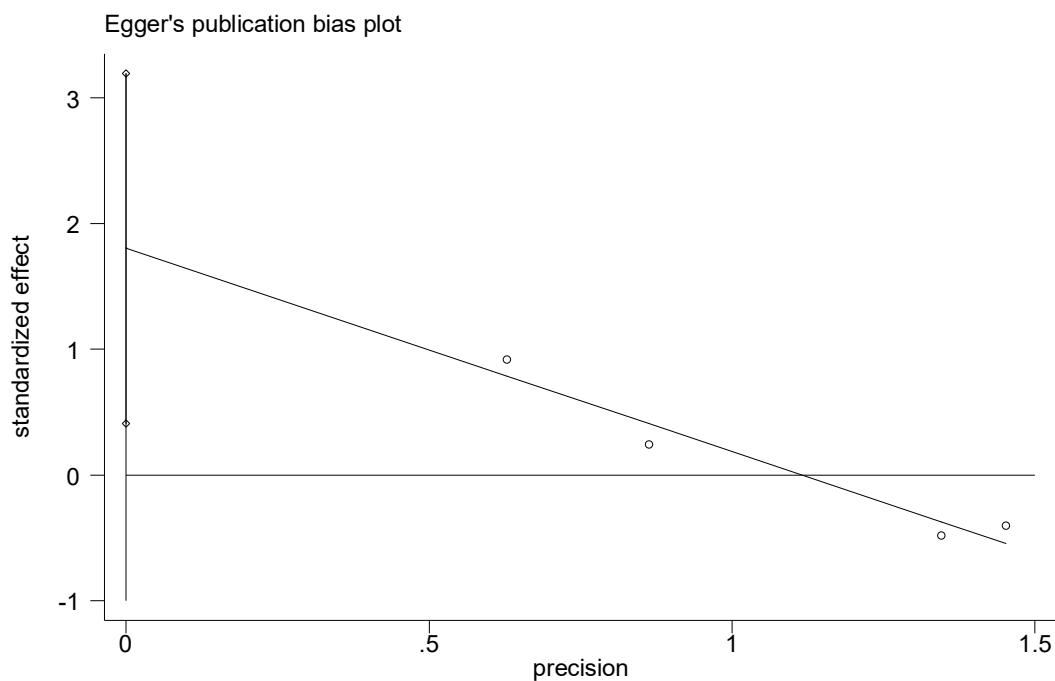
Εικόνα 95. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για λευκοπενία



Εικόνα 96. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για ηπατοτοξικότητα

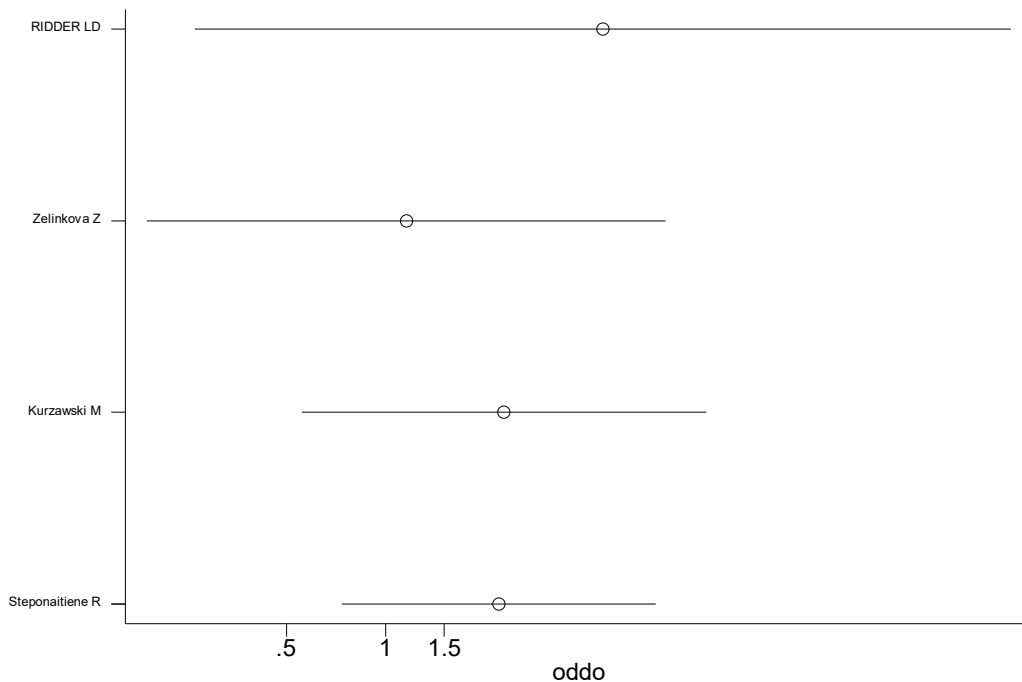


Εικόνα 97. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για παγκρεατίτιδα

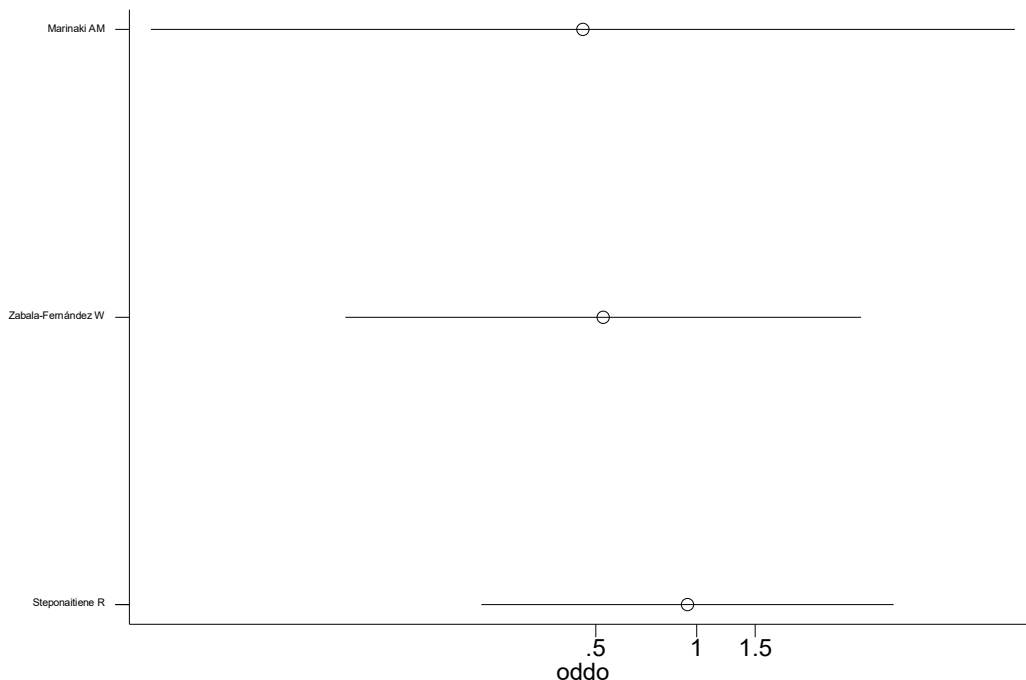


Εικόνα 98. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για μυελοτοξικότητα

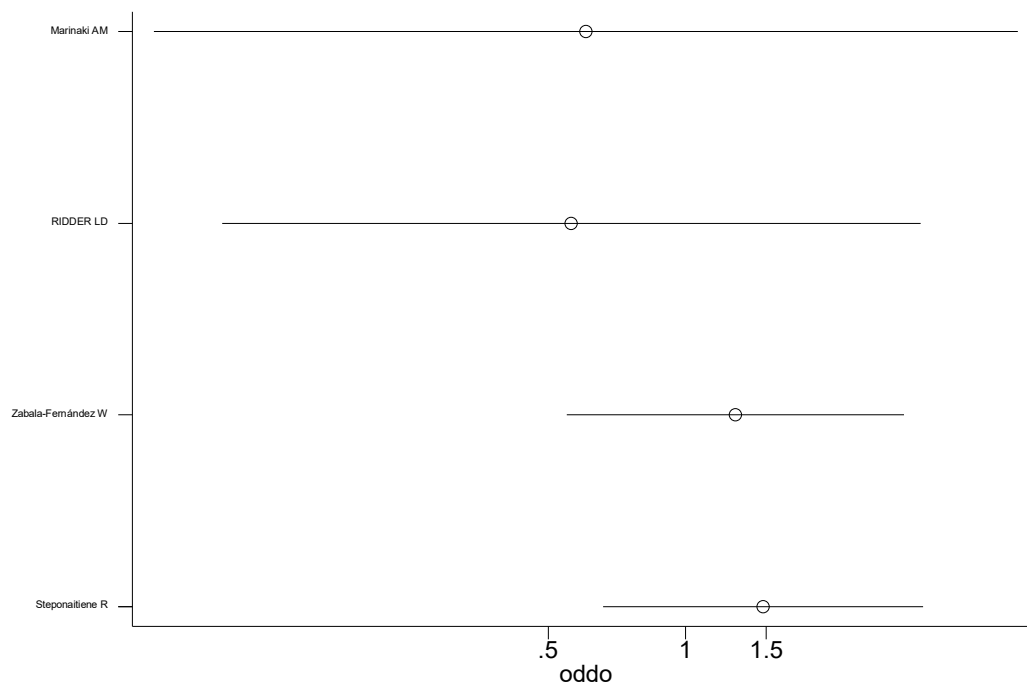
- `metacum oddo stddo, eff(r)gr xlab(0.1,1,3)id(author) eform`



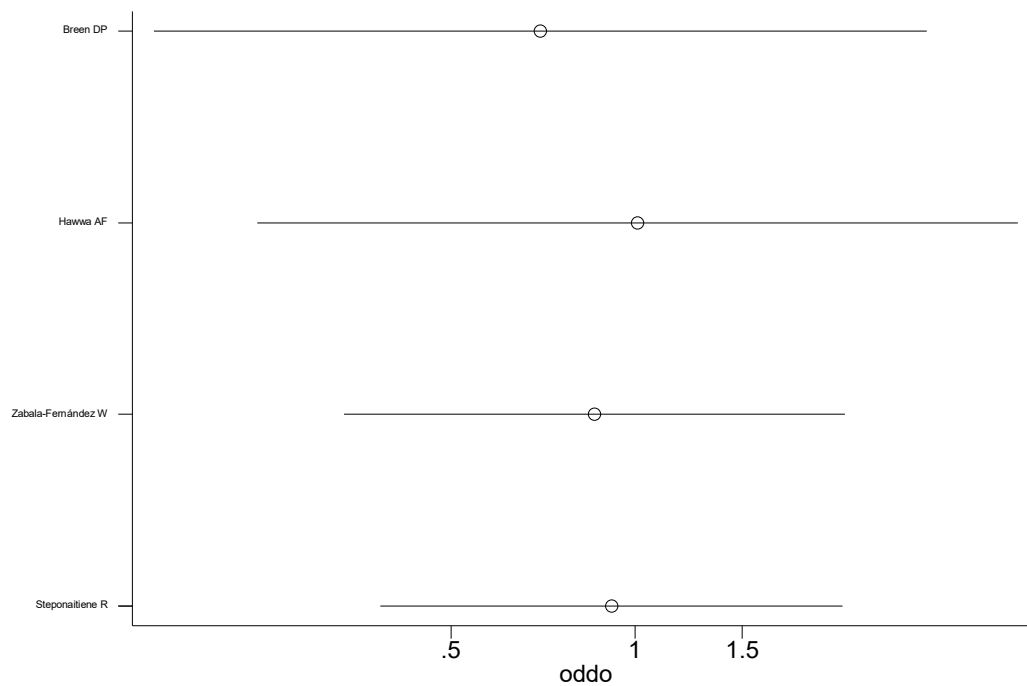
Εικόνα 99. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή `metacum` για τον `rs7270101`, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία



Εικόνα 100. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή `metacum` για τον `rs7270101`, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία

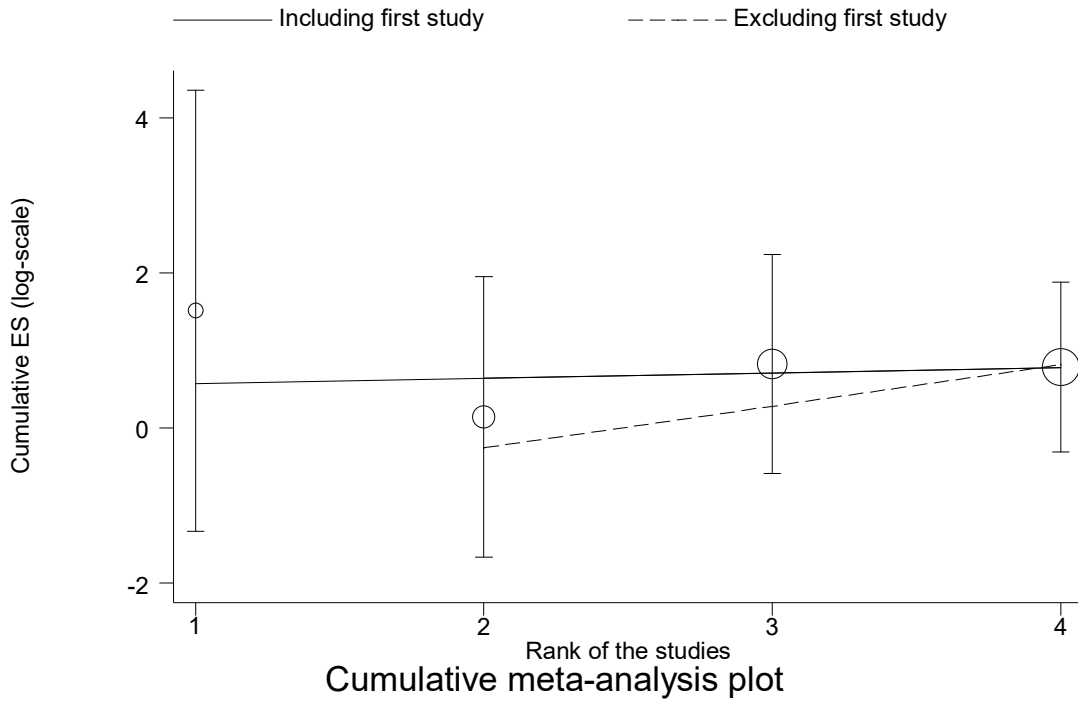


Εικόνα 101. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metacum για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για παγκρεατίτιδα

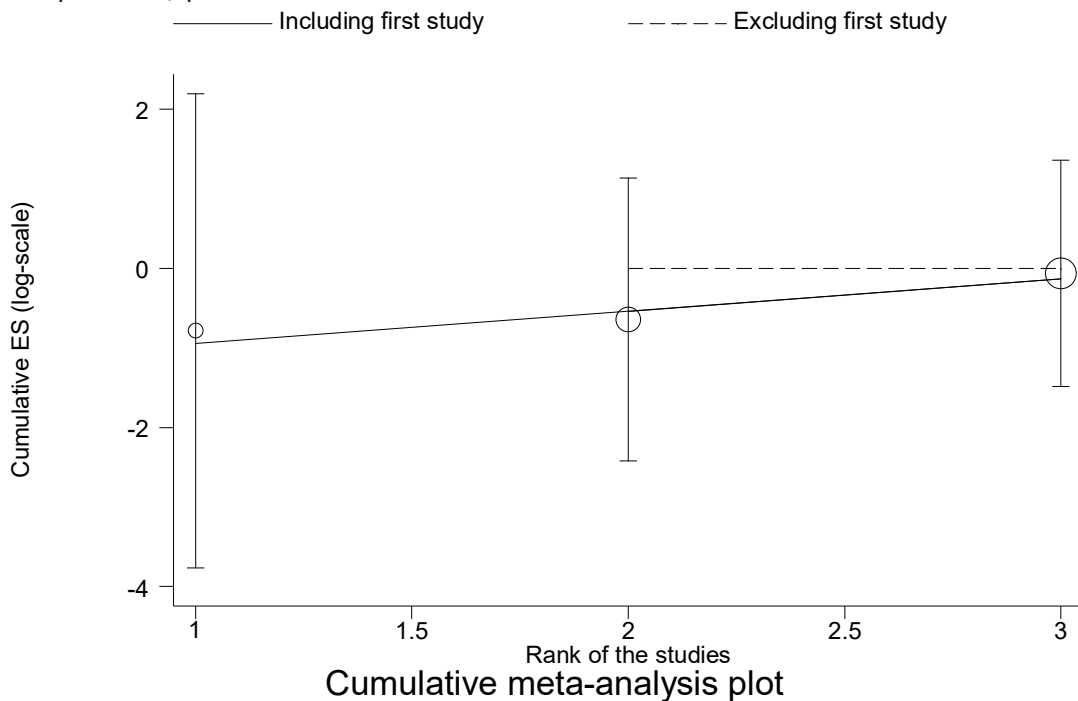


Εικόνα 102. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metacum για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για μυελοτοξικότητα

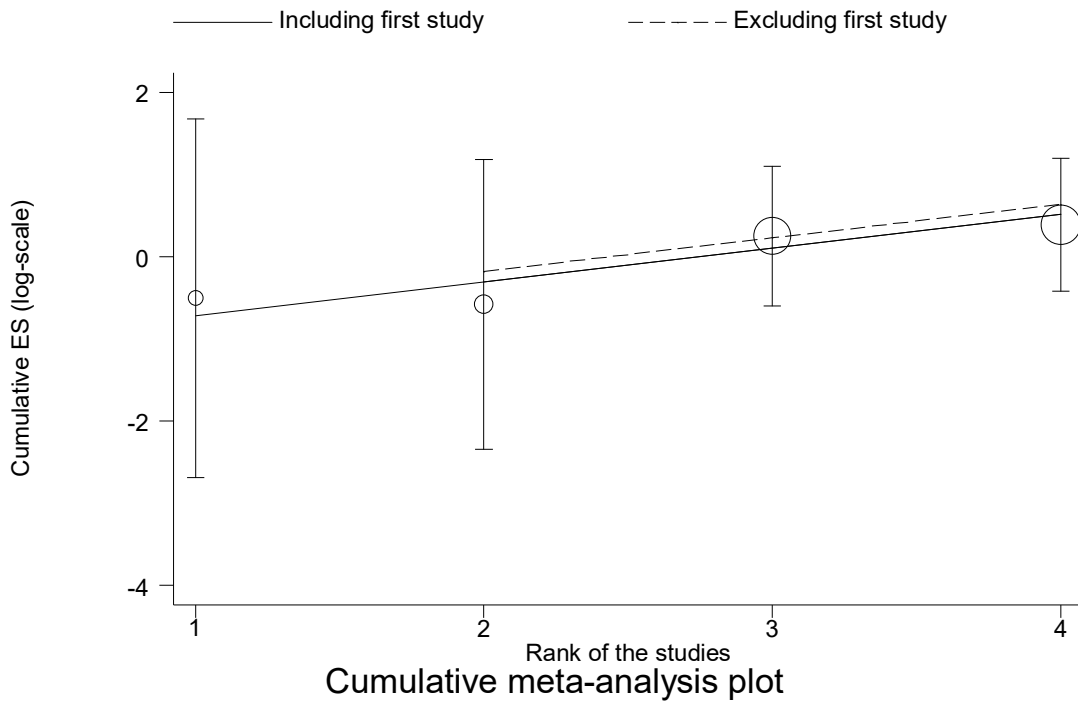
- **metatrend oddo stddo**



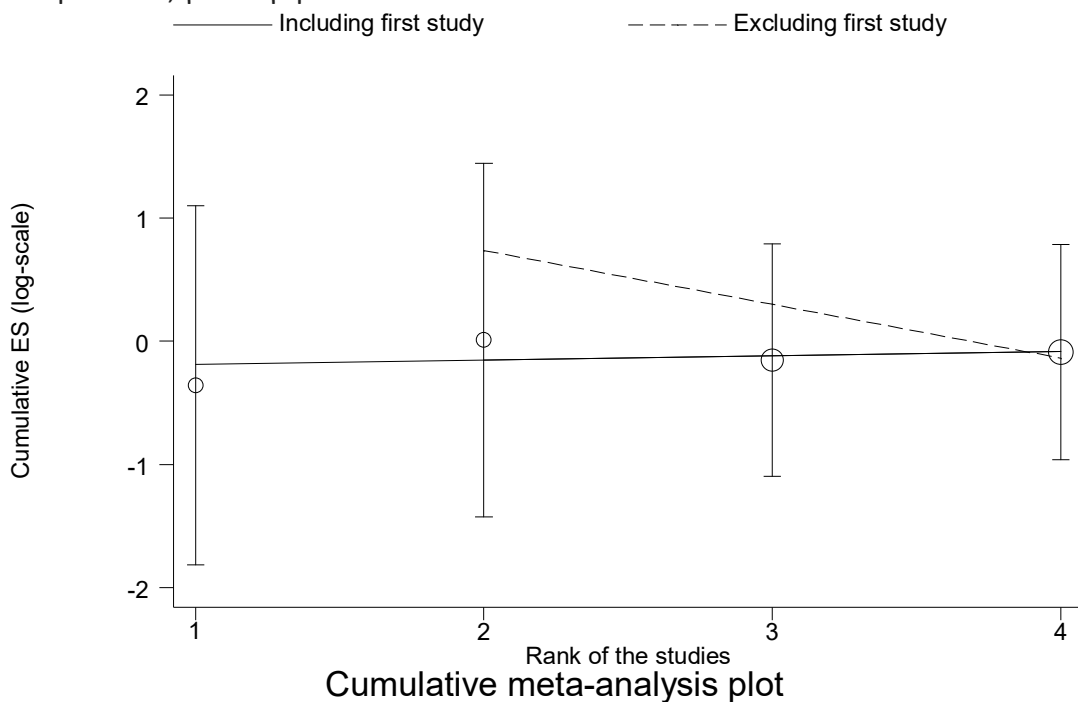
Εικόνα 103. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία



Εικόνα 104. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για ηπατοτοξικότητα

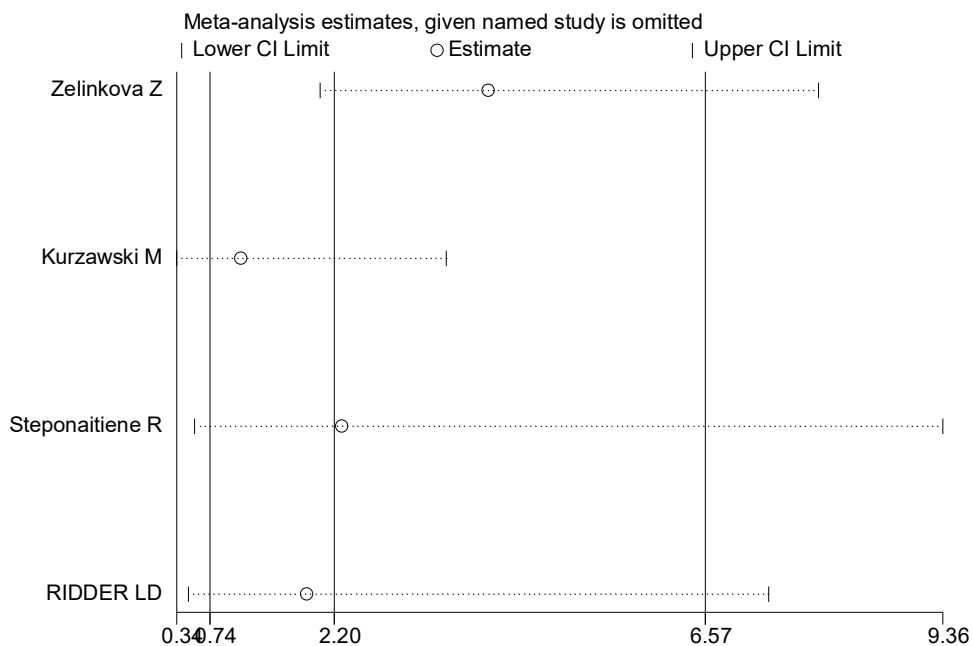


Εικόνα 105. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για παγκρεατίτιδα

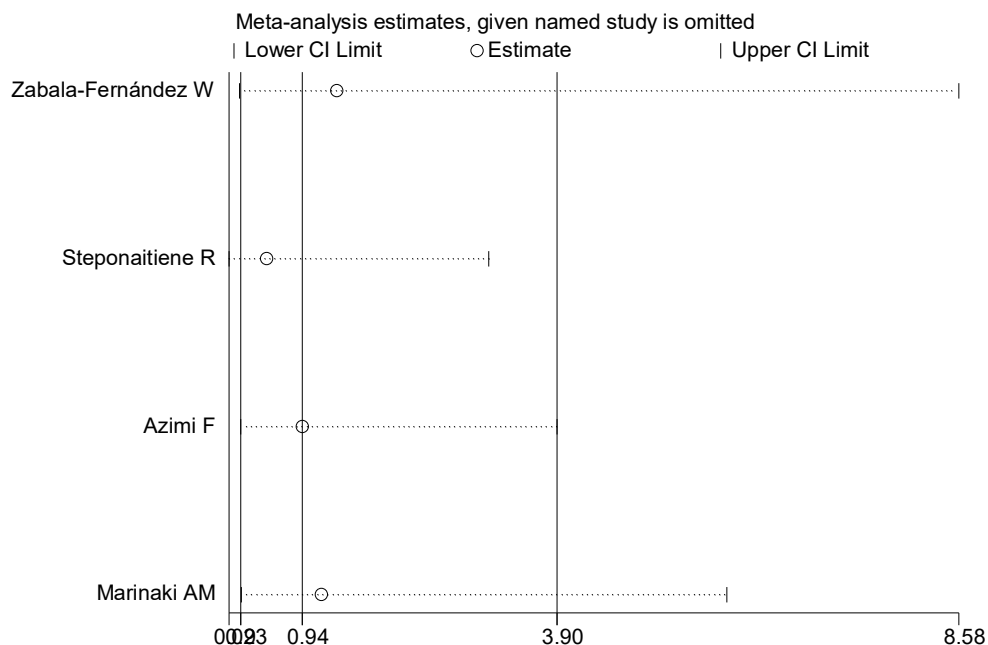


Εικόνα 106. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για μυελοτοξικότητα

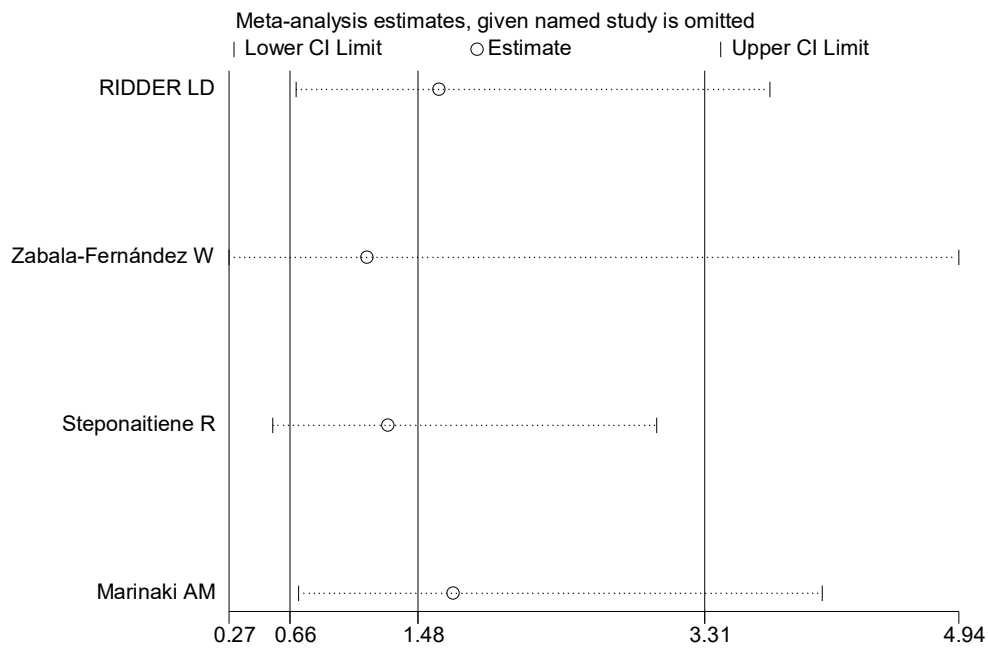
- `metaninf oddo stddo,random eform label(namevar=author)`



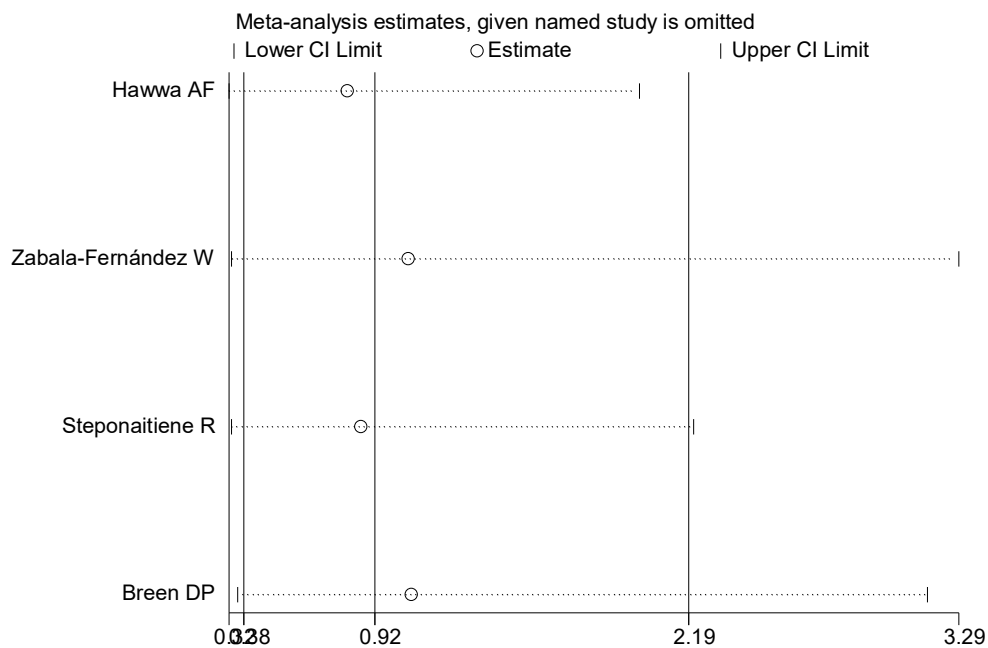
Εικόνα 107. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή `metaninf` για τον `rs7270101`, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία



Εικόνα 108. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή `metaninf` για τον `rs7270101`, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για ηπατοτοξικότητα



Εικόνα 109. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για παγκρεατίτιδα

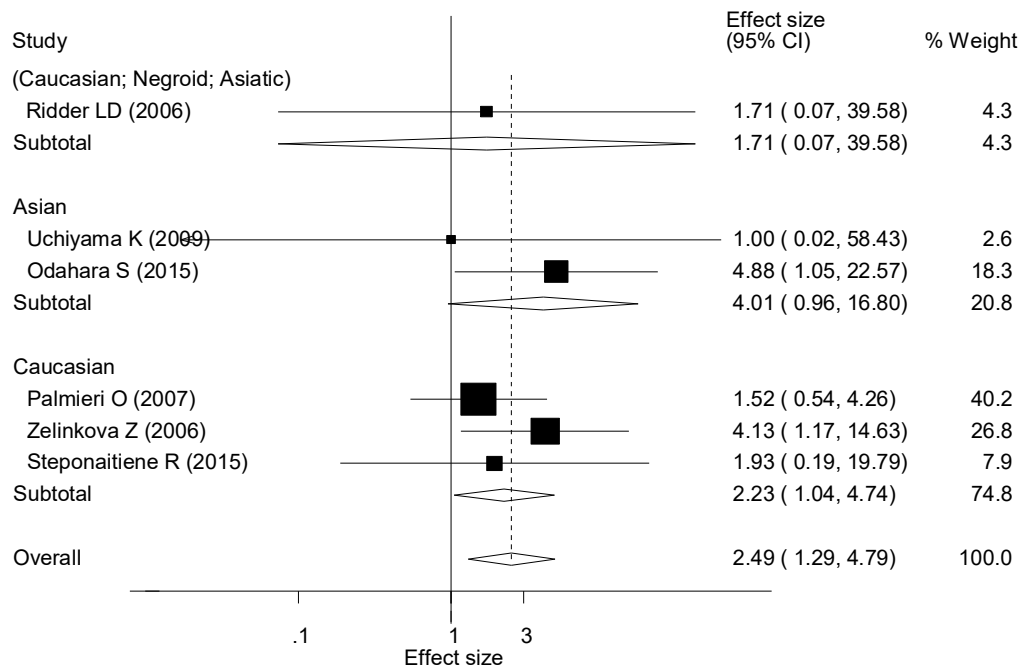


Εικόνα 110. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για μυελοτοξικότητα

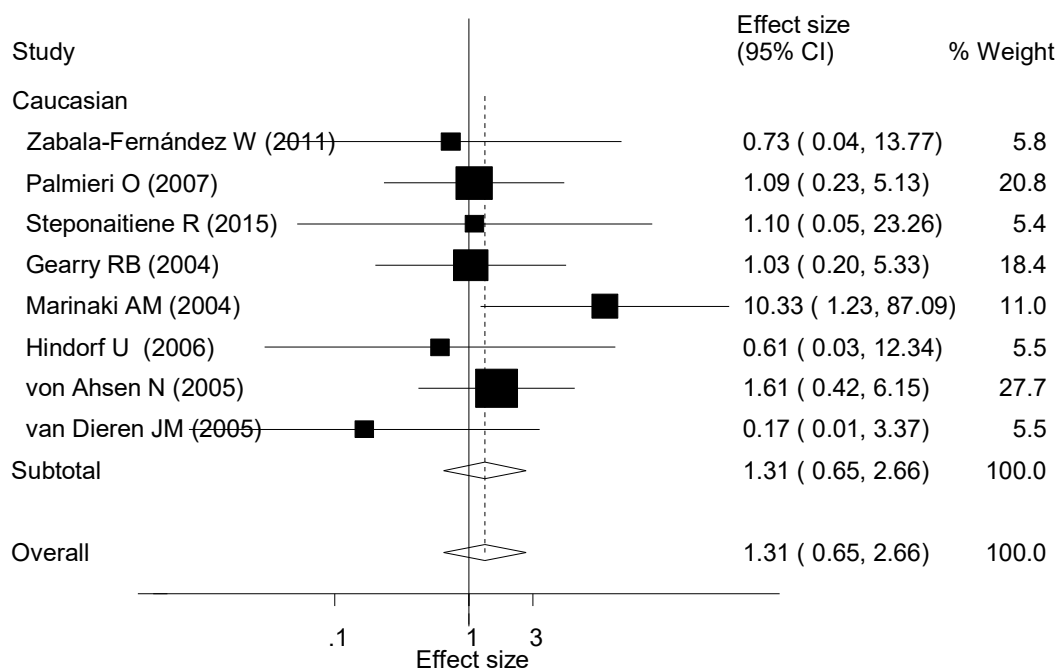
3. Για τον rs1127354 με κριτήριο την ασθένεια υποβάθρου :

3.1 Για το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων:

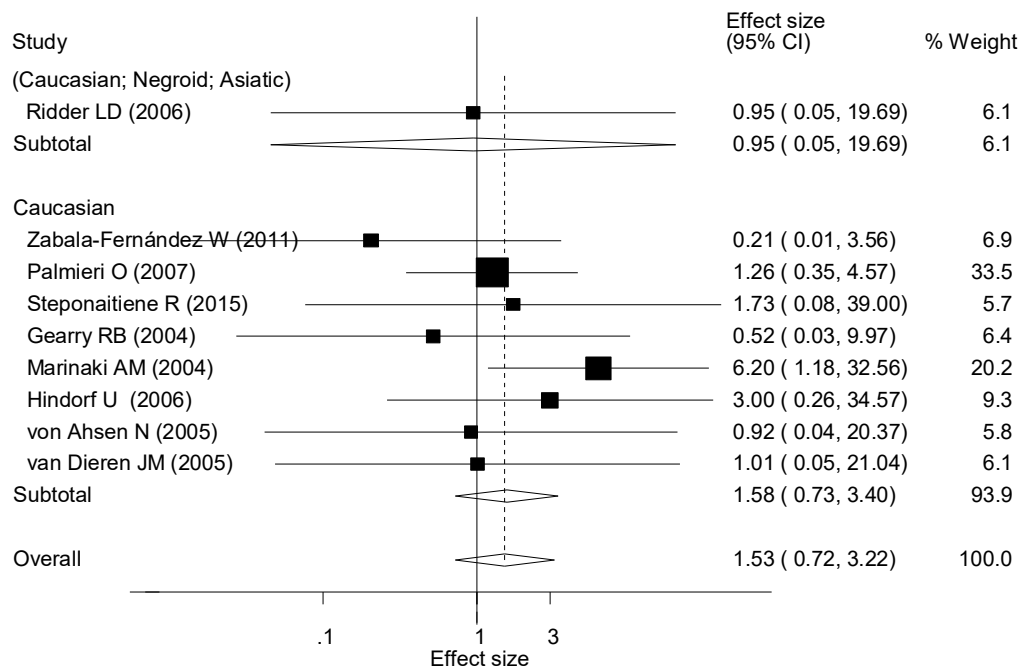
- `metan oddo,estdo,eform random by(race) label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`



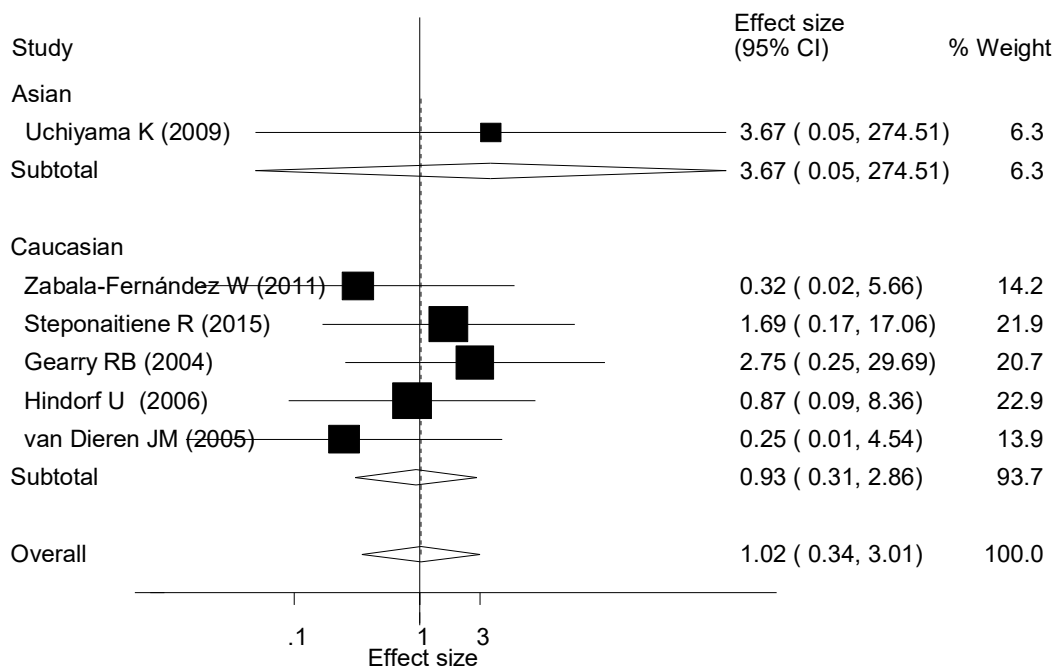
Εικόνα 111. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής `metan`, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία σε ασθενείς με IBD



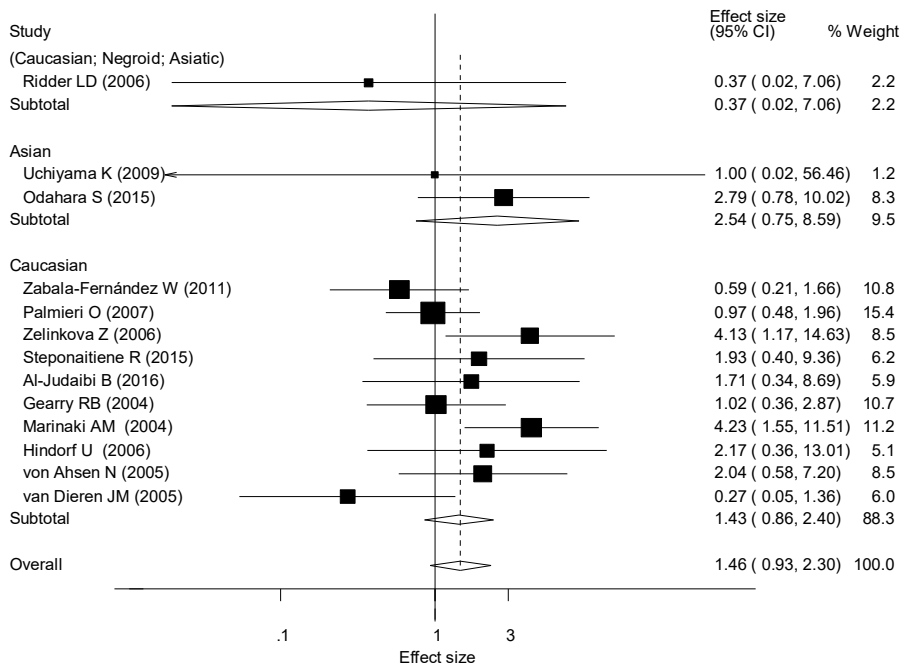
Εικόνα 112. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD



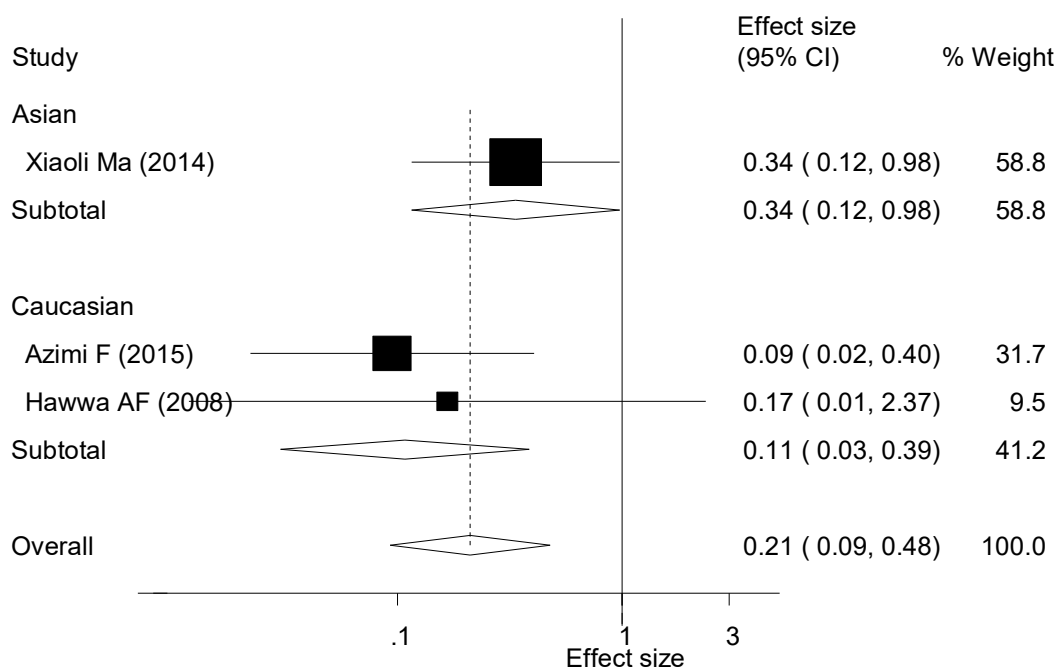
Εικόνα 113. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για παγκρεατίτιδα σε ασθενείς με IBD



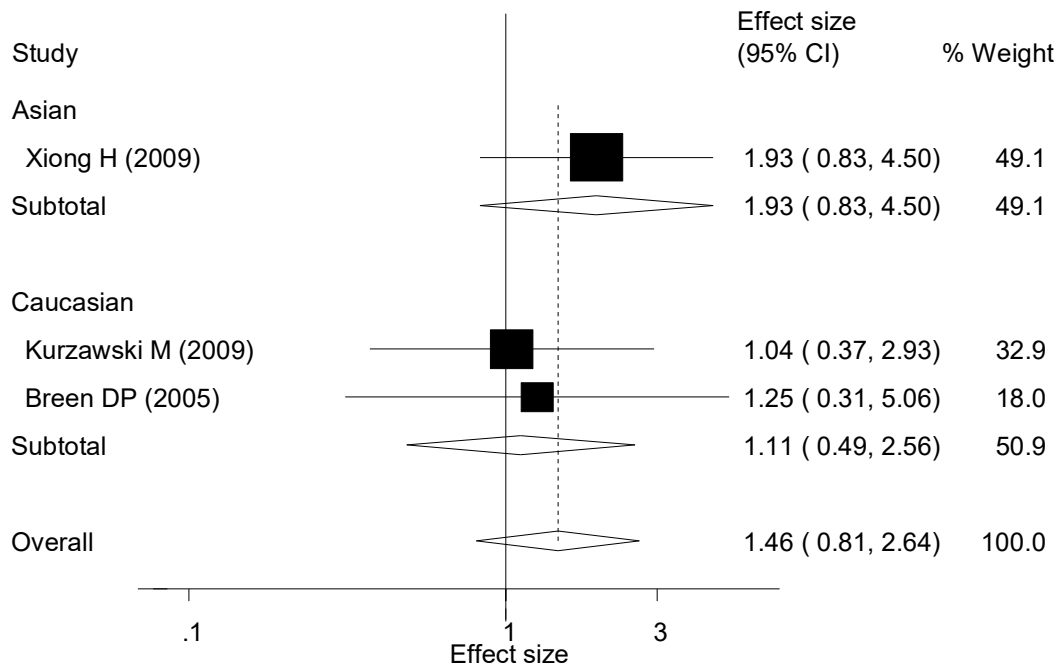
Εικόνα 114. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για μυελοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD



Εικόνα 115. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς με IBD

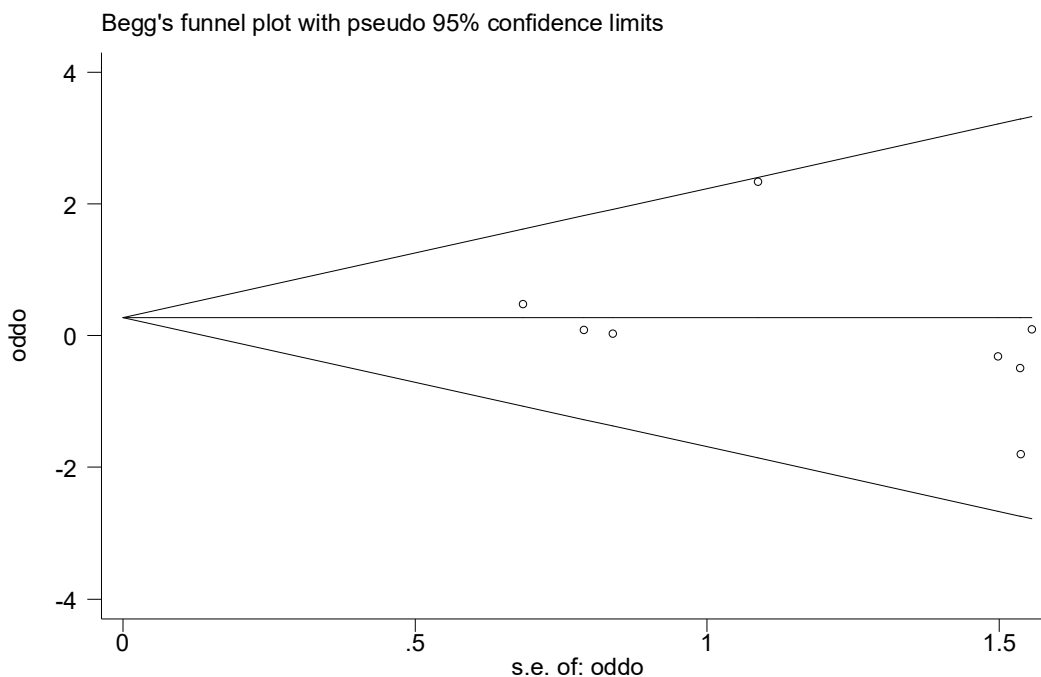


Εικόνα 116. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς με ALL

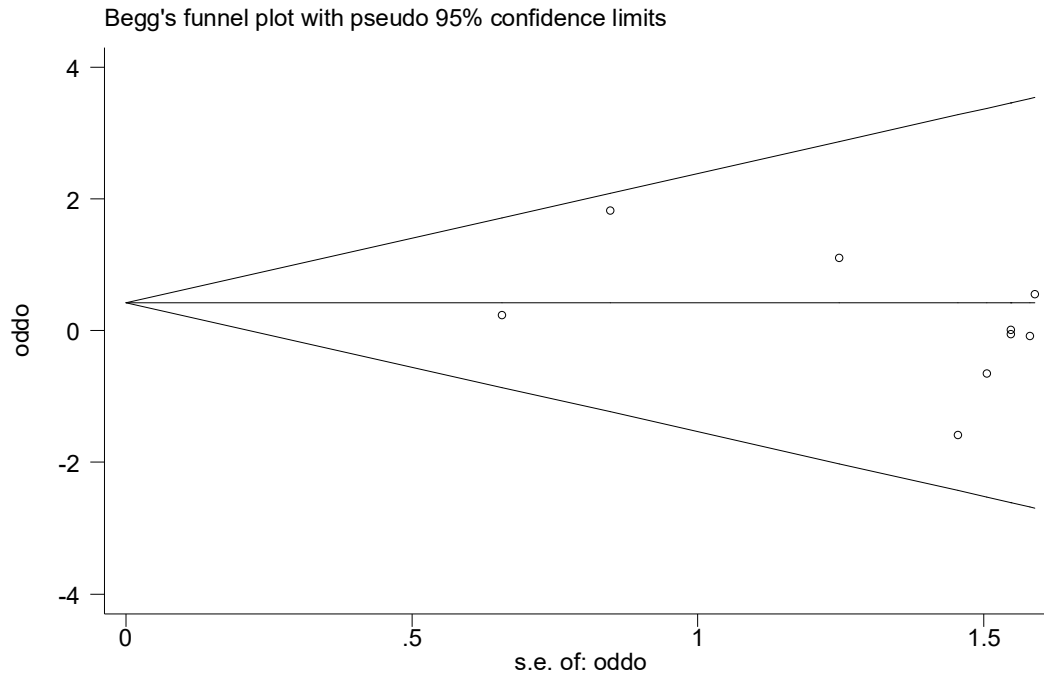


Εικόνα 117. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση

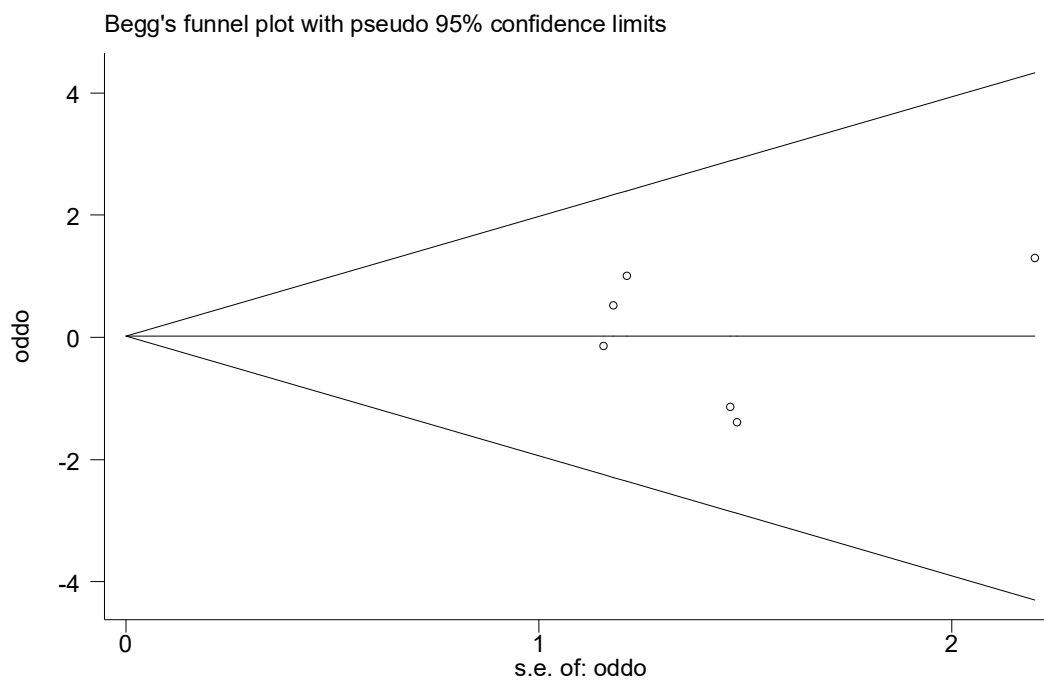
- **metabias oddo stddo, gr(b)**



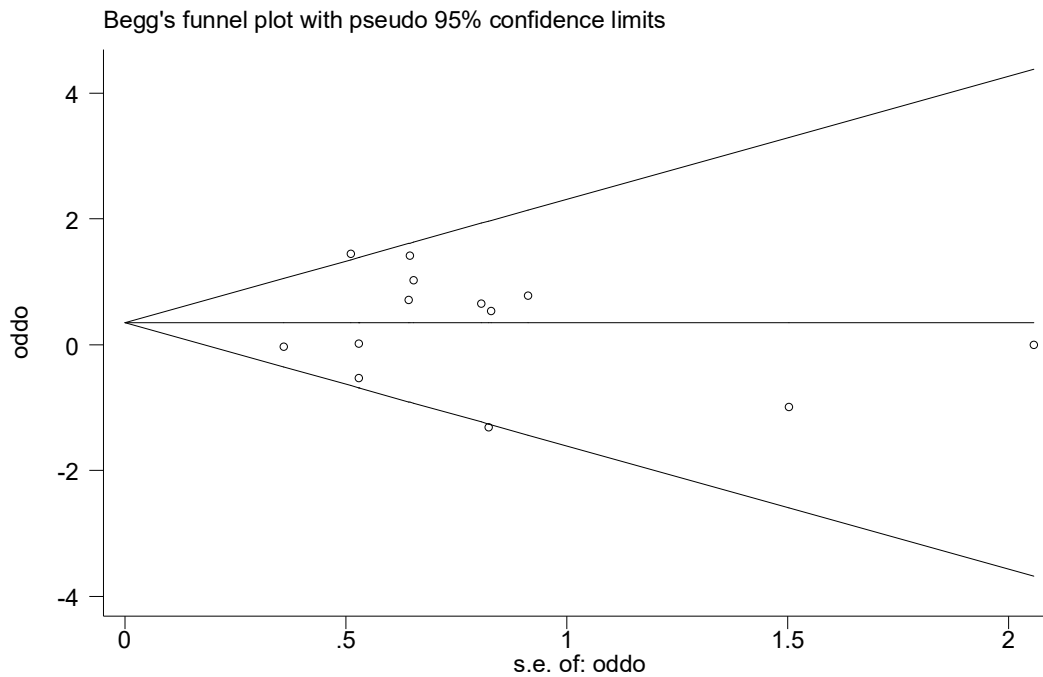
Εικόνα 118. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD



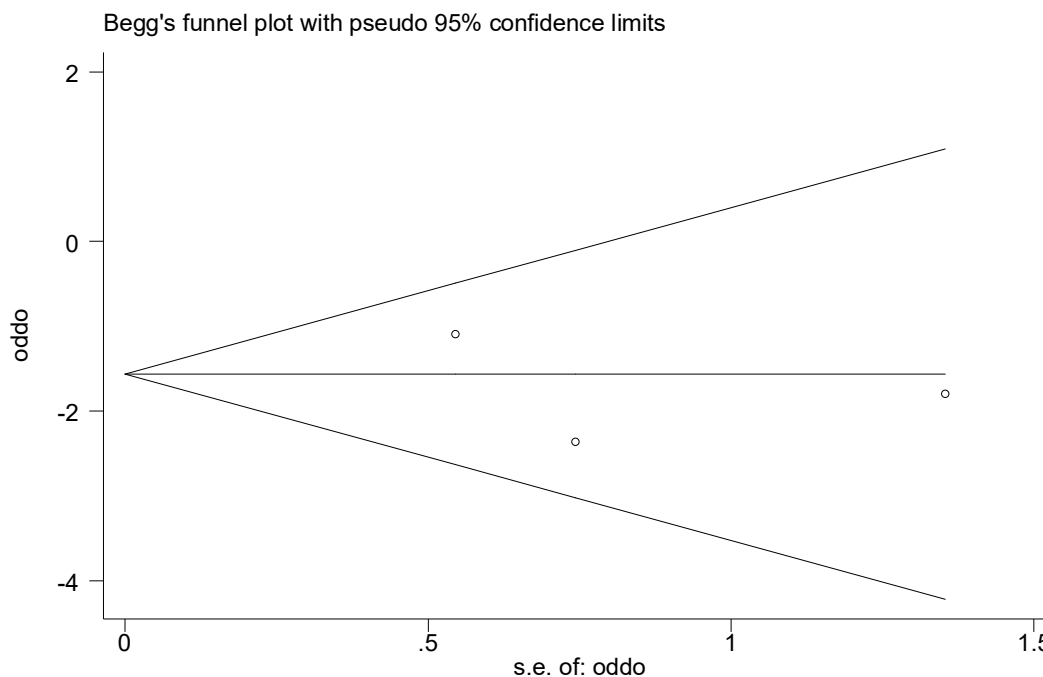
Εικόνα 118. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για παγκρεατίτιδα σε ασθενείς με IBD



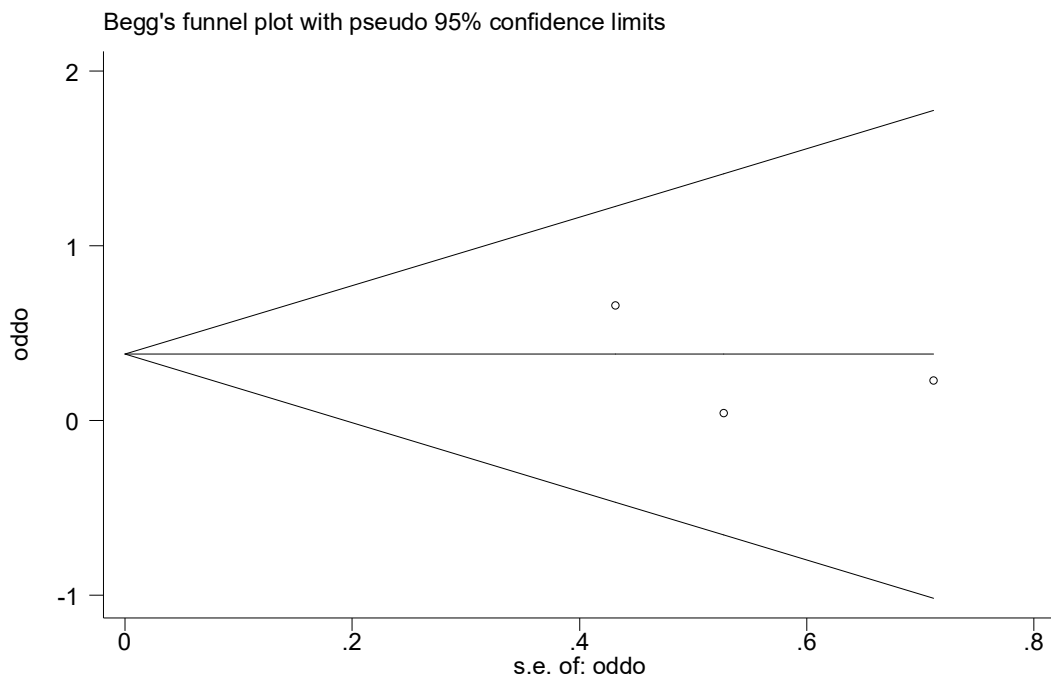
Εικόνα 119. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για μυελοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD



Εικόνα 120. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς με IBD

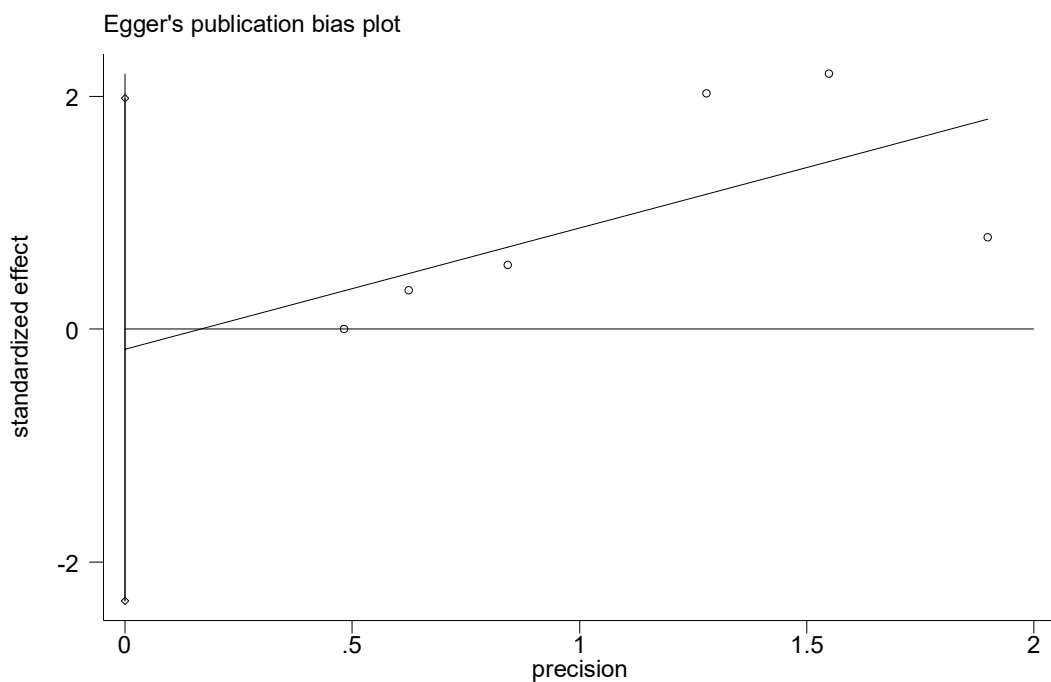


Εικόνα 121. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabin για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς με ALL

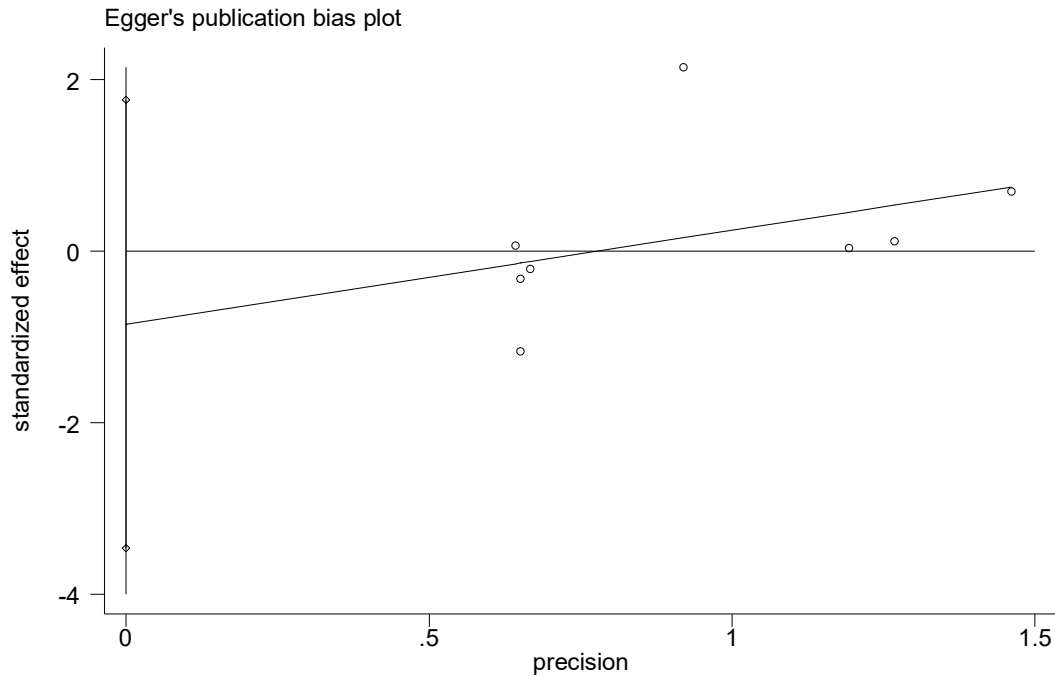


Εικόνα 122. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabin για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση

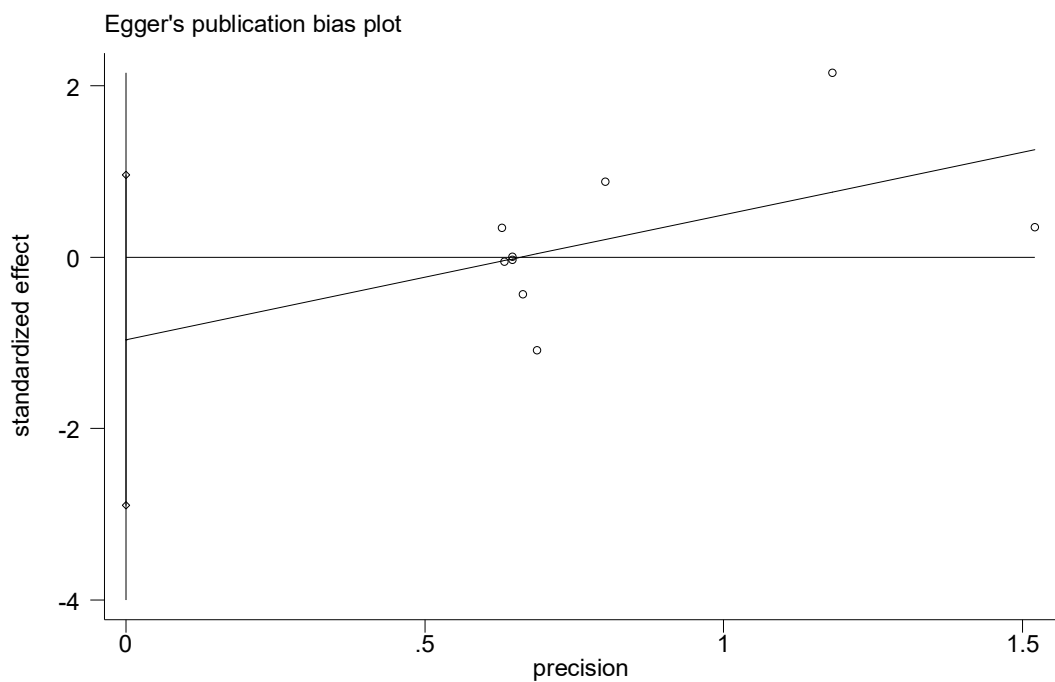
- **metabin oddo stddo, gr(e)**



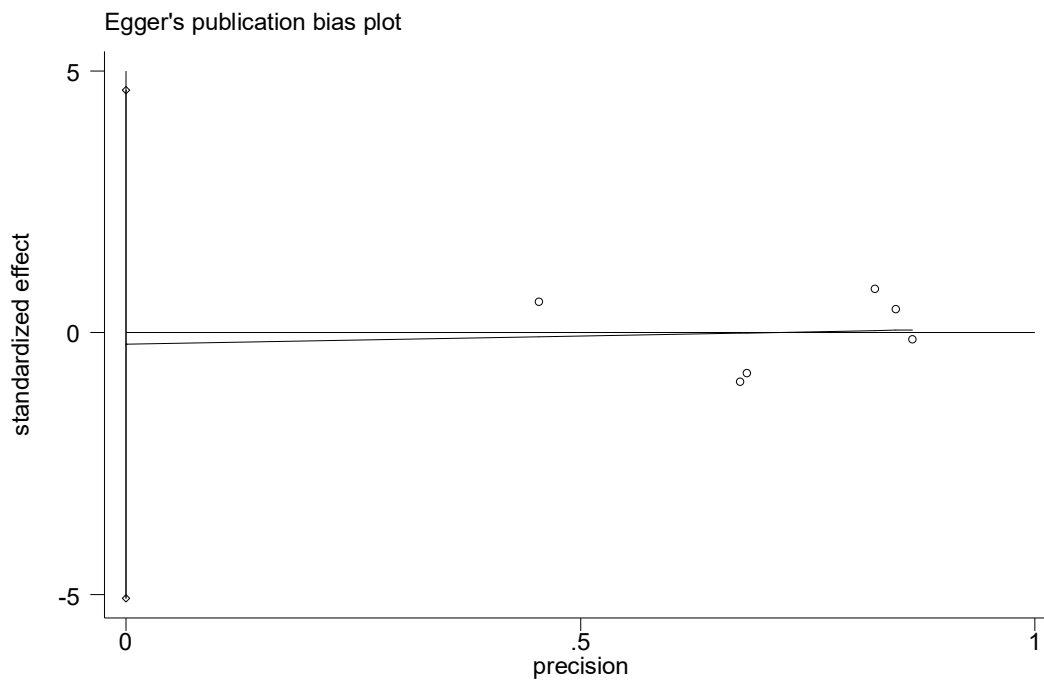
Εικόνα 123. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για λευκοπενία σε ασθενείς με IBD



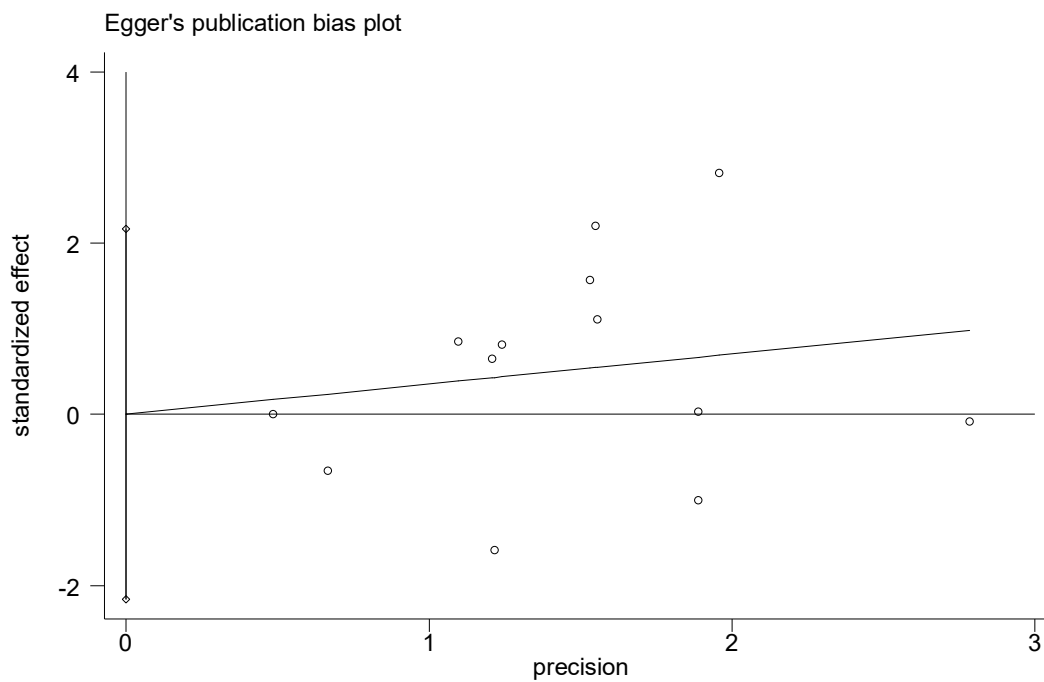
Εικόνα 124. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD



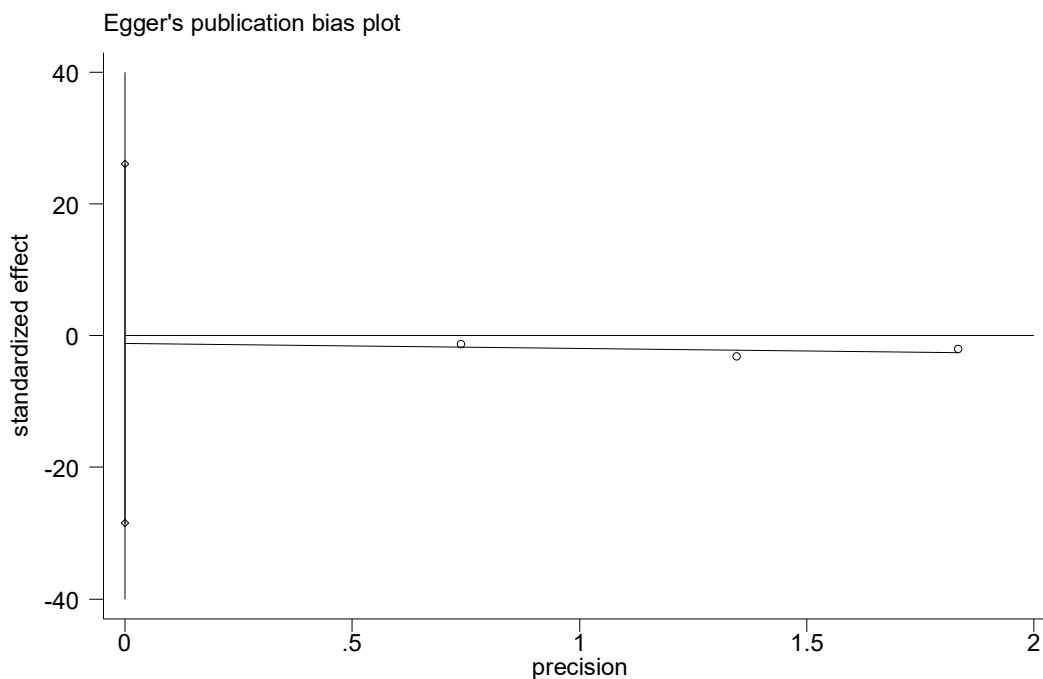
Εικόνα 125. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για παγκρεατίτιδα σε ασθενείς με IBD



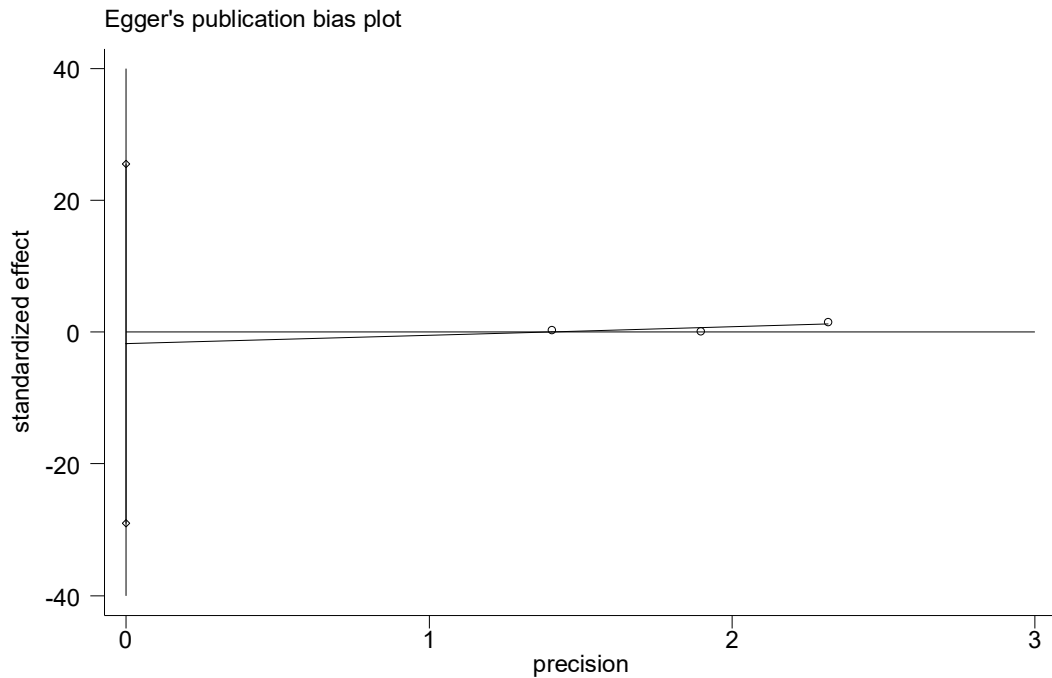
Εικόνα 126. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για μυελοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD



Εικόνα 127. Το Egger's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς με IBD

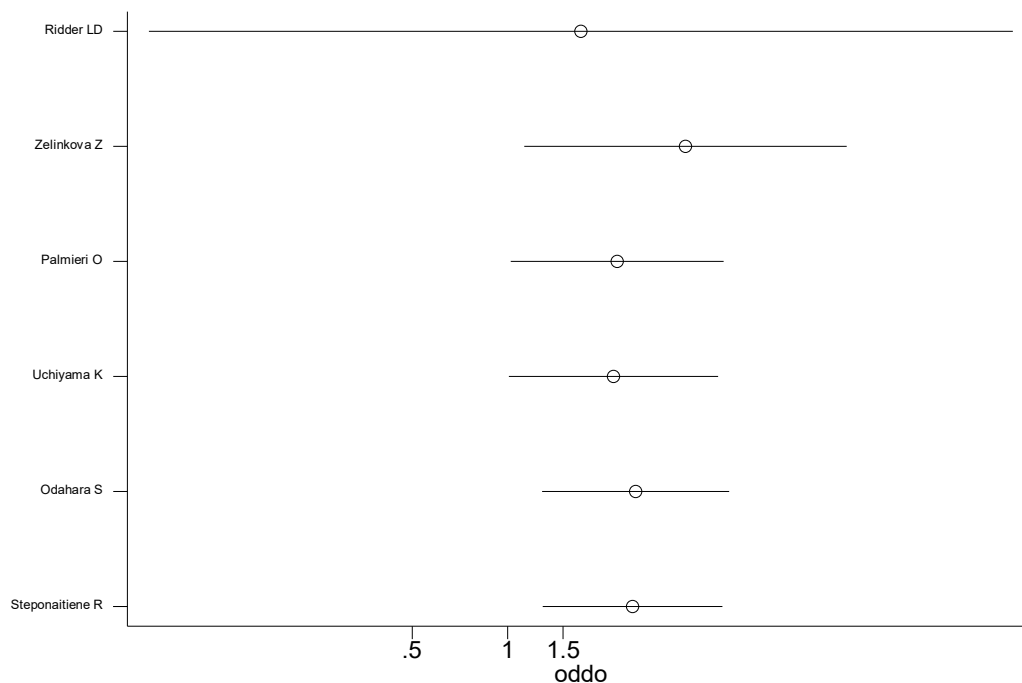


Εικόνα 128. Το Egger's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς με ALL

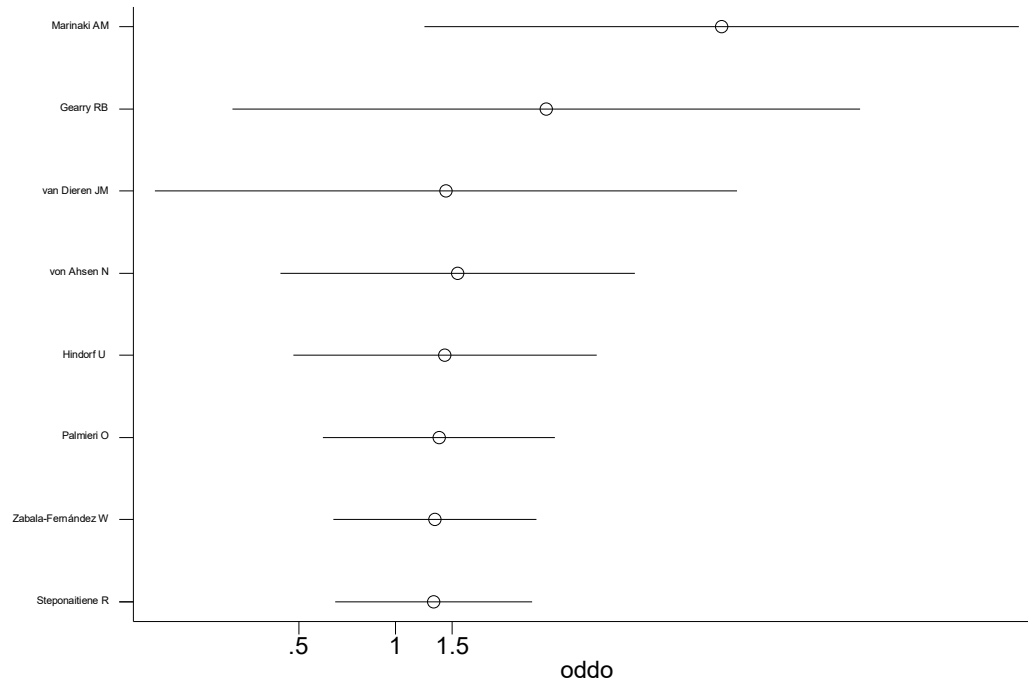


Εικόνα 129. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση

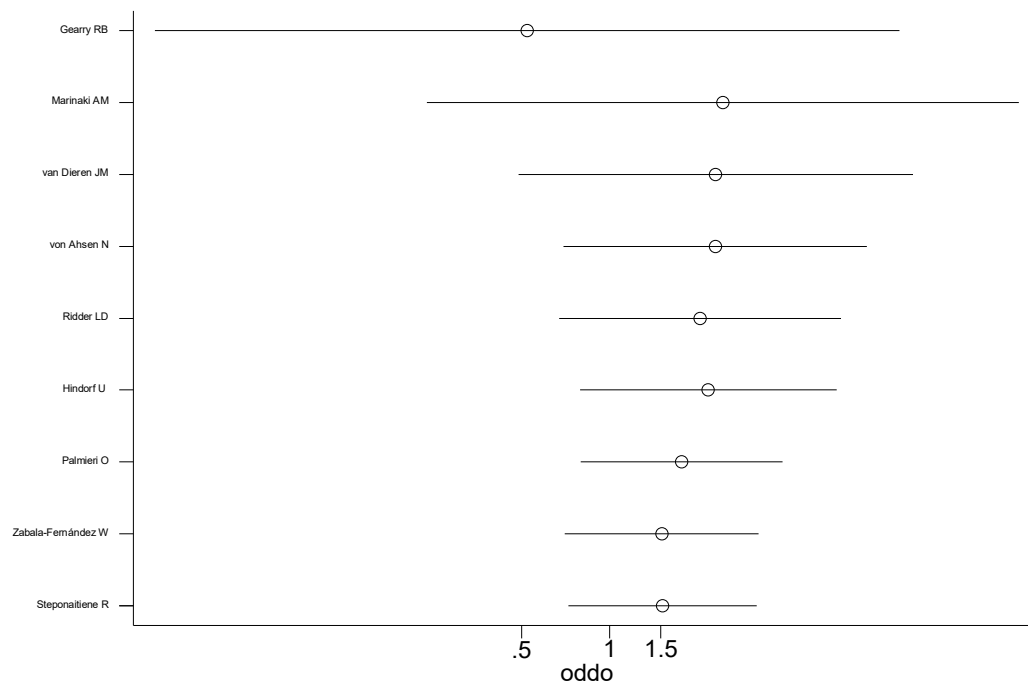
- **metacum oddo stddo, eff(r)gr xlab(0.1,1,3) id(author) eform**



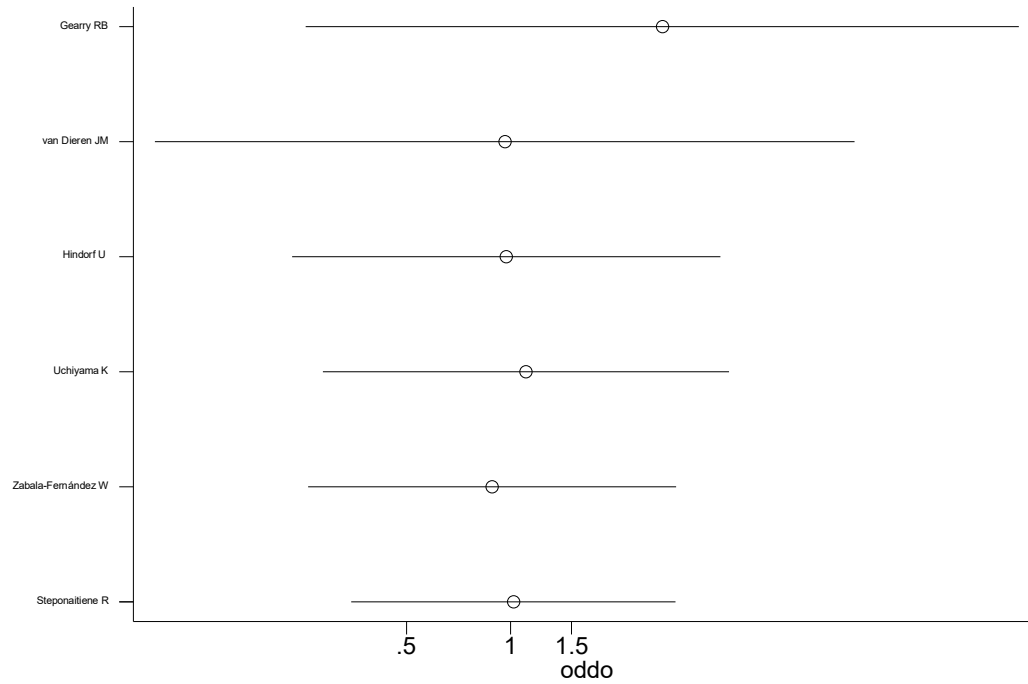
Εικόνα 130. Το funnel plot που παράγεται απο την εντολή metacum για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για λευκοπενία σε ασθενείς με IBD



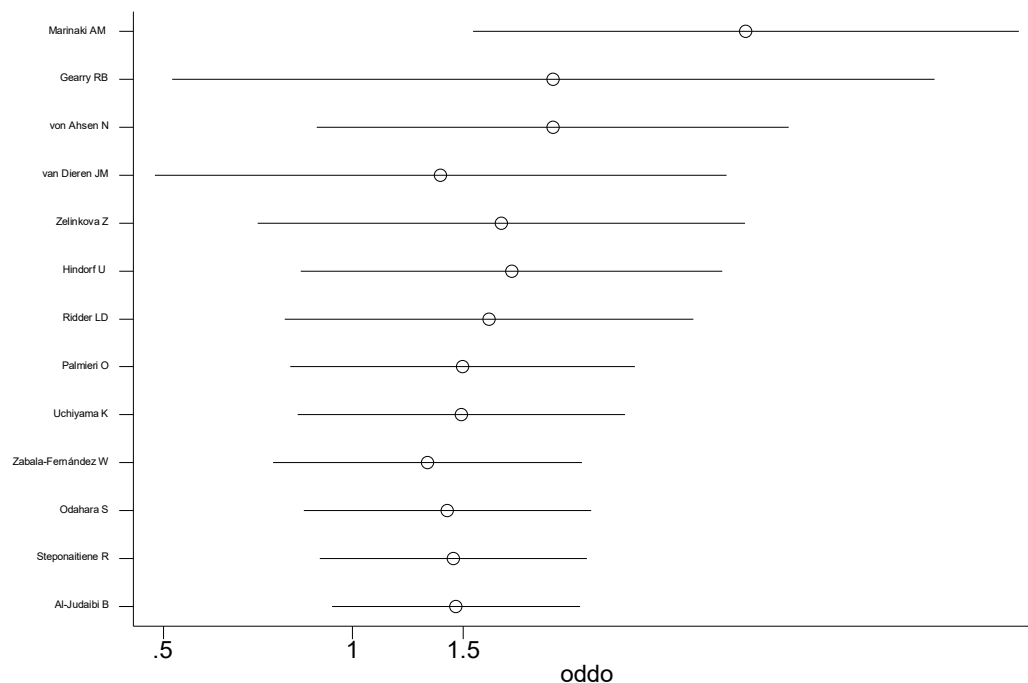
Εικόνα 131. Το funnel plot που παράγεται απο την εντολή metacum για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD



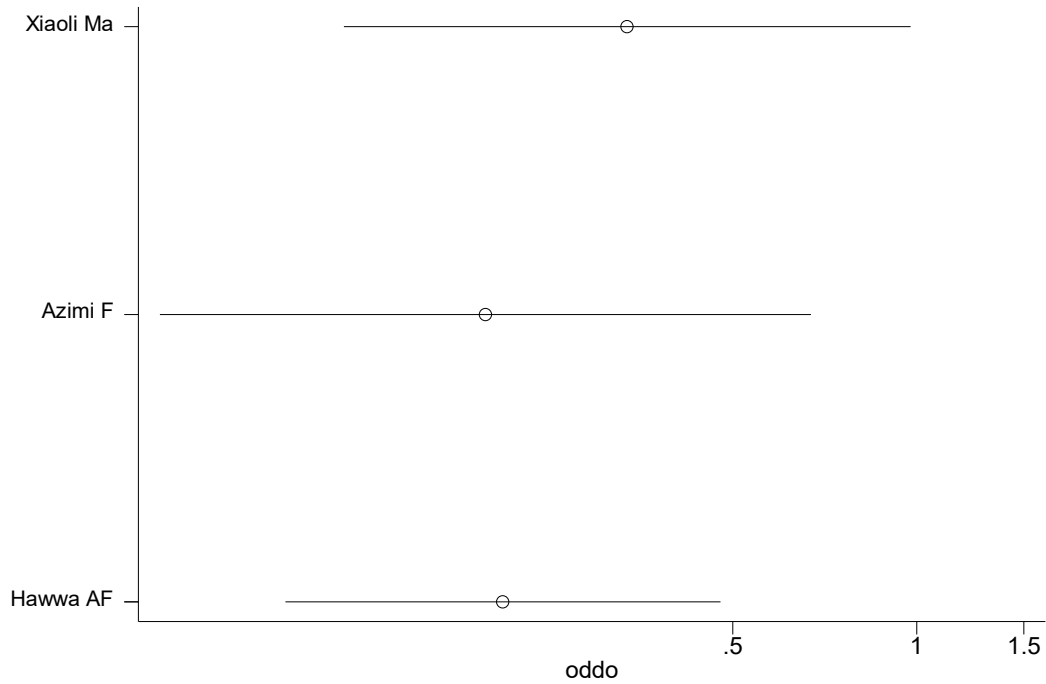
Εικόνα 132. Το funnel plot που παράγεται απο την εντολή metacum για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για παγκρεατίτιδα σε ασθενείς με IBD



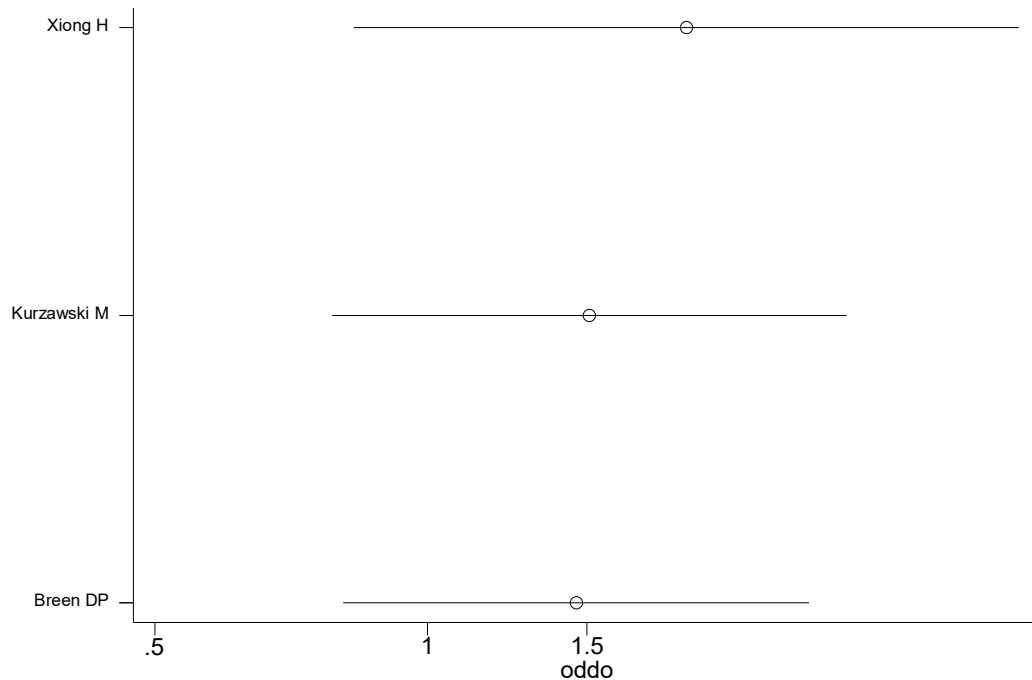
Εικόνα 133. Το funnel plot που παράγεται απο την εντολή metacum για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για μυελοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD



Εικόνα 134. Το funnel plot που παράγεται απο την εντολή metacum για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς με IBD

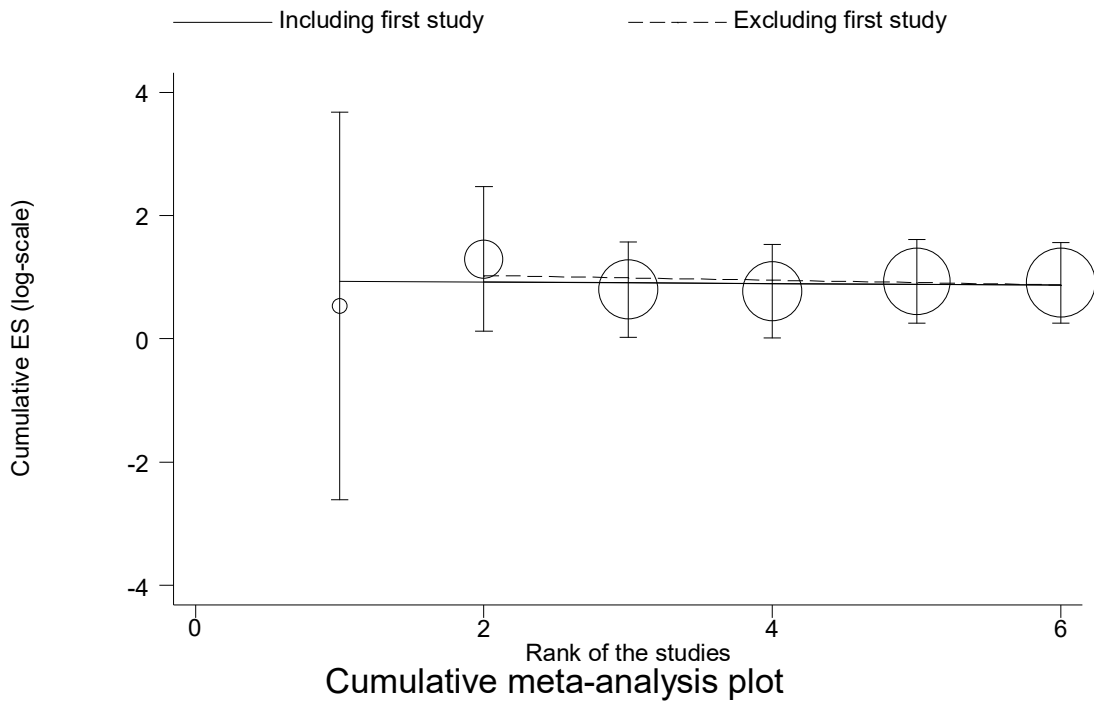


Εικόνα 135. Το funnel plot που παράγεται απο την εντολή metacum για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς με ALL

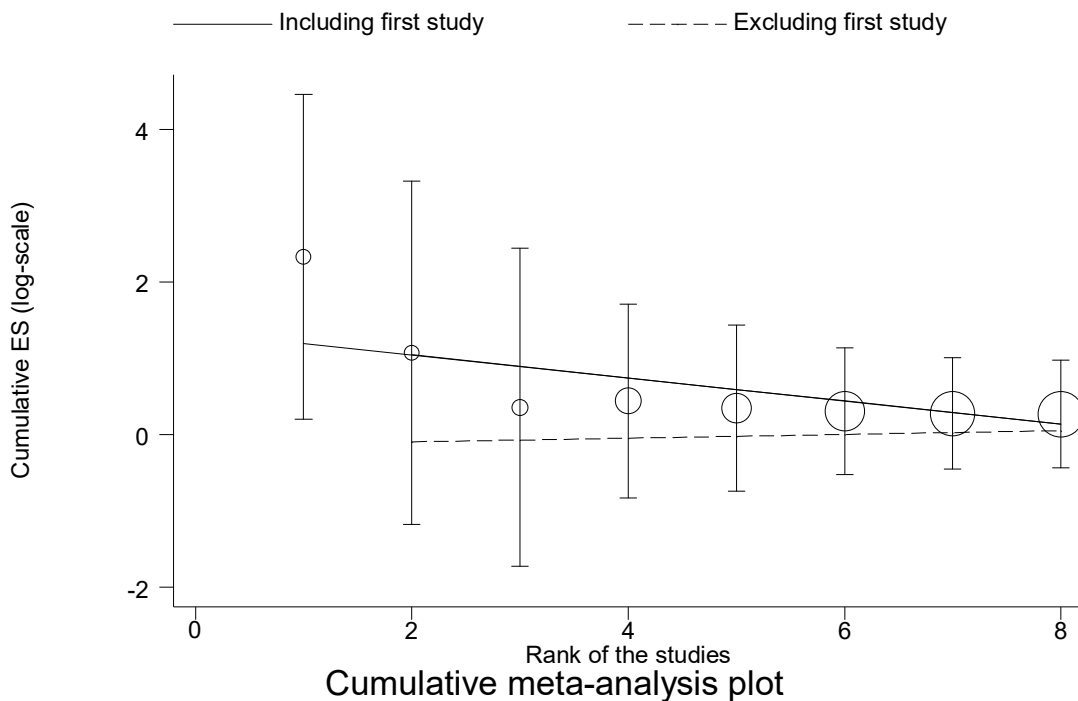


Εικόνα 136. Το funnel plot που παράγεται απο την εντολή metacum για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για λευκοπενία σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση

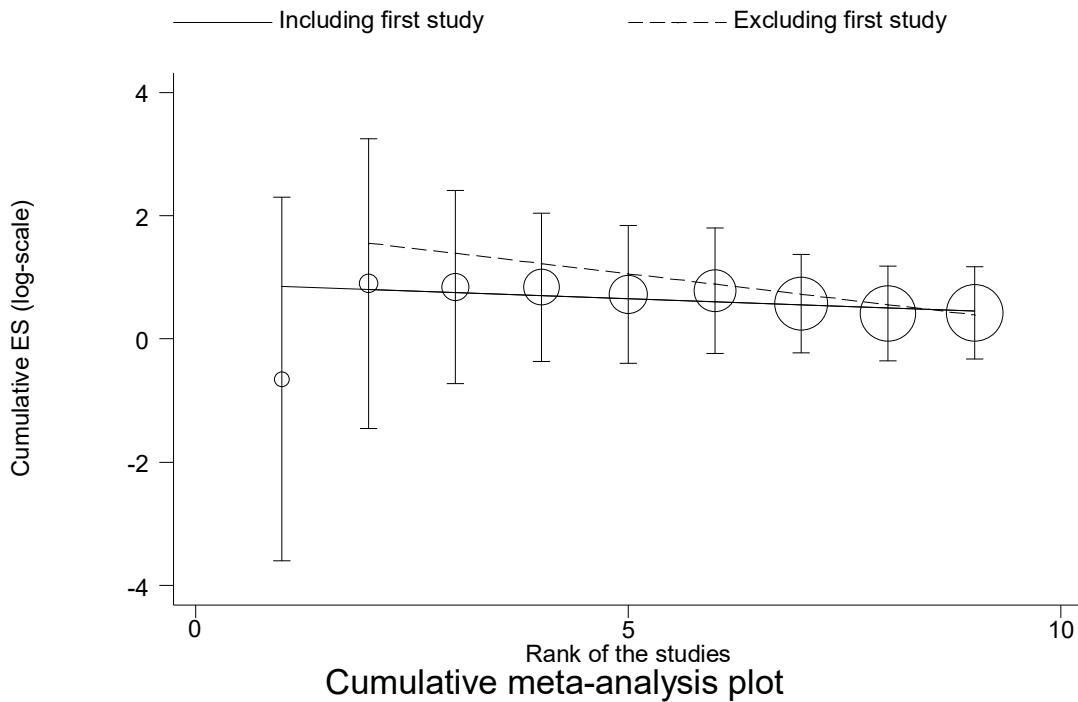
- **metatrend oddo stddo**



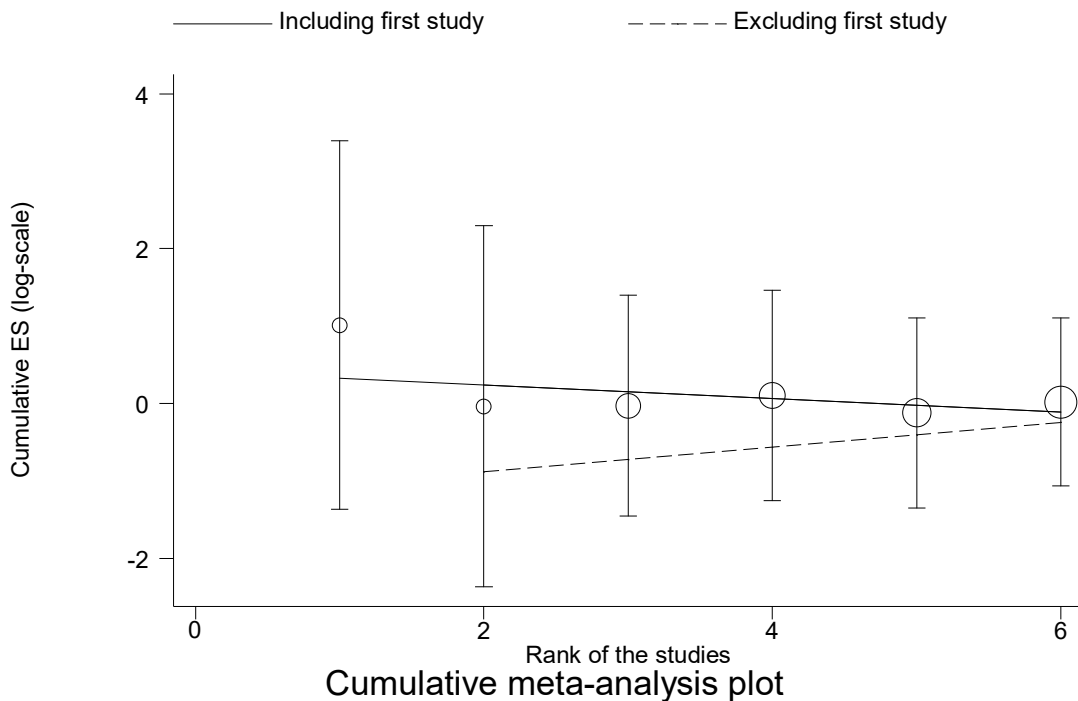
Εικόνα 137. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία σε ασθενείς με IBD



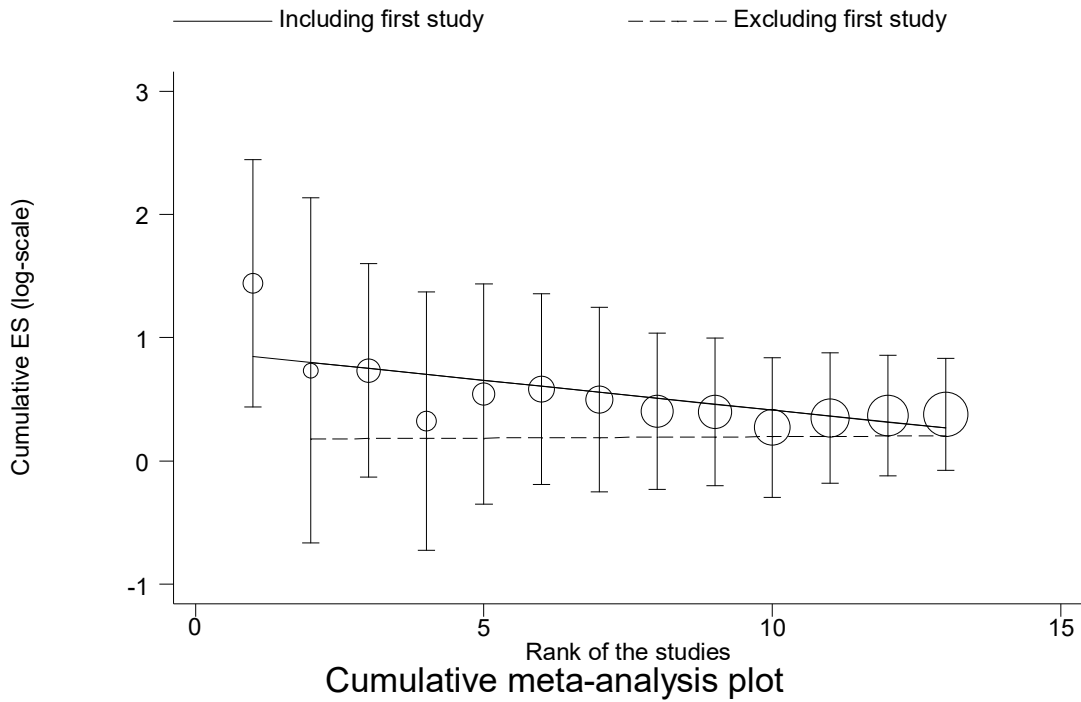
Εικόνα 138. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για ηπατοτοξικότητα για ασθενείς με IBD



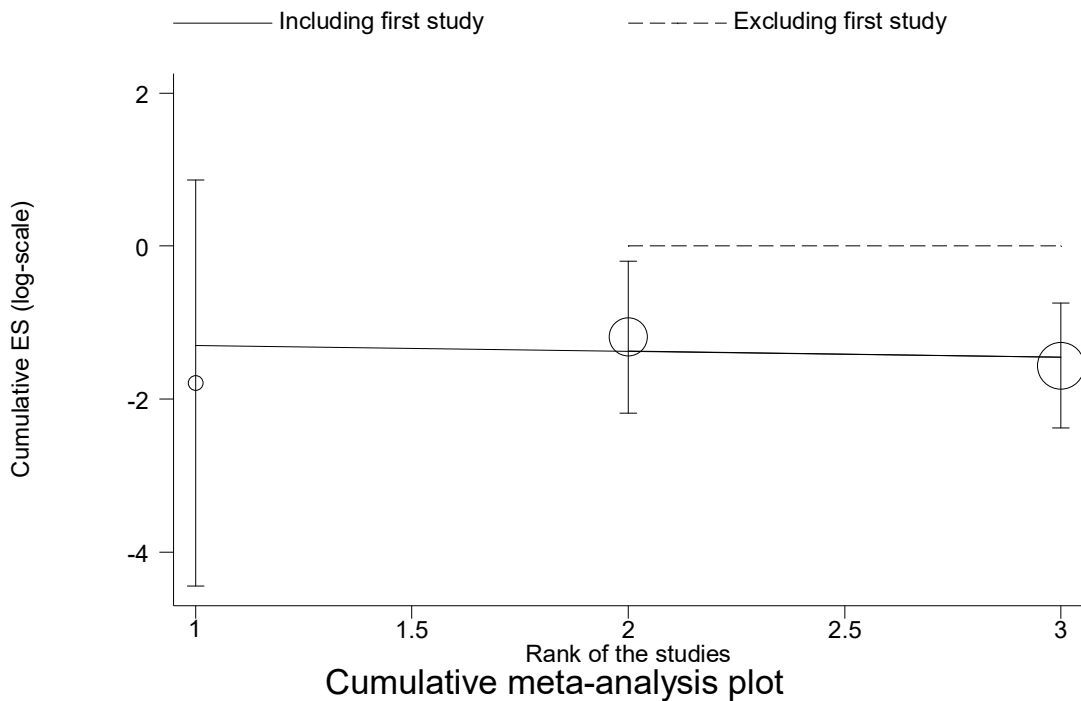
Εικόνα 139. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για παγκρεατίτιδα για ασθενείς με IBD



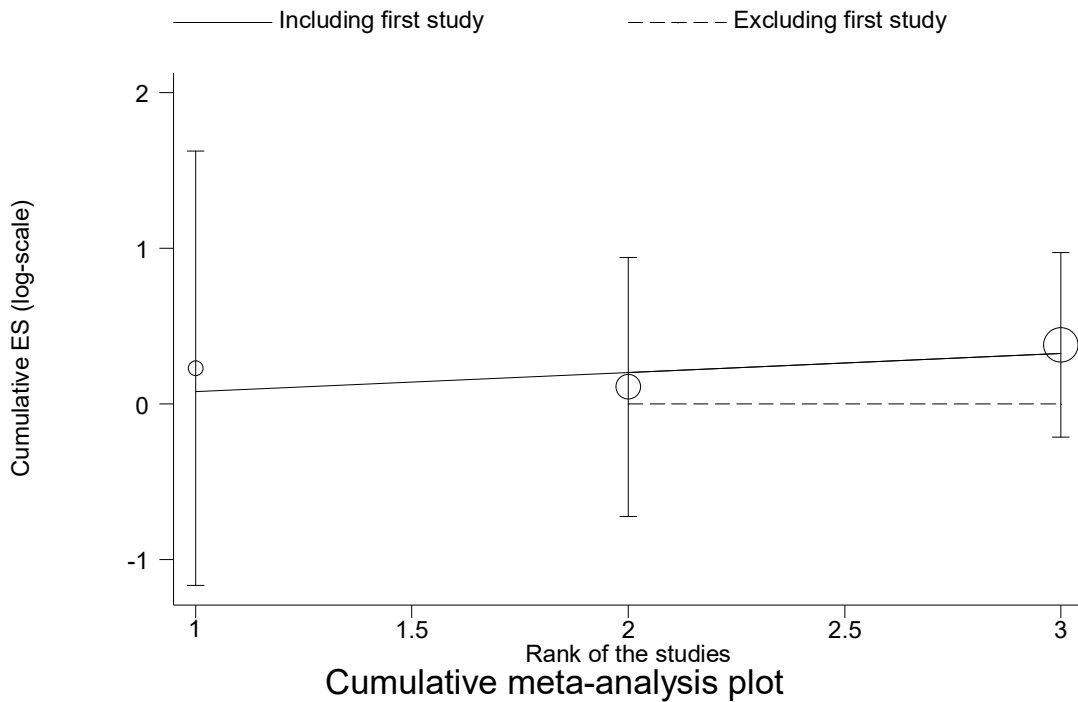
Εικόνα 140. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για μυελοτοξικότητα για ασθενείς με IBD



Εικόνα 141. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες για ασθενείς με IBD

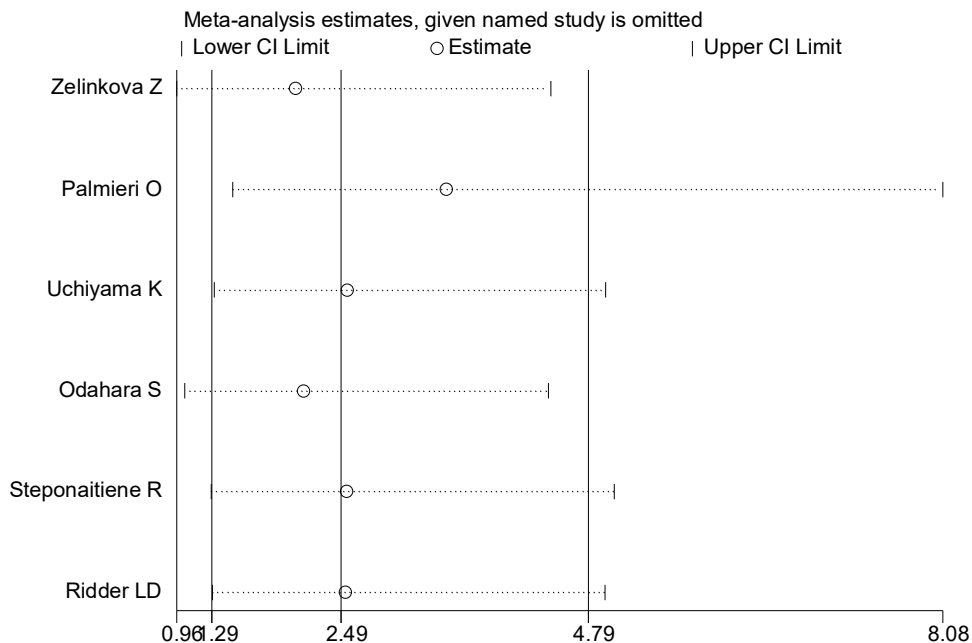


Εικόνα 142. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες για ασθενείς με ALL

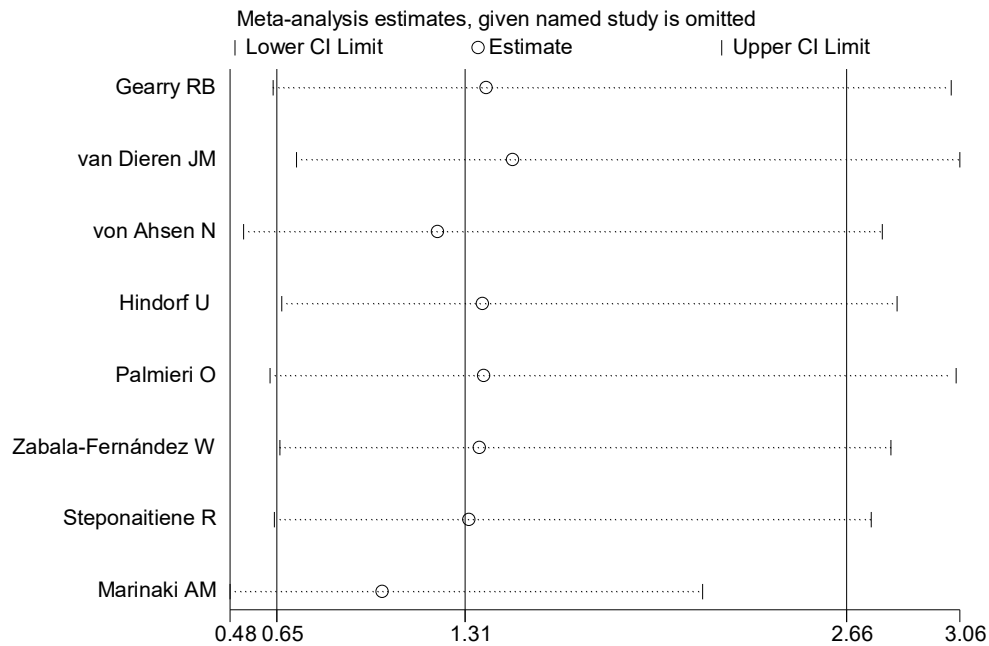


Εικόνα 143. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση

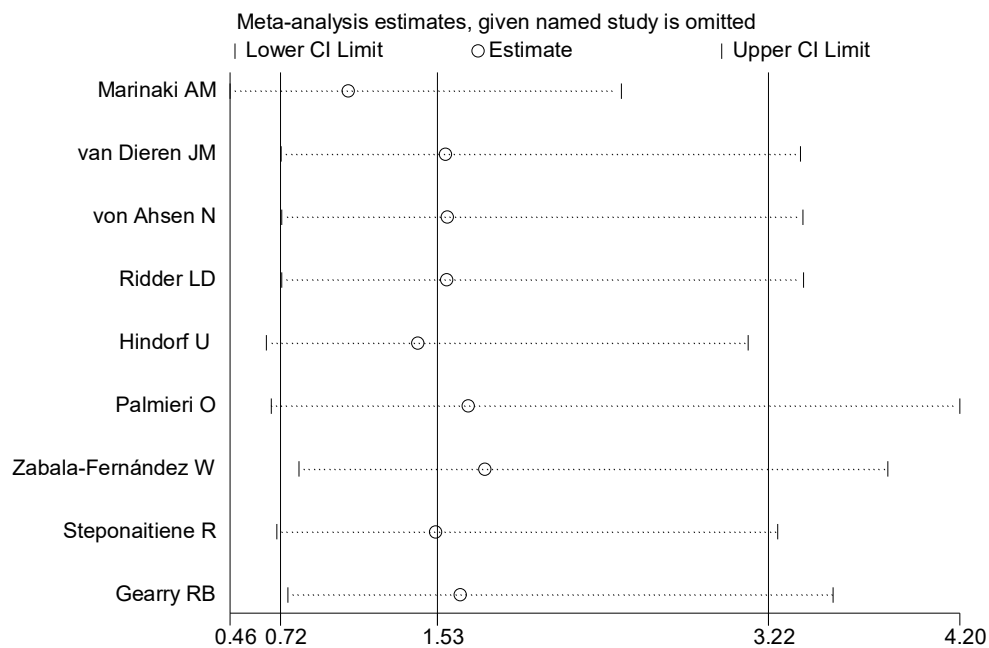
- **metaninf oddo stddo,random eform label(namevar=author)**



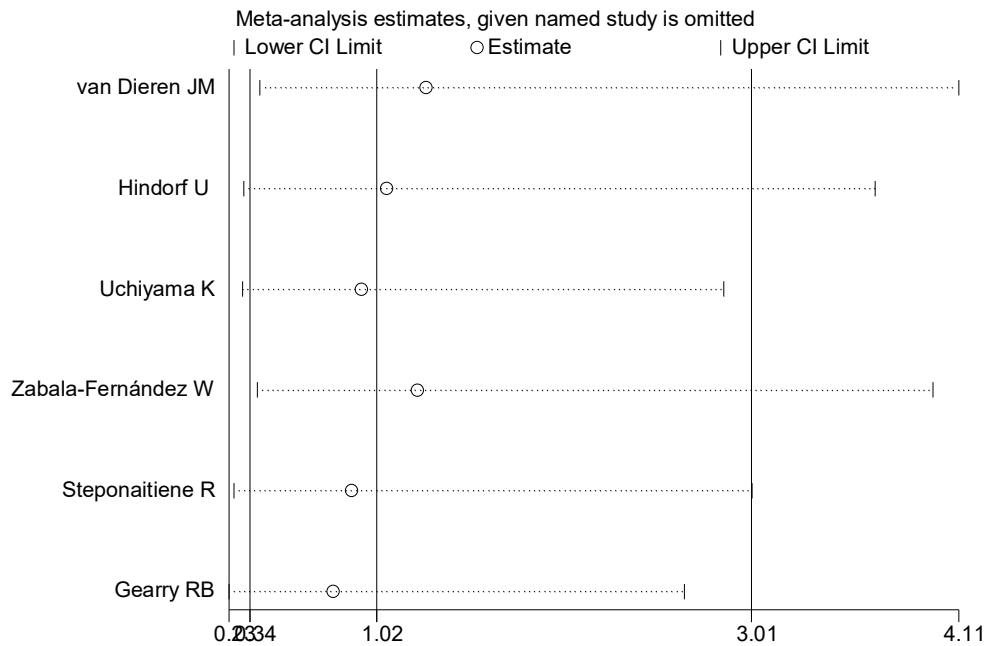
Εικόνα 144. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία σε ασθενείς με IBD



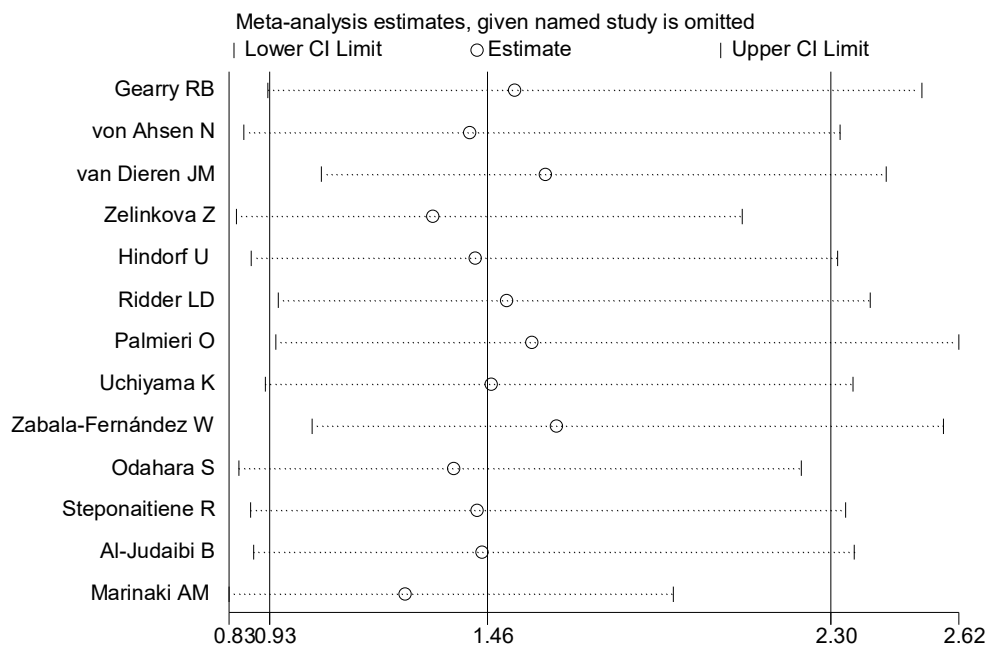
Εικόνα 145. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD



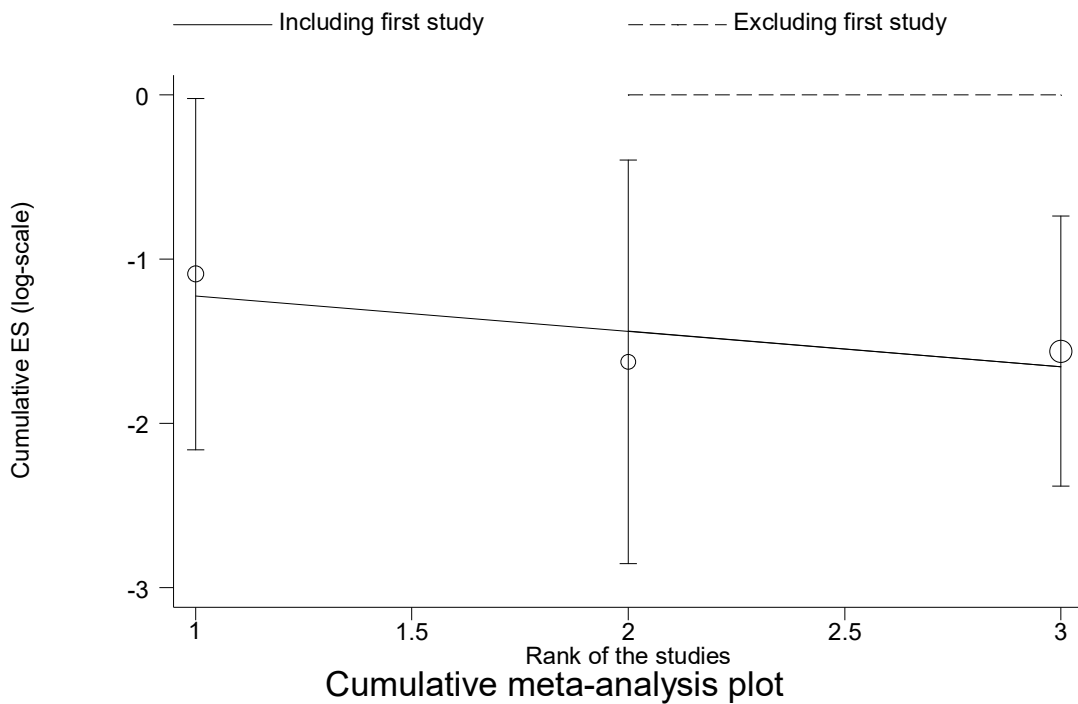
Εικόνα 146. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για παγκρεατίτιδα σε ασθενείς με IBD



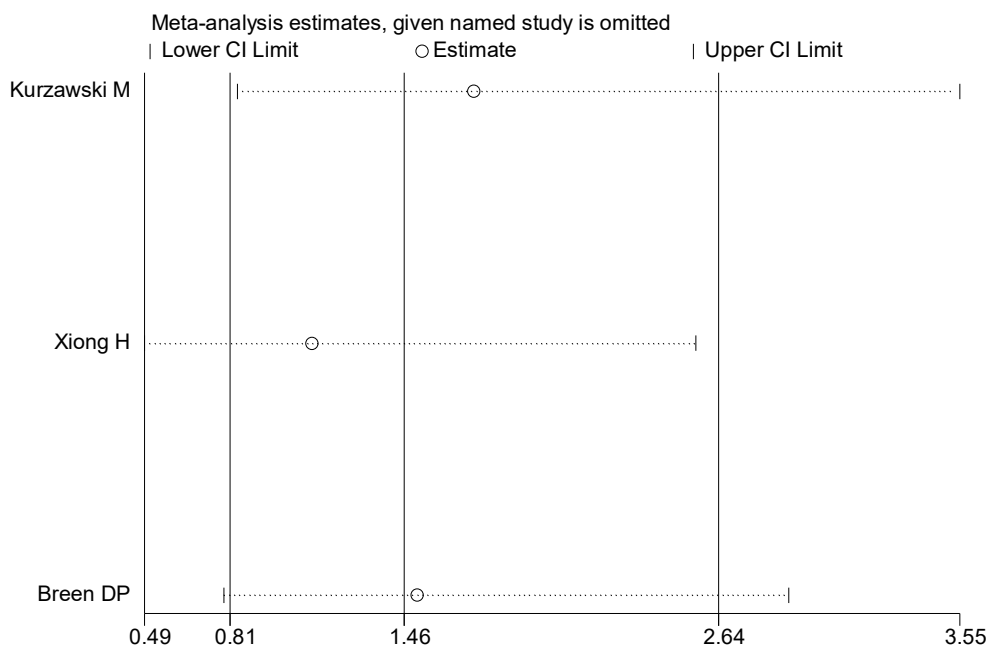
Εικόνα 147. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για μυελοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD



Εικόνα 148. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς με IBD



Εικόνα 149. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς με ALL

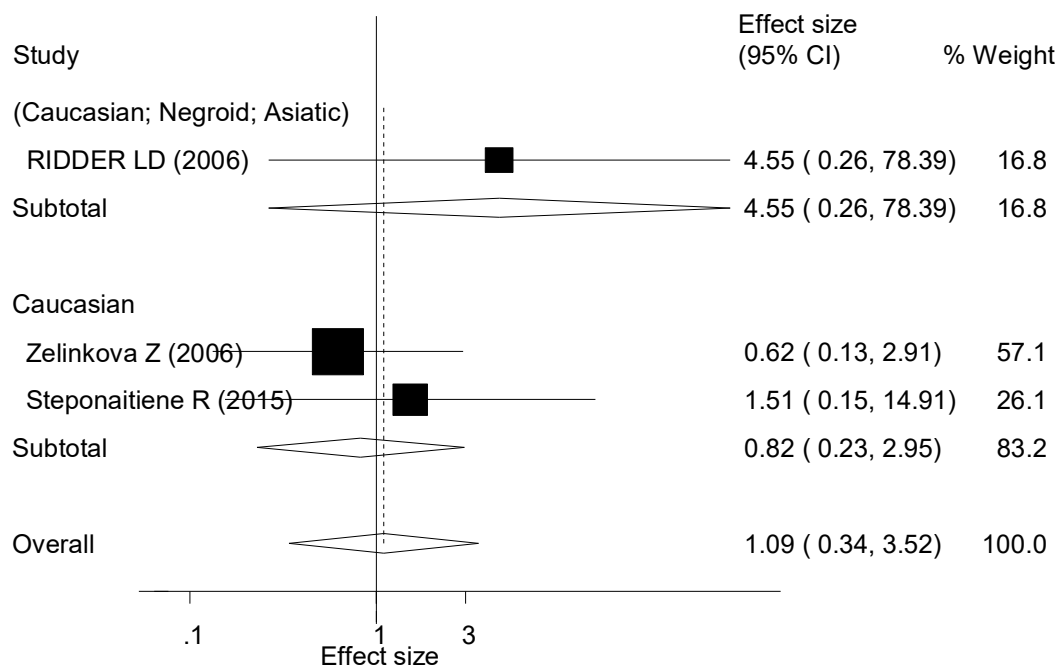


Εικόνα 150. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση

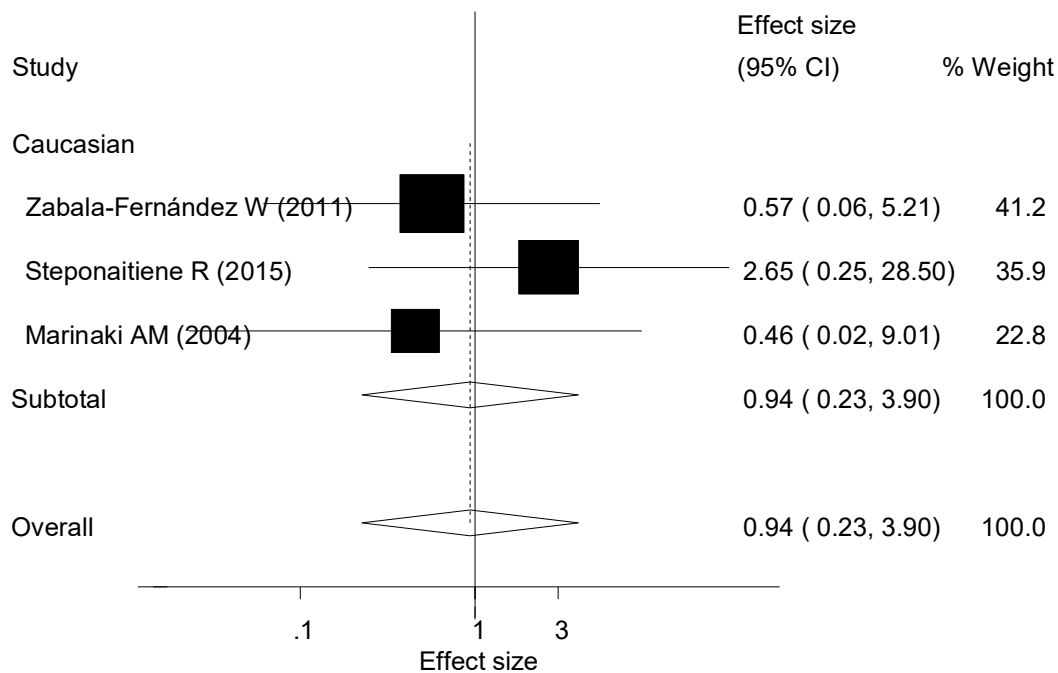
4. Για τον rs7270101 με κριτήριο την ασθένεια υποβάθρου :

4.1 Για το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων:

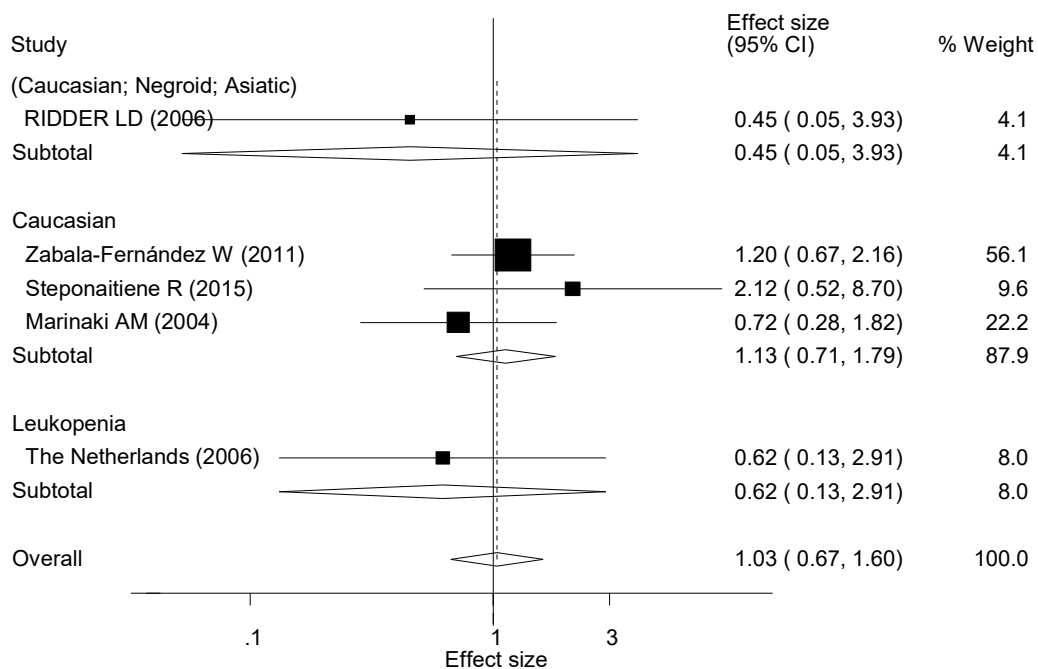
- `metan oddo stddo,eform random by(race) label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)`



Εικόνα 151. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία σε ασθενείς με IBD

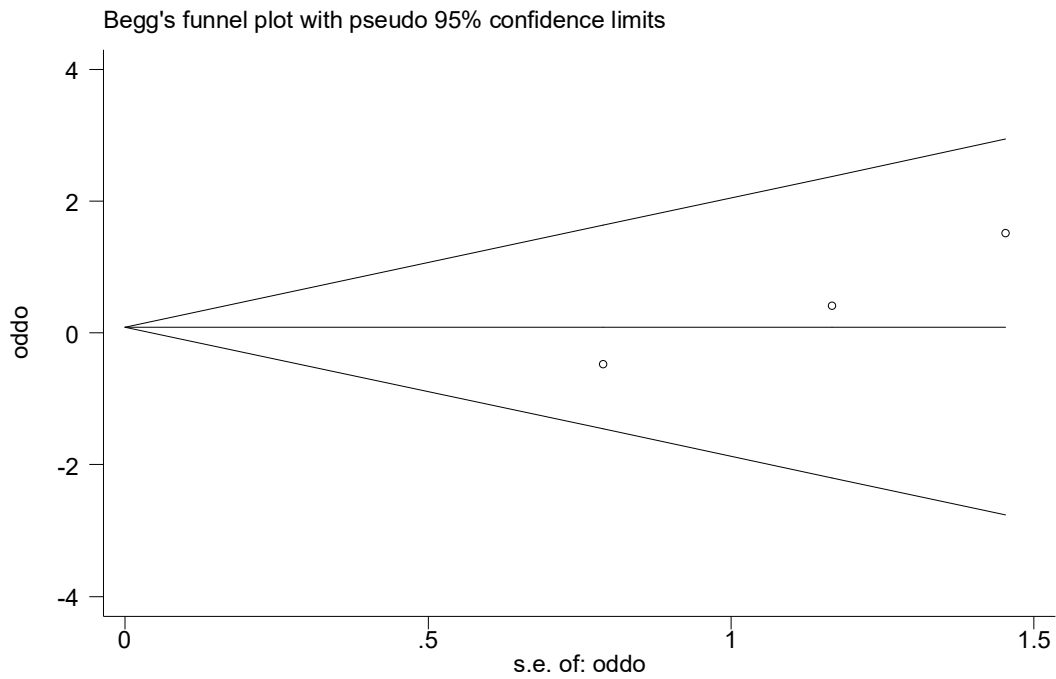


Εικόνα 152. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD

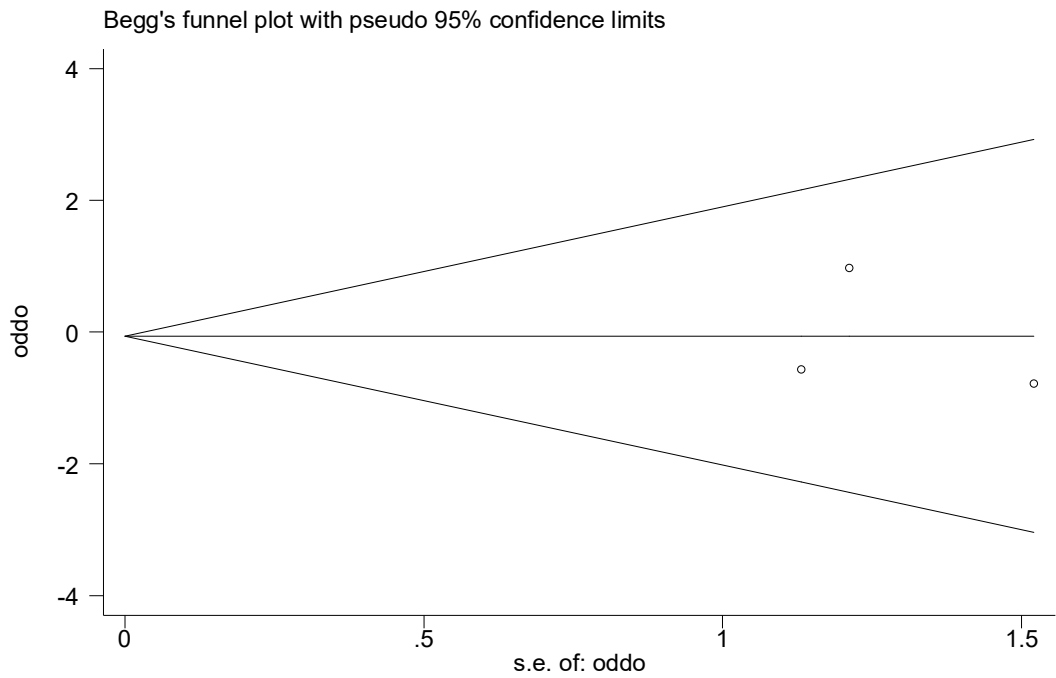


Εικόνα 153. Το διάγραμμα (forest plot) της εντολής metan, ως προς τη φυλή, για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς με IBD

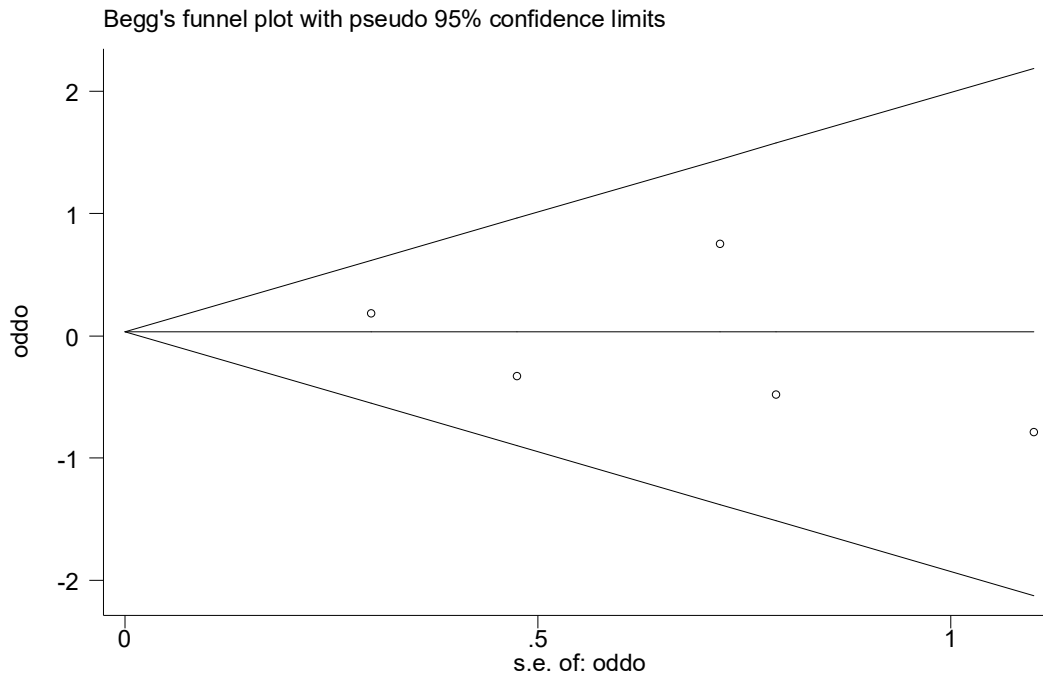
- **metabias oddo stddo, gr(b)**



Εικόνα 154. Το Begg's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία σε ασθενείς με IBD

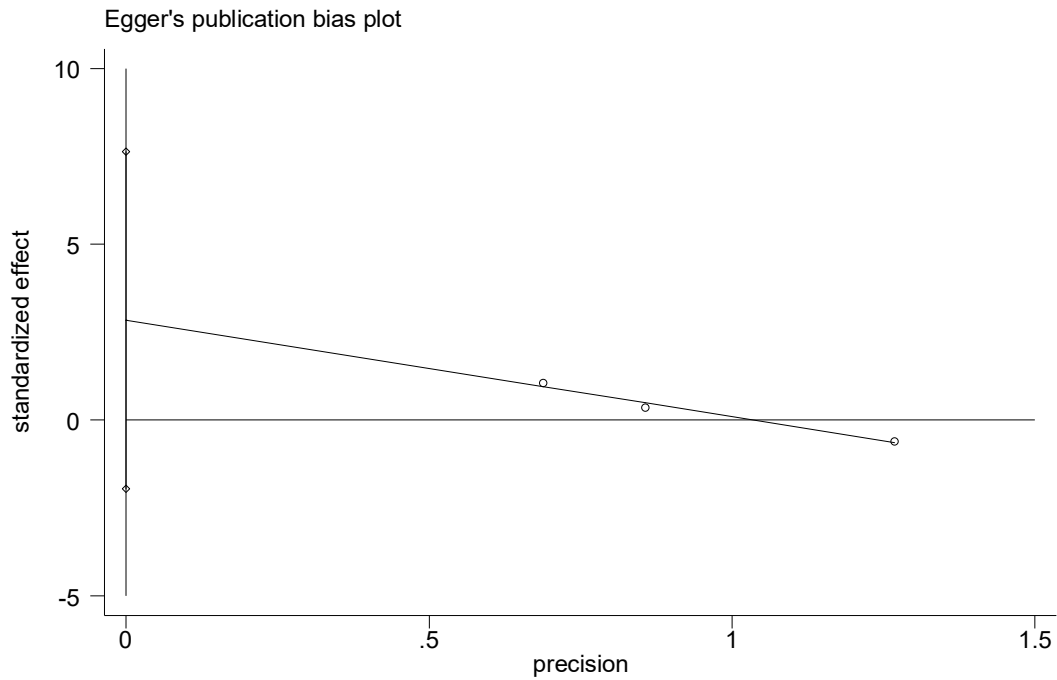


Εικόνα 155. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD

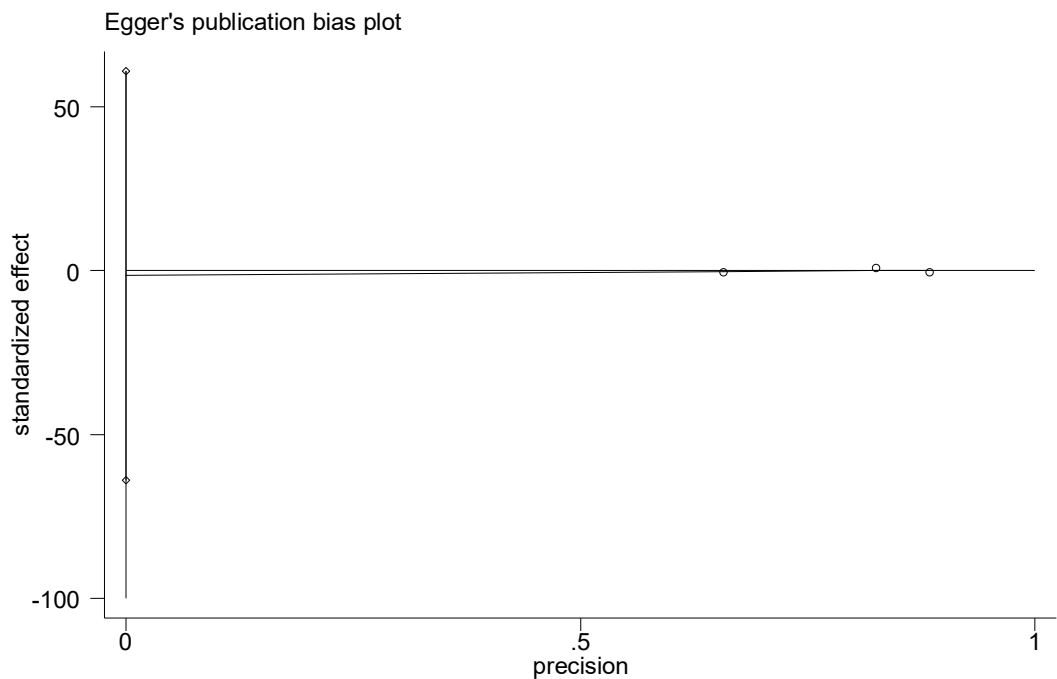


Εικόνα 156. Το Begg's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση

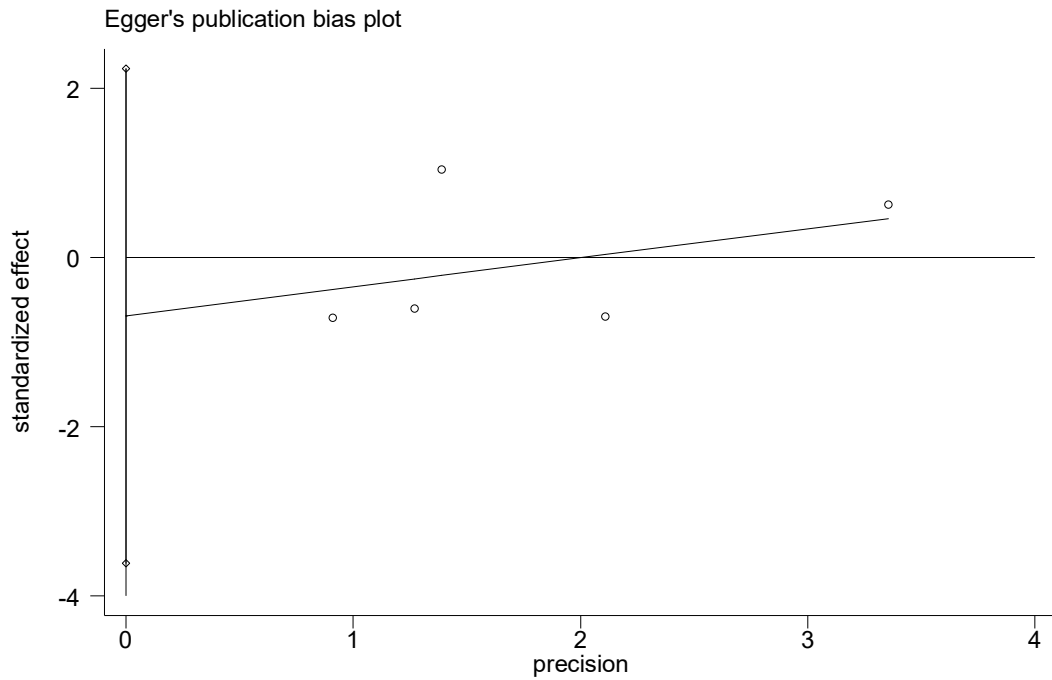
- **metabias oddo stddo, gr(e)**



Εικόνα 157. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για λευκοπενία σε ασθενείς με IBD

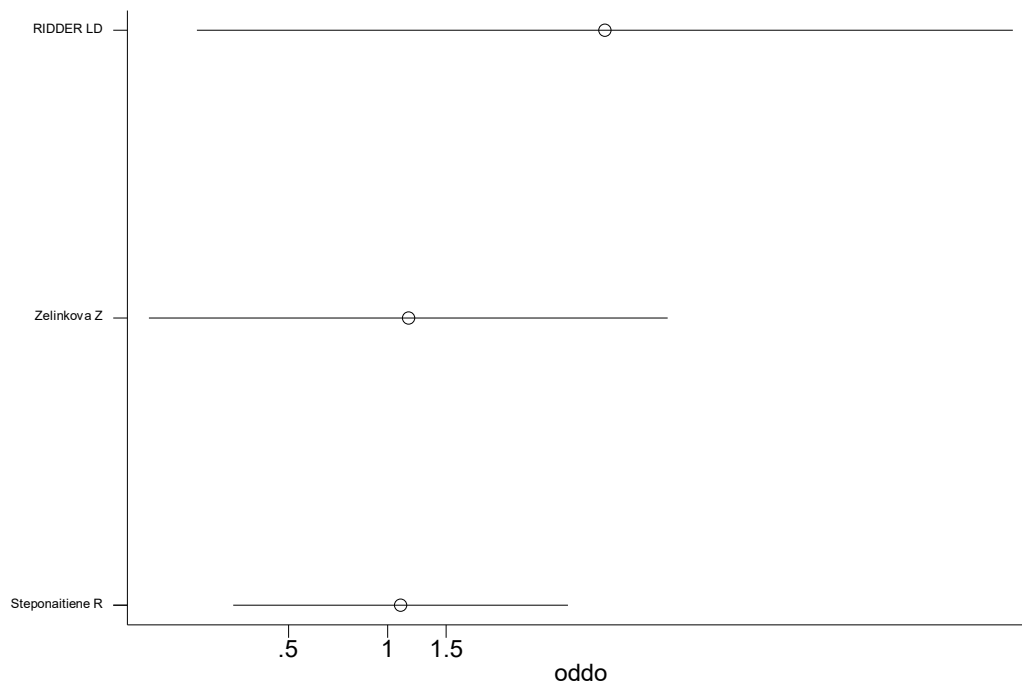


Εικόνα 158. Το Egger's funnel plot που παράγεται απο την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD

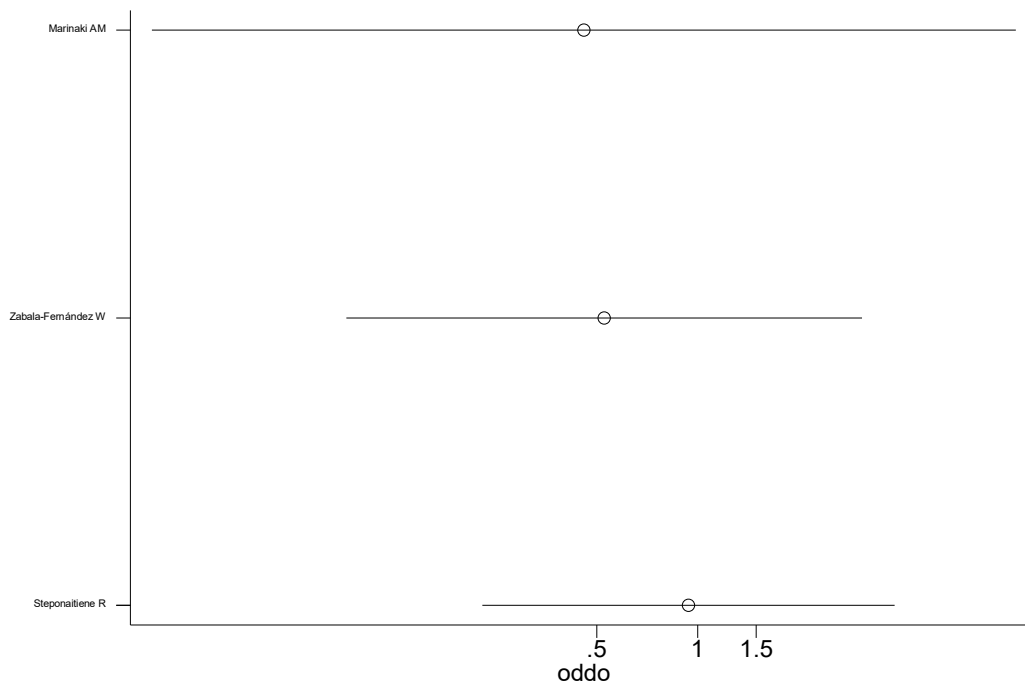


Εικόνα 159. Το Egger's funnel plot που παράγεται από την εντολή metabias για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς με IBD

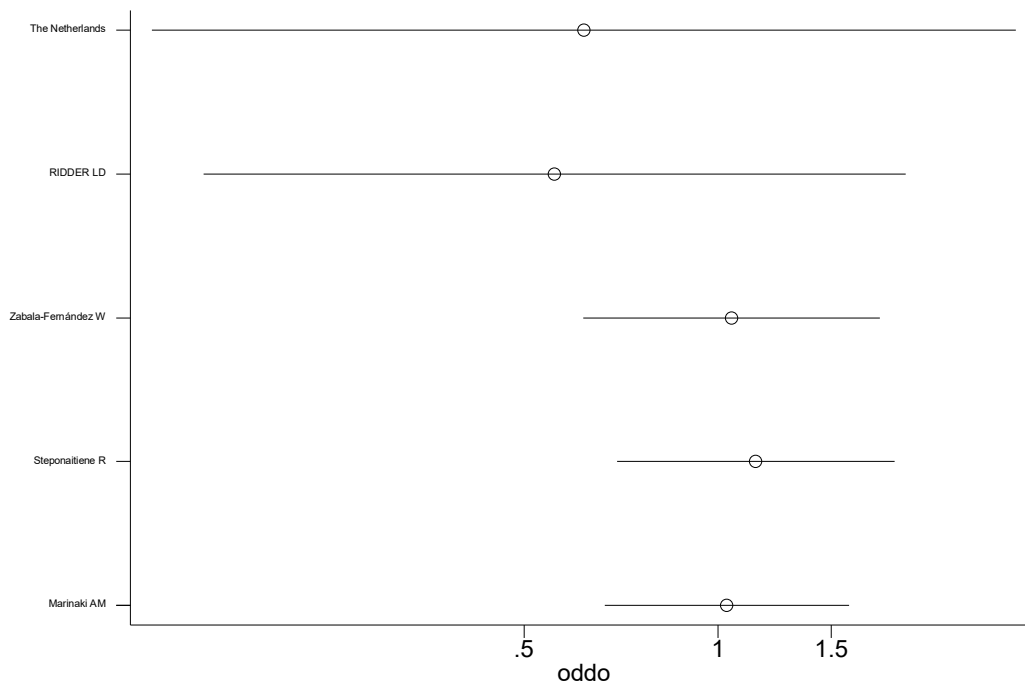
- `metacum oddo stddo, eff(r)gr xlab(0.5,1,1.5) id(author) eform`



Εικόνα 160. Το funnel plot που παράγεται απο την εντολή metacum για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς με IBD

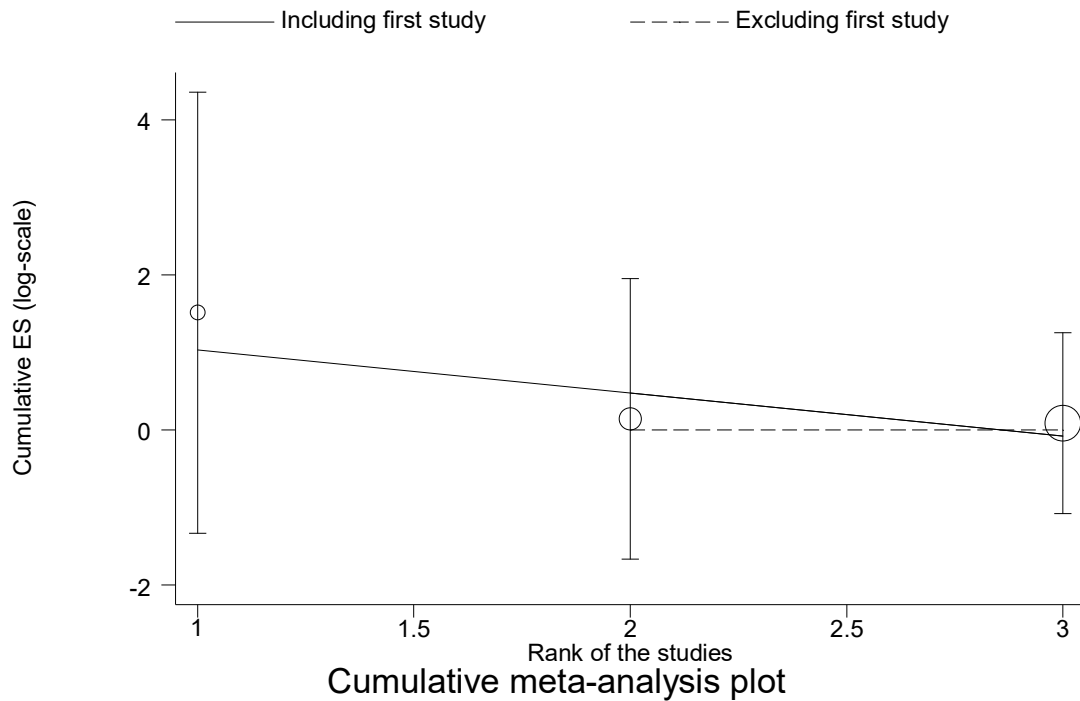


Εικόνα 161. Το funnel plot που παράγεται απο την εντολή metacum για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων , για ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD

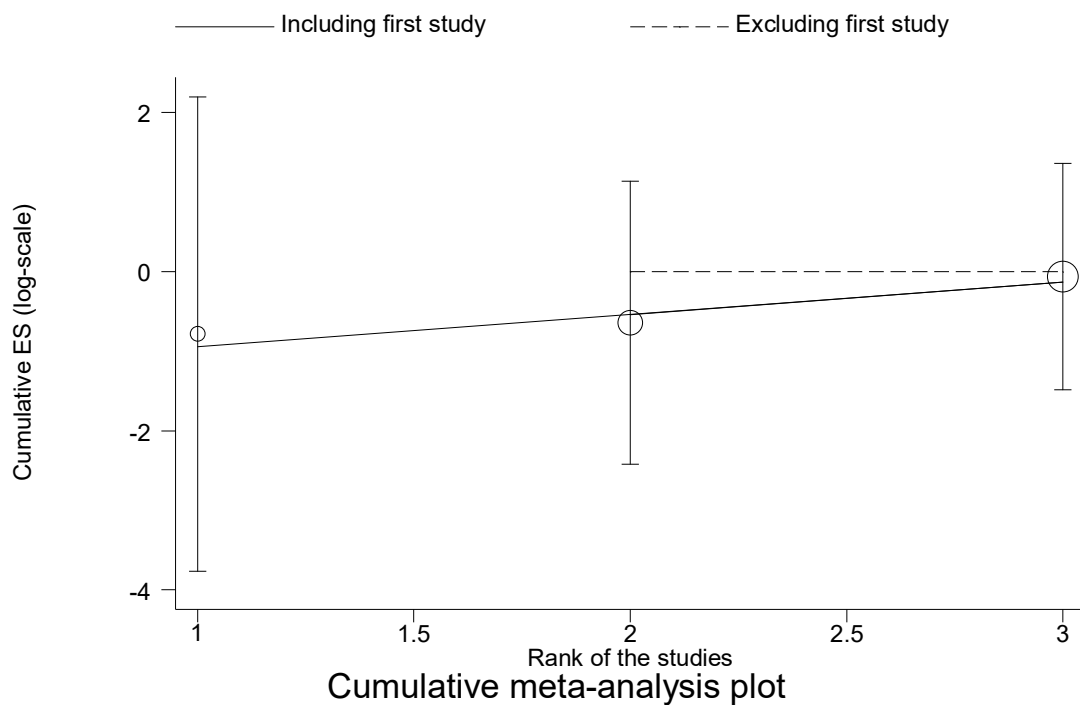


Εικόνα 162. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metacum για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς με IBD

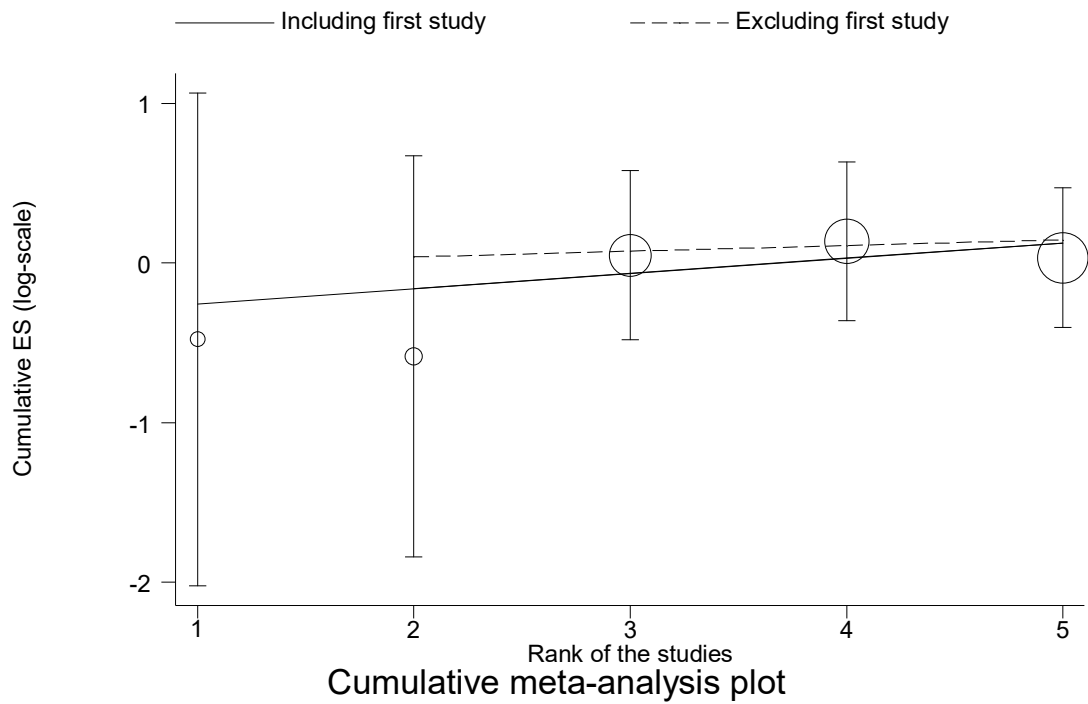
- **metatrend oddo stddo**



Εικόνα 163. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία για ασθενείς με IBD

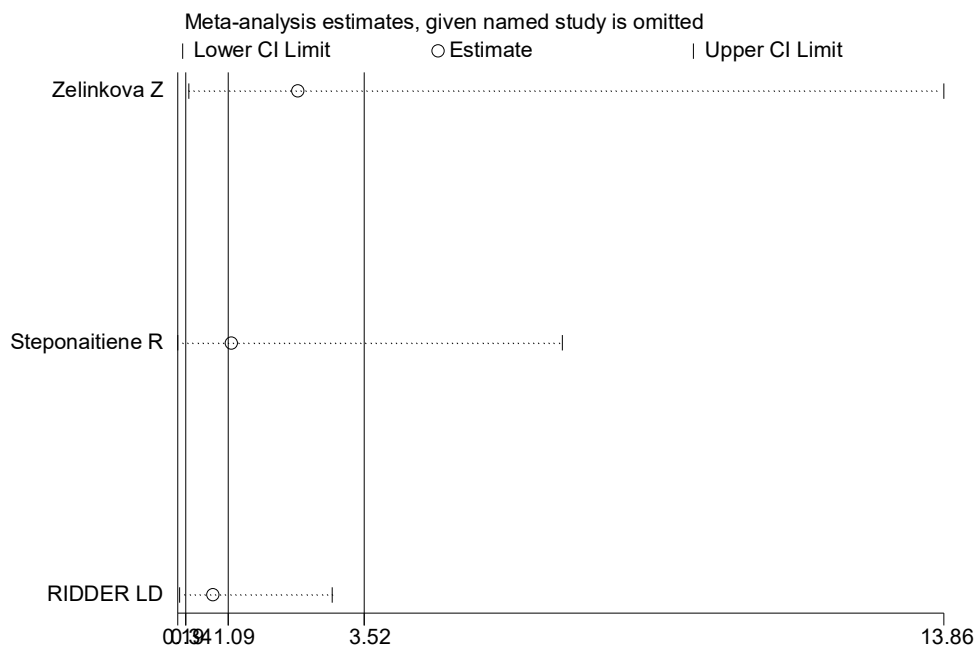


Εικόνα 164. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για ηπατοτοξικότητα για ασθενείς με IBD

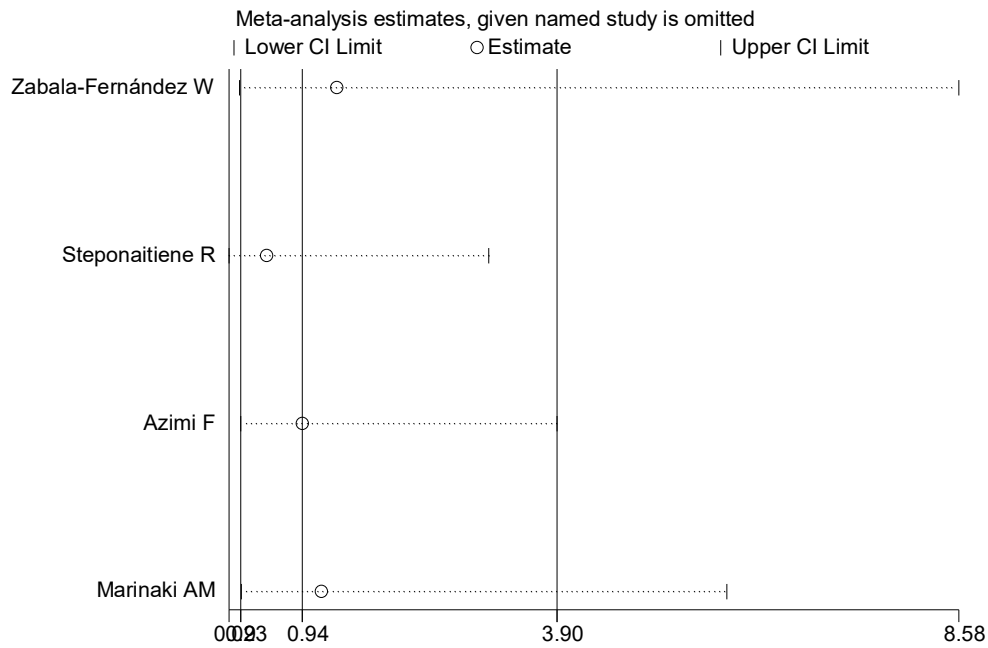


Εικόνα 165. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metatrend για τον rs7270101, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες για ασθενείς με IBD

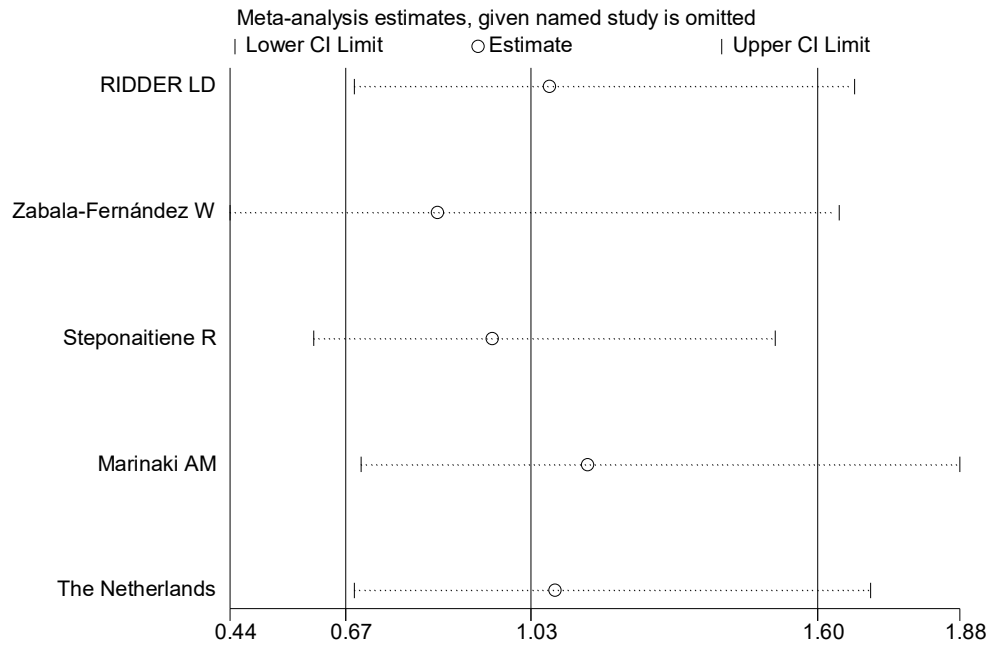
- **metaninf oddo stddo,random eform label(namevar=author)**



Εικόνα 166. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για λευκοπενία σε ασθενείς IBD



Εικόνα 167. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς με IBD



Εικόνα 168. Το funnel plot που παράγεται από την εντολή metaninf για τον rs1127354, χρησιμοποιώντας το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, για όλες τις παρενέργειες σε ασθενείς με IBD