



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ
«ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΑ»

Εκτίμηση της ετερογένειας στην μετα-ανάλυση

Εξάρχου-Κουβέλη Καλλιόπη

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επιβλέπων

Μπάγκος Παντελεήμων

Λαμία, 16-12-2020

Περίληψη

Η εκτίμηση της ετερογένειας σε μετα-αναλύσεις μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (random-effects model) αποτελεί ένα πολύ σημαντικό εργαλείο για επιστήμονες διαφόρων γνωστικών αντικειμένων. Ιδιαίτερα όμως για κλινικούς, καθώς μέσω διαφόρων εκτιμητών όπως ο DerSimonian-Laird, ο οποίος είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος, μπορεί να γίνει η διαπίστωση για το αν μία παρέμβαση τους, όπως για παράδειγμα η χορήγηση ενός φαρμάκου, μπορεί να βελτιώσει ή να επιδεινώσει την υγεία μιας ομάδας ασθενών. Επειδή όμως ο DerSimonian-Laird εμφανίζεται να υποεκτιμά την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα (between trial variance), έχουν προταθεί και άλλοι εκτιμητές για την εύρεση μιας λιγότερο μεροληπτικής εκτίμησης. Στόχος λοιπόν της παρούσας εργασίας ήταν η κατασκευή ενός πρωτότυπου προγράμματος με τη χρήση του στατιστικού πακέτου Stata (στην έκδοση 13.1) που θα περιλαμβάνει οκτώ (8) τέτοιους εκτιμητές και με τους οποίους ο χρήστης θα μπορεί να πραγματοποιεί τις μετα-αναλύσεις που επιθυμεί, ενώ παράλληλα θα μπορεί μέσω των αποτελεσμάτων που θα δίνει ο κάθε εκτιμητής να τους συγκρίνει, ώστε να χρησιμοποιεί εκείνον που θα του παρέχει την καλύτερη εκτίμηση. Οι εκτιμητές που κατασκευάστηκαν είναι ο DerSimonian-Laird, ο Two-step DerSimonian-Laird, ο Hartung and Makambi, ο Hedges, ο Sidik and Jonkman, ο Cochran ANOVA, ο Two-step Cochran ANOVA και ο Paule and Mandel, ενώ η κατανομή που υποτέθηκε ότι ακολουθεί το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης (pooled intervention effect) είναι η κανονική. Ακόμη, υλοποιήθηκαν 3 παραδείγματα, με σκοπό να γίνει έλεγχος της ορθής κατασκευής των εκτιμητών, αλλά και σύγκρισή τους ως προς το ποσοστό ετερογένειας που εμφανίζουν, το p-value, το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης και το διάστημα εμπιστοσύνης του, αλλά και την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα.

Λέξεις - κλειδιά: μετα-ανάλυση τυχαίων επιδράσεων, εκτιμητές, μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα, ετερογένεια, Stata

Αυτή η εργασία είναι αφιερωμένη στην οικογένειά μου

Για την αγάπη τους, την υποστήριξή τους και την ενθάρρυνσή τους ώστε να
καταφέρω να υλοποιήσω κάθε μου όνειρο.

“Science is the poetry of reality”

-Richard Dawkins

«Υπεύθυνη Δήλωση μη λογοκλοπής και ανάληψης προσωπικής ευθύνης»

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, και γνωρίζοντας τις συνέπειες της λογοκλοπής, δηλώνω υπεύθυνα και ενυπογράφως ότι η παρούσα εργασία με τίτλο «Εκτίμηση της ετερογένειας στην μετα-ανάλυση» αποτελεί προϊόν αυστηρά προσωπικής εργασίας και όλες οι πηγές από τις οποίες χρησιμοποίησα δεδομένα, ιδέες, φράσεις, προτάσεις ή λέξεις, είτε επακριβώς (όπως υπάρχουν στο πρωτότυπο ή μεταφρασμένες) είτε με παράφραση, έχουν δηλωθεί κατάλληλα και ευδιάκριτα στο κείμενο με την κατάλληλη παραπομπή και η σχετική αναφορά περιλαμβάνεται στο τμήμα των βιβλιογραφικών αναφορών με πλήρη περιγραφή. Αναλαμβάνω πλήρως, ατομικά και προσωπικά, όλες τις νομικές και διοικητικές συνέπειες που δύναται να προκύψουν στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δεν μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής.

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

Εξάρχου-Κουβέλη Καλλιόπη

Ημερομηνία

16-12-2020

Υπογραφή



Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο **Παντελή Μπάγκο**, Κοσμήτορα της σχολής Θετικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά την ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος διπλωματικής εργασίας, την καθοδήγησή του και την πολύτιμη βοήθεια του.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Κωνσταντίνο Δελήμπαση, Αναπληρωτή Καθηγητή του τμήματος Πληροφορικής με εφαρμογές στη Βιοϊατρική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την προθυμία του να βοηθήσει, τις συμβουλές και τα σχόλιά του, ώστε να γίνει η παρούσα εργασία ακόμα καλύτερη.



Περιεχόμενα

Περίληψη	i
Ευχαριστίες	v
Περιεχόμενα	vii
Λίστα με Γραφήματα	ix
Λίστα με πίνακες	xii
1. Εισαγωγή	- 1 -
1.1 Τι είναι μετα-ανάλυση και γιατί την πραγματοποιούμε	- 1 -
1.2. Μελέτη ενός γραφήματος forest	- 4 -
1.3 Μοντέλα σταθερών και τυχαίων επιδράσεων	- 7 -
1.4 Ετερογένεια	- 11 -
1.5 Εκτιμητές	- 12 -
2. Μέθοδοι	- 15 -
2.1 Επιλογή μεγέθους επίδρασης	- 15 -
2.2 Στατιστικά εργαλεία της μετα-ανάλυσης	- 18 -
2.3 Σχεδιασμός των εκτιμητών	- 19 -
2.4 Μερικά ακόμη μέτρα της μετα-ανάλυσης	- 23 -
3. Αποτελέσματα	- 26 -
3.1 Υλοποίηση του προγράμματος	- 26 -
3.1.1 Πρόγραμμα	- 26 -
3.1.2 Περιγραφή του προγράμματος	- 40 -
3.2 Εκτέλεση του προγράμματος	- 41 -
3.2.1 Παράδειγμα 1: Επίδραση της στρεπτοκινάσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου	- 42 -
3.2.2 Παράδειγμα 2: Επίδραση του BCG εμβολίου κατά της φυματίωσης	- 61 -

3.2.3 Παράδειγμα 3: Επίδραση του μαγνησίου στην πρόληψη της θνησιμότητας σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου - 77 -

4. Συζήτηση - 94 -

Βιβλιογραφικές Αναφορές - 98 -

Λίστα με Γραφήματα

1 Γράφημα forest που απεικονίζει την επίδραση της στρεπτοκινάσης σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου από μία μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων	4
2 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων strepto	45
3 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος metan και της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων strepto	47
4 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Two-step DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων strepto	49
5 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Hartung and Makambi στο σετ δεδομένων strepto	51
6 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Hedges στο σετ δεδομένων strepto	53
7 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Sidik and Jonkman στο σετ δεδομένων strepto	55
8 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων strepto	55
9 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Two-step Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων strepto	58

10 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Paule and Mandel στο σετ δεδομένων strepto	58
11 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων bcgtrial.....	63
12 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος metan και της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων bcgtrial	65
13 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Two-step DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων bcgtrial	66
14 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Hartung and Makambi στο σετ δεδομένων bcgtrial	68
15 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Hedges στο σετ δεδομένων bcgtrial	69
16 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Sidik and Jonkman στο σετ δεδομένων bcgtrial	71
17 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων bcgtrial	72
18 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Two-step Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων bcgtrial	74
19 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Paule and Mandel στο σετ δεδομένων bcgtrial	74

20 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων magnes	80
21 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος metan και της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων magnes	82
22 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Two-step DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων magnes	83
23 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Hartung and Makambi στο σετ δεδομένων magnes	85
24 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Hedges στο σετ δεδομένων magnes	85
25 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Sidik and Jonkman στο σετ δεδομένων magnes	88
26 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων magnes	89
27 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Two-step Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων magnes	91
28 Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα- ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Paule and Mandel στο σετ δεδομένων magnes	91

Λίστα με πίνακες

1 Μεγέθη επίδρασης που βασίζονται σε μέσους και τυπικές αποκλίσεις	16
2 2x2 πίνακας αποτελεσμάτων ανά θεραπεία	16
3 Μεγέθη επίδρασης βασισμένα σε δυαδικά δεδομένα	17
4 Μεγέθη επίδρασης βασισμένα σε συσχετιστικά δεδομένα	17
5 Περιγραφή του σετ δεδομένων strepto	42
6 Λίστα των τιμών των μεταβλητών του σετ δεδομένων strepto	43
7 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων strepto	44
8 Αποτελέσματα του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων strepto	46
9 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος metan σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων strepto	47
10 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Two-step DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων strepto	48
11 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Hartung and Makambi στο σετ δεδομένων strepto	50
12 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Hedges στο σετ δεδομένων strepto	52
13 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Sidik and Jonkman στο σετ δεδομένων strepto	54

14 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων strepto	56
15 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Two-step Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων strepto	57
16 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Paule and Mandel στο σετ δεδομένων strepto	59
17 Εκτίμηση σε 22 τυχαιοπ. ελεγχ. δοκιμές της στρεπτοκινάσης για την πρόληψη του θανάτου σε ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου	60
18 Περιγραφή του σετ δεδομένων bcgtrial	61
19 Λίστα των τιμών των μεταβλητών του σετ δεδομένων bcgtrial	62
20 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων bcgtrial	62
21 Αποτελέσματα του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων bcgtrial	64
22 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος metan σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων bcgtrial	64
23 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Two-step DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων bcgtrial	66
24 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Hartung and Makambi στο σετ δεδομένων bcgtrial	67
25 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Hedges στο σετ δεδομένων bcgtrial	69

26 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Sidik and Jonkman στο σετ δεδομένων bcgtrial	70
27 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων bcgtrial	72
28 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Two-step Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων bcgtrial	73
29 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Paule and Mandel στο σετ δεδομένων bcgtrial	75
30 Εκτίμηση σε 13 τυχαιοπ. ελεγχ. δοκιμές του BCG εμβολίου κατά της φυματίωσης	76
31 Περιγραφή του σετ δεδομένων magnes	77
32 Λίστα των τιμών των μεταβλητών του σετ δεδομένων magnes	78
33 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων magnes	79
34 Αποτελέσματα του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων magnes	80
35 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος metan σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων magnes	81
36 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Two-step DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων magnes	82
37 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Hartung and Makambi στο σετ δεδομένων magnes	84

38 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Hedges στο σετ δεδομένων magnes	86
39 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Sidik and Jonkman στο σετ δεδομένων magnes	87
40 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων magnes	89
41 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Two-step Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων magnes	90
42 Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Paule and Mandel στο σετ δεδομένων magnes	92
43 Εκτίμηση σε 16 τυχαιοπ. ελεγχ. δοκιμές του μαγνησίου στην πρόληψη της θνησιμότητας σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου.	93

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

1.1 Τι είναι μετα-ανάλυση και γιατί την πραγματοποιούμε

Στο παρελθόν, όταν οι άνθρωποι δεν είχαν ασχοληθεί με την έρευνα ως εμπειριστατωμένη επιστημονική διαδικασία και ακόμη περισσότερο με τη συστηματική έρευνα, η διατύπωση μιας άποψης που κατά καιρούς φαινόταν σωστή κατέληγε πολλές φορές να έχει ολέθριες επιπτώσεις λίγα χρόνια αργότερα. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η αντιμετώπιση του συνδρόμου SIDS των νεογνών στις ΗΠΑ κατά το 1900.

Έτσι λοιπόν, σύντομα δημιουργήθηκε η ανάγκη οι μελέτες να ελέγχονται συνολικά και στη βάση τους, ώστε να είναι δυνατή η πραγματοποίηση συνεχών τεστ για την απόδειξη της ορθότητας μιας παρέμβασης, και όχι να ελέγχονται μεμονωμένα, όπως συνέβαινε μέχρι τότε (Borenstein κ.α., 2009, σελ. xxί).

Στην αρχή λοιπόν, αναπτύχθηκαν οι περιγραφικές ανασκοπήσεις (narrative reviews) για το συνδυασμό δεδομένων από έναν μεγάλο αριθμό μελετών. Συγκεκριμένα, ένας ειδικός – σε συγκεκριμένο τομέα κάθε φορά – αφού συνέλλεγε όλα τα δεδομένα από τις μελέτες που είχε στη διάθεσή του και τα επεξεργαζόταν, έβγαζε το τελικό συμπέρασμα για το ερώτημα που είχε τεθεί προς απάντηση (Borenstein κ.α., 2009, σελ. xxii). Παρ' όλα αυτά όμως, και όπως έγινε αργότερα εμφανές, η συγκεκριμένη μέθοδος υστερούσε σε 2 σημεία. Το πρώτο ήταν η υποκειμενικότητα του ειδικού ως προς τα κριτήρια επιλογής και ανάλυσης των μελετών, καθώς και η έλλειψη διαφάνειας, ενώ το δεύτερο ήταν ότι όσες περισσότερες μελέτες είχε ο ειδικός στη διάθεσή του τόσο πιο δύσκολο ήταν να τις αναλύσει, π.χ. αναθέτοντας βάρη σε κάθε μία από αυτές (ανάλογα με τα ευρήματά του) και εν τέλει συνθέτοντάς τες όλες μαζί (Borenstein κ.α., 2009, σελ. xxii).

Γύρω στο 1900 επομένως, πολλοί ερευνητές στράφηκαν στις συστηματικές ανασκοπήσεις (systematic reviews) και τη μετα-ανάλυση. Τα πλεονεκτήματά τους απέρρεαν από τον τρόπο δομής τους. Πιο συγκεκριμένα, στις συστηματικές

ανασκοπήσεις είχε οριστεί εξ αρχής ένα σύνολο κανόνων με τους οποίους γίνονταν η εύρεση και επιλογή των μελετών, κάτι το οποίο αν και περιείχε και αυτό ένα βαθμό υποκειμενικότητας, ήταν συνάμα και μία διαφανής μέθοδος (Borenstein κ.α., 2009, σελ. xxiii).

Μετα-ανάλυση, όπως λέει και το όνομά της, είναι η ανάλυση μετά από την ανάλυση. Πρόκειται δηλαδή για μία μέθοδο, στην οποία γίνεται λήψη των αποτελεσμάτων από ποικίλες μελέτες – οι οποίες όμως έχουν συλλεχθεί συστηματικά – και συνδυασμός τους με στατιστικές μεθόδους ώστε να καταλήξουμε αν το ερώτημα που είχαμε θέσει ή η παρέμβασή μας είναι στατιστικά σημαντική και κατά πόσο είναι στατιστικά σημαντική.

Οι στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην μετα-ανάλυση θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε οποιαδήποτε δεδομένα, όμως τότε η τελευταία δεν θα ήταν στατιστικά σημαντική (Borenstein κ.α., 2009, σελ. xxi-xxii).

Ακόμη, μελέτες που μπορεί ξεχωριστά να μην δίνουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα και έτσι να οδηγήσουν σε απόρριψη του εξεταζόμενου ερωτήματος (και αποδοχή της μηδενικής υπόθεσης H_0), στην μετα-ανάλυση εξεταζόμενες στο σύνολό τους με μαθηματικές μεθόδους είναι δυνατό να οδηγήσουν σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα και αποδοχή του ερωτήματος (απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης H_0).

Γενικά, κάνουμε μετα-ανάλυση σε 2 περιπτώσεις. Πρώτον, στα πλαίσια μιας συστηματικής ανασκόπησης, συλλέγοντας, εκτιμώντας και συνθέτοντας δεδομένα συστηματικά από μια μεγάλη σειρά μελετών (Borenstein κ.α., 2009, σελ. xxii). Και δεύτερον, στα πλαίσια μιας επιλεγμένης ομάδας μελετών για να συνθέσουμε τα δεδομένα μας (Borenstein κ.α., 2009, σελ. xxii). Η δεύτερη περίπτωση μετα-ανάλυσης πραγματοποιείται συνήθως για να ελέγξουμε την αποτελεσματικότητα νέων φαρμάκων. Ελέγχοντας την επίδραση μιας θεραπείας από πολλές μελέτες μπορούμε να εκτιμήσουμε το μέγεθος της επίδρασής της σε σημαντικό βαθμό ή έως και να βρούμε τους παράγοντες που έχουν σχέση με αυτό (Borenstein κ.α., 2009, σελ. xxii).

Εν συνεχεία, η μετα-ανάλυση θα μπορούσε να παίξει το ρόλο του εγκριτή στη διεξαγωγή ή όχι μιας νέας έρευνας (Borenstein κ.α., 2009, σελ. xxv). Με άλλα λόγια, αν θα μπορούσε να αντλήσει και να συνθέσει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες από προηγούμενες μελέτες, τότε η διεξαγωγή μιας νέας θα ήταν αχρείαστη (Borenstein κ.α., 2009, σελ. xxv). Σε αντίθετη περίπτωση, θα μπορούσε να εξετάσει καλύτερα τα αποτελέσματα των μελετών και να δώσει το απαραίτητο βάρος εκεί που χρειάζεται. Επίσης, η μετα-ανάλυση μπορεί να βοηθήσει στη δημοσίευση μιας μελέτης,

περιγράφοντάς την μέσα στο πλαίσιο των προηγούμενων γνώσεων που είχαμε και των καινούργιων που θα αντλήσουμε από αυτήν (Borenstein κ.α., 2009, σελ. xxv).

Υπάρχουν πολλά πεδία στα οποία βρίσκει εφαρμογή η μετα-ανάλυση, όπως είναι η ιατρική, η φαρμακευτική, η εκπαίδευση, η ψυχολογία, η εγκληματολογία, η οικολογία, οι επιχειρήσεις, κ.α.

Μία μετα-ανάλυση για να πραγματοποιηθεί στηρίζεται σε κάποια δομικά στοιχεία, όπως το μέγεθος επίδρασης και το βάρος που ανατίθεται σε αυτό, η εκτίμηση του συγκεντρωτικού αποτελέσματος (summary effect), κ.α., καθώς και διάφορα εργαλεία, όπως το p-value (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 3).

Στην μετα-ανάλυση, σε αντίθεση με άλλες μεθόδους, χρησιμοποιούνται μαθηματικά κριτήρια για να οριστούν τα βάρη που ανατίθενται σε κάθε μελέτη, κάτι το οποίο δίνει αντικειμενικότητα και διαφάνεια στα αποτελέσματα της ανάλυσης (Borenstein κ.α., 2009, σελ. xxiii).

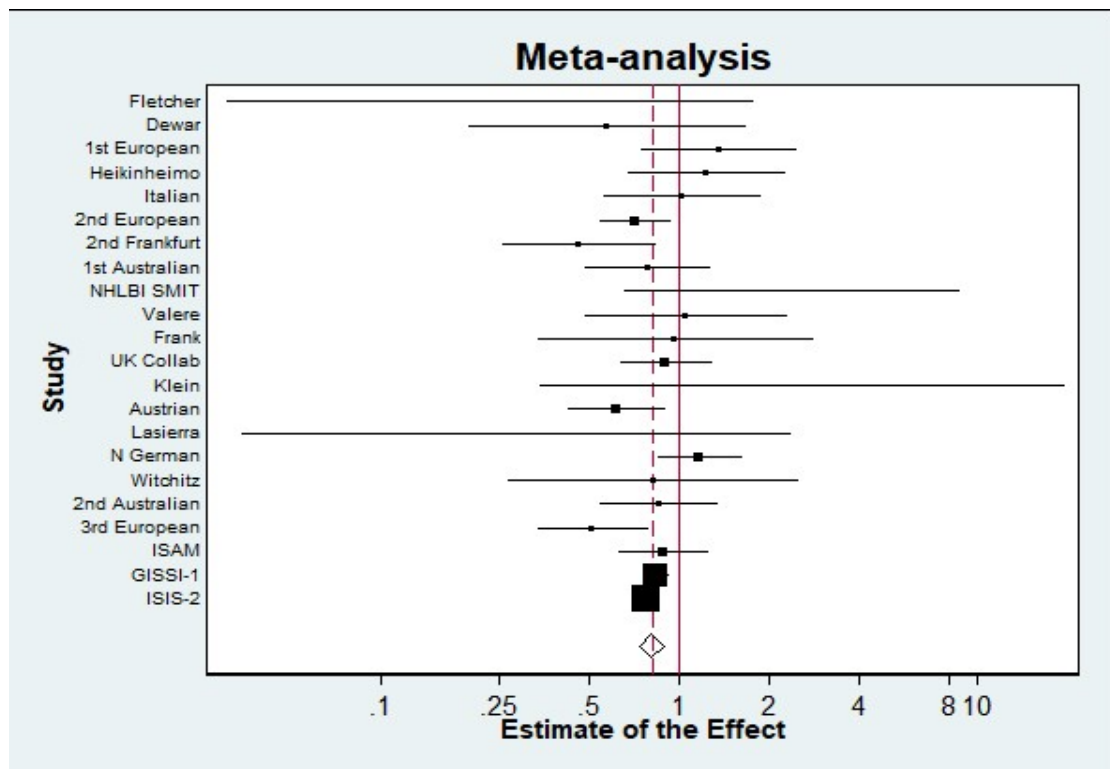
Μπαίνοντας λοιπόν τώρα πιο βαθιά στις μαθηματικές τεχνικές της μετα-ανάλυσης, θα ήταν σκόπιμο να αναφέρουμε ότι οι περιγραφικές ανασκοπήσεις στην υλοποίησή τους ξεκινούσαν με τα p-values κάθε μελέτης, οπότε δεν είχαν καλό μηχανισμό για το συνδυασμό και τη σύνθεση των δεδομένων (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 11-12). Ένα αποτέλεσμα που δεν ήταν στατιστικά σημαντικό με βάση το p-value του σήμαινε, για τις περιγραφικές ανασκοπήσεις, ότι η παρέμβαση που είχε γίνει δεν είχε κανένα αποτέλεσμα (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 12). Αντίστοιχα, αν κάποια αποτελέσματα μελετών ήταν στατιστικά σημαντικά και κάποια άλλα όχι, τότε οι ερευνητές κατέληγαν ότι οι μελέτες είχαν διφορούμενα αποτελέσματα και επομένως δεν μπορούσαν να καταλήξουν σε κάποιο συμπέρασμα (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 12).

Σε αντίθεση λοιπόν με το παραπάνω, στην μετα-ανάλυση πρώτα ξεκινάμε με τα μεγέθη επίδρασης από κάθε μελέτη και κοιτάμε αν αυτά είναι σταθερά σε όλες τις μελέτες. Έπειτα εφαρμόζουμε στατιστικές μεθόδους για να δούμε τις αιτίες της μεταβλητότητάς τους- αν υπάρχει (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 13). Αν δηλαδή αυτή οφείλεται σε τυχαία δειγματοληπτική μεταβλητότητα (random sampling variation) ή σε διαφορές στα πραγματικά μεγέθη επίδρασης (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 13).

Η μετα-ανάλυση μας επιτρέπει να υπολογίσουμε μία εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης από κάθε μελέτη. Στην παρούσα εργασία ως μέγεθος επίδρασης στις μετα-αναλύσεις μας χρησιμοποιήθηκε ο σχετικός κίνδυνος (risk ratio). Θα μπορούσε να είχε χρησιμοποιηθεί, αντίστοιχα, και ο λόγος αναλογιών (odds ratio) ή κ.α..

1.2. Μελέτη ενός γραφήματος forest

Στην παρούσα ενότητα θα παρουσιάσουμε τα κύρια στοιχεία ενός γραφήματος forest (forestplot). Για διευκόλυνση του αναγνώστη θα χρησιμοποιήσουμε ως παράδειγμα ένα γράφημα forest που έχει ληφθεί από την μετα-ανάλυση δεδομένων μελετών για τον έλεγχο της επίδρασης της στρεπτοκινάσης μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου και θα εξηγήσουμε τα δομικά του στοιχεία. Η στρεπτοκινάση γενικά, συνήθιζε να χρησιμοποιείται ως θεραπευτική παρέμβαση γιατί διαλύει τους θρόμβους, μειώνοντας έτσι τους κινδύνους για τον καρδιακό μυ.



Γράφημα 1: Γράφημα forest που απεικονίζει την επίδραση της στρεπτοκινάσης σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου από μία μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων.

Αρχικά, το γράφημα χωρίζεται σε 2 μέρη. Στα αριστερά παρουσιάζονται τα ονόματα των μελετών που εξετάζονται, ενώ στα δεξιά παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, η οποία πραγματοποιήθηκε συνδυάζοντας τα δεδομένα κάθε μελέτης.

Εν συνεχεία της δεξιάς πλευράς του γραφήματος, παρατηρούνται κάποιες γραμμές με ένα σχεδιασμένο τετράγωνο στη μέση τους για κάθε μελέτη. Το τετράγωνο αυτό συμβολίζει το μέγεθος επίδρασης της κάθε μελέτης. Το μέγεθος επίδρασης γενικά μπορεί να αντιπροσωπεύει την επίδραση κάποιας παρέμβασης, όπως την επίδραση μιας θεραπείας σε κλινικές δοκιμές, αλλά θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει και οποιαδήποτε σχέση ανάμεσα σε 2 μεταβλητές (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 17). Στις μελέτες στις οποίες δεν απεικονίζεται το τετράγωνο δεν σημαίνει ότι δεν υπάρχει, απλά ότι η κλίμακα είναι αρκετά μικρή, ώστε το τελευταίο να καταλήγει να μην φαίνεται. Στο παράδειγμά αυτό αντιπροσωπεύει την επίδραση της χορήγησης στρεπτοκινάσης μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου, και πρόκειται μάλιστα για τον σχετικό κίνδυνο. Ένας σχετικός κίνδυνος - και κατά συνέπεια ένα τετραγωνάκι - που θα βρισκόταν στη τιμή 1, θα σήμαινε ότι η χορήγηση στρεπτοκινάσης δεν έχει καμία επίδραση στους ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αν ο σχετικός κίνδυνος είχε τιμή μικρότερη από 1, θα σήμαινε ότι οι ασθενείς που έλαβαν στρεπτοκινάση εμφανίζουν καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με εκείνους που δεν έλαβαν (ή αλλιώς που τους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο), ενώ αν ο σχετικός κίνδυνος είχε τιμή μεγαλύτερη από 1, τότε θα σήμαινε ότι οι ασθενείς εμφανίζουν επιδείνωση στην υγεία τους μετά τη λήψη στρεπτοκινάσης σε σχέση με εκείνους που δεν έλαβαν κανένα φάρμακο ή που έλαβαν το εικονικό (placebo). Επομένως λοιπόν, το που βρίσκεται το τετράγωνο αντιπροσωπεύει και το αποτέλεσμα της παρέμβασης (αν είχε καλές, κακές ή καθόλου επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών), αλλά και το μέγεθος του αποτελέσματος, δηλαδή όσο πιο μακριά είναι από το 1, τόσο πιο ισχυρά είναι τα αποτελέσματα της τελευταίας, και στην προκειμένη περίπτωση, τα αποτελέσματα χορήγησης της στρεπτοκινάσης.

Τα ίδια συμπεράσματα θα ίσχυαν και αν αντί για σχετικό κίνδυνο είχαμε π.χ. λόγο αναλογιών, ανάλογα φυσικά και με τα αποτελέσματα που μας δίνει το κάθε μέγεθος παρέμβασης.

Από το σχήμα είναι προφανές ότι τα τετράγωνα διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το μέγεθος, το οποίο σχετίζεται με το βάρος που έχει ανατεθεί σε κάθε μελέτη.

Παρατηρούμε λοιπόν ότι στις μελέτες ISIS-2 και GISSI-2 έχουν ανατεθεί υψηλά βάρη, ενώ σε άλλες μελέτες, όπως η Italian ή η Austrian έχουν ανατεθεί μικρά βάρη.

Το πόσο βάρος έχει ανατεθεί στην κάθε μελέτη, όπως θα μπορούσε ίσως κανείς να υποπτευθεί παρατηρώντας καλύτερα το γράφημα, σχετίζεται και με την ακρίβειά της, και συγκεκριμένα με την ακρίβεια με την οποία εκτιμήθηκε το κάθε μέγεθος παρέμβασης (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 5).

Κάθε γραμμή που φαίνεται στο σχήμα αντιπροσωπεύει το διάστημα εμπιστοσύνης του μεγέθους επίδρασης κάθε μελέτης. Όσο πιο μεγάλη είναι η γραμμή τόσο

μεγαλύτερο είναι και το διάστημα εμπιστοσύνης και επομένως τόσο μικρότερη η ακρίβεια της μελέτης και τόσο μικρότερο και το βάρος που της έχει ανατεθεί. Αντίστοιχα, όσο μικρότερη είναι η γραμμή τόσο μικρότερο είναι και το διάστημα εμπιστοσύνης και άρα τόσο μεγαλύτερη η ακρίβεια της μελέτης και τόσο μεγαλύτερο και το βάρος που της έχει ανατεθεί. Το κάθε τετράγωνο βρίσκεται στο κέντρο κάθε γραμμής, και άρα στο μέσο του διαστήματος εμπιστοσύνης.

Ακόμη, θα ήταν σκόπιμο να αναφέρουμε ότι εφόσον η ακρίβεια σχετίζεται με το μέγεθος του δείγματος, άρα και τα βάρη σχετίζονται με το τελευταίο (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 5).

Ένα άλλο μέγεθος στο οποίο θα ήταν χρήσιμο να αναφερθούμε, αν και δεν εμφανίζεται στον παρόν γράφημα, είναι το p-value. Όπως γνωρίζουμε, το p-value συνδέεται άμεσα με το διάστημα εμπιστοσύνης.

Όταν λοιπόν στο διάστημα εμπιστοσύνης (δηλαδή στη γραμμή κάθε μελέτης) περιλαμβάνεται η τιμή 1, τότε το p-value > 0,05 και επομένως η μελέτη μας δεν είναι στατιστικά σημαντική. Αντίστοιχα, όταν στο διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνεται η τιμή 1, τότε το p-value < 0,05 και άρα η μελέτη μας είναι στατιστικά σημαντική.

Στο παρόν παράδειγμα, παρατηρούμε ότι μόνο σε 6 μελέτες από τις 22 το 1 δεν περιλαμβάνεται στο διάστημα εμπιστοσύνης και εν συνεχεία μόνο 6 μελέτες φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντικές.

Όπως όμως έχουμε περιγράψει και στην προηγούμενη ενότητα, μελέτες που συνδυάζονται μεταξύ τους με τη μέθοδο της μετα-ανάλυσης είναι δυνατό να καταλήξουν σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, ακόμα και αν προ της μετα-ανάλυσης δεν φαίνονται να καταλήγουν.

Επιπλέον, στο παρόν γράφημα, παρατηρούμε ότι εκτός από τις 22 μελέτες του παραδείγματός μας, υπάρχει στο τέλος και μία ακόμη γραμμή που δεν φέρει κάποιο όνομα και αντί για τετράγωνο στη δεξιά στήλη έχει ένα διαμάντι.

Πρόκειται για τη γραμμή του συγκεντρωτικού αποτελέσματος, το οποίο προκύπτει ως ο σταθμισμένος μέσος των μεγεθών επίδρασης κάθε μελέτης. Στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed-effect model), το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα είναι η εκτίμηση του κοινού μεγέθους επίδρασης, ενώ στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random-effects model), όπου έχουμε διαφορετικά μεγέθη επίδρασης, το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα είναι η εκτίμηση του μέσου της κατανομής των μεγεθών επίδρασης (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 6).

Όπως και παραπάνω, έτσι και εδώ, το διαμάντι αντιπροσωπεύει το τελικό μέγεθος επίδρασης, ή αλλιώς το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα παρέμβασης και αν αυτό είναι μικρότερο από 1, τότε η παρέμβασή μας έχει θετικά αποτελέσματα. Αντίστοιχα, αν το

διαμάντι βρίσκεται στο 1, τότε δεν έχει καμία επίδραση η παρέμβασή μας, ενώ αν βρίσκεται σε θέση με τιμή μεγαλύτερη από το 1, τότε η παρέμβασή μας έχει αρνητικά αποτελέσματα. Στο συγκεκριμένο παράδειγμα, παρατηρούμε ότι το διαμάντι βρίσκεται σε θέση με τιμή μικρότερη του 1 και επομένως η χορήγηση στρεπτοκινάσης έχει θετικά αποτελέσματα για τους ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ακόμη, παρατηρούμε ότι το διαμάντι δεν έχει μεγάλο εύρος, που σημαίνει ότι έχει μικρό διάστημα εμπιστοσύνης και άρα έχει μεγαλύτερη ακρίβεια το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα σαν εκτίμηση των μεγεθών επίδρασης των μελετών μας.

Τέλος, παρατηρούμε ότι το 1 δεν περιλαμβάνεται ως τιμή στο διαμάντι και επομένως το p-value θα είναι μικρότερο από 0,05 και άρα η παρέμβασή μας θα είναι στατιστικά σημαντική. Άρα η στρεπτοκινάση έχει ωφέλιμα αποτελέσματα στους ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου για την αποτροπή της θνησιμότητας.

1.3 Μοντέλα σταθερών και τυχαίων επιδράσεων

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η μετα-ανάλυση είναι μία στατιστική τεχνική που χρησιμοποιεί μαθηματικά εργαλεία για να συνδυάσει τα αποτελέσματα σειράς μελετών, ώστε να επιτευχθεί ο στόχος της, δηλαδή η απάντηση στο ερώτημα που έχει τεθεί.

Τα πιο διαδεδομένα στατιστικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται στην μετα-ανάλυση είναι το μοντέλο σταθερών επιδράσεων και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Και τα δύο αυτά μοντέλα χρησιμοποιούν παρόμοιες μεθόδους και εργαλεία για να υπολογίσουν την εκτίμηση που ζητείται. Παρ' όλα αυτά όμως και παρ' όλο το γεγονός ότι κάποιες φορές μπορεί όντως να καταλήγουν σε παρόμοια αποτελέσματα, το να γίνει η υπόθεση ότι θα μπορούσε κανείς να χρησιμοποιήσει οποιοδήποτε από τα δύο ή ακόμη και να ξεκινήσει από το ένα και να καταλήξει στο άλλο, ανάλογα με τα αποτελέσματα που θα έπαιρνε κατά τη διαδικασία, θα ήταν λάθος (Borenstein κ.α., 2010). Κάθε ένα από αυτά χρησιμοποιείται για διαφορετικούς λόγους και έχει διαφορετικές προϋποθέσεις.

Μοντέλο σταθερών επιδράσεων

Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων αρχικά, προϋποθέτει ότι όλες οι μελέτες έχουν ένα κοινό μέγεθος επίδρασης και ότι οποιεσδήποτε διαφορές σε αυτό οφείλονται αποκλειστικά σε δειγματοληπτικό σφάλμα (sampling error), το οποίο είναι ουσιαστικά η εντός των μελετών μεταβλητότητα του σφάλματος (within-study error variance) (Borenstein κ.α., 2010). Αυτό συμβαίνει γιατί στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων ανατίθεται μεγαλύτερο βάρος σε μεγάλες μελέτες και μικρότερο βάρος σε μικρότερες μελέτες, αφού όλες έχουν παρόμοιο (ή και το ίδιο) πραγματικό μέγεθος επίδρασης. Θα πρέπει εδώ να ορίσουμε το πραγματικό μέγεθος επίδρασης ως το μέγεθος επίδρασης όλου του πληθυσμού, δηλ. το οποίο δεν προέρχεται από κάποιο πεπερασμένου μεγέθους δείγμα ώστε να περιέχεται σε αυτό σφάλμα (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 106), καθώς και το παρατηρούμενο μέγεθος επίδρασης ως αυτό που εμείς παρατηρούμε από τη μελέτη μας. Παρ' όλα αυτά όμως, είναι εμφανές ότι στο μοντέλο αυτό έχουμε μόνο μία πηγή μεταβλητότητας, που απορρέει κιάλας από το γεγονός ότι έχουμε μόνο ένα επίπεδο δειγματοληψίας (Borenstein κ.α., 2010). Επομένως, εδώ κάνουμε εκτίμηση του κοινού μεγέθους επίδρασης.

Στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων σύμφωνα με τους Borenstein κ.α. (2010) :

Ο παρατηρούμενος μέσος, δηλαδή το παρατηρούμενο μέγεθος επίδρασης για κάθε μελέτη υπολογίζεται ως εξής

$$Y_i = \theta + \varepsilon_i \quad (1.1)$$

όπου θ είναι το κοινό (πραγματικό) μέγεθος επίδρασης και ε_i είναι η διαφορά του με τον παρατηρούμενο μέσο.

Η εντός των μελετών μεταβλητότητα του σφάλματος υπολογίζεται από τον τύπο

$$V_i = \frac{\sigma^2}{n} \quad (1.2)$$

όπου σ^2 είναι η διακύμανση των παρατηρήσεων του πληθυσμού και n είναι το μέγεθος του δείγματος.

Τέλος, τα βάρη που ανατίθενται σε κάθε μελέτη υπολογίζονται ως

$$W_i = \frac{1}{V_i} \quad (1.3)$$

Αξίζει να αναφέρουμε ότι στην μετα-ανάλυση υπάρχουν 5 είδη μεταβλητότητας: 1) η μεταβλητότητα του πληθυσμού (population variance), 2) η μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα (between-studies variance), 3) η εντός των μελετών μεταβλητότητα του σφάλματος, 4) η συνολική μεταβλητότητα του σφάλματος (overall study error variance) και 5) η μεταβλητότητα του σφάλματος της μετα-ανάλυσης (meta-analysis error variance) (Borenstein κ.α., 2010).

Τα μοντέλα όμως, διαφέρουν και στους λόγους για τους οποίους χρησιμοποιούνται. Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του μέσου σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων είχαν όλες πραγματοποιηθεί κάτω από τις ίδιες συνθήκες, με τον ίδιο τρόπο, τους ίδιους ερευνητές, κ.α., ώστε να έχουν την ίδια επίδραση (Borenstein κ.α., 2010). Επομένως, και το αποτέλεσμα της εκτίμησης θα αφορά τον συγκεκριμένο πληθυσμό και δεν θα μπορεί να επεκταθεί σε κάτι πιο γενικό (Borenstein κ.α., 2010).

Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων

Στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, οι μελέτες που χρησιμοποιούνται συνήθως διαφέρουν σε πολλές παραμέτρους, καθώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί κάτω από τις ίδιες συνθήκες, αλλά ανεξάρτητα η μία από την άλλη. Εντούτοις, φυσικά και για να συμπεριληφθούν στην μετα-ανάλυση θα έχουν τα βασικά τους σημεία κοινά (Borenstein κ.α., 2010), αλλά σε καμία περίπτωση δεν θα είναι στο μέγεθος εκείνων του μοντέλου σταθερών επιδράσεων. Συνεπώς λοιπόν, θα διαφέρουν και τα μεγέθη επίδρασης από μελέτη σε μελέτη.

Στο μοντέλο αυτό, στόχος είναι η εκτίμηση του μέσου της κατανομής των επιδράσεων, καθώς τα τελευταία αντιπροσωπεύουν ένα τυχαίο δείγμα από μία συγκεκριμένη κατανομή τους (Borenstein κ.α., 2010).

Παρατηρούμε λοιπόν ότι η εκτίμηση των μεγεθών επίδρασης διαφέρει σε σχέση με αυτή στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων.

Στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων έχουμε 2 επίπεδα δειγματοληψίας (και μεταξύ των μελετών και μέσα στις μελέτες ξεχωριστά) και επομένως 2 πηγές μεταβλητότητας (Borenstein κ.α., 2010). Η πρώτη είναι η εντός των μελετών μεταβλητότητα του σφάλματος εκτίμησης (within-study estimation error variance) και η άλλη η μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα (Borenstein κ.α., 2010). Εφόσον λοιπόν εδώ έχουμε 2 πηγές και στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων μία, είναι φανερό ότι η μεταβλητότητα

του μεγέθους συνολικού αποτελέσματος (combined effect size) θα είναι μικρότερη στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Borenstein κ.α., 2010).

Είδαμε όμως ότι τα μεγέθη επίδρασης διαφέρουν στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, επομένως είναι λογικό να μην θέλουμε να χάσουμε πληροφορία από καμία μελέτη, όσο μικρή ή μεγάλη και αν είναι. Αυτός είναι και ο λόγος που στο μοντέλο αυτό ανατίθενται βάρη παρόμοιου μεγέθους σε κάθε μελέτη (αν και κάποιες φορές αυτό εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, στους οποίους δεν θα επεκταθούμε στην παρούσα εργασία), κάτι το οποίο οδηγεί σε μεγαλύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης σε σχέση με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Borenstein κ.α., 2010).

Τέλος, με βάση το σχεδιασμό του παραπάνω μοντέλου είναι προφανές ότι ο λόγος χρησιμοποίησής του είναι για να υπολογίσουμε το μέσο σε πολλούς πληθυσμούς, δηλαδή εφόσον οι μελέτες μας είναι τυχαίες, τα αποτελέσματα της εκτίμησής μας θα μπορούν να επεκταθούν και σε πιο γενικό πλαίσιο.

Στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων σύμφωνα με τους Borenstein κ.α. (2010) :

Ο παρατηρούμενος μέσος κάθε μελέτης υπολογίζεται ως εξής

$$Y_i = \mu + \xi_i + \varepsilon_i \quad (1.4)$$

όπου μ είναι ο μέσος της κατανομής τους, ξ_i είναι η διαφορά του μέσου μ από τον πραγματικό μέσο για κάθε μελέτη και ε_i είναι η διαφορά μεταξύ του πραγματικού μέσου και του παρατηρούμενου μέσου για κάθε μελέτη.

Ενώ τα βάρη που ανατίθενται σε κάθε μελέτη υπολογίζονται ως

$$W_i = \frac{1}{\tau^2 + V_i} \quad (1.5)$$

όπου V_i είναι η εντός των μελετών μεταβλητότητα του σφάλματος κάθε μελέτης και τ^2 είναι η μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα.

Δύο πράγματα που αξίζει να σημειωθούν είναι:

- Όσο μεγαλύτερες μελέτες έχουμε δεν συνεπάγεται αυτόματα ότι θα έχουμε και καλύτερη εκτίμηση γιατί αυξάνεται μεν η ακρίβεια, αλλά όχι σε όλες τις μελέτες ή στην επίδραση του μέσου (mean effect), αλλά μόνο σε μία (Borenstein κ.α., 2010).
- Ο συνδυασμένος μέσος (combined mean) υπολογίζεται ως ο σταθμισμένος μέσος του μεγέθους επίδρασης κάθε μελέτης και στα 2 μοντέλα, επομένως αφού τα

μοντέλα διαφέρουν στον τρόπο ανάθεσης των βαρών είναι λογικό να διαφέρουν και σε αυτό (Borenstein κ.α., 2010).

1.4 Ετερογένεια

Στόχος της μετα-ανάλυσης δεν είναι μόνο ο υπολογισμός και η εκτίμηση του συγκεντρωτικού αποτελέσματος, αλλά και η κατανόηση-αντίληψη του προτύπου (pattern) των επιδράσεων (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 105).

Η μετα-ανάλυση είναι μία στατιστική μέθοδος, η οποία χρησιμοποιείται συχνά στις κλινικές δοκιμές. Αυτές οι μελέτες, ωστόσο, συχνά παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ τους, π.χ. ως προς το μέγεθος κάθε μελέτης, κ.α. Υπάρχουν όμως και φορές που οι αιτίες διαφοροποίησής τους δεν είναι γνωστές. Τότε η ετερογένεια αυτή των μελετών μπορεί να ποσοτικοποιηθεί σε ένα μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 84-86).

Όπως έχουμε δει και στις προηγούμενες ενότητες, στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων το πραγματικό μέγεθος επίδρασης διαφέρει από μελέτη σε μελέτη. Με τον όρο ετερογένεια λοιπόν, αναφερόμαστε στη μεταβλητότητα των πραγματικών μεγεθών επίδρασης (Borenstein κ.α., 2009, σελ.106-107).

Βέβαια, η μεταβλητότητα που εμείς παρατηρούμε στις μελέτες μας οφείλεται και στην ετερογένεια αλλά και στο τυχαίο σφάλμα, δηλαδή στο εντός των μελετών σφάλμα (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 105). Είναι επομένως απαραίτητη η ποσοτικοποίηση της ετερογένειας.

Επιπλέον, η μετα-ανάλυση είναι πολύ σημαντική και στην εύρεση των πιθανών λόγων που υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών (Thompson & Sharp, 1999).

Για να υπολογίσουμε την ετερογένεια στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, πρώτα βρίσκουμε τη συνολική παρατηρούμενη μεταβλητότητα των μελετών, μετά εκτιμούμε τη διαφορά των παρατηρούμενων επιδράσεων από τα πραγματικά αν η πραγματική επίδραση ήταν ίδια για όλες τις μελέτες και τέλος, αντιλαμβανόμαστε ότι η παραπάνω μεταβλητότητα (που δείχνει και τις πραγματικές διαφορές) είναι η ετερογένεια που ψάχναμε (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 108· Thompson & Sharp, 1999).

Για τον υπολογισμό της ετερογένειας χρησιμοποιούμε διάφορα εργαλεία, όπως το στατιστικό τεστ Q του Cochran (ένα μέτρο των σταθμισμένων τετραγωνικών αποκλίσεων), την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα τ^2 , τον λόγο της πραγματικής ετερογένειας προς την συνολική παρατηρούμενη μεταβλητότητα I^2 , κ.α. (τα οποία

δεν χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία) (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 105). Να πούμε ότι το τ^2 αντιπροσωπεύει τη μεταβλητότητα των πραγματικών μεγεθών επίδρασης (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 114).

Το τεστ της ετερογένειας έχει αναφερθεί ότι έχει χαμηλή ισχύ. Η ισχύς αυτή εξαρτάται από τον αριθμό και το μέγεθος των μελετών που έχουν συμπεριληφθεί στην μετα-ανάλυση, από το συνολικό βάρος, από την κατανομή των βαρών στις μελέτες, κ.α. (Hardy & Thompson, 1998). Η ισχύς του τεστ αυξάνεται όσο η πληροφορία αυξάνεται, δηλαδή όσο οι μελέτες μας έχουν παρόμοιο βάρος, αντί για μία μόνο μεγάλη να μονοπωλεί το ενδιαφέρον, καθώς και με την αύξηση του αριθμού των μελετών. Αντίστοιχα, καταλαβαίνουμε και πότε μειώνεται η ισχύς του. Ένα τέτοιο τεστ είναι το στατιστικό τεστ της ομοιογένειας Q , όπως είπαμε και πριν. Αν ένα τεστ ετερογένειας έχει χαμηλή ισχύ, τότε και το αποτέλεσμα του δεν θα είναι στατιστικά σημαντικό και επομένως δεν θα μπορεί να αποτελέσει κριτήριο για την ύπαρξη ομοιογένειας των επιδράσεων θεραπείας (treatment effects) (Hardy & Thompson, 1998).

Ένα ακόμη πρόβλημα είναι ότι συνήθως γίνεται η υπόθεση ότι οι επιδράσεις ακολουθούν κανονική κατανομή στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, ενώ μπορεί να μην ισχύει πάντα αυτό (Hardy & Thompson, 1998).

1.5 Εκτιμητές

Στις περισσότερες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, όπως και στην παρούσα εργασία, χρησιμοποιείται ως μοντέλο το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, ώστε να γίνει καλύτερη εκτίμηση του αποτελέσματος της παρέμβασης- όταν η ετερογένεια που εμφανίζεται δεν μπορεί να εξηγηθεί (Thorlund κ.α., 2011). Το μοντέλο αυτό προτάθηκε από τους DerSimonian και Laird και περιλαμβάνει εκτίμηση της ετερογένειας με χρήση του DerSimonian-Laird εκτιμητή και με την υπόθεση ότι η εκτίμηση του αποτελέσματος της παρέμβασης (intervention effect estimate) ακολουθεί κανονική κατανομή (DerSimonian & Laird, 1986· Thorlund κ.α., 2011).

Από πολλές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, ο DerSimonian-Laird εκτιμητής φάνηκε να υποεκτιμά την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα (Brockwell & Gordon, 2001, 2007· Hartung & Makambi, 2003· Makambi, 2004· Sánchez-Meca & Marín-Martínez, 2008· Sidik & Jonkman, 2005, 2007· Thorlund κ.α., 2011) και έτσι να υπάρχει ο κίνδυνος το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης και επομένως της

παρέμβασής μας να θεωρηθεί εσφαλμένα αποδοτικό. Έτσι προέκυψε η ανάγκη χρησιμοποίησης και άλλων εναλλακτικών εκτιμητών, ώστε να βρεθεί ο καταλληλότερος (Thorlund κ.α., 2011).

Οι εκτιμητές που υλοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία είναι ο DerSimonian-Laird, ο Two-step DerSimonian-Laird, ο Hartung and Makambi, ο Hedges, ο Sidik and Jonkman, ο Cochran ANOVA, ο Two-step Cochran ANOVA και ο Paule and Mandel. Ευρέως γνωστοί είναι και ο Maximum Likelihood και ο Restricted Maximum Likelihood, αλλά λόγω των πολλών αναφορών σε αυτούς και της ήδη επιτυχημένης υλοποίησής τους επιλέχθηκε να μην γίνει ενασχόληση με τους τελευταίους.

Σύμφωνα με τους Brockwell & Gordon (2001, 2007), Langan κ.α. (2019), Malzahn κ.α. (2000), Sánchez-Meca & Marín-Martínez (2008), Sidik & Jonkman (2006, 2007), Thorlund κ.α. (2011), ο **DerSimonian-Laird** εμφανίζει καλή εκτίμηση σε μετα-αναλύσεις με μικρή έως ελάχιστη ετερογένεια, ενώ υποεκτιμά την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα σε μετα-αναλύσεις με μέτρια έως σημαντική ετερογένεια και σε μελέτες με μικρό έως μεσαίο μέγεθος. Ακόμη, υπερεκτιμά την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα σε μετα-αναλύσεις με λιγότερες από 10-20 μελέτες και είναι σχεδόν αμερόληπτος για περισσότερες, οι οποίες θα είναι και μικρές και μεγάλες (Langan κ.α., 2019).

Ο **Hartung and Makambi**, που είναι μία παραλλαγή του DerSimonian-Laird (Hartung & Makambi, 2003· Thorlund κ.α., 2011), εμφανίζει συγκριτικά με τον τελευταίο, καλύτερο έλεγχο στο σφάλμα τύπου I (Makambi, 2004· Thorlund κ.α., 2011), καθώς και καλύτερα ή παρόμοια διαστήματα εμπιστοσύνης σε μετα-αναλύσεις με συνεχή δεδομένα (Sánchez-Meca & Marín-Martínez, 2008· Thorlund κ.α., 2011). Επίσης, έχει πολύ καλή εκτίμηση σε μετα-αναλύσεις που περιλαμβάνουν και μικρές και μεγάλες μελέτες, ενώ έχει χαμηλή εκτίμηση όταν η ετερογένεια είναι μέτρια έως μεγάλη (Langan κ.α., 2019).

Ο **Hedges**, όταν το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης ακολουθεί κανονική κατανομή, εμφανίζει καλή εκτίμηση όταν υπάρχει σημαντική ετερογένεια και όταν περιλαμβάνονται πολλές μελέτες στην μετα-ανάλυση, αλλά υπερεκτιμά την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα σε μετα-αναλύσεις με μικρή ή και ελάχιστη ετερογένεια· ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι ίσως να έχει μεγαλύτερη μεταβλητότητα από τον DerSimonian-Laird (Sánchez-Meca & Marín-Martínez, 2008· Sidik & Jonkman, 2007· Thorlund κ.α., 2011). Επίσης, ο Hedges μπορεί να δώσει αρνητική εκτίμηση της μεταξύ των μελετών μεταβλητότητας, για αυτό και όταν αυτό συμβαίνει συχνά οι ερευνητές παίρνουν το μέγιστο της τιμής του με το 0 (Sidik & Jonkman, 2007).

Ο **Sidik and Jonkman** θεωρείται από πολλούς ερευνητές ο πιο κατάλληλος εκτιμητής για μετα-αναλύσεις, όντας ο λιγότερο αρνητικά μεροληπτικός (Sánchez-Meca & Marín-Martínez, 2008· Sidik & Jonkman, 2005, 2007· Thorlund κ.α., 2011). Ο Sidik and Jonkman εμφανίζει καλή εκτίμηση σε μετα-αναλύσεις με μέτρια ετερογένεια, ενώ μπορεί να υποεκτιμά κατά μικρό ποσοστό την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα σε μετα-αναλύσεις με σημαντική ετερογένεια (Sidik & Jonkman, 2007· Thorlund κ.α., 2011). Και για αυτόν υπάρχουν ενδείξεις ότι ίσως έχει μεγαλύτερη μεταβλητότητα από τον DerSimonian-Laird (Sidik & Jonkman, 2007· Thorlund κ.α., 2011).

Ο **Cochran ANOVA** παρουσιάζεται να υπερεκτιμά την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα περισσότερο από πολλούς εκτιμητές όταν οι μελέτες εμφανίζουν χαμηλή έως μέτρια ετερογένεια και όταν η μετα-ανάλυση περιλαμβάνει και μικρές και μεγάλες μελέτες, ενώ φαίνεται σχεδόν αμερόληπτος όταν η ετερογένεια είναι μεγάλη (Langan κ.α., 2019).

Ο **Paule and Mandel** δεν προϋποθέτει κανονική κατανομή, αλλά κάτω από αυτή την υπόθεση έχει πολύ καλή εκτίμηση (DerSimonian & Kacker, 2007). Σε μετα-αναλύσεις τυποποιημένης διαφοράς του μέσου (standardized mean difference) είναι σχετικά αμερόληπτος όταν η ετερογένεια είναι υψηλή ή η μετα-ανάλυση αποτελείται από περισσότερες από 20 μελέτες (Langan κ.α., 2019).

Ο **Two-step Cochran ANOVA** προσεγγίζει τη μέθοδο του Paule and Mandel εκτιμητή, χωρίς όμως να χρειάζεται τις επαναλήψεις του τελευταίου (DerSimonian & Kacker, 2007). Ακόμη, εμφανίζεται να υπερεκτιμά τη μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα σε μετα-αναλύσεις με μικρές και μεγάλες μελέτες (Langan κ.α., 2019).

Ο **Two-step DerSimonian-Laird** φαίνεται να έχει καλύτερη εκτίμηση από τους DerSimonian-Laird και Paule and Mandel εκτιμητές (Langan κ.α., 2019). Σε μετα-αναλύσεις με μικρές και μεγάλες μελέτες υπερεκτιμά κατά μικρό ποσοστό την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα, με παρόμοιο τρόπο όπως και ο DerSimonian-Laird (Langan κ.α., 2019). Ο Two-step DerSimonian-Laird προσεγγίζει επίσης τη μέθοδο του Paule and Mandel εκτιμητή, χωρίς όμως να χρειάζεται τις επαναλήψεις του τελευταίου (DerSimonian & Kacker, 2007).

Γενικά, οι εκτιμητές 2 βημάτων θεωρούνται καλύτεροι ως προς την εκτίμησή τους από τους αντίστοιχους του ενός, και ειδικά ο Two-step DerSimonian-Laird (DerSimonian & Kacker, 2007· Langan κ.α., 2019).

Κεφάλαιο 2

Μέθοδοι

2.1 Επιλογή μεγέθους επίδρασης

Η εφαρμογή των μαθηματικών μεθόδων της μετα-ανάλυσης ξεκινά ουσιαστικά από την επιλογή του κατάλληλου μεγέθους επίδρασης. Υπάρχουν διάφοροι τύποι μεγεθών επίδρασης ανάλογα με το που είναι βασισμένα τα δεδομένα που έχουν επιλεγεί προς ανάλυση. Οι ευρύτερες κατηγορίες τους είναι 3, μεγέθη επίδρασης βασισμένα σε μέσους, μεγέθη επίδρασης βασισμένα σε δυαδικά δεδομένα και μεγέθη επίδρασης βασισμένα σε συσχετιστικά δεδομένα.

Ας δούμε όμως μία μία τις κατηγορίες ξεχωριστά.

1. Αν τα συνοπτικά δεδομένα (summary data) από τις μελέτες βασίζονται σε μέσους και τυπικές αποκλίσεις δύο ομάδων, τα μεγέθη επίδρασης που χρησιμοποιούνται είναι η διαφορά στους μέσους (raw difference in means), η τυποποιημένη διαφορά στους μέσους (standardized difference in means) και η αναλογία απόκρισης (response ratio) (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 18), όπως φαίνονται και από τον πίνακα 1 αναλυτικά.
2. Αν τα συνοπτικά δεδομένα από τις μελέτες βασίζονται σε δυαδικό αποτέλεσμα, όπως π.χ. το να συμβεί ένα γεγονός ή να μην συμβεί, σε δύο ομάδες, τα μεγέθη επίδρασης που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι ο σχετικός κίνδυνος, ο λόγος αναλογιών ή η διαφορά του κινδύνου (risk difference) (Borenstein κ.α., 2009, σελ.18), όπως φαίνονται και από τους πίνακες 2 και 3 αναλυτικά.
3. Αν στις αρχικές μελέτες φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ δύο συνεχών μεταβλητών, τότε το μέγεθος επίδρασης που χρησιμοποιείται συνήθως είναι ο συντελεστής συσχέτισης (correlation coefficient) (Borenstein κ.α., 2009, σελ.18), όπως φαίνονται και από τον πίνακα 4 αναλυτικά

Σύμφωνα λοιπόν με τους Borenstein κ.α. (2009, Κεφάλαια 4-6) :

RAW (UNSTANDARDIZED) MEAN DIFFERENCE D		STANDARDIZED MEAN DIFFERENCE, d AND g		RESPONSE RATIOS	
from studies that use independent groups	from studies that use matched groups or pre-post scores	from studies that use independent groups	from studies that use matched groups or pre-post scores		
$D = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$	$D = \bar{X}_{diff}$	$D = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$	$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{within}}$ με διόρθωσ. $g = Jxd$	$d = \frac{\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2}{S_{within}}$ με διόρθωσ. $g = Jxd$	$R = \frac{\bar{X}_1}{\bar{X}_2}$
population st. dev. are the same $V_D = \frac{n_1+n_2}{n_1 n_2} S_{pooled}^2$ $S_{pooled}^2 = \sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2-2}}$	population st. dev. not the same $V_D = \frac{S_1^2 + S_2^2}{n_1 + n_2}$	for each pair $V_D = \frac{S_{diff}^2}{n}$ $S_{diff}^2 = \sqrt{S_1^2 + S_2^2 - 2rS_1S_2}$	$S_{within} = \sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2-2}}$ $V_D = \frac{n_1+n_2}{n_1 n_2} + \frac{d^2}{2(n_1+n_2)}$	$S_{within} = \frac{S_{diff}}{\sqrt{2(1-r)}}$ $V_D = (\frac{1}{n} + \frac{d^2}{2n})2(1-r)$	$\ln R = \ln(\frac{\bar{X}_1}{\bar{X}_2})$ $V_{\ln R} = \frac{S_{pooled}^2}{n_1(\bar{X}_1)^2} + \frac{1}{n_2(\bar{X}_2)^2}$
$SE_D = \sqrt{V_D}$		με διόρθωση $J = 1 - \frac{3}{4df-1}$ $V_g = J^2 \times V_d$		$SE_{\ln R} = \sqrt{V_{\ln R}}$	
		$df = n_1+n_2 - 2$	$df = n-1$		

Πίνακας 1: Μεγέθη επίδρασης που βασίζονται σε μέσους και τυπικές αποκλίσεις.

	Events	Non-Events	N
Treated	A	B	n_1
Control	C	D	n_2

Πίνακας 2: 2x2 πίνακας αποτελεσμάτων ανά θεραπεία. Borenstein κ.α. (2009).

RISK RATIO	ODDS RATIO	RISK DIFFERENCE
$\text{RiskRatio} = \frac{A/n_1}{C/n_2}$	$\text{OddsRatio} = \frac{AD}{BC}$	$\text{RiskDiff} = \left(\frac{A}{n_1}\right) - \left(\frac{C}{n_2}\right)$
$\text{LogRiskRatio} = \ln(\text{RiskRatio})$ $V_{\text{LogRiskRatio}} = \frac{1}{A} - \frac{1}{n_1} + \frac{1}{C} - \frac{1}{n_2}$	$\text{LogOddsRatio} = \ln(\text{OddsRatio})$ $V_{\text{LogOddsRatio}} = \frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}$	$V_{\text{RiskDiff}} = \frac{AB}{n_1^3} + \frac{CD}{n_2^3}$
$\text{SELogRiskRatio} = \sqrt{V_{\text{LogRiskRatio}}}$	$\text{SELogOddsRatio} = \sqrt{V_{\text{LogOddsRatio}}}$	$\text{SE}_{\text{RiskDiff}} = \sqrt{V_{\text{RiskDiff}}}$

Πίνακας 3: Μεγέθη επίδρασης βασισμένα σε δυαδικά δεδομένα.

CORRELATION COEFFICIENT
$V_r = \frac{(1-r^2)^2}{n-1}$ $z = 0.5 \times \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)$ $V_z = \frac{1}{n-3}$
$\text{SE}_z = \sqrt{V_z}$

Πίνακας 4: Μεγέθη επίδρασης βασισμένα σε συσχετιστικά δεδομένα

Έχοντας επιλέξει το κατάλληλο μέγεθος επίδρασης, το οποίο στην παρούσα εργασία δεν είναι άλλο από τον σχετικό κίνδυνο, μπορεί να ξεκινήσει η ανάλυση των μελετών.

2.2 Στατιστικά εργαλεία της μετα-ανάλυσης

Το μοντέλο που έχει επιλεγεί για την μετα-ανάλυση, όπως έχουμε αναφέρει, είναι το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Έστω λοιπόν ότι έχουμε k ανεξάρτητες μελέτες και έστω Y_i η εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης που επιλέξαμε για την i -οστή μελέτη. Υποθέτουμε ότι το παρατηρούμενο Y_i ακολουθεί την κατανομή $Y_i \sim N(\mu, \sigma_i^2 + \tau^2)$, όπου μ είναι η πραγματική επίδραση της παρέμβασης του πληθυσμού, σ_i^2 είναι η διακύμανση του μ_i – δηλαδή του πραγματικού αποτελέσματος της παρέμβασης για την i -οστή μελέτη – και τ^2 είναι η μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα (Thorlund κ.α., 2011). Σκοπός μας στην παρούσα εργασία είναι να κατασκευάσουμε και να εκτιμήσουμε την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα μιας σειράς εκτιμητών, ώστε να δούμε ποιος από αυτούς δίνει καλύτερα αποτελέσματα. Επομένως, είναι φανερό ότι το τ^2 δεν είναι γνωστό και ούτε και το σ_i^2 . Ακόμη, έστω w_i^* το βάρος κάθε μελέτης, το οποίο ορίζεται ως ο αντίστροφος της μεταβλητότητας των μελετών, με τύπο (DerSimonian & Kacker, 2007· Thorlund κ.α., 2011) :

$$w_i^* = \frac{1}{\sigma_i^2 + \tau^2} \quad (2.1)$$

Το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης είναι (DerSimonian & Kacker, 2007· Thorlund κ.α., 2011) :

$$\hat{\mu}_w = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^* Y_i}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^*} \quad (2.2)$$

και το τυπικό σφάλμα του είναι (DerSimonian & Kacker, 2007· Thorlund κ.α., 2011) :

$$SE(\hat{\mu}_w) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^*}} \quad (2.3)$$

Επιπλέον, το $(1-\alpha/2)\%$ Διάστημα Εμπιστοσύνης της παρέμβασής μας ορίζεται ως (DerSimonian & Laird, 1986· Thorlund κ.α., 2011) :

$$\hat{\mu}_w \pm z_{1-\alpha/2} SE(\hat{\mu}_w) \quad (2.4)$$

όπου $z_{1-\alpha/2}$ είναι το $(1-\alpha/2)$ -οστό εκατοστημόριο της τυπικής κανονικής κατανομής. Συνήθως, χρησιμοποιούμε το 95% διάστημα εμπιστοσύνης, με τύπο $\hat{\mu}_w \pm 1.96 SE(\hat{\mu}_w)$ (DerSimonian & Laird, 1986· Thorlund κ.α., 2011).

Το p-value, τέλος, ορίζεται ως

$$p = 2 [1 - (\Phi(|Z|))] \quad (2.5)$$

όπου $\Phi(|Z|)$ είναι η τυπική κανονική αθροιστική κατανομή (Borenstein κ.α., 2009, σελ. 66).

2.3 Σχεδιασμός των εκτιμητών

Πάμε τώρα να δούμε πώς θα εκτιμήσουμε την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα σε κάθε έναν από τους εκτιμητές που έχουμε επιλέξει ξεχωριστά.

1. DerSimonian-Laird εκτιμητής

Ο εκτιμητής αυτός έχει κατασκευαστεί με τη μέθοδο των ροπών (DerSimonian & Laird, 1986· Thorlund κ.α., 2011). Ξεκινάει από τον υπολογισμό κάποιων εργαλείων κάτω από ένα μοντέλο σταθερών επιδράσεων για να καταλήξει στην επιθυμητή εκτίμηση του τ^2 κάτω από το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων.

Σύμφωνα με τους Thorlund κ.α. (2011), αρχικά υπολογίζονται τα βάρη

$$\hat{W}_i = \frac{1}{\hat{\sigma}_i^2} \quad (2.6)$$

και ο σταθμισμένος μέσος του μεγέθους επίδρασης

$$\hat{\mu}_{FE} = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{W}_i Y_i}{\sum_{i=1}^k \hat{W}_i} \quad (2.7)$$

Έπειτα υπολογίζεται το στατιστικό τεστ ομοιογένειας του Cochran (DerSimonian & Laird, 1986· DerSimonian & Kacker, 2007· Thorlund κ.α., 2011) :

$$Q = \sum_{i=1}^k \widehat{W}_i (Y_i - \widehat{\mu}_{FE})^2 \quad (2.8)$$

και τέλος η μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα (Thorlund κ.α., 2011) :

$$\tau_{DL}^2 = \max \left\{ 0, \frac{Q - (k-1)}{S_1 - S_2/S_1} \right\} \quad (2.9)$$

όπου $S_1 = \sum_{i=1}^k \widehat{W}_i$ και $S_2 = \sum_{i=1}^k \widehat{W}_i^2$

2. Two-step DerSimonian-Laird εκτιμητής

Σύμφωνα με τους DerSimonian & Kacker (2007) και DerSimonian & Laird (1986) :

$$\tau_{DL2}^2 = \max \left\{ 0, \frac{[\sum_{i=1}^k w_{iD} (Y_i - m_W(DL))^2] - [\sum_{i=1}^k w_{iD} \widehat{\sigma}_i^2 - \sum_{i=1}^k w_{iD}^2 \widehat{\sigma}_i^2 / \sum_{i=1}^k w_{iD}]}{[\sum_{i=1}^k w_{iD} - \sum_{i=1}^k w_{iD}^2 / \sum_{i=1}^k w_{iD}]} \right\} \quad (2.10)$$

όπου $w_{iD} = \frac{1}{\tau_{DL}^2 + \widehat{\sigma}_i^2}$

και $m_W(DL) = \frac{\sum_{i=1}^k \widehat{W}_i^* Y_i}{\sum_{i=1}^k \widehat{W}_i^*}$, με $\widehat{W}_i^* = \frac{1}{\widehat{\sigma}_i^2 + \tau_{DL}^2}$

3. Hartung και Makambi εκτιμητής

Ο εκτιμητής αυτός είναι μία παραλλαγή του DerSimonian-Laird με τη διαφορά ότι αυτός είναι πάντα θετικός, ενώ δεν παίρνει ποτέ τη μηδενική τιμή (Hartung & Makambi, 2003· Thorlund κ.α., 2011).

Ο τύπος για τον υπολογισμό της μεταξύ των μελετών μεταβλητότητάς του (Hartung & Makambi, 2003· Thorlund κ.α., 2011) είναι

$$\tau_{HM}^2 = \frac{Q^2}{(2(k-1)+Q)(S_1 - (\frac{S_2}{S_1}))} \quad (2.11)$$

όπου τα Q , S_1 και S_2 είναι τα ίδια με αυτά του DerSimonian-Laird εκτιμητή.

4. Hedges εκτιμητής

Ο εκτιμητής αυτός έχει την ιδιαιτερότητα ότι η μεταβλητότητά του δεν είναι σταθμισμένη (Hedges, 1986· Sidik & Jonkman, 2007· Thorlund κ.α., 2011).

Η μεταξύ των μελετών μεταβλητότητά του (Hedges, 1986· Sidik & Jonkman, 2007· Thorlund κ.α., 2011) υπολογίζεται από τον τύπο

$$\tau_{HE}^2 = \frac{\sum_{i=1}^k (Y_i - \hat{\mu}_{uw})^2}{k-1} - \frac{\sum_{i=1}^k \hat{\sigma}_i^2}{k} \quad (2.12)$$

όπου $\hat{\mu}_{uw} = \frac{\sum_{i=1}^k Y_i}{n}$ ο μη-σταθμισμένος μέσος των Y_i .

5. Sidik και Jonkman εκτιμητής

Ο εκτιμητής αυτό υπολογίζει τη μεταβλητότητα του σφάλματος του μοντέλου σε ένα σταθμισμένο γραμμικό μοντέλο (Sidik & Jonkman, 2005· Thorlund κ.α., 2011).

Σύμφωνα με τους Langan κ.α. (2019) και Sidik & Jonkman (2005) :

$$\tau_{SJ}^2 = \frac{1}{k-1} \sum_{i=1}^k \frac{(Y_i - \hat{\mu}_{w0})^2}{\hat{v}_i} \quad (2.13)$$

όπου $\hat{v}_i = \frac{\hat{\sigma}_i^2}{\hat{\tau}_0^2} + 1$,

$\hat{\tau}_0^2$ είναι μία αρχική εκτίμηση, συνήθως του Cochran ANOVA εκτιμητή

και $\hat{\mu}_{w0} = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i Y_i}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i}$, με $\hat{w}_i = \frac{1}{\frac{\hat{\sigma}_i^2}{\hat{\tau}_0^2} + 1}$

Όταν το $\hat{\tau}_0^2$ είναι 0, τότε αντί για αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως $\hat{\tau}_0^2$ το 0.01 (Langan κ.α., 2019· Sidik & Jonkman, 2007· Thorlund κ.α., 2011).

6. Cochran ANOVA εκτιμητής

Σύμφωνα με τους Cochran (1954) και DerSimonian & Kacker (2007) :

$$\tau_{CA}^2 = \max \left\{ 0, \frac{1}{k-1} \sum_{i=1}^k (Y_i - \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k Y_i)^2 - \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \hat{\sigma}_i^2 \right\} \quad (2.14)$$

7. Two-step Cochran ANOVA εκτιμητής

Σύμφωνα με τους Cochran (1954) και DerSimonian & Kacker (2007) :

$$\tau_{CA2}^2 = \max \left\{ 0, \frac{[\sum_{i=1}^k w_{iC} (Y_i - m_w(CA))^2] - [\sum_{i=1}^k w_{iC} \hat{\sigma}_i^2 - \sum_{i=1}^k w_{iC}^2 \hat{\sigma}_i^2 / \sum_{i=1}^k w_{iC}]}{[\sum_{i=1}^k w_{iC} - \sum_{i=1}^k w_{iC}^2 / \sum_{i=1}^k w_{iC}]} \right\} \quad (2.15)$$

$$\text{όπου } w_{iC} = \frac{1}{\tau_{CA}^2 + \hat{\sigma}_i^2}$$

$$\text{και } m_w(CA) = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^* Y_i}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^*}, \quad \text{με } \hat{w}_i^* = \frac{1}{\hat{\sigma}_i^2 + \tau_{CA}^2}$$

8. Paule και Mandel εκτιμητής

Πρόκειται για έναν παλίνδρομο εκτιμητή, ο οποίος στηρίζεται στην εξίσωση (DerSimonian & Kacker, 2007· Paule & Mandel, 1989) :

$$F(\tau^2) = \sum_{i=1}^k W_i (Y_i - Y_w(\tau^2))^2 - (k-1) = 0 \quad (2.16)$$

$$\text{όπου } Y_w(\tau^2) = \frac{\sum_{i=1}^k W_i Y_i}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad \text{και } W_i = \frac{1}{\hat{\sigma}_i^2 + \tau^2}$$

Η λύση της εξίσωσης είναι μοναδική και αποτελεί την εκτίμηση του τ^2 κατά Paule και Mandel (DerSimonian & Kacker, 2007· Paule & Mandel, 1989).

Εάν το $F(\tau^2)$ είναι αρνητικό $\forall \tau^2 \geq 0$, η εξίσωση έχει μη-θετική λύση οπότε και η εκτίμηση του $\tau_{PM}^2 = 0$ (DerSimonian & Kacker, 2007· Paule & Mandel, 1989)

Εάν το $F(0) = 0$, η εξίσωση έχει λύση $\tau_{PM}^2 = 0$ (DerSimonian & Kacker, 2007· Paule & Mandel, 1989)

Ο αλγόριθμος για την εύρεση του εκτιμητή σύμφωνα με τους DerSimonian & Kacker (2007) και Paule & Mandel (1989) είναι ο εξής:

Ξεκινά ορίζοντας συνήθως $\tau^2 = 0$. Θα μπορούσε ωστόσο να χρησιμοποιηθεί και ένα νούμερο λίγο μεγαλύτερο αλλά κοντά στο 0 ή θα μπορούσε να οριστεί και το τ_{CA}^2 , το οποίο αν είναι διάφορο του μηδενός, έχει βρεθεί ότι μειώνει τον αριθμό των επαναλήψεων του αλγορίθμου.

Έπειτα γίνεται ο υπολογισμός

$$\text{των βαρών } W_i = \frac{1}{\hat{\sigma}_i^2 + \tau^2} \quad \text{για } i = 1, \dots, k$$

και της συνάρτησης $F(\tau^2)$.

Εάν το $F(\tau^2)$ για $\tau^2 = 0$ είναι αρνητικό, θέτω $\tau_{PM}^2 = 0$

Εάν το $F(\tau^2) = 0$, η εξίσωση έχει λύση το τ_{PM}^2 που έχει οριστεί

Εάν το $F(\tau^2) > 0$, τότε γίνεται η ακόλουθη διόρθωση στο τ^2

$$\Delta\tau^2 = \frac{\sum_{i=1}^k W_i (Y_i - Y_w(\tau^2))^2 - (k-1)}{\sum_{i=1}^k W_i^2 (Y_i - Y_w(\tau^2))^2} \quad (2.17)$$

Οπότε το καινούργιο $\tau^2 = \tau^2$ (το προηγούμενο) + $\Delta\tau^2$

Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται μέχρι το $F(\tau^2) = 0$. Το τελευταίο αυτό τ^2 είναι και το τ_{PM}^2 που ψάχναμε.

2.4 Μερικά ακόμη μέτρα της μετα-ανάλυσης

Για όλους τους παραπάνω εκτιμητές στο τέλος υπολογίζεται το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης, το τυπικό σφάλμα του και το διάστημα εμπιστοσύνης του, καθώς και το p-value όπως έχουν οριστεί παραπάνω.

Ακόμη υπολογίζεται το τεστ ομοιογένειας του Cochran Q, καθώς και δύο άλλα μέτρα ως κριτήρια της ετερογένειας των μελετών, το I^2 και το D^2 .

Το I^2 χρησιμοποιείται συνήθως για την εκτίμηση του ποσοστού της ετερογένειας και μετρά την αναλογία της μεταβλητότητας του συγκεντρωτικού αποτελέσματος λόγω μεταβλητότητας μεταξύ των μελετών (Higgins & Thompson, 2002· Thorlund κ.α., 2011). Παρ' όλα αυτά δεν μπορεί να γίνει χρήση του για τη σύγκριση του ποσοστού της ετερογένειας μεταξύ των εκτιμητών, καθώς δεν αποτελεί συνάρτηση της μεταξύ των μελετών μεταβλητότητάς τους (Thorlund κ.α., 2011).

Σύμφωνα με τους Thorlund κ.α. (2011) :

$$I^2 = \max \left\{ 0, \frac{Q-k+1}{Q} \right\} \quad (2.18)$$

Ένα άλλο μέτρο είναι το D^2 , ο τύπος του οποίου αποτελείται από ένα κλάσμα, το οποίο έχει ως αριθμητή τη συγκεντρωτική μεταβλητότητα του μοντέλου σταθερών επιδράσεων και ως παρονομαστή τη συγκεντρωτική μεταβλητότητα του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων, αφαιρούμενο συνολικά από τη μονάδα (Thorlund κ.α., 2011· Wetterslev κ.α., 2009). Συγκεκριμένα, έχοντας θέσει από πριν τα βάρη στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων και στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων ως εξής

$$\widehat{W}_i = \frac{1}{\widehat{\sigma}_i^2} \quad \text{και} \quad \widehat{W}_i^* = \frac{1}{\tau_E^2 + \widehat{\sigma}_i^2}, \text{ αντίστοιχα}$$

όπου τ_E^2 είναι η εκάστοτε εκτίμηση της μεταξύ των μελετών μεταβλητότητας

και θέτοντας επίσης τη συγκεντρωτική μεταβλητότητα στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων και στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων ως εξής

$$V_F = \frac{1}{\sum \widehat{W}_i} \quad \text{και} \quad V_R = \frac{1}{\sum \widehat{W}_i^*}, \text{ αντίστοιχα}$$

υπολογίζουμε τελικά το D^2 (Thorlund κ.α., 2011· Wetterslev κ.α., 2009) :

$$D^2 = 1 - \frac{V_F}{V_R} \quad (2.19)$$

Το D^2 αποτελεί και αυτό ένα μέτρο για την εκτίμηση του ποσοστού της ετερογένειας από κάθε εκτιμητή.

Έχοντας λοιπόν ορίσει τις προϋποθέσεις, το μοντέλο, αλλά και τα μαθηματικά και στατιστικά εργαλεία της μετα-ανάλυσης που επρόκειτο να πραγματοποιήσουμε και έχοντας κατασκευάσει μαθηματικά τα παραπάνω αλλά και τους 8 εκτιμητές που θέλουμε να μελετήσουμε, αυτό που απομένει είναι να τα υλοποιήσουμε και στο στατιστικό πακέτο της επιλογής μας. Πιο συγκεκριμένα, στο στατιστικό πακέτο του STATA – όπως έχουμε προαναφέρει – ώστε να αρχίσει η μετα-ανάλυσή μας και να μελετήσουμε τα αποτελέσματά της, αλλά και τα αποτελέσματα που θα δώσει ο εκάστοτε εκτιμητής μας.

Κεφάλαιο 3

Αποτελέσματα

3.1 Υλοποίηση του προγράμματος

3.1.1 Πρόγραμμα

Η υλοποίηση των εκτιμητών μας, καθώς και των μαθηματικών εργαλείων και μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν, πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου STATA και μάλιστα με την έκδοση 13.1. Αξίζει να αναφερθεί ότι δεν υπάρχουν πολλές υλοποιήσεις των οχτώ αυτών εκτιμητών και ιδιαίτερα στο στατιστικό πακέτο της επιλογής μας. Ο εκτιμητής DerSimonian-Laird έχει υλοποιηθεί στο πρόγραμμα της `metan`, ενώ ο Maximum Likelihood και ο Restricted Maximum Likelihood έχουν υλοποιηθεί στο πρόγραμμα της `metaan`. Επομένως, η κατασκευή ενός λογισμικού που θα περιέχει την υλοποίηση και άλλων εκτιμητών (και συγκεκριμένα αυτών που μελετώνται στην παρούσα εργασία) θα ήταν ένα αρκετά βοηθητικό εργαλείο στα χέρια των ερευνητών, ανάλογα και με τις περιστάσεις κάθε φορά. Σίγουρα όμως η σύγκριση των εκτιμητών θα μπορεί να πραγματοποιηθεί με κάποια μεγαλύτερη ευκολία.

Αρχικά, παρατίθεται ο κώδικας που κατασκευάστηκε μαζί με κάποια μικρά σχόλια:

```
//Alternative Meta-analysis  
  
program define ameta , rclass  
version 13.1  
syntax varlist(min=2 max=2 numeric) [if] [in], Method(string)  
[study(string)] [graph] [eform]  
  
set more off
```

```

parse "`varlist'", parse(" ")
if "`if' "~=" {
preserve
quietly keep `if'
}
local dl 0
local dl2 0
local hm 0
local he 0
local sj 0
local ca 0
local ca2 0
local pm 0

if "`method'" == "dl" {
    local dl=1
di in gr ""
di in gr "Performing analysis using " in ye "DerSimonian-
Laird" in gr " estimation method"
}
if "`method'" == "dl2" {
    local dl2=1
di in gr ""
di in gr "Performing analysis using " in ye "DerSimonian-Laird
Two-Step" in gr " estimation method"
}
if "`method'" == "hm" {
    local hm=1
di in gr ""
di in gr "Performing analysis using " in ye "Hartung and
Makambi" in gr " estimation method"
}
if "`method'" == "he" {
    local he=1
di in gr ""
di in gr "Performing analysis using " in ye "Hedges" in gr "
estimation method"
}

```

```

    }
if "`method'" == "sj" {
    local sj=1
di in gr ""
di in gr "Performing analysis using " in ye "Sidik and
Jonkman" in gr " estimation method"
    }
if "`method'" == "ca" {
    local ca=1
di in gr ""
di in gr "Performing analysis using " in ye "Cochran ANOVA" in
gr " estimation method"
    }
if "`method'" == "ca2" {
    local ca2=1
di in gr ""
di in gr "Performing analysis using " in ye "Cochran ANOVA
Two-Step" in gr " estimation method"
    }
if "`method'" == "pm" {
    local pm=1
di in gr ""
di in gr "Performing analysis using " in ye "Paule and Mandel"
in gr " estimation method"
    }

tempvar id
qui egen `id' = fill(1 2)
qui replace `id'=. if `1'==. |`2'==.
qui summ `1' if `1'!=. //summary statistics
local m=r(N) //number of observations
tempvar logrrsr sesr
qui gen `logrrsr'=`1' //first argument the user types, Yi
(effect size)
qui gen `sesr'=`2' //second argument the user types, std.
error of Yi

```

```

// DerSimonian-Laird estimator -----
--
if `dl'==1{
    tempvar logorw sumwor sumw logorsf sesf sumwq q sumwsq d
    qui gen `logorw'=`1'/(`2')^2 //Yi*wi
    qui egen `sumwor'=sum(`logorw') //sum(Yi*wi)
    qui egen `sumw'=sum(1/`2'^2) //sum(wi) = S1
    qui gen `logorsf'=`sumwor'/`sumw' //m of fixed-effect model
    qui gen `sesf'=1/`sumw' // 1/sum(wi)
    qui gen `sumwq'=((`logorsf' -`1')^2)/(`2'^2) //Q without sum
    qui egen `q'=sum(`sumwq') //Q Cochrain's homogeneity test
    qui egen `sumwsq'=sum(1/`2'^4) //S2= sum(wi^2)
    //t^2 of DerSimonian-Laird
    qui gen `d'=0
    forvalues i=1/`m'{
        qui replace `d'= max(0, (`q'-`i'+1)/(`sumw' -
            (`sumwsq'/`sumw')))
    }
}

// Two-step DerSimonian-Laird estimator -----
-----
if `dl2'==1{
    tempvar logorw sumwor sumw logorsf sesf sumwq qr sumwsq dr
    weirp logorwrp sumworrp sumwrp sesrrp logorsrp q d sumwqr lo
    sumlo ks sumks sumwrt
    qui gen `logorw'=`1'/(`2')^2 //Yi*wi
    qui egen `sumwor'=sum(`logorw') //sum(Yi*wi)
    qui egen `sumw'=sum(1/`2'^2) //sum(wi)= S1
    qui gen `logorsf'=`sumwor'/`sumw' //m of fixed-effect model
    qui gen `sesf'=1/`sumw' // 1/sum(wi)
    qui gen `sumwq'=((`logorsf' -`1')^2)/(`2'^2) //Q without sum
    qui egen `q'=sum(`sumwq') //Q Cochrain's homogeneity test
    qui egen `sumwsq'=sum(1/`2'^4) //S2= sum(wi^2)
    //t^2 of DerSimonian-Laird
    qui gen `dr'=0
    forvalues i=1/`m'{

```

```

qui replace `dr' = max(0, (`q' - `i' + 1) / (`sumw' -
(`sumwsq' / `sumw')))
}
//DerSimonian-Laird 2
qui gen `weirp' = 1 / (`dr' + `2'^2) // new wi
qui gen `logorwrp' = `1' * `weirp' // Yi*wi
qui egen `sumworrp' = sum(`logorwrp') //sum(Yi*wi)
qui egen `sumwrp' = sum(`weirp') //sum(wi)
qui gen `sesrrp' = 1 / `sumwrp' // 1/sum(wi)
qui gen `logorsrp' = `sumworrp' / `sumwrp' //new mw - pooled m
of DL
qui gen `sumwqr' = ((`logorsrp' - `1')^2) * `weirp' //((Yi-
mw)^2)*wi
qui egen `qr' = sum(`sumwqr') //first part of max
qui gen `lo' = `weirp' * (`2'^2) // (si^2)*wi
qui egen `sumlo' = sum(`lo') //beginning of second part of max
qui gen `ks' = (`weirp'^2) * (`2'^2) // (si^2)*(wi^2)
qui egen `sumks' = sum(`ks') //third part(1) of max
qui egen `sumwrt' = sum(`weirp'^2) //sum(wi^2)
//t^2 of DerSimonian-Laird 2
qui gen `d' = 0
forvalues i = 1 / `m' {
qui replace `d' = max(0, (`qr' - (`sumlo' -
`sumks' / `sumwrp')) / (`sumwrp' - (`sumwrt' / `sumwrp')))
}
}

// Hartung and Makambi estimator -----
--
if `hm' == 1 {
tempvar logorw sumwor sumw logorsf sesf sumwq q sumwsq d
qui gen `logorw' = `1' / (`2')^2 //Yi*wi
qui egen `sumwor' = sum(`logorw') //sum(Yi*wi)
qui egen `sumw' = sum(1 / `2'^2) //sum(wi) = S1
qui gen `logorsf' = `sumwor' / `sumw' //m of fixed-effect model
qui gen `sesf' = 1 / `sumw' // 1/sum(wi)
qui gen `sumwq' = ((`logorsf' - `1')^2) / (`2'^2) //Q without sum

```

```

qui egen `q'=sum(`sumwq') //Q Cochrain's homogeneity test
qui egen `sumwsq'=sum(1/`2'^4) //S2= sum(wi^2)
//t^2 of Hartung and Makambi
qui gen `d'=0
forvalues i=1/`m'{
qui replace `d'= `q'^2/((2*(`i'-1)+`q')*(`sumw' -
(`sumwsq'/`sumw'))))
}
}
// Hedges estimator -----
--
if `he'==1{
tempvar sm mm kl kll op opp d logorw sumwor sumw logorsf
sumwq q
qui egen `sm'=sum(`1') //sum(Yi)
qui gen `mm'=`sm'/`m' //sum(Yi/n)
qui gen `kl'=(`1'-`mm')^2 //(Yi-muw)^2
qui egen `kll'=sum(`kl') //sum(Yi-muw^2)
qui gen `op'=`2'^2 //si^2
qui egen `opp'=sum(`op') //sum(si^2)
qui gen `logorw'=`1'/(`2')^2 //Yi*wi
qui egen `sumwor'=sum(`logorw') //sum(Yi*wi)
qui egen `sumw'=sum(1/`2'^2) //sum(wi)
qui gen `logorsf'=`sumwor'/`sumw' //m of fixed-effect model
qui gen `sumwq'=((`logorsf' -`1')^2)/(`2'^2) //Q without sum
qui egen `q'=sum(`sumwq') //Q Cochrain's homogeneity test
//t^2 of Hedges
qui gen `d'=0
forvalues i=1/`m'{
qui replace `d'= (`kll'/(`i'-1)) - (`opp'/`i')
}
}
if `d'<0 {
qui replace `d'=0
}
}

```



```

// Sidik and Jonkman estimator -----
-----
if `sj'==1{
    tempvar sm mm kl kll op opp dr d vv sumwqr qr weirr logorwrr
    sumworrs sumwrr logorsrs logorw sumwor sumw logorsf sumwq q
    qui egen `sm'=sum(`1') //sum(Yi)
    qui gen `mm'=`sm'/`m' //sum(Yi/n)
    qui gen `kl'=(`1'-`mm')^2 // (Yi-mu)^2
    qui egen `kll'=sum(`kl') //sum(Yi-mu^2)
    qui gen `op'=`2'^2 //si^2
    qui egen `opp'=sum(`op') //sum(si^2)
    //t^2 of Cochran ANOVA
    qui gen `dr'=0
    forvalues i=1/`m'{
    qui replace `dr'= max(0, (1/(`i'-1))*`kll' - ((1/`i')*`opp'))
    }
    //Sidik and Jonkman
    if `dr'==0 {
    qui replace `dr'=0.01
    }
    qui gen `weirr'=1/ (((`2'^2)/`dr') +1) //wi with cochran
    qui gen `logorwrr'=`1'*`weirr' //Yi*wi
    qui egen `sumworrs'=sum(`logorwrr') //sum(Yi*wi)
    qui egen `sumwrr'=sum(`weirr') //sum(wi)
    qui gen `logorsrs'=`sumworrs'/`sumwrr' //m with cochran
    qui gen `vv'=((`2'^2)/`dr') +1 //vi
    qui gen `sumwqr'=( (`logorsrs' -`1')^2 * (1/`vv') //numerator
    of t^2 of sj without sum
    qui egen `qr'=sum(`sumwqr') //numerator of t^2 with sum
    qui gen `logorw'=`1'/(`2')^2 //Yi*wi
    qui egen `sumwor'=sum(`logorw') //sum(Yi*wi)
    qui egen `sumw'=sum(1/`2'^2) //sum(wi)
    qui gen `logorsf'=`sumwor'/`sumw' //m of fixed-effect model
    qui gen `sumwq'=( (`logorsf' -`1')^2)/(`2'^2) //Q without sum
    qui egen `q'=sum(`sumwq') //Q Cochran's homogeneity test
    //t^2 of Sidik and Jonkman
    qui gen `d'=0

```

```

forvalues i=1/`m'{
qui replace `d'=`qr'/(`i'-1)
}
}

// Cochran ANOVA estimator -----
-----
if `ca'==1{
tempvar sm mm kl kll op opp d logorw sumwor sumw logorsf
sumwq q
qui egen `sm'=sum(`1') //sum(Yi)
qui gen `mm'=`sm'/`m' //sum(Yi/n)
qui gen `kl'=(`1'-`mm')^2 //(Yi-Ya)^2
qui egen `kll'=sum(`kl') //sum((Yi-Ya)^2)
qui gen `op'=`2'^2 //si^2
qui egen `opp'=sum(`op') //sum(si^2)
qui gen `logorw'=`1'/(`2')^2 //Yi*wi
qui egen `sumwor'=sum(`logorw') //sum(Yi*wi)
qui egen `sumw'=sum(1/`2'^2) //sum(wi)
qui gen `logorsf'=`sumwor'/`sumw' //m of fixed-effect model
qui gen `sumwq'=((`logorsf' -`1')^2)/(`2'^2) //Q without sum
qui egen `q'=sum(`sumwq') //Q Cochrain's homogeneity test
//t^2 of Cochran ANOVA
qui gen `d'=0
forvalues i=1/`m'{
qui replace `d'=`max(0, (1/(`i'-1))*`kll' - ((1/`i')*`opp'))
}
}

// Tow-step Cochran ANOVA estimator -----
-----
if `ca2'==1{
tempvar sm mm kl kll op opp dr weirp logorwrp sumworrp sumwrp
sesrrp logorsrp sumwqr qr lo sumlo ks sumks sumwrt d logorw
sumwor sumw logorsf sumwq q
qui egen `sm'=sum(`1') //sum(Yi)
qui gen `mm'=`sm'/`m' //sum(Yi/n)

```

```

qui gen `kl'=(`1'-`mm')^2 // (Yi-Ya)^2
qui egen `kll'=sum(`kl') //sum((Yi-Ya)^2)
qui gen `op'=`2'^2 //si^2
qui egen `opp'=sum(`op') //sum(si^2)
//t^2 of Cochran ANOVA
qui gen `dr'=0
forvalues i=1/`m'{
qui replace `dr'= max(0, (1/(`i'-1))*`kll' - ((1/`i')*`opp'))
}

//Cochran ANOVA 2
qui gen `weirp'=1/(`dr'+`2'^2) //new wi
qui gen `logorwrp'=`1'*`weirp' //Yi*wi
qui egen `sumworrp'=sum(`logorwrp') //sum(Yi*wi)
qui egen `sumwrp'=sum(`weirp') //sum(wi)
qui gen `sesrrp'=1/`sumwrp' // 1/sum(wi)
qui gen `logorsrp' =`sumworrp'/`sumwrp' //new m - pooled of
Cochran ANOVA
qui gen `sumwqr'=((`logorsrp' -`1')^2)*`weirp' //((Yi-
mw)^2)*wi
qui egen `qr'=sum(`sumwqr') //first part of max
qui gen `lo'=`weirp'*(`2'^2) //wi*(si^2)
qui egen `sumlo'=sum(`lo') //beginning of second part of max
qui gen `ks'=(`weirp'^2)*(`2'^2) //(wi^2)*(si^2)
qui egen `sumks'=sum(`ks') //third part(1) of max
qui egen `sumwrt'=sum(`weirp'^2) //sum(weir^2)
qui gen `logorw'=`1'/(`2')^2 //Yi*wi
qui egen `sumwor'=sum(`logorw') //sum(Yi*wi)
qui egen `sumw'=sum(1/`2'^2) //sum(wi)
qui gen `logorsf'=`sumwor'/`sumw' //m of fixed-effect model
qui gen `sumwq'=((`logorsf' -`1')^2)/(`2'^2) //Q without sum
qui egen `q'=sum(`sumwq') //Q Cochrain's homogeneity test
//t^2 of Cochran ANOVA 2
qui gen `d'=0
forvalues i=1/`m'{
qui replace `d'= max(0, (`qr'- (`sumlo'-
`sumks'/`sumwrp'))/(`sumwrp' - (`sumwrt'/`sumwrp'))))
}

```

```

}

// Paule and Mandel estimator -----
-----
if `pm'==1{
    tempvar tp ftt ww kj kjj yw hu huu kh khh d dt logorw sumwor
    sumw logorsf sumwq q
    qui gen `tp'= 0 //t^2(previous) initial
    qui gen `ftt'= 0.1 //F(t^2)
    qui gen `ww'= 0
    qui gen `yw'= 0
    qui gen `hu'= 0
    qui gen `kh'= 0
    qui gen `dt'= 0
    qui gen `d'= 0
    while `ftt' > 0 { //or !=
        qui replace `ww'=1/(`tp'+(`2')^2) //first weight with tp=0
        qui egen `kj'=sum(`ww'*`1') //sum(Yi*wi)
        qui egen `kjj'=sum(`ww') //sum(wi)
        qui replace `yw'=`kj'/`kjj' //yw
        qui replace `hu'=`ww'*((`1'-`yw')^2)
        qui egen `huu'=sum(`hu') //numerator of dt^2 without k-1
        qui replace `kh'=(`ww'^2)*((`1'-`yw')^2)
        qui egen `khh'=sum(`kh') //denominator of dt^2
        //F(t^2)
        forvalues i=1/`m'{
            qui replace `ftt'=`huu'-(`i'-1)
        }
        //t^2 of Paule and Mandel
        if `ftt'<0 {
            qui replace `d'=0
        }
        else if `ftt'==0 {
            qui replace `d'=`tp'
        }
        else if `ftt'>0 {
            qui replace `dt'=`ftt'/(`khh')

```

```

qui replace `tp'=`tp'+`dt'
}
qui drop `kj'
qui drop `kjj'
qui drop `huu'
qui drop `khh'
}
qui gen `logorw'=`1'/(`2')^2 //Yi*wi
qui egen `sumwor'=sum(`logorw') //sum(Yi*wi)
qui egen `sumw'=sum(1/`2'^2) //sum(wi)
qui gen `logorsf'=`sumwor'/`sumw' //m of fixed-effect model
qui gen `sumwq'=((`logorsf' -`1')^2)/(`2'^2) //Q without sum
qui egen `q'=sum(`sumwq') //Q Cochrain's homogeneity test
}

tempvar weir logorwr sumworr sumwr sesrr logorsr ss de vf vr
dd

//weighted mean and se -----
qui gen `weir'=1/(`d'+`2'^2) //new wi of random-effects model
qui gen `logorwr'=`1'*`weir' //Yi*wi
qui egen `sumworr'=sum(`logorwr') //sum(Yi*wi)
qui egen `sumwr'=sum(`weir') //sum(wi)
qui gen `sesrr'=1/`sumwr' // 1/sum(wi)
qui gen `logorsr'=`sumworr'/`sumwr' //new m of random-effects
model
qui gen `ss'=sqrt(1/`sumwr') //se of new m

//degree of heterogeneity I^2 -----
qui gen `de'=0
forvalues i=1/`m'{
qui replace `de'= max(0, (`q'-`i'+1)/`q')
}

//percentage of heterogeneity D^2 -----
qui gen `vf' = 1/`sumw'
qui gen `vr' = 1/`sumwr'
qui gen `dd'= 1-(`vf'/`vr')

```

```

//confidence intervals of pooled m -----
tempvar low1 up1
qui gen `low1'=`logorsr'-1.96*`ss'
qui gen `up1'=`logorsr'+1.96*`ss'
if "`eform'" ~= "" {
qui replace `low1'=exp(`logorsr'-1.96*`ss')
qui replace `up1'=exp(`logorsr'+1.96*`ss')
}

//confidence intervals of effect size (f.e. RR) -----
-----
tempvar low2 up2
qui gen `low2'=`logrrsr'-1.96*`sesr'
qui gen `up2'=`logrrsr'+1.96*`sesr'
if "`eform'" ~= "" {
qui replace `low2'=exp(`logrrsr'-1.96*`sesr')
qui replace `up2'=exp(`logrrsr'+1.96*`sesr')
}

//p-value -----
local z=`logorsr'/'`ss' // (pooled m)/(std. error of pooled m)
local p=2*min(1-normprob(`z'), normprob(`z'))

//plot -----
local estt=`logorsr'
if "`eform'" ~= "" {
local estt=exp(`logorsr')
}
local loww=`low1'
local upp=`up1'

if "`eform'" == "" {
if "`graph'" != "" {
if "`study'" != "" {
metagraph `1' `2', id(`study') mscale(0.22) combined(`estt'
`loww' `upp') bgcolor(black) plotregion(fcolor(white)
lcolor(black)) graphregion(color(ltbluishgray))

```

```

title({bf:Meta-analysis} , color(black)) ytitle({bf:Study},
color(black)) xtitle({bf:Estimate of the Effect},
color(black))
}
else {
metagraph `1' `2', id(`id') mscale(0.22) combined(`estt'
`loww' `upp') bgcolor(black) plotregion(fcolor(white)
lcolor(black)) graphregion(color(ltbluishgray))
title({bf:Meta-analysis} , color(black)) ytitle({bf:Study},
color(black)) xtitle({bf:Estimate of the Effect},
color(black))
}
}
}

if "`eform'" ~= "" {
if "`graph'" != "" {
if "`study'" != "" {
metagraph `1' `2', id(`study') eform x(0.1 0.25 0.5 1 2 4 8
10) mscale(0.22) combined(`estt' `loww' `upp') bgcolor(black)
plotregion(fcolor(white) lcolor(black))
graphregion(color(ltbluishgray)) title({bf:Meta-analysis} ,
color(black)) ytitle({bf:Study}, color(black))
xtitle({bf:Estimate of the Effect}, color(black))
}
else {
metagraph `1' `2', id(`id') eform x(0.1 0.25 0.5 1 2 4 8 10)
mscale(0.22) combined(`estt' `loww' `upp') bgcolor(black)
plotregion(fcolor(white) lcolor(black))
graphregion(color(ltbluishgray)) title({bf:Meta-analysis} ,
color(black)) ytitle({bf:Study}, color(black))
xtitle({bf:Estimate of the Effect}, color(black))
}
}
}

//results -----

```

```

if "`eform'" ~= "" {
qui replace `logrrsr'=exp(`logrrsr')
qui replace `logorsr'=exp(`logorsr')
qui replace `sesr'=exp(`sesr')
qui replace `ss'=exp(`ss')
}
di _n in gr _col(14) "Study |" _col(24) "Eff. size" _col(37)
/*
*/ "[$IND% Conf. Interval]          % Weight" _n _dup(19) "-"
"+" _dup(57) "-"
forvalues i = 1/`m' {
if "`study'" != "" {
di in gr `study'['i'] _col(20) in gr"|" " in ye %7.4f
`logrrsr'['i'] "          ", %7.4f `low2'['i'] "          ", %7.4f
`up2'['i'], "          " %7.4f (`weir'['i']/`sumwr')*100
}
else {
di in gr `id'['i'] _col(20) in gr"|" " in ye %7.4f
`logrrsr'['i'] "          ", %7.4f `low2'['i'] "          ", %7.4f
`up2'['i'], "          " %7.4f (`weir'['i']/`sumwr')*100
}
}
di in gr "-----+-----"
"-----"
di in ye strupper("`method' ") in gr "pooled ES" in gr
_col(20) "| " in ye %7.4f `logorsr' "          ", %7.4f `low1' "
", %7.4f `up1'
di in gr "-----"
"-----"
di in gr "Number of studies: " in ye `m'
di in gr "Cochran's homogeneity test: Q= " in ye %7.4f /*
*/ `q' in gr " on " in ye (`m'-1) in gr " degrees of freedom
(p= " in ye %4.3f chiprob(`m'-1,`q') in gr ")
di in gr "Estimate of between-study variance " "Tau-squared="
in ye %7.4f `d'
di in gr "Pooled intervention effect m= " in ye %7.4f
`logorsr' in gr " and its standard error se=" in ye %7.4f `ss'

```



```

di in gr "I-square=" in ye %7.4f `de' in gr " D-square=" in
ye %7.4f `dd'
di in gr "95% Conf. Interval= [" in ye %7.4f `low1' , %7.4f
`up1' in gr "]"
di in gr "z= " in ye %7.4f `z' in gr " p-value=" in ye
%7.4f `p'

return scalar pvalue = `p'
return scalar z = `z'
return scalar ConfIntervalUp = `up1'
return scalar ConfIntervalLow = `low1'
return scalar Dsquare = `dd'
return scalar Isquare = `de'
return scalar se = `ss'
return scalar m = `logorsr'
return scalar Tausquared = `d'
return scalar Qtest = `q'
return scalar numberofstudies = `m'

end

```

3.1.2 Περιγραφή του προγράμματος

Στο πρόγραμμα της Stata επομένως, που υλοποιήθηκε όπως είδαμε παραπάνω, δόθηκε η ονομασία `ameta`. Στην αρχή, κατασκευάστηκαν τα διανύσματα και οι επιλογές που πρέπει να δώσει ο χρήστης ώστε να αρχίσει η εκτέλεση του προγράμματος. Συγκεκριμένα, ο χρήστης υποχρεωτικά πρέπει να δώσει το μέγεθος επίδρασης και το τυπικό σφάλμα του (ως πρώτη και δεύτερη επιλογή μετά το όνομα του προγράμματος) από το σετ δεδομένων που έχει σκοπό να εξετάσει, καθώς και τη μέθοδο που θέλει να χρησιμοποιήσει για την εκτίμηση αυτών. Έπειτα, προαιρετικά μπορεί να δώσει την επιλογή αν θέλει οι μελέτες του να εμφανίζονται με τα ονόματά τους (π.χ. στο γράφημα της μετα-ανάλυσης), αν θέλει να εμφανίζεται γράφημα `forest` με την εκτέλεση του προγράμματος και αν θέλει τα δεδομένα του να είναι σε εκθετική μορφή (όπου αυτό είναι εφικτό).

Στη συνέχεια, και αφού δόθηκε και η επιλογή του να μπορεί ο χρήστης να εκτελέσει το πρόγραμμα με συγκεκριμένες υποθέσεις στα δεδομένα του, κατασκευάστηκαν οι 8 εκτιμητές μας.

Ακολούθησαν η υλοποίηση του συγκεντρωτικού σταθμισμένου μέσου (pooled weighted mean) και του τυπικού του σφάλματος από το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, τα κριτήρια ετερογένειας I^2 και D^2 , τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού σταθμισμένου μέσου και του μεγέθους επίδρασης (που δόθηκε στην αρχή από τον χρήστη), το p-value και η σχεδίαση του γραφήματος, εφόσον αυτό έχει επιλεγεί από το χρήστη (και κάτω από άλλες προϋποθέσεις που έχουν αναφερθεί παραπάνω).

Ο σχεδιασμός του προγράμματος τελειώνει με τον τρόπο εμφάνισης των αποτελεσμάτων. Συγκεκριμένα, αρχικά εμφανίζει τη μέθοδο που έχει χρησιμοποιήσει ο χρήστης και το συμβολισμό των δύο παραμέτρων που έδωσε στην αρχή. Βέβαια, αυτό το εμφανίζει λόγω εντολών που δόθηκαν στην αρχή του κώδικα και όχι στο τέλος που περιγράφουμε τώρα. Έπειτα λοιπόν, εμφανίζει έναν πίνακα ο οποίος περιλαμβάνει τις μελέτες που εξετάστηκαν, το μέγεθος της επίδρασης και το διάστημα εμπιστοσύνης του, καθώς και τα βάρη κάθε μίας από αυτές. Στο τέλος του πίνακα εμφανίζεται το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης με το διάστημα εμπιστοσύνης του. Συνεχίζοντας, κάτω από τον πίνακα αυτό εμφανίζονται αναλυτικά τα αποτελέσματα από τα εργαλεία που κατασκευάσαμε με βάση τον εκάστοτε εκτιμητή (που επέλεξε ο χρήστης).

Τέλος, αν θέλει ο χρήστης μπορεί να δώσει την εντολή να του εμφανιστούν τα παραπάνω αποτελέσματα και σε μορφή λίστας, όπως έχουν αποθηκευτεί με την εντολή return.

3.2 Εκτέλεση του προγράμματος

Για τον έλεγχο της σωστής κατασκευής του προγράμματος και τη σύγκριση των εκτιμητών του χρησιμοποιήθηκαν 3 σετ δεδομένων. Το πρώτο σετ αφορά την επίδραση της στρεπτοκινάσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (strepto.dta). Το δεύτερο σετ αφορά την επίδραση του BCG εμβολίου κατά της φυματίωσης (bcg.dta), ενώ το τρίτο σετ αφορά την αποτελεσματικότητα του μαγνησίου για την πρόληψη της θνησιμότητας σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου (magnes.dta).

3.2.1 Παράδειγμα 1: Επίδραση της στρεπτοκινάσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου

Με βάση τις μελέτες των (GISSI) (1986), ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1988), Sterne κ.α. (2001) και Yusuf κ.α. (1985), πραγματοποιήθηκε μία μετα-ανάλυση αποτελούμενη από 22 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές της στρεπτοκινάσης για την πρόληψη του θανάτου σε ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Χρησιμοποιούμε τις εντολές `describe` και `list` της Stata για να δούμε τα δεδομένα των μελετών μας.

```
sysuse strepto
describe
list trial trialnam year pop1 deaths1 pop0 deaths0
```

```
Contains data from ./strepto.dta
  obs:          22          Streptokinase after MI
  vars:          7          23 Jan 1998 10:53
  size:         550
```

variable name	storage type	display format	value label	variable label
trial	byte	%8.0g		Trial number
trialnam	strl4	%14s		Trial name
year	int	%8.0g		Year of publication
pop1	int	%12.0g		Treated population
deaths1	int	%12.0g		Treated deaths
pop0	int	%12.0g		Control population
deaths0	int	%12.0g		Control deaths

```
Sorted by: trial
```

Πίνακας 5: Περιγραφή του σετ δεδομένων strepto.

Φτιάχνουμε τις μεταβλητές για το μέγεθος επίδρασης και το τυπικό σφάλμα του. Στην συγκεκριμένη εργασία, όπως έχει προαναφερθεί και σε άλλη ενότητα, θα χρησιμοποιηθεί ο σχετικός κίνδυνος ως μέγεθος επίδρασης.

```
generate logrr= ln((deaths1/pop1)/(deaths0/pop0))
generate se= sqrt((1/deaths1)+(1/deaths0)-(1/pop1)-(1/pop0))
```

trial	trialnam	year	pop1	deaths1	pop0	deaths0
1	Fletcher	1959	12	1	11	4
2	Dewar	1963	21	4	21	7
3	1st European	1969	83	20	84	15
4	Heikinheimo	1971	219	22	207	17
5	Italian	1971	164	19	157	18
6	2nd European	1971	373	69	357	94
7	2nd Frankfurt	1973	102	13	104	29
8	1st Australian	1973	264	26	253	32
9	NHLBI SMIT	1974	53	7	54	3
10	Valere	1975	49	11	42	9
11	Frank	1975	55	6	53	6
12	UK Collab	1976	302	48	293	52
13	Klein	1976	14	4	9	1
14	Austrian	1977	352	37	376	65
15	Lasierra	1977	13	1	11	3
16	N German	1977	249	63	234	51
17	Witchitz	1977	32	5	26	5
18	2nd Australian	1977	112	25	118	31
19	3rd European	1977	156	25	159	50
20	ISAM	1986	859	54	882	63
21	GISSI-1	1986	5860	628	5852	758
22	ISIS-2	1988	8592	791	8595	1029

Πίνακας 6: Λίστα των τιμών των μεταβλητών του σετ δεδομένων strepto.

Τώρα είμαστε έτοιμοι να εκτελέσουμε το πρόγραμμά μας.

Θα χρησιμοποιήσουμε, ως πρώτη περίπτωση, τη μέθοδο του εκτιμητή DerSimonian-Laird, ενώ θα βάλουμε και σαν επιλογές να εμφανίζονται τα ονόματα των μελετών, να δημιουργείται γράφημα και τα δεδομένα, όπου είναι εφικτό, να βρίσκονται σε εκθετική μορφή.

```
ameta logrr se, method(dl) study(trialnam) graph eform
```

Performing analysis using DerSimonian-Laird estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

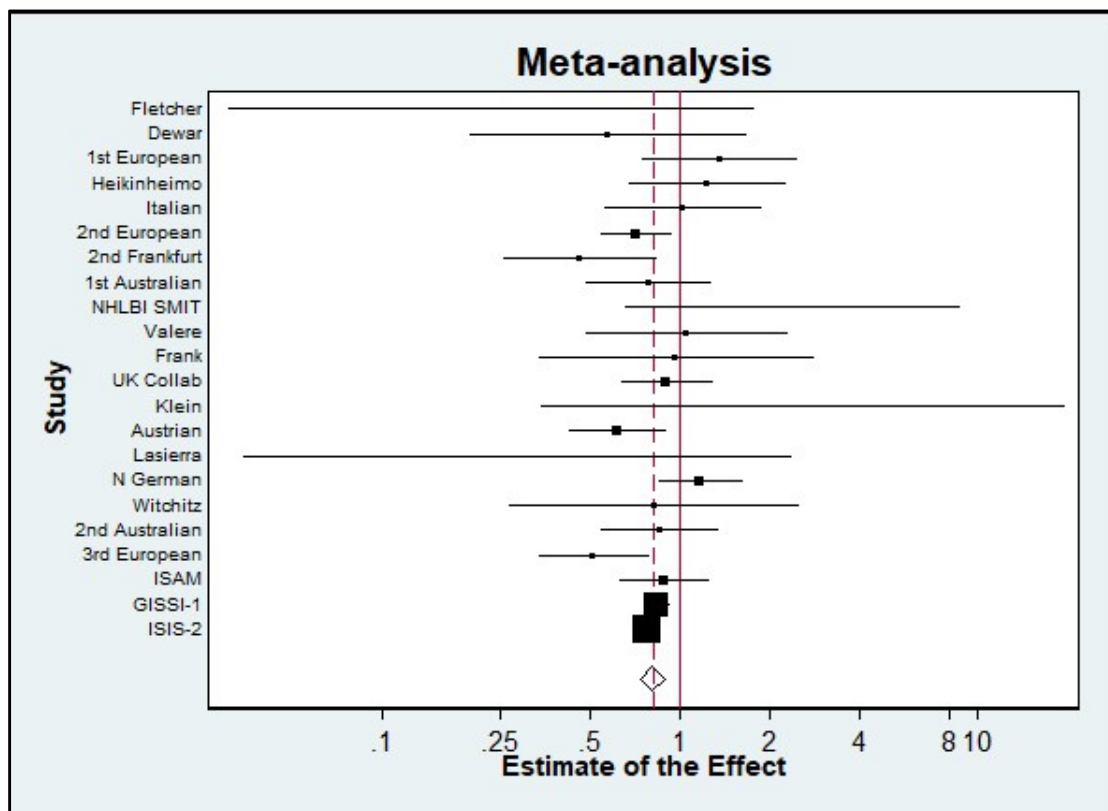
Study	Eff. size	[% Conf. Interval]		% Weight
Fletcher	0.2292	0.0300	1.7499	0.2440
Dewar	0.5714	0.1961	1.6647	0.8589
1st European	1.3494	0.7429	2.4509	2.5520
Heikinheimo	1.2232	0.6688	2.2372	2.4999
Italian	1.0105	0.5510	1.8531	2.4803
2nd European	0.7026	0.5338	0.9247	8.5911
2nd Frankfurt	0.4571	0.2522	0.8282	2.5700
1st Australian	0.7786	0.4780	1.2684	3.6239
NHLBI SMIT	2.3774	0.6490	8.7088	0.5894
Valere	1.0476	0.4809	2.2821	1.5693
Frank	0.9636	0.3316	2.8006	0.8626
UK Collab	0.8956	0.6261	1.2809	5.9519
Klein	2.5714	0.3394	19.4821	0.2459
Austrian	0.6080	0.4172	0.8861	5.5104
Lasierra	0.2821	0.0340	2.3404	0.2254
N German	1.1609	0.8403	1.6038	6.9045
Witchitz	0.8125	0.2634	2.5062	0.7767
2nd Australian	0.8497	0.5369	1.3446	4.0141
3rd European	0.5096	0.3327	0.7805	4.5322
ISAM	0.8801	0.6195	1.2503	6.1231
GISSI-1	0.8274	0.7491	0.9138	19.2254
ISIS-2	0.7690	0.7044	0.8395	20.0490
DL pooled ES	0.8112	0.7333	0.8973	

Number of studies: 22
 Cochran's homogeneity test: Q= 30.4095 on 21 degrees of freedom (p= 0.084)
 Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.0112
 Pooled intervention effect m= 0.8112 and its standard error se= 1.0529
 I-square= 0.3094 D-square= 0.6814
 95% Conf. Interval= [0.7333 0.8973]
 z= -4.0638 p-value= 0.0000

Πίνακας 7: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων strepto.

Παρατηρούμε ότι το τ^2 του εκτιμητή που επιλέξαμε είναι 0.0112 με συγκεντρωτικό αποτέλεσμα παρέμβασης 0.8112 (< 1) και διάστημα εμπιστοσύνης αρκετά στενό. Ακόμη το p-value είναι κατά πολύ μικρότερο από 0.05 και μάλιστα προσεγγίζει το 0, που σημαίνει ότι η εκτίμησή μας είναι στατιστικά σημαντική. Φαίνεται, επίσης από τον πίνακα ότι οι μελέτες GISSI-1 και ISIS-2 έχουν τα μεγαλύτερα βάρη που σημαίνει πρακτικά ότι η μετα-ανάλυση κυριαρχείται από αυτές.

Παρατηρώντας ακόμη και το γράφημα



Γράφημα 2: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων strepto.

βλέπουμε ότι μόνο 6 μελέτες από τις 22 είναι στατιστικά σημαντικές, ενώ φαίνεται και κάποια ετερογένεια στα μεγέθη επίδρασης των μελετών. Οι μελέτες GISSI-1 και ISIS-2 έχουν τα μεγαλύτερα βάρη όπως παρατηρήσαμε και στον Πίνακα 7, με συνέπεια η τιμή του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης να βρίσκεται ανάμεσα στα μεγέθη επίδρασής τους. Επίσης, καταλήγουμε στο ίδιο συμπέρασμα με τον παραπάνω πίνακα, ότι δηλαδή υπάρχει εμφανής επίδραση της στρεπτοκινάσης στην πρόληψη και μάλιστα αποτροπή της θνησιμότητας των ασθενών που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Θα χρησιμοποιήσουμε και την εντολή return για να δούμε τα αποτελέσματα μας όπως έχουν αποθηκευτεί σε μορφή λίστας.

```
return list
```

```

scalars:
  r(numberofstudies) = 22
    r(Qtest) = 30.40954208374023
  r(Tausquared) = .0112272975966334
    r(m) = .8111534118652344
    r(se) = 1.052852749824524
  r(Isquare) = .3094272911548615
  r(Dsquare) = .6814458966255188
r(ConfIntervalLow) = .7332674860954285
r(ConfIntervalUp) = .8973122239112854
  r(z) = -4.063771302277463
  r(pvalue) = .0000482861384433

```

Πίνακας 8: Αποτελέσματα του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων strepto.

Στη συνέχεια, για να ελέγξουμε την ορθότητα των αποτελεσμάτων μας και ως εκ τούτου την ορθή κατασκευή του εκτιμητή DerSimonian-Laird, θα εκτελέσουμε και το πρόγραμμα της metan για τα δεδομένα μας, καθώς το τελευταίο έχει ως επιλογή τη χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου σε μοντέλο τυχαίων επιδράσεων και με μέγεθος επίδρασης τον σχετικό κίνδυνο.

```

generate alive1=pop1-deaths1
generate alive0=pop0-deaths0
metan deaths1 alive1 deaths0 alive0, rr randomi xlab(.1,1,10)
label(namevar=trialnam)

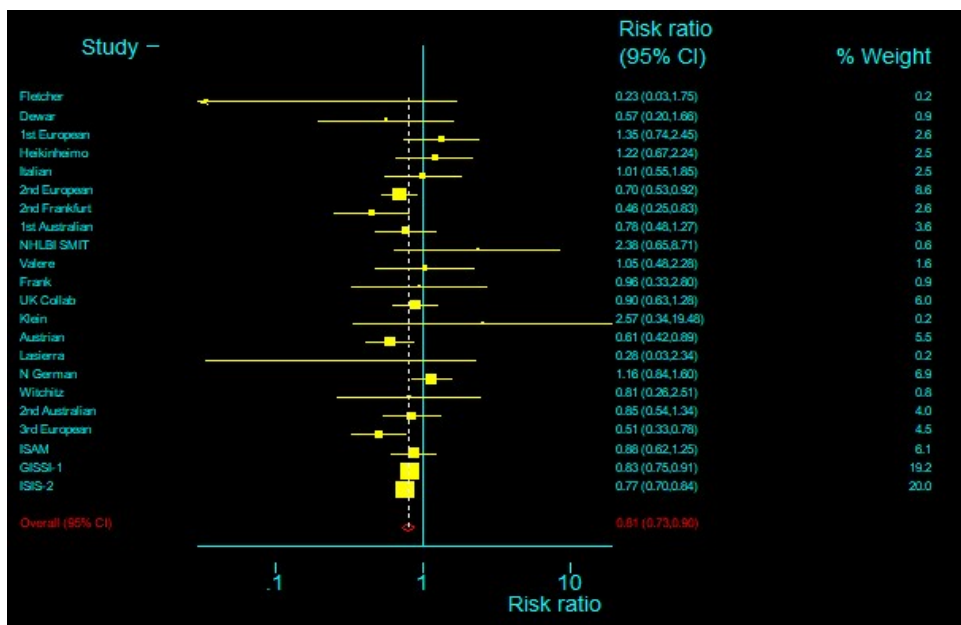
```

Με βάση τον πίνακα (Πίνακας 9) και το γράφημα (Γράφημα 3) της metan καταλήγουμε ότι τα αποτελέσματά μας είναι ίδια με αυτά του προγράμματος της τελευταίας με μοναδική διαφορά το πρόσημο του z, το οποίο κατά πάσα πιθανότητα η metan το θεωρεί πάντα θετικό, ενώ εμείς όχι. Επομένως, ο εκτιμητής μας είναι κατασκευασμένος σωστά.

Study	RR	[95% Conf. Interval]		% Weight
Fletcher	.229167	.030012	1.74987	.244033
Dewar	.571429	.196152	1.66468	.858874
1st European	1.3494	.742948	2.45088	2.55203
Heikinheimo	1.22321	.668816	2.23714	2.4999
Italian	1.0105	.551044	1.85305	2.48028
2nd European	.702555	.533782	.924693	8.59107
2nd Frankfurt	.457066	.252241	.828213	2.57001
1st Australian	.778646	.478015	1.26835	3.62385
NHLBI SMIT	2.37736	.648992	8.70863	.589426
Valere	1.04762	.480916	2.28212	1.56931
Frank	.963636	.33158	2.80052	.862604
UK Collab	.895568	.626146	1.28092	5.95192
Klein	2.57143	.339414	19.4813	.24591
Austrian	.608042	.417252	.886071	5.51036
Lasierra	.282051	.033993	2.3403	.225422
N German	1.16088	.840283	1.60379	6.90447
Witchitz	.8125	.26341	2.5062	.776714
2nd Australian	.849654	.536885	1.34463	4.01409
3rd European	.509615	.33275	.78049	4.53221
ISAM	.880093	.619496	1.25031	6.12314
GISSI-1	.827365	.749108	.913797	19.2254
ISIS-2	.768976	.704392	.839481	20.049
D+L pooled RR	.811153	.733269	.897311	

Heterogeneity chi-squared = 30.41 (d.f. = 21) p = 0.084
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0112
Test of RR=1 : z= 4.06 p = 0.000

Πίνακας 9: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος metan σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων strepto.



Γράφημα 3: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος metan και της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων strepto.

Συνεχίζουμε χρησιμοποιώντας, ως δεύτερη περίπτωση, τη μέθοδο του Two-step DerSimonian-Laird εκτιμητή, ενώ θα βάλουμε και τις ίδιες επιλογές με πριν.

```
ameta logrr se, method(dl2) study(trialnam) graph eform
```

```
Performing analysis using DerSimonian-Laird Two-Step estimation method
The variable logrr contains the parameter estimate
The variable se contains the standard error of the estimate
```

Study	Eff. size	[% Conf. Interval]		% Weight
Fletcher	0.2292	0.0300	1.7499	0.3394
Dewar	0.5714	0.1961	1.6647	1.1635
1st European	1.3494	0.7429	2.4509	3.2254
Heikinheimo	1.2232	0.6688	2.2372	3.1660
Italian	1.0105	0.5510	1.8531	3.1436
2nd European	0.7026	0.5338	0.9247	8.7635
2nd Frankfurt	0.4571	0.2522	0.8282	3.2458
1st Australian	0.7786	0.4780	1.2684	4.3937
NHLBI SMIT	2.3774	0.6490	8.7088	0.8077
Valere	1.0476	0.4809	2.2821	2.0636
Frank	0.9636	0.3316	2.8006	1.1683
UK Collab	0.8956	0.6261	1.2809	6.6303
Klein	2.5714	0.3394	19.4821	0.3420
Austrian	0.6080	0.4172	0.8861	6.2344
Lasierra	0.2821	0.0340	2.3404	0.3138
N German	1.1609	0.8403	1.6038	7.4441
Witchitz	0.8125	0.2634	2.5062	1.0558
2nd Australian	0.8497	0.5369	1.3446	4.7958
3rd European	0.5096	0.3327	0.7805	5.3118
ISAM	0.8801	0.6195	1.2503	6.7805
GISSI-1	0.8274	0.7491	0.9138	14.6389
ISIS-2	0.7690	0.7044	0.8395	14.9720
DL2 pooled ES	0.8151	0.7231	0.9187	

```
Number of studies: 22
Cochran's homogeneity test: Q= 30.4095 on 21 degrees of freedom (p= 0.084)
Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.0229
Pooled intervention effect m= 0.8151 and its standard error se= 1.0630
I-square= 0.3094 D-square= 0.7734
95% Conf. Interval= [ 0.7231 0.9187]
z= -3.3484 p-value= 0.0008
```

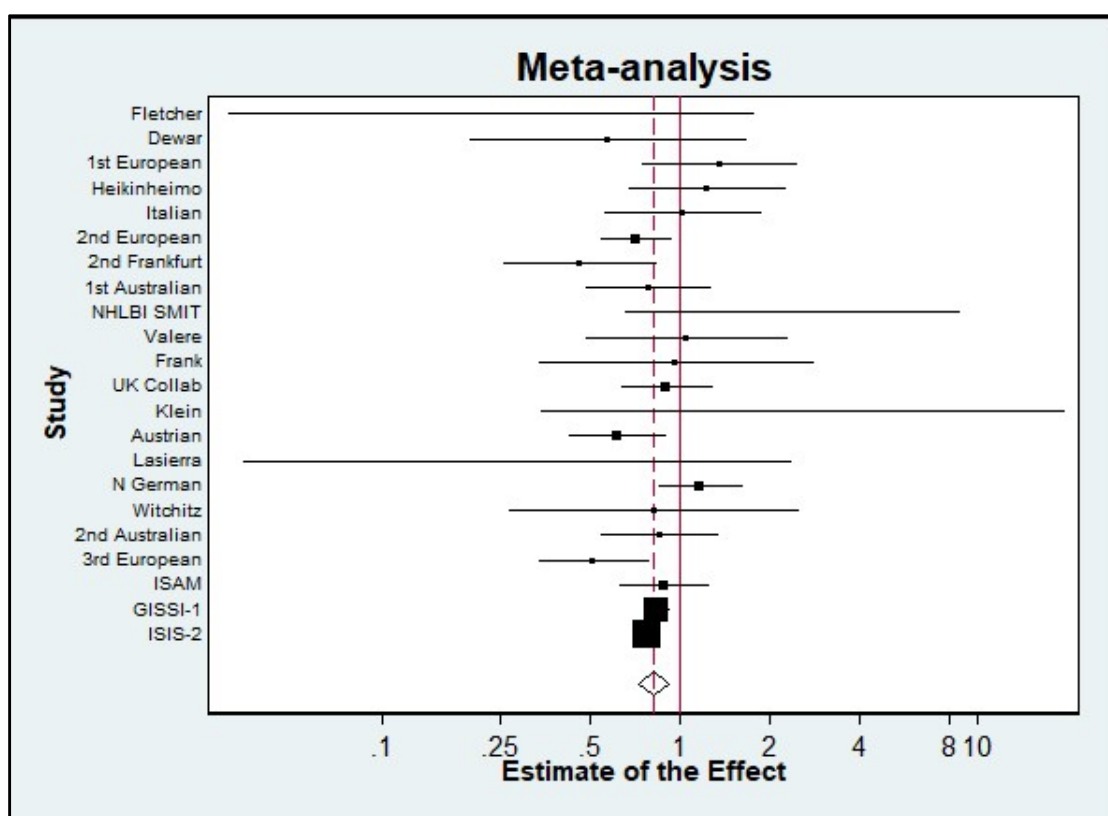
Πίνακας 10: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Two-step DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων strepto.

Παρατηρούμε ότι τ^2 είναι λίγο μεγαλύτερο σε σχέση με του DerSimonian-Laird, καθώς και το διάστημα εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης αλλά και το p-value του, το οποίο όμως είναι πάλι μικρότερο του 0.05,

άρα τα αποτελέσματα μας είναι και πάλι στατιστικώς σημαντικά και θετικά ως προς την επίδραση της στρεπτοκινάσης. Οι δύο μελέτες που είχαν τα μεγαλύτερα βάρη με τη μέθοδο DerSimonian-Laird κυριαρχούν και εδώ με λίγο μικρότερα αυτή τη φορά, αλλά εξίσου σημαντικά.

Τα κριτήρια ετερογένειας Q και I^2 βγάζουν το ίδιο αποτέλεσμα σε όλους τους εκτιμητές εκ κατασκευής τους, ενώ το D^2 , στο οποίο περιέχεται και το τ^2 , διαφέρει και μάλιστα εδώ είναι και μεγαλύτερο σε σχέση με του DerSimonian-Laird.

Το ίδιο προκύπτει και από το γράφημα, από το οποίο βλέπουμε καλύτερα και τα διαστήματα εμπιστοσύνης καθώς και το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης.



Γράφημα 4: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλων τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Two-step DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων strepto.

Ως τρίτη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Hartung and Makambi εκτιμητή, ενώ πάλι θα βάλουμε τις ίδιες επιλογές για να μπορούμε να συγκρίνουμε καλύτερα τα αποτελέσματά μας.

ameta logrr se, method(hm) study(trialnam) graph eform

Performing analysis using Hartung and Makambi estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

Study	Eff. size	[% Conf. Interval]		% Weight
Fletcher	0.2292	0.0300	1.7499	0.2802
Dewar	0.5714	0.1961	1.6647	0.9771
1st European	1.3494	0.7429	2.4509	2.8317
Heikinheimo	1.2232	0.6688	2.2372	2.7759
Italian	1.0105	0.5510	1.8531	2.7549
2nd European	0.7026	0.5338	0.9247	8.7621
2nd Frankfurt	0.4571	0.2522	0.8282	2.8509
1st Australian	0.7786	0.4780	1.2684	3.9592
NHLBI SMIT	2.3774	0.6490	8.7088	0.6732
Valere	1.0476	0.4809	2.2821	1.7665
Frank	0.9636	0.3316	2.8006	0.9813
UK Collab	0.8956	0.6261	1.2809	6.2926
Klein	2.5714	0.3394	19.4821	0.2823
Austrian	0.6080	0.4172	0.8861	5.8617
Lasierra	0.2821	0.0340	2.3404	0.2589
N German	1.1609	0.8403	1.6038	7.2045
Witchitz	0.8125	0.2634	2.5062	0.8847
2nd Australian	0.8497	0.5369	1.3446	4.3611
3rd European	0.5096	0.3327	0.7805	4.8879
ISAM	0.8801	0.6195	1.2503	6.4583
GISSI-1	0.8274	0.7491	0.9138	17.1653
ISIS-2	0.7690	0.7044	0.8395	17.7296
HM pooled ES	0.8128	0.7293	0.9058	

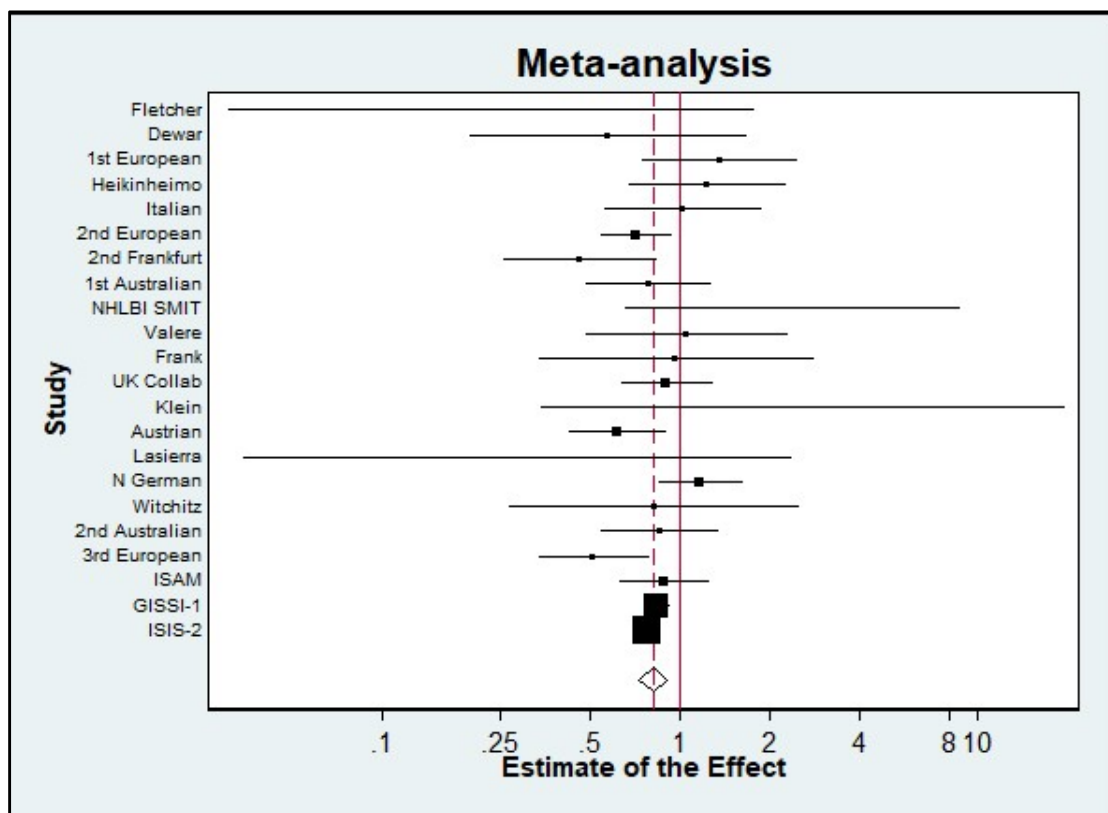
Number of studies: 22
 Cochran's homogeneity test: Q= 30.4095 on 21 degrees of freedom (p= 0.084)
 Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.0152
 Pooled intervention effect m= 0.8128 and its standard error se= 1.0568
 I-square= 0.3094 D-square= 0.7236
 95% Conf. Interval= [0.7293 0.9058]
 z= -3.7496 p-value= 0.0002

Πίνακας 11: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Hartung and Makambi στο σετ δεδομένων strepto.

Εδώ παρατηρούμε ότι το τ^2 , το m, το D^2 και το p-value βρίσκονται ανάμεσα σε εκείνα του DerSimonian-Laird και του Two-step DerSimonian-Laird.

Το αποτέλεσμα της παρέμβασής μας είναι και πάλι στατιστικά σημαντικό.

Από το γράφημα παρατηρούμε καλύτερα ότι το ίδιο συμβαίνει και με το διάστημα εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης.



Γράφημα 5: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβαση σε μετα-ανάλυση μοντέλων τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Hartung and Makambi στο σετ δεδομένων strepto.

Ως τέταρτη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Hedges εκτιμητή με τις ίδιες πάλι επιλογές.

```
ameta logrr se, method(he) study(trialnam) graph eform
```

Παρατηρούμε ότι το τ^2 , το m , το D^2 και το p -value είναι μεγαλύτερα και από τους 3 προηγούμενους εκτιμητές. Μεγαλύτερο είναι και το διάστημα εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης, όπως φαίνεται και από το γράφημα, ενώ τα βάρη των μελετών φαίνεται να έχουν κατανομηθεί λίγο πιο ομοιόμορφα, με την έννοια ότι το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης δεν προκύπτει από την επίδραση 1-2 μελετών.

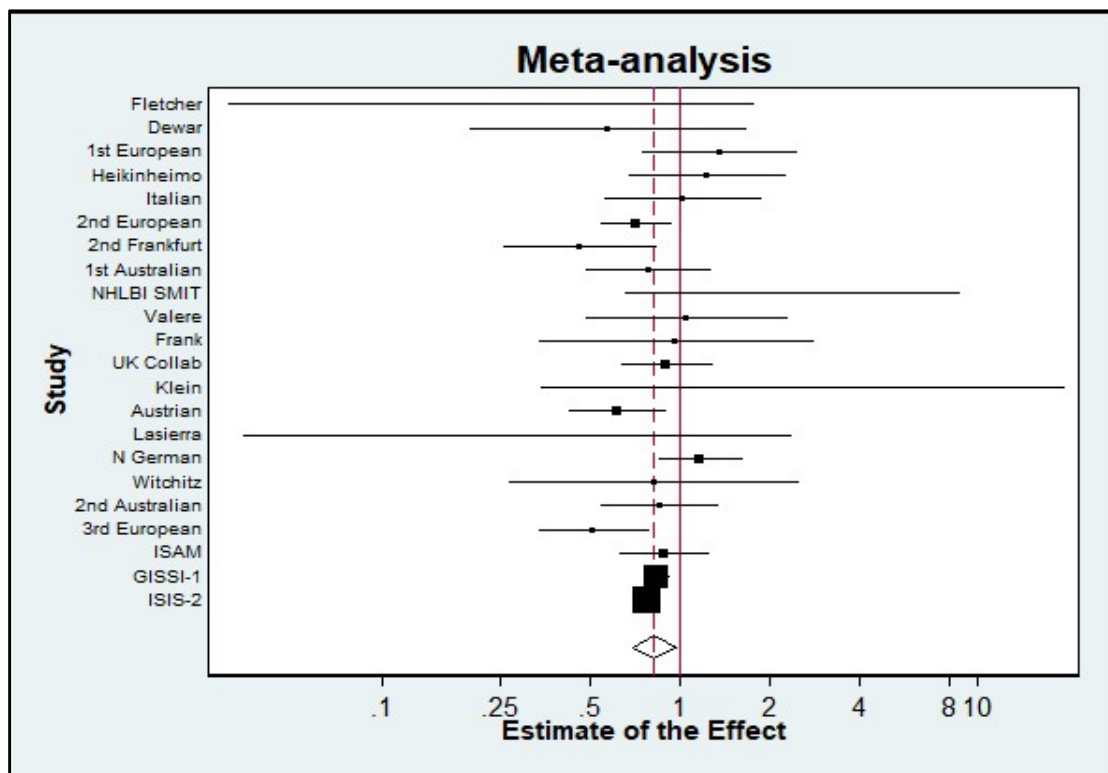
Performing analysis using Hedges estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

Study	Eff. size	[% Conf. Interval]		% Weight
Fletcher	0.2292	0.0300	1.7499	0.5978
Dewar	0.5714	0.1961	1.6647	1.8711
1st European	1.3494	0.7429	2.4509	4.2603
Heikinheimo	1.2232	0.6688	2.2372	4.2036
Italian	1.0105	0.5510	1.8531	4.1820
2nd European	0.7026	0.5338	0.9247	7.8218
2nd Frankfurt	0.4571	0.2522	0.8282	4.2797
1st Australian	0.7786	0.4780	1.2684	5.2700
NHLBI SMIT	2.3774	0.6490	8.7088	1.3496
Valere	1.0476	0.4809	2.2821	3.0309
Frank	0.9636	0.3316	2.8006	1.8780
UK Collab	0.8956	0.6261	1.2809	6.7625
Klein	2.5714	0.3394	19.4821	0.6022
Austrian	0.6080	0.4172	0.8861	6.5318
Lasierra	0.2821	0.0340	2.3404	0.5543
N German	1.1609	0.8403	1.6038	7.2004
Witchitz	0.8125	0.2634	2.5062	1.7175
2nd Australian	0.8497	0.5369	1.3446	5.5758
3rd European	0.5096	0.3327	0.7805	5.9419
ISAM	0.8801	0.6195	1.2503	6.8469
GISSI-1	0.8274	0.7491	0.9138	9.7214
ISIS-2	0.7690	0.7044	0.8395	9.8004
HE pooled ES	0.8223	0.6993	0.9669	

Number of studies: 22
 Cochran's homogeneity test: Q= 30.4095 on 21 degrees of freedom (p= 0.084)
 Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.0678
 Pooled intervention effect m= 0.8223 and its standard error se= 1.0862
 I-square= 0.3094 D-square= 0.8764
 95% Conf. Interval= [0.6993 0.9669]
 z= -2.3665 p-value= 0.0180

Πίνακας 12: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Hedges στο σετ δεδομένων strepto.

Από το γράφημα βλέπουμε ότι το διάστημα εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης τείνει να ακουμπήσει το 1, κάτι το οποίο θα καθιστούσε την μετα-ανάλυση μη στατιστικά σημαντική όπως είχαμε περιγράψει στην Εισαγωγή. Αυτό μπορούμε να το ελέγξουμε και από τον πίνακα των αποτελεσμάτων παραπάνω και συγκεκριμένα από το p-value, το οποίο επίσης έχει αυξηθεί αρκετά σε σχέση με τους προηγούμενους εκτιμητές και έχει τιμή 0.0180.



Γράφημα 6: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλων τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Hedges στο σετ δεδομένων strepto.

Ως πέμπτη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Sidik and Jonkman εκτιμητή με τις ίδιες πάλι επιλογές.

```
ameta logrr se, method(sj) study(trialnam) graph eform
```

Στον εκτιμητή αυτό παρατηρούμε ότι όλα τα μεγέθη του έχουν μεγαλύτερες τιμές από αυτές των προηγούμενων εκτιμητών, εκτός από τις αντίστοιχες του Hedges, με τον οποίο όμως βγάζει παρόμοιο διάστημα εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης. Ακόμη, το p-value του είναι μικρότερο από 0.05 και άρα το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσής μας με τον συγκεκριμένο εκτιμητή είναι στατιστικά σημαντικό. Κάτι που αξίζει να αναφέρουμε ακόμη είναι ότι αν και το στατιστικό τεστ Q της ετερογένειας έχει τιμή 30.4095, το p-value του είναι ίσο με 0.084 (>0.05), καθιστώντας το έτσι μη στατιστικά σημαντικό.

Performing analysis using Sidik and Jonkman estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

Study	Eff. size	[% Conf. Interval]		% Weight
Fletcher	0.2292	0.0300	1.7499	0.5135
Dewar	0.5714	0.1961	1.6647	1.6583
1st European	1.3494	0.7429	2.4509	4.0154
Heikinheimo	1.2232	0.6688	2.2372	3.9559
Italian	1.0105	0.5510	1.8531	3.9333
2nd European	0.7026	0.5338	0.9247	8.1418
2nd Frankfurt	0.4571	0.2522	0.8282	4.0357
1st Australian	0.7786	0.4780	1.2684	5.1037
NHLBI SMIT	2.3774	0.6490	8.7088	1.1807
Valere	1.0476	0.4809	2.2821	2.7664
Frank	0.9636	0.3316	2.8006	1.6647
UK Collab	0.8956	0.6261	1.2809	6.8271
Klein	2.5714	0.3394	19.4821	0.5173
Austrian	0.6080	0.4172	0.8861	6.5512
Lasierra	0.2821	0.0340	2.3404	0.4757
N German	1.1609	0.8403	1.6038	7.3609
Witchitz	0.8125	0.2634	2.5062	1.5164
2nd Australian	0.8497	0.5369	1.3446	5.4454
3rd European	0.5096	0.3327	0.7805	5.8620
ISAM	0.8801	0.6195	1.2503	6.9290
GISSI-1	0.8274	0.7491	0.9138	10.7160
ISIS-2	0.7690	0.7044	0.8395	10.8296

SJ pooled ES	0.8203	0.7067	0.9522	

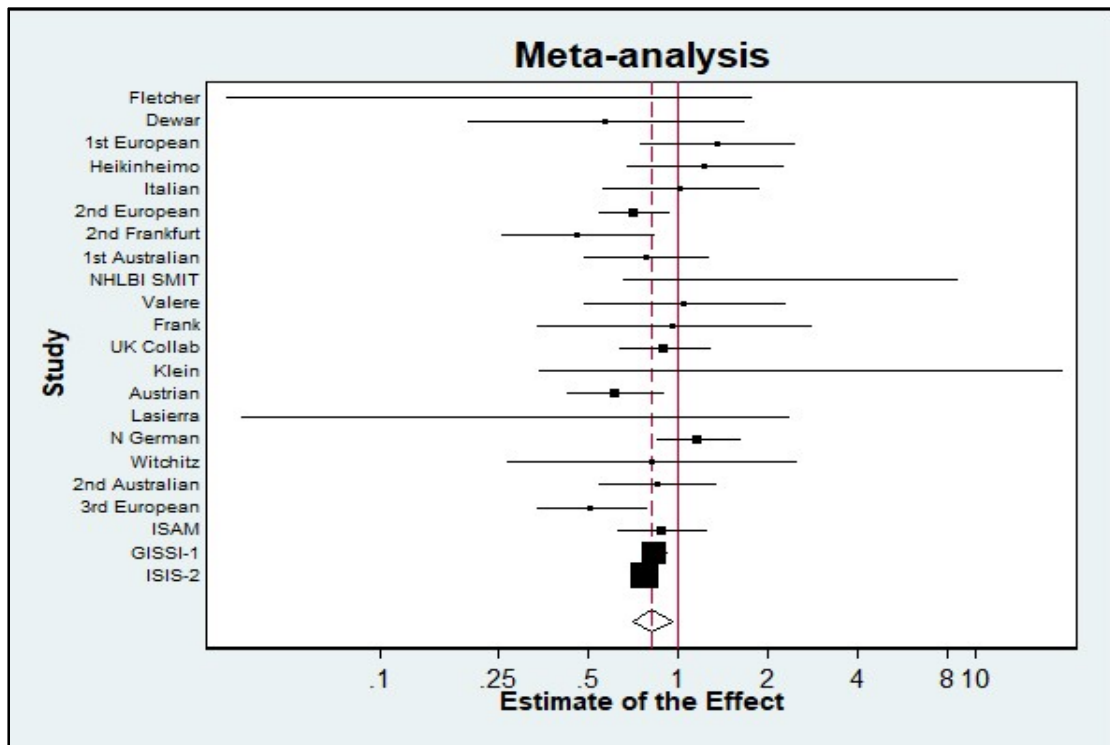
Number of studies: 22
 Cochran's homogeneity test: Q= 30.4095 on 21 degrees of freedom (p= 0.084)
 Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.0514
 Pooled intervention effect m= 0.8203 and its standard error se= 1.0791
 I-square= 0.3094 D-square= 0.8540
 95% Conf. Interval= [0.7067 0.9522]
 z= -2.6033 p-value= 0.0092

Πίνακας 13: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Sidik and Jonkman στο σετ δεδομένων strepto.

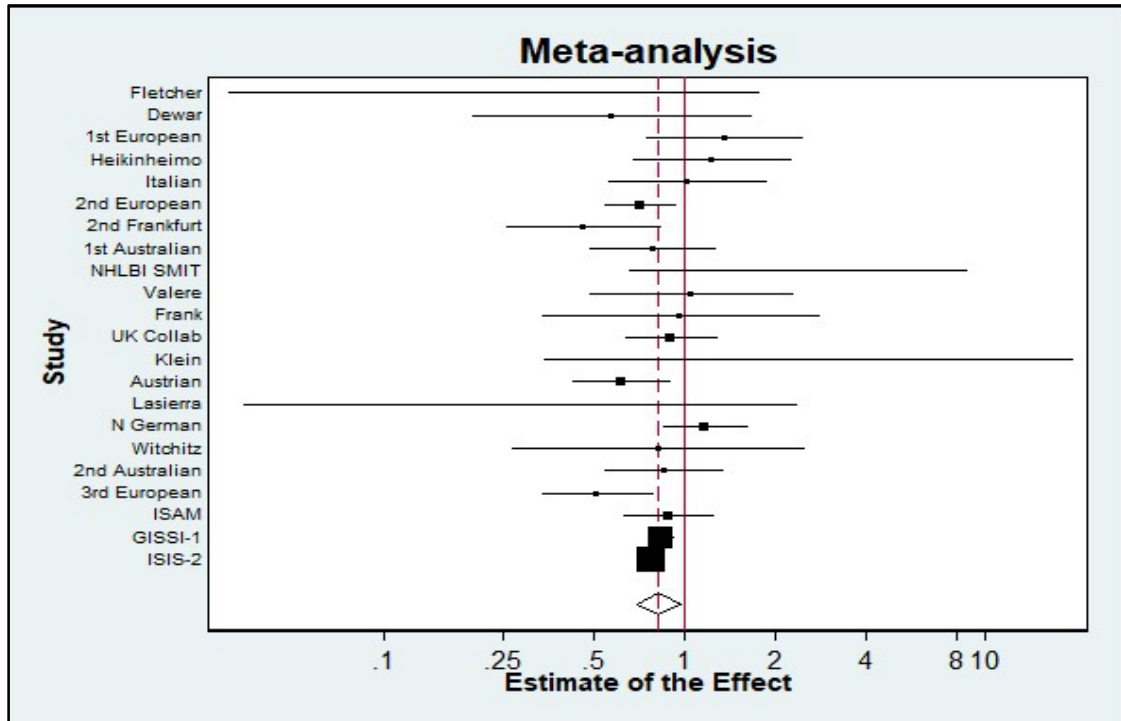
Ως έκτη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Cochran ANOVA εκτιμητή με τις ίδιες πάλι επιλογές.

ameta logrr se, method(ca) study(trialnam) graph eform

Ο εκτιμητής Cochran ANOVA εκ κατασκευής του είναι ίδιος με τον Hedges εκτιμητή με μοναδική διαφορά το max στον τύπο του τ^2 , το οποίο τον καθιστά πάντα θετικό. Εδώ βλέπουμε ότι βγάζει τα ίδια αποτελέσματα με τον Hedges.



Γράφημα 7: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Sidik and Jonkman στο σετ δεδομένων strepto.



Γράφημα 8: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων strepto.

Performing analysis using Cochran ANOVA estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

Study	Eff. size	[% Conf. Interval]		% Weight
Fletcher	0.2292	0.0300	1.7499	0.5978
Dewar	0.5714	0.1961	1.6647	1.8711
1st European	1.3494	0.7429	2.4509	4.2603
Heikinheimo	1.2232	0.6688	2.2372	4.2036
Italian	1.0105	0.5510	1.8531	4.1820
2nd European	0.7026	0.5338	0.9247	7.8218
2nd Frankfurt	0.4571	0.2522	0.8282	4.2797
1st Australian	0.7786	0.4780	1.2684	5.2700
NHLBI SMIT	2.3774	0.6490	8.7088	1.3496
Valere	1.0476	0.4809	2.2821	3.0309
Frank	0.9636	0.3316	2.8006	1.8780
UK Collab	0.8956	0.6261	1.2809	6.7625
Klein	2.5714	0.3394	19.4821	0.6022
Austrian	0.6080	0.4172	0.8861	6.5318
Lasierra	0.2821	0.0340	2.3404	0.5543
N German	1.1609	0.8403	1.6038	7.2004
Witchitz	0.8125	0.2634	2.5062	1.7175
2nd Australian	0.8497	0.5369	1.3446	5.5758
3rd European	0.5096	0.3327	0.7805	5.9419
ISAM	0.8801	0.6195	1.2503	6.8469
GISSI-1	0.8274	0.7491	0.9138	9.7214
ISIS-2	0.7690	0.7044	0.8395	9.8004
CA pooled ES	0.8223	0.6993	0.9669	

Number of studies: 22
 Cochran's homogeneity test: Q= 30.4095 on 21 degrees of freedom (p= 0.084)
 Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.0678
 Pooled intervention effect m= 0.8223 and its standard error se= 1.0862
 I-square= 0.3094 D-square= 0.8764
 95% Conf. Interval= [0.6993 0.9669]
 z= -2.3665 p-value= 0.0180

Πίνακας 14: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων strepto.

Ως έβδομη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του εκτιμητή Two-step Cochran ANOVA με τις ίδιες πάλι επιλογές.

```
ameta logrr se, method(ca2) study(trialnam) graph eform
```

Παρατηρούμε ότι οι τιμές των μεγεθών του είναι μικρότερες από εκείνες του Cochran ANOVA, του Hedges και του Sidik and Jonkman, αλλά ελαφρώς μεγαλύτερες από

τους υπόλοιπους εκτιμητές που έχουμε εξετάσει ως τώρα. Γενικά έχει καλή εκτίμηση και αυτό φαίνεται και από το γράφημά του.

Performing analysis using Cochran ANOVA Two-Step estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

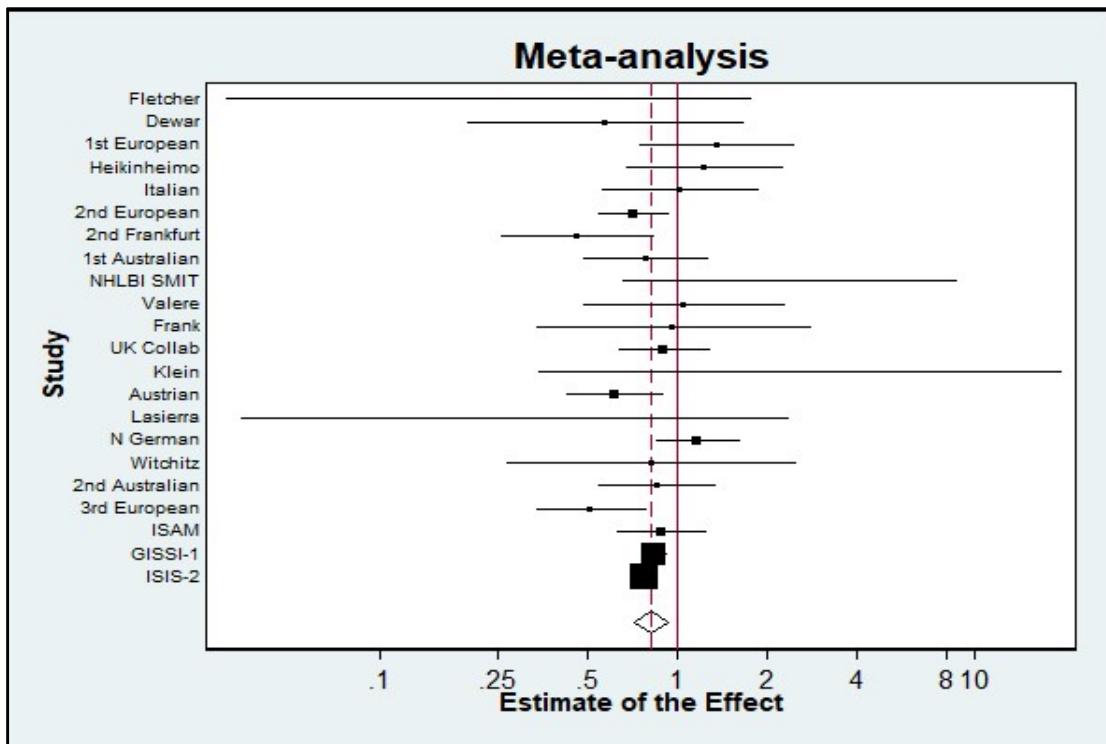
Study	Eff. size	[% Conf. Interval]		% Weight
Fletcher	0.2292	0.0300	1.7499	0.3934
Dewar	0.5714	0.1961	1.6647	1.3251
1st European	1.3494	0.7429	2.4509	3.5218
Heikinheimo	1.2232	0.6688	2.2372	3.4611
Italian	1.0105	0.5510	1.8531	3.4382
2nd European	0.7026	0.5338	0.9247	8.6128
2nd Frankfurt	0.4571	0.2522	0.8282	3.5426
1st Australian	0.7786	0.4780	1.2684	4.6877
NHLBI SMIT	2.3774	0.6490	8.7088	0.9268
Valere	1.0476	0.4809	2.2821	2.3070
Frank	0.9636	0.3316	2.8006	1.3305
UK Collab	0.8956	0.6261	1.2809	6.7771
Klein	2.5714	0.3394	19.4821	0.3963
Austrian	0.6080	0.4172	0.8861	6.4201
Lasierra	0.2821	0.0340	2.3404	0.3639
N German	1.1609	0.8403	1.6038	7.4945
Witchitz	0.8125	0.2634	2.5062	1.2053
2nd Australian	0.8497	0.5369	1.3446	5.0767
3rd European	0.5096	0.3327	0.7805	5.5671
ISAM	0.8801	0.6195	1.2503	6.9112
GISSI-1	0.8274	0.7491	0.9138	13.0084
ISIS-2	0.7690	0.7044	0.8395	13.2325
CA2 pooled ES	0.8169	0.7178	0.9297	

Number of studies: 22
 Cochran's homogeneity test: Q= 30.4095 on 21 degrees of freedom (p= 0.084)
 Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.0309
 Pooled intervention effect m= 0.8169 and its standard error se= 1.0682
 I-square= 0.3094 D-square= 0.8059
 95% Conf. Interval= [0.7178 0.9297]
 z= -3.0651 p-value= 0.0022

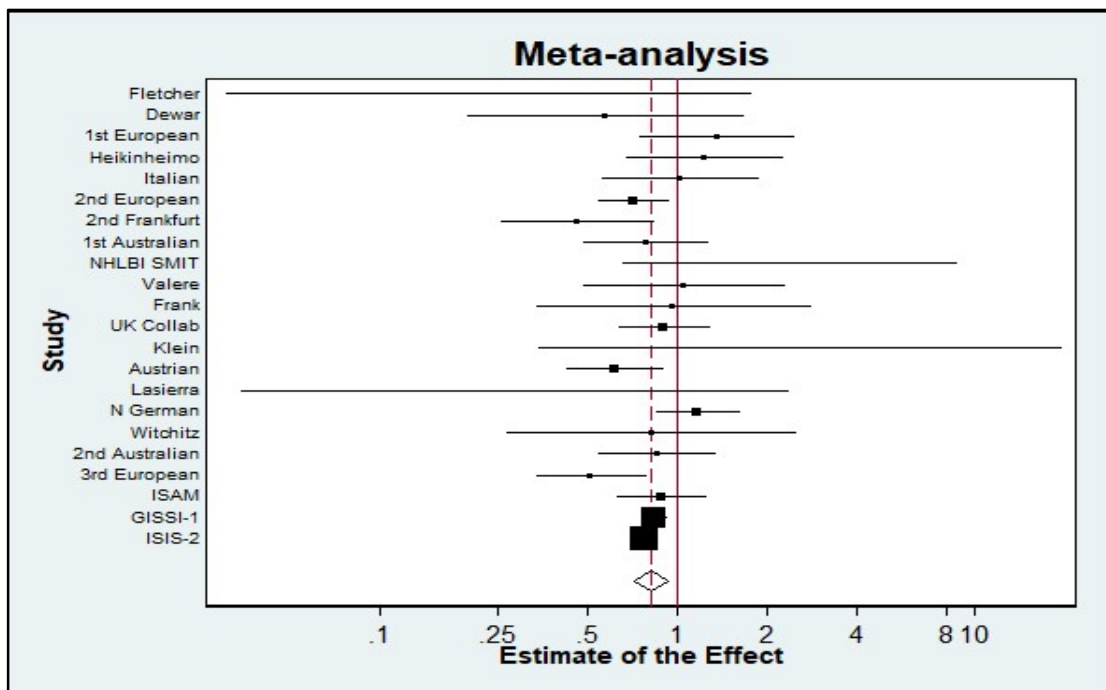
Πίνακας 15: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Two-step Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων strepto.

Ως όγδοη και τελευταία περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Paule and Mandel εκτιμητή με τις ίδιες για ακόμη μία φορά επιλογές.

ameta logrr se, method(pm) study(trialnam) graph eform



Γράφημα 9: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Two-step Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων strepto.



Γράφημα 10: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Paule and Mandel στο σετ δεδομένων strepto.

Performing analysis using Paule and Mandel estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

Study	Eff. size	[% Conf. Interval]		% Weight
Fletcher	0.2292	0.0300	1.7499	0.3699
Dewar	0.5714	0.1961	1.6647	1.2557
1st European	1.3494	0.7429	2.4509	3.3994
Heikinheimo	1.2232	0.6688	2.2372	3.3391
Italian	1.0105	0.5510	1.8531	3.3163
2nd European	0.7026	0.5338	0.9247	8.6888
2nd Frankfurt	0.4571	0.2522	0.8282	3.4201
1st Australian	0.7786	0.4780	1.2684	4.5700
NHLBI SMIT	2.3774	0.6490	8.7088	0.8753
Valere	1.0476	0.4809	2.2821	2.2041
Frank	0.9636	0.3316	2.8006	1.2609
UK Collab	0.8956	0.6261	1.2809	6.7274
Klein	2.5714	0.3394	19.4821	0.3727
Austrian	0.6080	0.4172	0.8861	6.3533
Lasierra	0.2821	0.0340	2.3404	0.3421
N German	1.1609	0.8403	1.6038	7.4863
Witchitz	0.8125	0.2634	2.5062	1.1410
2nd Australian	0.8497	0.5369	1.3446	4.9658
3rd European	0.5096	0.3327	0.7805	5.4686
ISAM	0.8801	0.6195	1.2503	6.8685
GISSI-1	0.8274	0.7491	0.9138	13.6553
ISIS-2	0.7690	0.7044	0.8395	13.9194
PM pooled ES	0.8161	0.7201	0.9250	

Number of studies: 22
 Cochran's homogeneity test: $Q = 30.4095$ on 21 degrees of freedom ($p = 0.084$)
 Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.0273
 Pooled intervention effect $m = 0.8161$ and its standard error $se = 1.0660$
 I-square= 0.3094 D-square= 0.7929
 95% Conf. Interval= [0.7201 0.9250]
 $z = -3.1808$ $p\text{-value} = 0.0015$

Πίνακας 16: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Paule and Mandel στο σετ δεδομένων strepto.

Παρατηρούμε ότι τα μεγέθη του έχουν μικρότερες τιμές από του Two-step Cochran ANOVA και του Sidik and Jonkman, αλλά όχι και από εκείνα των υπόλοιπων. Σε κάθε περίπτωση, τα αποτελέσματά μας είναι στατιστικώς σημαντικά και άρα η στρεπτοκινάση λειτουργεί ως αποτρεπτικός παράγοντας της θνησιμότητας των ασθενών που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Παρακάτω παραθέτουμε και ένα συγκεντρωτικό πίνακα των αποτελεσμάτων μας για καλύτερη σύγκριση των εκτιμητών μας.

Πίνακας 17. Εκτίμηση σε 22 τυχαιοπ. ελεγχ. δοκιμές της στρεπτοκινάσης για την πρόληψη του θανάτου σε ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Estimator	τ^2	m	SE(m)	Q	I ²	D ²	95% Confidence limits for m		p-value
							Lower limit	Upper limit	
DL	0.0112	0.8112	1.0529	30.4095	0.3094	0.6814	0.7333	0.8973	0.0000
DL2	0.0229	0.8151	1.0630	30.4095	0.3094	0.7734	0.7231	0.9187	0.0008
HM	0.0152	0.8128	1.0568	30.4095	0.3094	0.7236	0.7293	0.9058	0.0002
HE	0.0678	0.8223	1.0862	30.4095	0.3094	0.8764	0.6993	0.9669	0.0180
SJ	0.0514	0.8203	1.0791	30.4095	0.3094	0.8540	0.7067	0.9522	0.0092
CA	0.0678	0.8223	1.0862	30.4095	0.3094	0.8764	0.6993	0.9669	0.0180
CA2	0.0309	0.8169	1.0682	30.4095	0.3094	0.8059	0.7178	0.9297	0.0022
PM	0.0273	0.8161	1.0660	30.4095	0.3094	0.7929	0.7201	0.9250	0.0015

Παρατηρούμε ότι η μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στους 8 εκτιμητές. Τη μικρότερη εμφανίζει ο εκτιμητής DerSimonian-Laird με $\tau^2 = 0.0112$ και τη μεγαλύτερη οι Hedges και Cochran ANOVA με $\tau^2 = 0.0678$, δηλ. κατά 6 φορές περίπου μεγαλύτερη από αυτή του DerSimonian-Laird. Επιπλέον, και οι άλλοι 5 εκτιμητές εμφανίζουν μεγαλύτερη μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα από αυτή του DerSimonian-Laird, όμως πιο κοντά στην τελευταία, κάτι το οποίο, μαζί με το γεγονός ότι ο DerSimonian-Laird εμφανίζει το χαμηλότερο p-value, θα μπορούσε να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι οι Hedges και Cochran ANOVA υπερεκτιμούν την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα. Βλέπουμε ακόμη ότι οι τελευταίοι εμφανίζουν και το μεγαλύτερο σφάλμα $se = 1.0862$, αλλά και το μεγαλύτερο ποσοστό ετερογένειας $D^2 = 0.8764$ (σημαντική ετερογένεια). Θα λέγαμε ωστόσο, ότι όλοι οι εκτιμητές εμφανίζουν σημαντική έως μεγάλη ετερογένεια, αφού το ποσοστό τους D^2 ξεπερνά το 0.6. Παρ' όλα αυτά, το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης διαφέρει ελάχιστα και στους 8 εκτιμητές, ενώ ως προς τα διαστήματα εμπιστοσύνης εμφανίζουν κάποιες διαφοροποιήσεις, χωρίς όμως κανένα να ξεπερνά το 1. Και οι 8 εκτιμητές έδωσαν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

3.2.2 Παράδειγμα 2: Επίδραση του BCG εμβολίου κατά της φυματίωσης

Οι Colditz κ.α. (1994) πραγματοποίησαν μία μετα-ανάλυση αποτελούμενη από 13 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές του BCG εμβολίου κατά της φυματίωσης.

Εμείς χρησιμοποιούμε τις εντολές `describe` και `list` της Stata για να δούμε τα δεδομένα των μελετών αυτών.

```
sysuse bcgtrial
describe
list trial trialnam startyr latitude cases1 tot1 cases0 tot0
```

```
Contains data from ./bcgtrial.dta
  obs:          13
  vars:          9                26 Jul 2000 17:05
  size:         702
```

variable name	storage type	display format	value label	variable label
trial	byte	%8.0g		
trialnam	str19	%19s		
authors	str19	%19s		
startyr	int	%8.0g		
latitude	byte	%8.0g		
cases1	int	%8.0g		
tot1	long	%12.0g		
cases0	int	%8.0g		
tot0	long	%12.0g		

```
Sorted by: trial
```

Πίνακας 18: Περιγραφή του σετ δεδομένων bcgtrial.

Φτιάχνουμε τις μεταβλητές για το μέγεθος επίδρασης και το τυπικό σφάλμα του

```
generate logrr= ln((cases1/tot1)/(cases0/tot0))
generate se= sqrt((1/cases1)+(1/cases0)-(1/tot1)-(1/tot0))
```

Και τώρα είμαστε πάλι έτοιμοι να εκτελέσουμε το πρόγραμμά μας. Θα χρησιμοποιήσουμε τους εκτιμητές μας με την ίδια σειρά όπως και στο προηγούμενο παράδειγμα και θα βάλουμε και τις ίδιες επιλογές στην εκάστοτε μέθοδο.

trial	trialnam	startyr	latitude	cases1	tot1	cases0	tot0
1	Canada	1933	55	6	306	29	303
2	Northern USA	1935	52	4	123	11	139
3	Northern USA	1935	52	180	1541	372	1451
4	Chicago	1937	42	17	1716	65	1665
5	Chicago	1941	42	3	231	11	220
6	Georgia (School)	1947	33	5	2498	3	2341
7	Puerto Rico	1949	18	186	50634	141	27338
8	UK	1950	53	62	13598	248	12867
9	Madanapalle	1950	13	33	5069	47	5808
10	Georgia (Community)	1950	33	27	16913	29	17854
11	Haiti	1965	18	8	2545	10	629
12	South Africa	1965	27	29	7499	45	7277
13	Madras	1968	13	505	88391	499	88391

Πίνακας 19: Λίστα των τιμών των μεταβλητών του σετ δεδομένων bcgtrial.

Επομένως, ως πρώτη περίπτωση, θα χρησιμοποιήσουμε τη μέθοδο του εκτιμητή DerSimonian-Laird.

```
ameta logrr se, method(dl) study(trialnam) graph eform
```

```
Performing analysis using DerSimonian-Laird estimation method
The variable logrr contains the parameter estimate
The variable se contains the standard error of the estimate
```

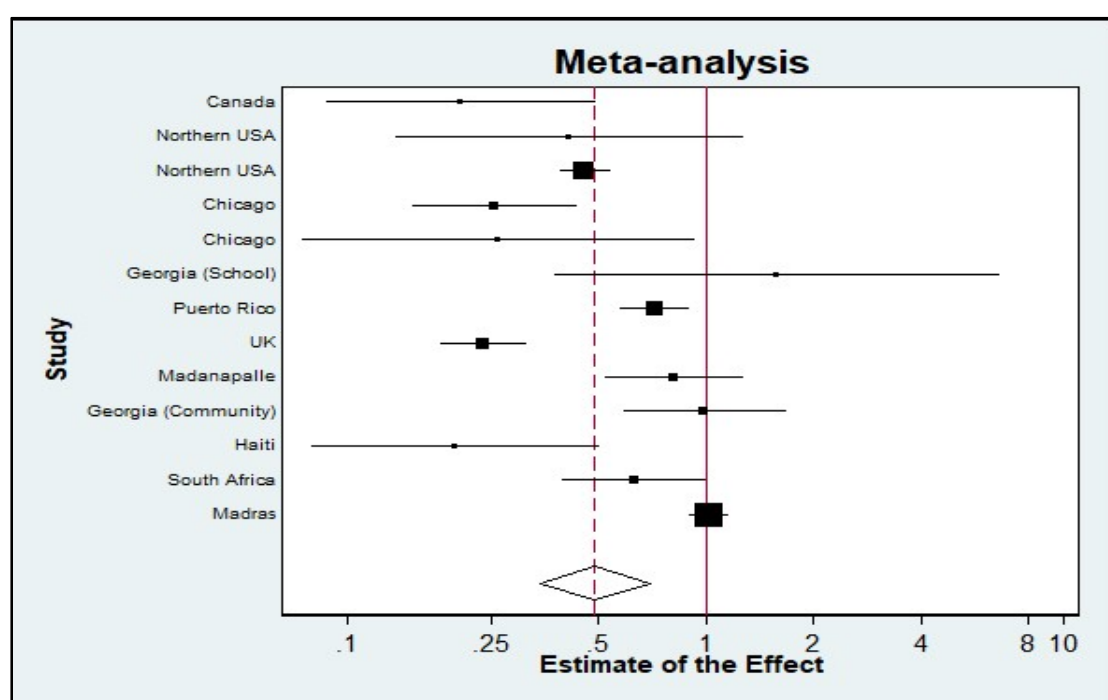
Study	Eff. size	[% Conf. Interval]		% Weight
Canada	0.2049	0.0863	0.4864	6.3473
Northern USA	0.4109	0.1343	1.2574	5.0365
Northern USA	0.4556	0.3871	0.5362	10.1211
Chicago	0.2538	0.1494	0.4310	8.3683
Chicago	0.2597	0.0734	0.9186	4.4120
Georgia (School)	1.5619	0.3737	6.5285	3.7977
Puerto Rico	0.7122	0.5725	0.8860	9.9475
UK	0.2366	0.1793	0.3121	9.7176
Madanapalle	0.8045	0.5163	1.2536	8.8754
Georgia (Community)	0.9828	0.5821	1.6594	8.4039
Haiti	0.1977	0.0784	0.4989	6.0079
South Africa	0.6254	0.3926	0.9962	8.7484
Madras	1.0120	0.8946	1.1449	10.2163
DL pooled ES	0.4896	0.3449	0.6950	

```
Number of studies: 13
Cochran's homogeneity test: Q= 152.2330 on 12 degrees of freedom (p= 0.000)
Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.3088
Pooled intervention effect m= 0.4896 and its standard error se= 1.1957
I-square= 0.9212 D-square= 0.9487
95% Conf. Interval= [ 0.3449 0.6950]
z= -3.9952 p-value= 0.0001
```

Πίνακας 20: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων bcgtrial.

Παρατηρούμε ότι το τ^2 του εκτιμητή που επιλέξαμε είναι 0.3088 με συγκεντρωτικό αποτέλεσμα παρέμβασης 0.4896 και διάστημα εμπιστοσύνης [0.3449 0.6950]. Ακόμη το p-value του είναι κατά πολύ μικρότερο από 0.05, που σημαίνει ότι η εκτίμησή μας είναι στατιστικά σημαντική. Φαίνεται, επίσης από τον πίνακα ότι σε όλες τις μελέτες έχουν ανατεθεί σχετικά κοντινά βάρη, άρα και η μετα-ανάλυσή μας δεν κυριαρχείται από μία ή 2 μελέτες. Παρ' όλα αυτά από το D^2 αλλά και από το I^2 κριτήριο φαίνεται ότι η ετερογένεια των μελετών μας είναι αρκετά μεγάλη.

Παρατηρώντας, ακόμη και το γράφημα



Γράφημα 11: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλων τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων bcgtrial.

καταλήγουμε στο ίδιο συμπέρασμα, ότι δηλαδή υπάρχει εμφανής επίδραση του BCG εμβολίου κατά της φυματίωσης, αλλά και ότι τα δεδομένα μας εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια με 8 μελέτες να είναι στατιστικά σημαντικές.

Θα χρησιμοποιήσουμε και την εντολή return για να δούμε τα αποτελέσματα μας όπως έχουν αποθηκευτεί σε μορφή λίστας.

`return list`


```

scalars:
  r(numberofstudies) = 13
  r(Qtest) = 152.2330169677734
  r(Tausquared) = .3087603151798248
  r(m) = .4896241426467896
  r(se) = 1.195712327957153
  r(Isquare) = .9211734533309937
  r(Dsquare) = .9486631155014038
  r(ConfIntervalLow) = .3449169099330902
  r(ConfIntervalUp) = .6950421929359436
  r(z) = -3.995238086901413
  r(pvalue) = .000064629270869

```

Πίνακας 21: Αποτελέσματα του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων bcgtrial.

Στη συνέχεια, για να ελέγξουμε την ορθότητα των αποτελεσμάτων μας, θα εκτελέσουμε και το πρόγραμμα της metan για τα δεδομένα μας.

```

gen h1=tot1-cases1
gen h0=tot0-cases0
metan cases1 h1 cases0 h0, rr randomi xlab(.1,1,10)
label(namevar=trialnam)

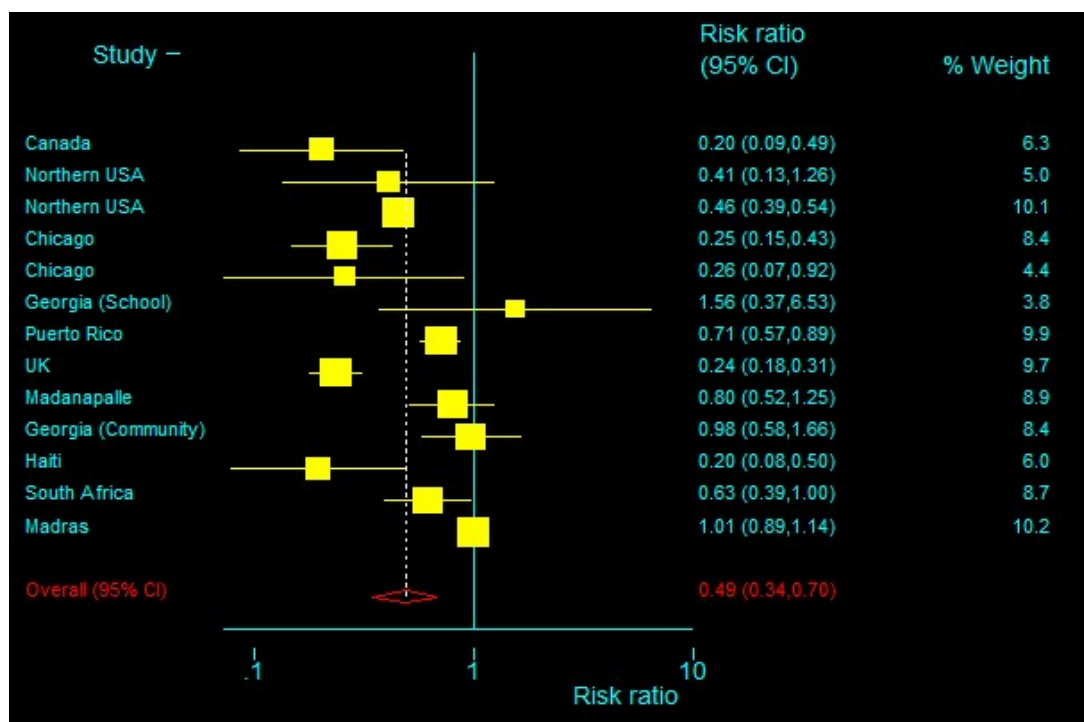
```

Study	RR	[95% Conf. Interval]		% Weight
Canada	.204868	.086297	.486352	6.34733
Northern USA	.410939	.134302	1.2574	5.03649
Northern USA	.455611	.387132	.536203	10.1211
Chicago	.253765	.149421	.430976	8.36825
Chicago	.25974	.073443	.918609	4.41203
Georgia (School)	1.56192	.373689	6.52837	3.7977
Puerto Rico	.712227	.572514	.886035	9.94753
UK	.236561	.179281	.312141	9.71765
Madanapalle	.80449	.516293	1.25356	8.87538
Georgia (Communi	.982835	.582137	1.65934	8.40391
Haiti	.197721	.078357	.498919	6.00791
South Africa	.625366	.392576	.996196	8.74842
Madras	1.01202	.894572	1.1449	10.2163

D+L pooled RR	.489624	.344919	.695038	

Heterogeneity chi-squared = 152.23 (d.f. = 12) p = 0.000				
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.3088				
Test of RR=1 : z= 4.00 p = 0.000				

Πίνακας 22: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος metan σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων bcgtrial.



Γράφημα 12: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος metan και της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων bcgtrial.

Καταλήγουμε ότι τα αποτελέσματά μας είναι ίδια με αυτά του προγράμματος της metan με μοναδική διαφορά πάλι το πρόσημο του z και τη στρογγυλοποίηση που έχει γίνει στη metan.

Συνεχίζουμε χρησιμοποιώντας, ως δεύτερη περίπτωση, τη μέθοδο του Two-step DerSimonian-Laird εκτιμητή, ενώ θα βάλουμε και τις ίδιες επιλογές με prin.

```
ameta logrr se, method(dl2) study(trialnam) graph eform
```

Παρατηρούμε ότι τ^2 και το D^2 είναι λίγο μεγαλύτερα σε σχέση με του DerSimonian-Laird, ενώ το διάστημα εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης και το p-value του είναι σχετικά όμοια.

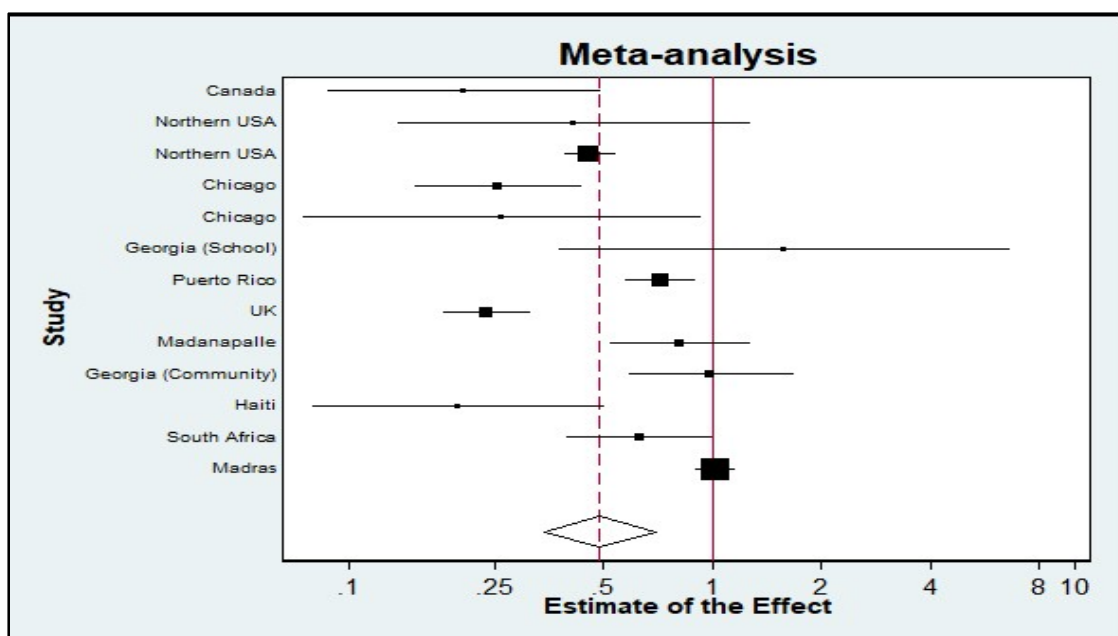
Το ίδιο προκύπτει και από το γράφημα, από το οποίο βλέπουμε καλύτερα και τα διαστήματα εμπιστοσύνης καθώς και το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης.

Performing analysis using DerSimonian-Laird Two-Step estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

Study	Eff. size	[95% Conf. Interval]		% Weight
Canada	0.2049	0.0863	0.4864	6.3825
Northern USA	0.4109	0.1343	1.2574	5.0832
Northern USA	0.4556	0.3871	0.5362	10.0697
Chicago	0.2538	0.1494	0.4310	8.3668
Chicago	0.2597	0.0734	0.9186	4.4609
Georgia (School)	1.5619	0.3737	6.5285	3.8465
Puerto Rico	0.7122	0.5725	0.8860	9.9019
UK	0.2366	0.1793	0.3121	9.6793
Madanapalle	0.8045	0.5163	1.2536	8.8612
Georgia (Community)	0.9828	0.5821	1.6594	8.4016
Haiti	0.1977	0.0784	0.4989	6.0470
South Africa	0.6254	0.3926	0.9962	8.7376
Madras	1.0120	0.8946	1.1449	10.1618
DL2 pooled ES	0.4892	0.3432	0.6974	

Number of studies: 13
 Cochran's homogeneity test: $Q = 152.2330$ on 12 degrees of freedom ($p = 0.000$)
 Estimate of between-study variance $\tau^2 = 0.3180$
 Pooled intervention effect $m = 0.4892$ and its standard error $se = 1.1983$
 $I^2 = 0.9212$ $D^2 = 0.9499$
 95% Conf. Interval = [0.3432 0.6974]
 $z = -3.9530$ $p\text{-value} = 0.0001$

Πίνακας 23: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Two-step DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων bcgtrial.



Γράφημα 13: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Two-step DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων bcgtrial.

Ως τρίτη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Hartung and Makambi εκτιμητή, με τις ίδιες επιλογές.

```
ameta logrr se, method(hm) study(trialnam) graph eform
```

```
Performing analysis using Hartung and Makambi estimation method
The variable logrr contains the parameter estimate
The variable se contains the standard error of the estimate
```

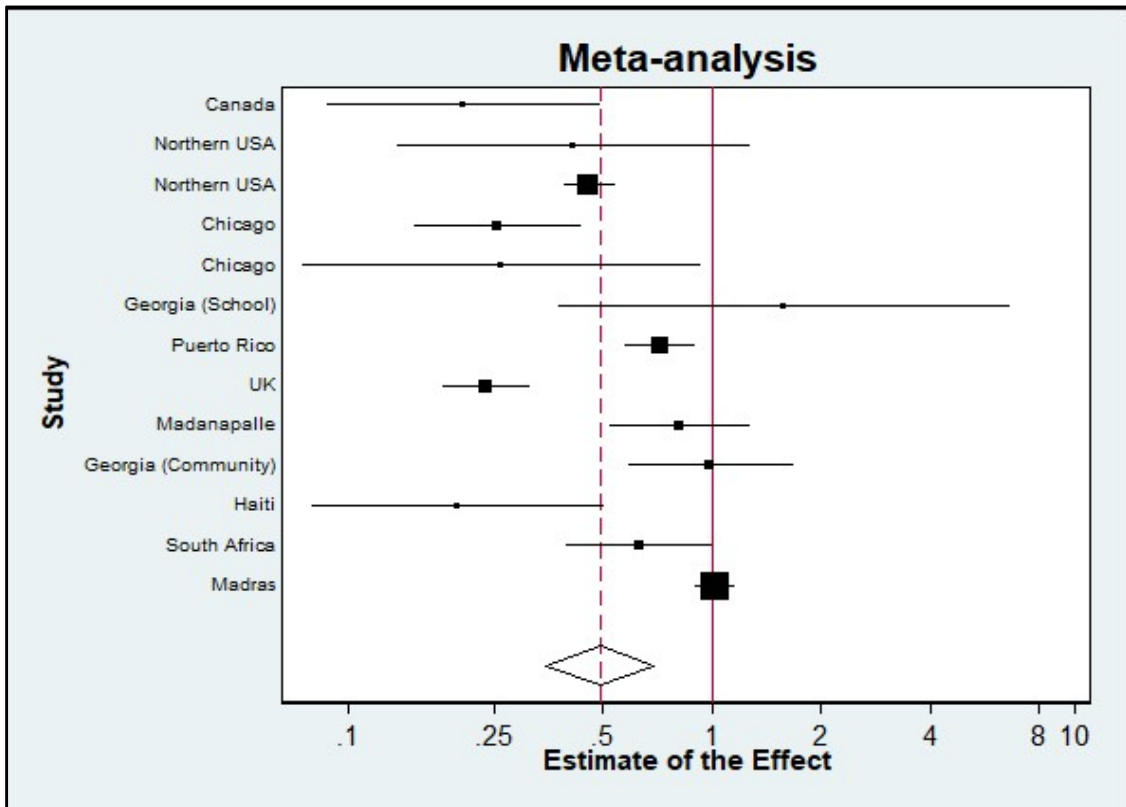
Study	Eff. size	[95% Conf. Interval]		% Weight
Canada	0.2049	0.0863	0.4864	6.2681
Northern USA	0.4109	0.1343	1.2574	4.9332
Northern USA	0.4556	0.3871	0.5362	10.2365
Chicago	0.2538	0.1494	0.4310	8.3697
Chicago	0.2597	0.0734	0.9186	4.3049
Georgia (School)	1.5619	0.3737	6.5285	3.6914
Puerto Rico	0.7122	0.5725	0.8860	10.0498
UK	0.2366	0.1793	0.3121	9.8031
Madanapalle	0.8045	0.5163	1.2536	8.9055
Georgia (Community)	0.9828	0.5821	1.6594	8.4072
Haiti	0.1977	0.0784	0.4989	5.9204
South Africa	0.6254	0.3926	0.9962	8.7710
Madras	1.0120	0.8946	1.1449	10.3392
HM pooled ES	0.4906	0.3487	0.6902	

```
Number of studies: 13
Cochran's homogeneity test: Q= 152.2330 on 12 degrees of freedom (p= 0.000)
Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.2895
Pooled intervention effect m= 0.4906 and its standard error se= 1.1903
I-square= 0.9212 D-square= 0.9460
95% Conf. Interval= [ 0.3487 0.6902]
z= -4.0885 p-value= 0.0000
```

Πίνακας 24: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Hartung and Makambi στο σετ δεδομένων bcgtrial.

Εδώ παρατηρούμε ότι όλα τα μεγέθη του εκτιμητή αυτού έχουν μικρότερες τιμές σε σχέση με τις αντίστοιχες των άλλων δύο εκτιμητών. Ακόμη, ο Hartung and Makambi φαίνεται να κάνει λίγο καλύτερη εκτίμηση των δεδομένων της συγκεκριμένης ανάλυσης, δεδομένου ότι δίνει μικρότερο p-value και στενότερο διάστημα εμπιστοσύνης. Το κριτήριο της ετερογένειας D^2 έχει παρόμοια αλλά λίγο μικρότερη τιμή από αυτή των παραπάνω εκτιμητών.

Από το γράφημα παρατηρούμε καλύτερα και το διάστημα εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης.



Γράφημα 14: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Hartung and Makambi στο σετ δεδομένων bcgtrial.

Ως τέταρτη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Hedges εκτιμητή με τις ίδιες πάλι επιλογές.

```
ameta logrr se, method(he) study(trialnam) graph eform
```

Παρατηρούμε ότι το τ^2 και το D^2 είναι μεγαλύτερα και από τους 3 προηγούμενους εκτιμητές, ενώ το p-value είναι σχεδόν το ίδιο. Το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης είναι μικρότερο από τα αντίστοιχα των παραπάνω, αλλά γενικά όλα κυμαίνονται πολύ κοντά μεταξύ τους.

Μεγαλύτερο είναι και το διάστημα εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης, ενώ θα λέγαμε ότι έχει και κάποιο εύρος, μειώνοντας έτσι σε κάποιο βαθμό την ακρίβεια των αποτελεσμάτων μας, όπως φαίνεται και από το γράφημα.

Performing analysis using Hedges estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

Study	Eff. size	[95% Conf. Interval]		% Weight
Canada	0.2049	0.0863	0.4864	6.4211
Northern USA	0.4109	0.1343	1.2574	5.1352
Northern USA	0.4556	0.3871	0.5362	10.0133
Chicago	0.2538	0.1494	0.4310	8.3647
Chicago	0.2597	0.0734	0.9186	4.5154
Georgia (School)	1.5619	0.3737	6.5285	3.9011
Puerto Rico	0.7122	0.5725	0.8860	9.8516
UK	0.2366	0.1793	0.3121	9.6369
Madanapalle	0.8045	0.5163	1.2536	8.8451
Georgia (Community)	0.9828	0.5821	1.6594	8.3985
Haiti	0.1977	0.0784	0.4989	6.0900
South Africa	0.6254	0.3926	0.9962	8.7251
Madras	1.0120	0.8946	1.1449	10.1020
HE pooled ES	0.4888	0.3413	0.7000	

Number of studies: 13

Cochran's homogeneity test: $Q = 152.2330$ on 12 degrees of freedom ($p = 0.000$)

Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.3286

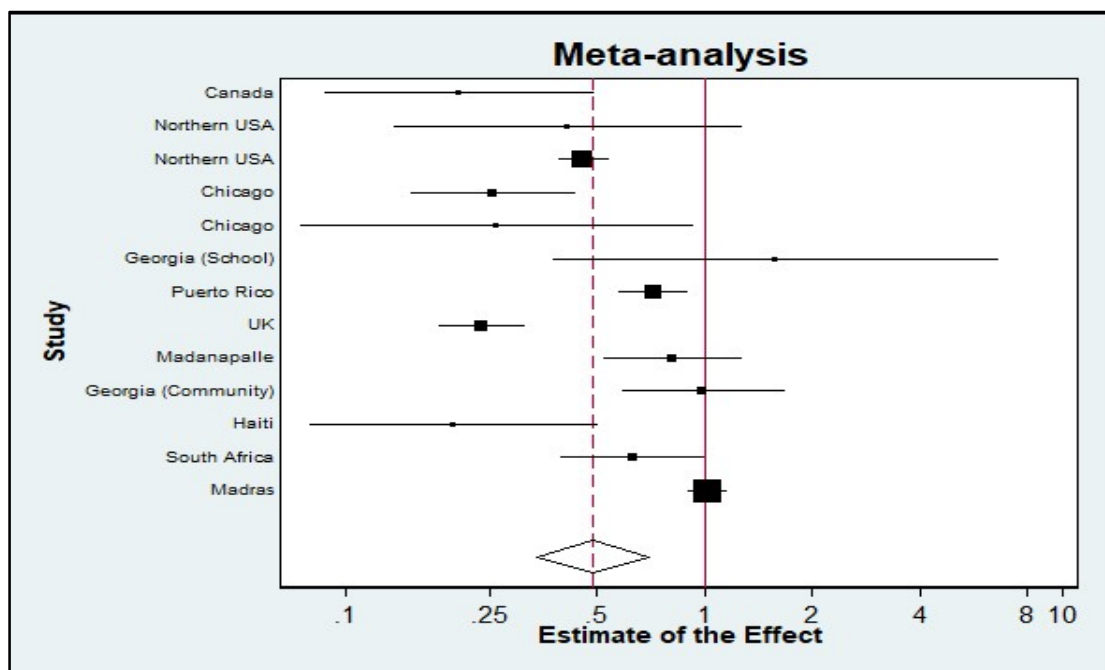
Pooled intervention effect $m = 0.4888$ and its standard error $se = 1.2012$

I-square= 0.9212 D-square= 0.9512

95% Conf. Interval= [0.3413 0.7000]

$z = -3.9059$ $p\text{-value} = 0.0001$

Πίνακας 25: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Hedges στο σετ δεδομένων bcgtrial.



Γράφημα 15: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Hedges στο σετ δεδομένων bcgtrial.

Ως πέμπτη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Sidik and Jonkman εκτιμητή με τις ίδιες πάλι επιλογές.

```
ameta logrr se, method(sj) study(trialnam) graph eform
```

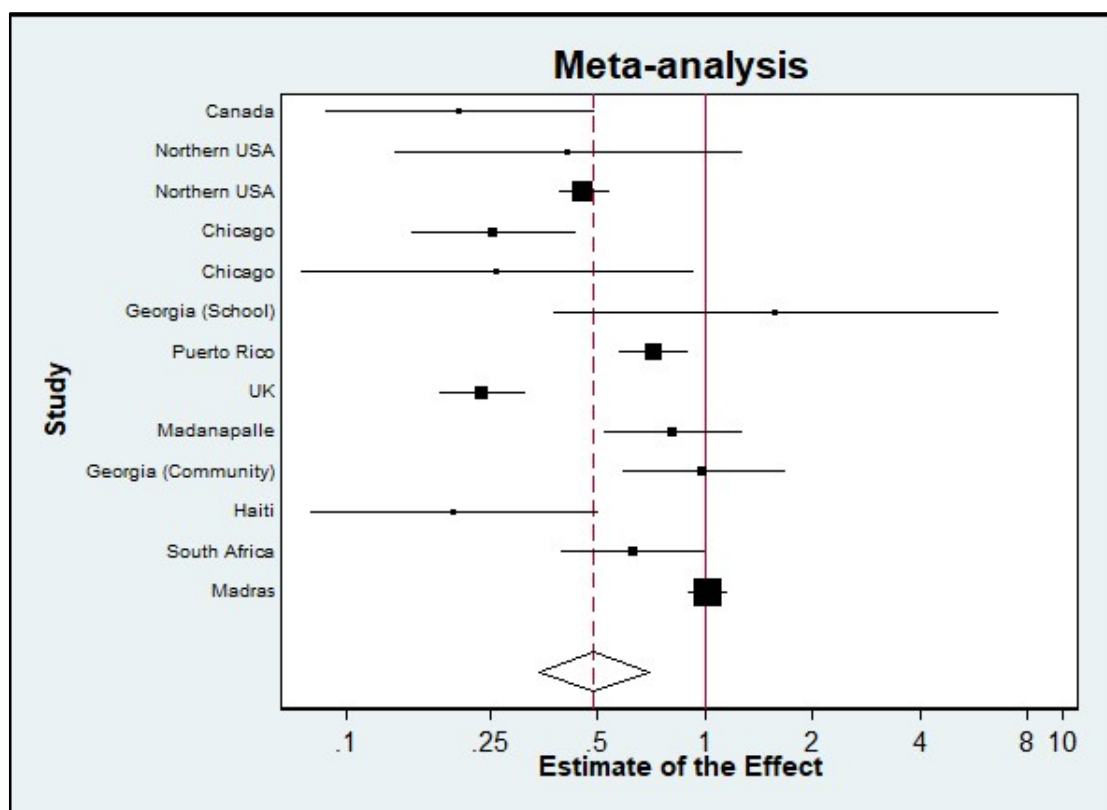
```
Performing analysis using Sidik and Jonkman estimation method
The variable logrr contains the parameter estimate
The variable se contains the standard error of the estimate
```

Study	Eff. size	[% Conf. Interval]		% Weight
Canada	0.2049	0.0863	0.4864	6.3931
Northern USA	0.4109	0.1343	1.2574	5.0974
Northern USA	0.4556	0.3871	0.5362	10.0543
Chicago	0.2538	0.1494	0.4310	8.3663
Chicago	0.2597	0.0734	0.9186	4.4757
Georgia (School)	1.5619	0.3737	6.5285	3.8613
Puerto Rico	0.7122	0.5725	0.8860	9.8881
UK	0.2366	0.1793	0.3121	9.6677
Madanapalle	0.8045	0.5163	1.2536	8.8569
Georgia (Community)	0.9828	0.5821	1.6594	8.4008
Haiti	0.1977	0.0784	0.4989	6.0588
South Africa	0.6254	0.3926	0.9962	8.7342
Madras	1.0120	0.8946	1.1449	10.1454
SJ pooled ES	0.4891	0.3427	0.6981	

```
Number of studies: 13
Cochran's homogeneity test: Q= 152.2330 on 12 degrees of freedom (p= 0.000)
Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.3208
Pooled intervention effect m= 0.4891 and its standard error se= 1.1990
I-square= 0.9212 D-square= 0.9502
95% Conf. Interval= [ 0.3427 0.6981]
z= -3.9401 p-value= 0.0001
```

Πίνακας 26: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Sidik and Jonkman στο σετ δεδομένων bcgtrial.

Στον εκτιμητή αυτό παρατηρούμε ότι τα περισσότερα μεγέθη του είναι μεγαλύτερα από εκείνα των παραπάνω εκτιμητών, με εξαίρεση τα αντίστοιχα του Hedges. Το p-value του είναι αρκετά μικρότερο από 0.05, επομένως το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσής μας είναι στατιστικά σημαντικό.



Γράφημα 16: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλων τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Sidik and Jonkman στο σετ δεδομένων bcgtrial.

Ως έκτη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Cochran ANOVA εκτιμητή με τις ίδιες πάλι επιλογές.

```
ameta logrr se, method(ca) study(trialnam) graph eform
```

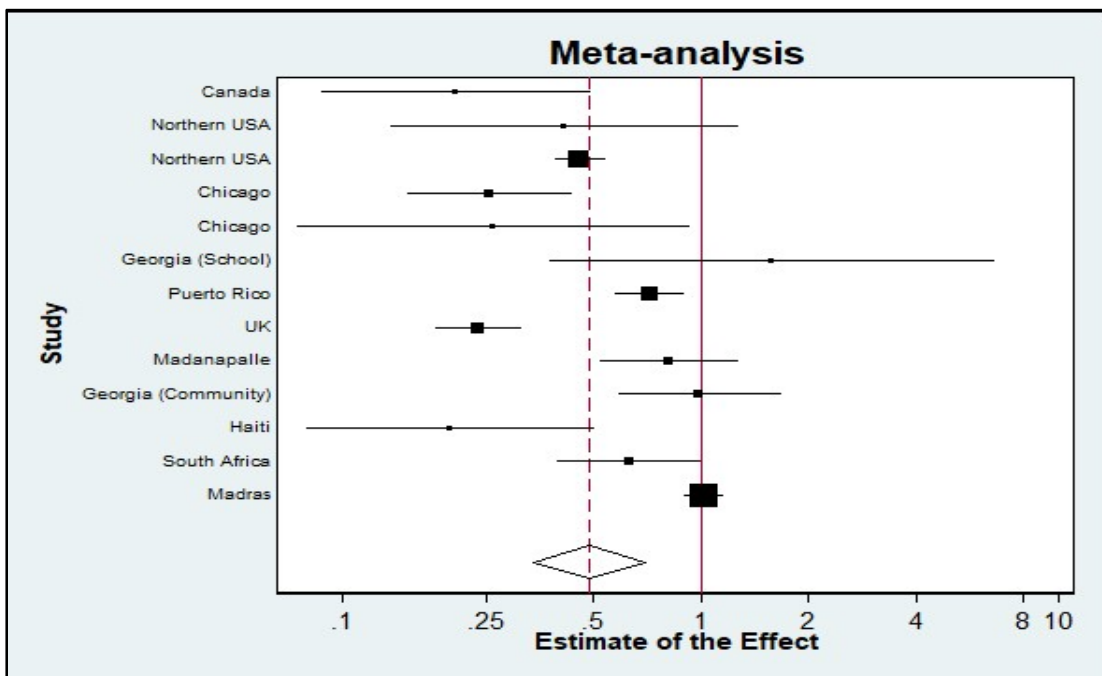
Ο εκτιμητής Cochran ANOVA, όπως είπαμε και στο προηγούμενο παράδειγμα, εκ κατασκευής του είναι ίδιος με τον Hedges εκτιμητή με τη διαφορά ότι είναι πάντα θετικός, επομένως βγάζει και τα ίδια αποτελέσματα σε αυτό το παράδειγμα. Παρ' όλη τη μεταβλητότητα των μελετών μας και το γεγονός ότι 5 μελέτες δίνουν μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης είναι 0.4888, κάτι που σημαίνει ότι όχι μόνο το εμβόλιο BCG επιδρά κατά της φυματίωσης, αλλά και ότι η επίδρασή του είναι πολύ σημαντική.

Performing analysis using Cochran ANOVA estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

Study	Eff. size	[95% Conf. Interval]		% Weight
Canada	0.2049	0.0863	0.4864	6.4211
Northern USA	0.4109	0.1343	1.2574	5.1352
Northern USA	0.4556	0.3871	0.5362	10.0133
Chicago	0.2538	0.1494	0.4310	8.3647
Chicago	0.2597	0.0734	0.9186	4.5154
Georgia (School)	1.5619	0.3737	6.5285	3.9011
Puerto Rico	0.7122	0.5725	0.8860	9.8516
UK	0.2366	0.1793	0.3121	9.6369
Madanapalle	0.8045	0.5163	1.2536	8.8451
Georgia (Community)	0.9828	0.5821	1.6594	8.3985
Haiti	0.1977	0.0784	0.4989	6.0900
South Africa	0.6254	0.3926	0.9962	8.7251
Madras	1.0120	0.8946	1.1449	10.1020
CA pooled ES	0.4888	0.3413	0.7000	

Number of studies: 13
 Cochran's homogeneity test: $Q = 152.2330$ on 12 degrees of freedom ($p = 0.000$)
 Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.3286
 Pooled intervention effect $m = 0.4888$ and its standard error $se = 1.2012$
 I-square= 0.9212 D-square= 0.9512
 95% Conf. Interval= [0.3413 0.7000]
 $z = -3.9059$ $p\text{-value} = 0.0001$

Πίνακας 27: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων bcgtrial.



Γράφημα 17: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων bcgtrial.

Ως έβδομη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του εκτιμητή Two-step Cochran ANOVA με τις ίδιες πάλι επιλογές.

```
ameta logrr se, method(ca2) study(trialnam) graph eform
```

```
Performing analysis using Cochran ANOVA Two-Step estimation method
The variable logrr contains the parameter estimate
The variable se contains the standard error of the estimate
```

Study	Eff. size	[95% Conf. Interval]		% Weight
Canada	0.2049	0.0863	0.4864	6.3834
Northern USA	0.4109	0.1343	1.2574	5.0844
Northern USA	0.4556	0.3871	0.5362	10.0684
Chicago	0.2538	0.1494	0.4310	8.3668
Chicago	0.2597	0.0734	0.9186	4.4621
Georgia (School)	1.5619	0.3737	6.5285	3.8477
Puerto Rico	0.7122	0.5725	0.8860	9.9007
UK	0.2366	0.1793	0.3121	9.6783
Madanapalle	0.8045	0.5163	1.2536	8.8609
Georgia (Community)	0.9828	0.5821	1.6594	8.4016
Haiti	0.1977	0.0784	0.4989	6.0480
South Africa	0.6254	0.3926	0.9962	8.7373
Madras	1.0120	0.8946	1.1449	10.1604
CA2 pooled ES	0.4892	0.3432	0.6974	

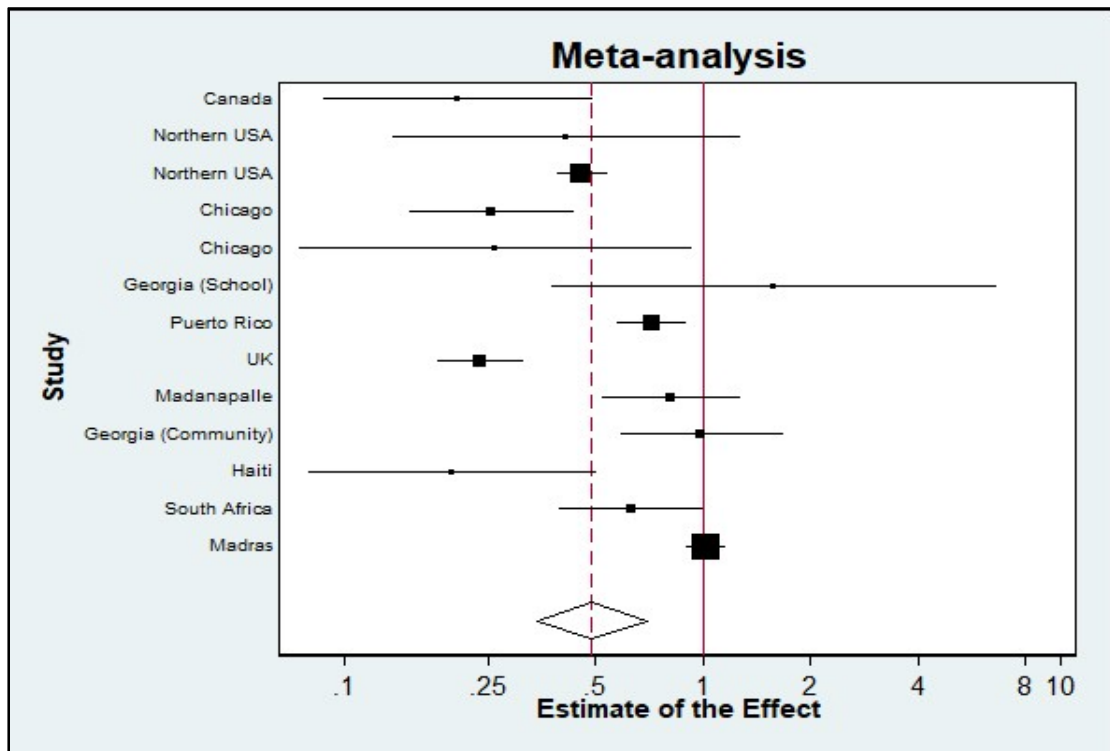
```
Number of studies: 13
Cochran's homogeneity test: Q= 152.2330 on 12 degrees of freedom (p= 0.000)
Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.3182
Pooled intervention effect m= 0.4892 and its standard error se= 1.1983
I-square= 0.9212 D-square= 0.9499
95% Conf. Interval= [ 0.3432 0.6974]
z= -3.9519 p-value= 0.0001
```

Πίνακας 28: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Two-step Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων bcgtrial.

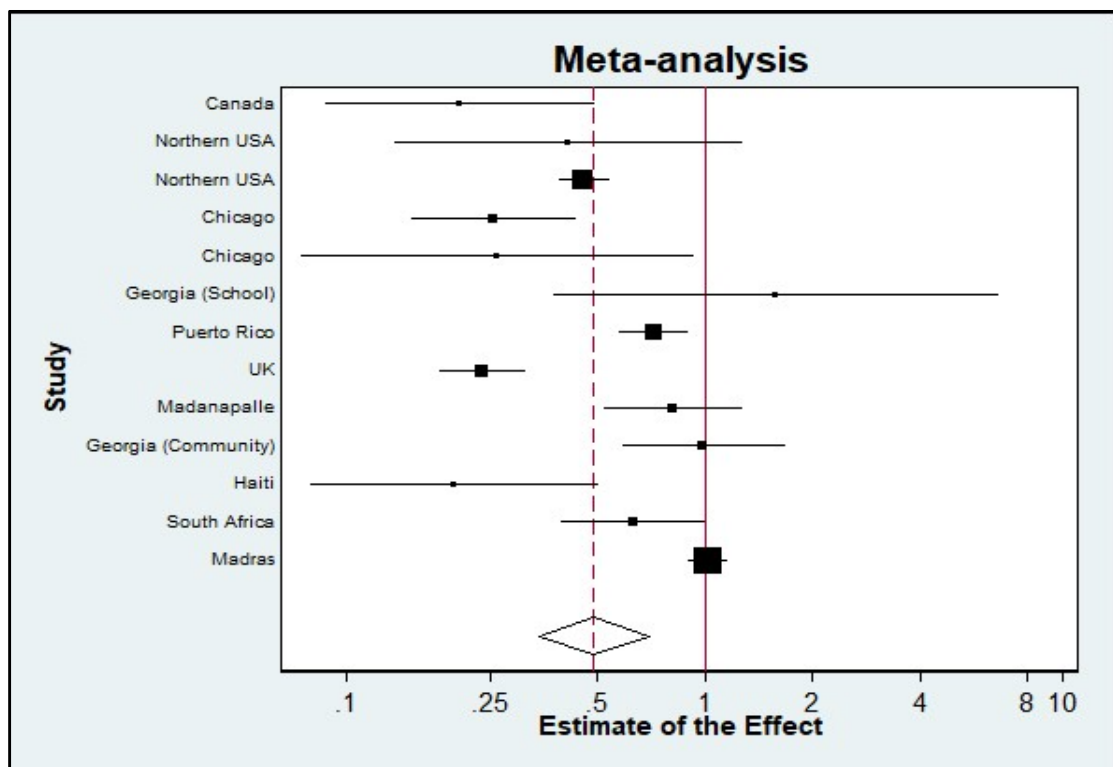
Παρατηρούμε ότι ο εκτιμητής αυτός εμφανίζει σχεδόν ίδια αποτελέσματα με τον Two-step DerSimonian-Laird, με εξαίρεση μία μικρή διαφορά στο συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης και στο z.

Ως όγδοη και τελευταία περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Paule and Mandel εκτιμητή με τις ίδιες για ακόμη μία φορά επιλογές.

```
ameta logrr se, method(pm) study(trialnam) graph eform
```



Γράφημα 18: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Two-step Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων bcgtrial.



Γράφημα 19: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Paule and Mandel στο σετ δεδομένων bcgtrial.

Performing analysis using Paule and Mandel estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

Study	Eff. size	[95% Conf. Interval]		% Weight
Canada	0.2049	0.0863	0.4864	6.3829
Northern USA	0.4109	0.1343	1.2574	5.0838
Northern USA	0.4556	0.3871	0.5362	10.0691
Chicago	0.2538	0.1494	0.4310	8.3668
Chicago	0.2597	0.0734	0.9186	4.4615
Georgia (School)	1.5619	0.3737	6.5285	3.8470
Puerto Rico	0.7122	0.5725	0.8860	9.9013
UK	0.2366	0.1793	0.3121	9.6788
Madanapalle	0.8045	0.5163	1.2536	8.8611
Georgia (Community)	0.9828	0.5821	1.6594	8.4016
Haiti	0.1977	0.0784	0.4989	6.0475
South Africa	0.6254	0.3926	0.9962	8.7375
Madras	1.0120	0.8946	1.1449	10.1612
PM pooled ES	0.4892	0.3432	0.6974	

Number of studies: 13

Cochran's homogeneity test: $Q = 152.2330$ on 12 degrees of freedom ($p = 0.000$)

Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.3181

Pooled intervention effect $m = 0.4892$ and its standard error $se = 1.1983$

I-square= 0.9212 D-square= 0.9499

95% Conf. Interval= [0.3432 0.6974]

$z = -3.9525$ $p\text{-value} = 0.0001$

Πίνακας 29: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Paule and Mandel στο σετ δεδομένων bcgtrial.

Παρατηρούμε ότι και αυτός ο εκτιμητής έβγαλε τα ίδια αποτελέσματα με τους Two-step DerSimonian-Laird και Two-step Cochran ANOVA, με μία μικρή διαφοροποίηση πάλι στην μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα. Άλλωστε από την Εισαγωγή ακόμη είχαμε αναφέρει ότι οι εκτιμητές Two-step DerSimonian-Laird και Two-step Cochran ANOVA προσεγγίζουν τη μέθοδο του Paule and Mandel, με τη διαφορά όμως ότι οι δύο πρώτοι είναι μη επαναληπτικοί, ενώ ο τελευταίος χρησιμοποιεί επαναληπτικό αλγόριθμο για τον υπολογισμό της μεταξύ των μελετών μεταβλητότητας. Σε κάθε περίπτωση, τα αποτελέσματά μας είναι στατιστικώς σημαντικά και άρα το BCG εμβόλιο είναι αποτελεσματικό κατά της φυματίωσης.

Παρακάτω παραθέτουμε και ένα συγκεντρωτικό πίνακα των αποτελεσμάτων μας για καλύτερη σύγκριση των εκτιμητών μας.

Πίνακας 30. Εκτίμηση σε 13 τυχαίοι. ελεγχ. δοκιμές του BCG εμβολίου κατά της φυματίωσης.

Estimator	τ^2	m	SE(m)	Q	I ²	D ²	95% Confidence limits for m		p-value
							Lower limit	Upper limit	
DL	0.3088	0.4896	1.1957	152.233	0.9212	0.9487	0.3449	0.6950	0.0001
DL2	0.3180	0.4892	1.1983	152.233	0.9212	0.9499	0.3432	0.6974	0.0001
HM	0.2895	0.4906	1.1903	152.233	0.9212	0.9460	0.3487	0.6902	0.0000
HE	0.3286	0.4888	1.2012	152.233	0.9212	0.9512	0.3413	0.7000	0.0001
SJ	0.3208	0.4891	1.1990	152.233	0.9212	0.9502	0.3427	0.6981	0.0001
CA	0.3286	0.4888	1.2012	152.233	0.9212	0.9512	0.3413	0.7000	0.0001
CA2	0.3182	0.4892	1.1983	152.233	0.9212	0.9499	0.3432	0.6974	0.0001
PM	0.3181	0.4892	1.1983	152.233	0.9212	0.9499	0.3432	0.6974	0.0001

Παρατηρούμε ότι η μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα διαφέρει αλλά όχι σημαντικά ανάμεσα στους 8 εκτιμητές. Τη μικρότερη εμφανίζει ο εκτιμητής Hartung and Makambi με $\tau^2 = 0.2895$ και τη μεγαλύτερη οι Hedges και Cochran ANOVA με $\tau^2 = 0.3286$. Οι άλλοι 5 εκτιμητές εμφανίζουν μεγαλύτερη μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα από αυτή του Hartung and Makambi, και μάλιστα πιο κοντά σε αυτήν των Hedges και Cochran ANOVA, κάτι το οποίο, μαζί με το γεγονός ότι ο Hartung and Makambi εμφανίζει το χαμηλότερο p-value, θα μπορούσε να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι ο τελευταίος εμφανίζει την καλύτερη εκτίμηση της μεταξύ των μελετών μεταβλητότητας και ότι οι Hedges και Cochran ANOVA υπερεκτιμούν σε μικρό ποσοστό την τελευταία. Βλέπουμε ακόμη ότι οι τελευταίοι εμφανίζουν και το μεγαλύτερο σφάλμα $se = 1.2012$, αλλά και το μεγαλύτερο ποσοστό ετερογένειας $D^2 = 0.9512$ (σημαντική ετερογένεια). Θα λέγαμε ωστόσο, ότι όλοι οι εκτιμητές εμφανίζουν σημαντική έως πολύ μεγάλη ετερογένεια, αφού το ποσοστό τους D^2 ξεπερνά το 0.9. Παρ' όλα αυτά, το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης διαφέρει ελάχιστα και στους 8 εκτιμητές, ενώ ως προς τα διαστήματα εμπιστοσύνης εμφανίζουν κάποιες μικρές διαφοροποιήσεις, χωρίς όμως κανένα να ξεπερνά το 1. Και οι 8 εκτιμητές έδωσαν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

3.2.3 Παράδειγμα 3: Επίδραση του μαγνησίου στην πρόληψη της θνησιμότητας σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου

Σύμφωνα με τις μελέτες των Collins κ.α. (1995), Egger & Smith (1995), Egger κ.α. (1997) και Τεο κ.α. (1991) πραγματοποιήθηκε μία μετα-ανάλυση αποτελούμενη από 16 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές του μαγνησίου στην πρόληψη της θνησιμότητας σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στην παρούσα εργασία ωστόσο, έγιναν κάποιες αλλαγές στο συγκεκριμένο σετ δεδομένων.

Χρησιμοποιούμε τις εντολές describe και list της Stata για να δούμε τα δεδομένα των μελετών μας.

```
sysuse magnes
```

```
describe
```

```
list trial trialnam year dead1 tot1 dead0 tot0
```

```
Contains data from ./magnes.dta
```

```
obs:      16                      Magnesium and CHD
vars:      7                      11 Dec 2020 14:18
size:     368
```

variable name	storage type	display format	value label	variable label
trial	byte	%8.0g		Trial number
trialnam	str12	%12s		Trial name
year	int	%8.0g		Year of publication
tot1	int	%12.0g		Total in magnesium group
dead1	int	%12.0g		Deaths in magnesium group
tot0	int	%12.0g		Total in control group
dead0	int	%12.0g		Deaths in control group

```
Sorted by: trial
```

Πίνακας 31: Περιγραφή του σετ δεδομένων magnes.

trial	trialnam	year	dead1	tot1	dead0	tot0
1	Morton	1984	1	40	2	36
2	Rasmussen	1986	9	135	23	135
3	Smith	1986	2	200	7	200
4	Abraham	1987	1	48	1	46
5	Feldstedt	1988	10	150	8	148
6	Schechter	1989	1	59	9	56
7	Ceremuzynski	1989	1	25	3	23
8	Bertschat	1989	1	22	1	21
9	Singh	1990	6	76	11	75
10	Pereira	1990	1	27	7	27
11	Schechter 1	1991	2	89	12	80
12	Golf	1991	5	23	13	33
13	Thogersen	1991	4	130	8	122
14	LIMIT-2	1992	90	1159	118	1157
15	Schechter 2	1995	4	107	17	108
16	ISIS-4	1995	2216	29011	2103	29039

Πίνακας 32: Λίστα των τιμών των μεταβλητών του σετ δεδομένων magnes.

Φτιάχνουμε τις μεταβλητές για το μέγεθος επίδρασης και το τυπικό σφάλμα του.

```
generate logrr= ln((dead1/tot1)/(dead0/tot0))
```

```
generate se= sqrt((1/dead1)+(1/dead0)-(1/tot1)-(1/tot0))
```

Και τώρα είμαστε πάλι έτοιμοι να εκτελέσουμε το πρόγραμμά μας.

Θα χρησιμοποιήσουμε τους εκτιμητές μας με την ίδια σειρά όπως και στα προηγούμενα παραδείγματα.

Επομένως, ως πρώτη περίπτωση, θα χρησιμοποιήσουμε τη μέθοδο του εκτιμητή DerSimonian-Laird, ενώ θα βάλουμε και σαν επιλογές να εμφανίζονται τα ονόματα των μελετών, να δημιουργείται γράφημα και τα δεδομένα, όπου είναι εφικτό, να βρίσκονται σε εκθετική μορφή.

```
ameta logrr se, method(dl) study(trialnam) graph eform
```

Performing analysis using DerSimonian-Laird estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

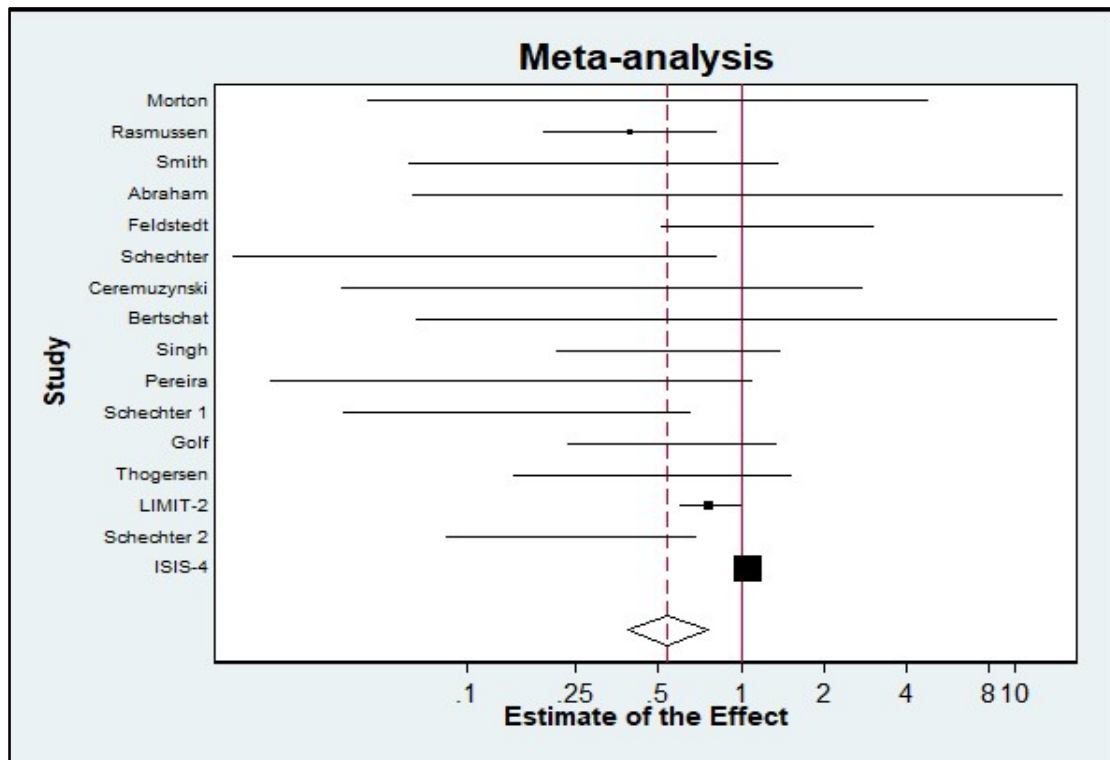
Study	Eff. size	[95% Conf. Interval]		% Weight
Morton	0.4500	0.0426	4.7559	1.8921
Rasmussen	0.3913	0.1881	0.8142	9.8542
Smith	0.2857	0.0601	1.3586	3.8091
Abraham	0.9583	0.0617	14.8744	1.4385
Feldstedt	1.2333	0.5007	3.0382	8.0044
Schechter	0.1055	0.0138	0.8057	2.4548
Ceremuzynski	0.3067	0.0343	2.7435	2.1549
Bertschat	0.9545	0.0637	14.2973	1.4735
Singh	0.5383	0.2098	1.3810	7.6159
Pereira	0.1429	0.0188	1.0837	2.4696
Schechter 1	0.1498	0.0346	0.6491	4.1911
Golf	0.5518	0.2281	1.3350	8.1849
Thogersen	0.4692	0.1450	1.5187	5.7763
LIMIT-2	0.7614	0.5859	0.9894	16.2182
Schechter 2	0.2375	0.0826	0.6827	6.6393
ISIS-4	1.0547	0.9959	1.1171	17.8233
DL pooled ES	0.5391	0.3826	0.7597	

Number of studies: 16
 Cochran's homogeneity test: $Q = 44.5713$ on 15 degrees of freedom ($p = 0.000$)
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.1709
 Pooled intervention effect $m = 0.5391$ and its standard error $se = 1.1912$
 $I^2 = 0.6635$ $D^2 = 0.9740$
 95% Conf. Interval = [0.3826 0.7597]
 $z = -3.5308$ $p\text{-value} = 0.0004$

Πίνακας 33: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων magnes.

Παρατηρούμε ότι η μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα του εκτιμητή που επιλέξαμε έχει τιμή 0.1709 με συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης 0.5391 και διάστημα εμπιστοσύνης [0.03826 0.9740], που είναι σχετικά μεγάλο. Ακόμη το $p\text{-value}$ είναι κατά πολύ μικρότερο από 0.05, που σημαίνει ότι η εκτίμησή μας είναι στατιστικά σημαντική. Φαίνεται, επίσης από τον πίνακα ότι σε κάποιες μελέτες έχουν ανατεθεί αρκετά μεγαλύτερα βάρη, άρα και η μετα-ανάλυσή κυριαρχείται από κάποιες λίγες μελέτες. Το D^2 είναι μεταξύ των άλλων αυξημένο σε αυτό τον εκτιμητή.

Παρατηρώντας ακόμη και το γράφημα καταλήγουμε στο ίδιο συμπέρασμα, ότι δηλαδή υπάρχει εμφανής επίδραση του μαγνησίου στην πρόληψη της θνησιμότητας σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου.



Γράφημα 20: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων magnes.

Θα χρησιμοποιήσουμε και την εντολή return για να δούμε τα αποτελέσματα μας όπως έχουν αποθηκευτεί σε μορφή λίστας.

```
return list
```

```

scalars:
  r(numberofstudies) = 16
    r(Qtest) = 44.57129669189453
    r(Tausquared) = .1709184646606445
    r(m) = .5391292572021484
    r(se) = 1.191216588020325
    r(Isquare) = .6634605526924133
    r(Dsquare) = .9740113615989685
  r(ConfIntervalLow) = .3826054036617279
  r(ConfIntervalUp) = .759687066078186
    r(z) = -3.530787154666502
    r(pvalue) = .0004143250086093

```

Πίνακας 34: Αποτελέσματα του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων magnes.

Στη συνέχεια, για να ελέγξουμε την ορθότητα των αποτελεσμάτων μας, θα εκτελέσουμε και το πρόγραμμα της metan για τα δεδομένα μας.

```
generate alive0= tot0-dead0
generate alive1= tot1-dead1
metan dead1 alive1 dead0 alive0, rr randomi xlab(.1,1,10)
label(namevar=trialnam)
```

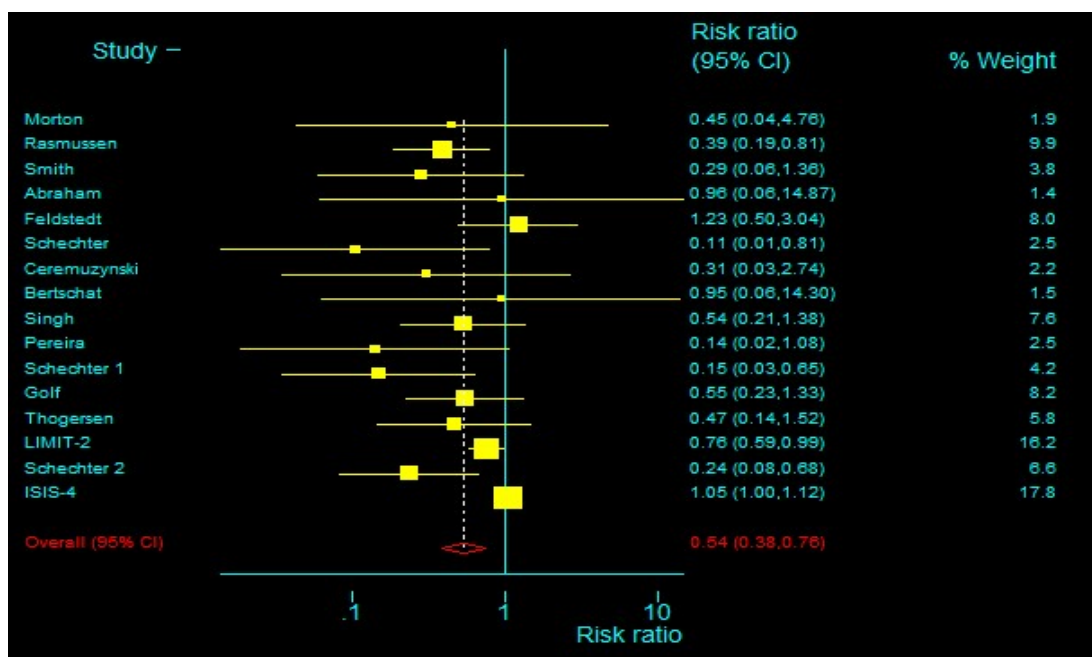
Study	RR	[95% Conf. Interval]		% Weight
Morton	.45	.042581	4.75568	1.89207
Rasmussen	.391304	.188053	.814233	9.85419
Smith	.285714	.060087	1.35857	3.80906
Abraham	.958333	.061747	14.8736	1.4385
Feldstedt	1.23333	.500668	3.03817	8.00436
Schechter	.105461	.013804	.8057	2.45476
Ceremuzynski	.306667	.034281	2.74337	2.1549
Bertschat	.954545	.063732	14.2966	1.47346
Singh	.538278	.209808	1.38099	7.61594
Pereira	.142857	.018833	1.08365	2.46965
Schechter 1	.149813	.034578	.649084	4.19105
Golf	.551839	.228121	1.33493	8.18485
Thogersen	.469231	.144976	1.51872	5.77634
LIMIT-2	.761396	.585948	.989376	16.2182
Schechter 2	.237493	.082621	.682668	6.63931
ISIS-4	1.05475	.995906	1.11707	17.8233
D+L pooled RR	.539129	.382608	.759682	
Heterogeneity chi-squared = 44.57 (d.f. = 15) p = 0.000				
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.1709				
Test of RR=1 : z= 3.53 p = 0.000				

Πίνακας 35: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος metan σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων magnes

Καταλήγουμε ότι τα αποτελέσματά μας είναι ίδια με αυτά του προγράμματος της metan με μοναδική διαφορά πάλι το πρόσημο του z.

Συνεχίζουμε χρησιμοποιώντας, ως δεύτερη περίπτωση, τη μέθοδο του Two-step DerSimonian-Laird εκτιμητή, ενώ θα βάλουμε και τις ίδιες επιλογές με πριν.

```
ameta logrr se, method(dl2) study(trialnam) graph eform
```



Γράφημα 21: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος metan και της μεθόδου DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων magnes.

Performing analysis using DerSimonian-Laird Two-Step estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

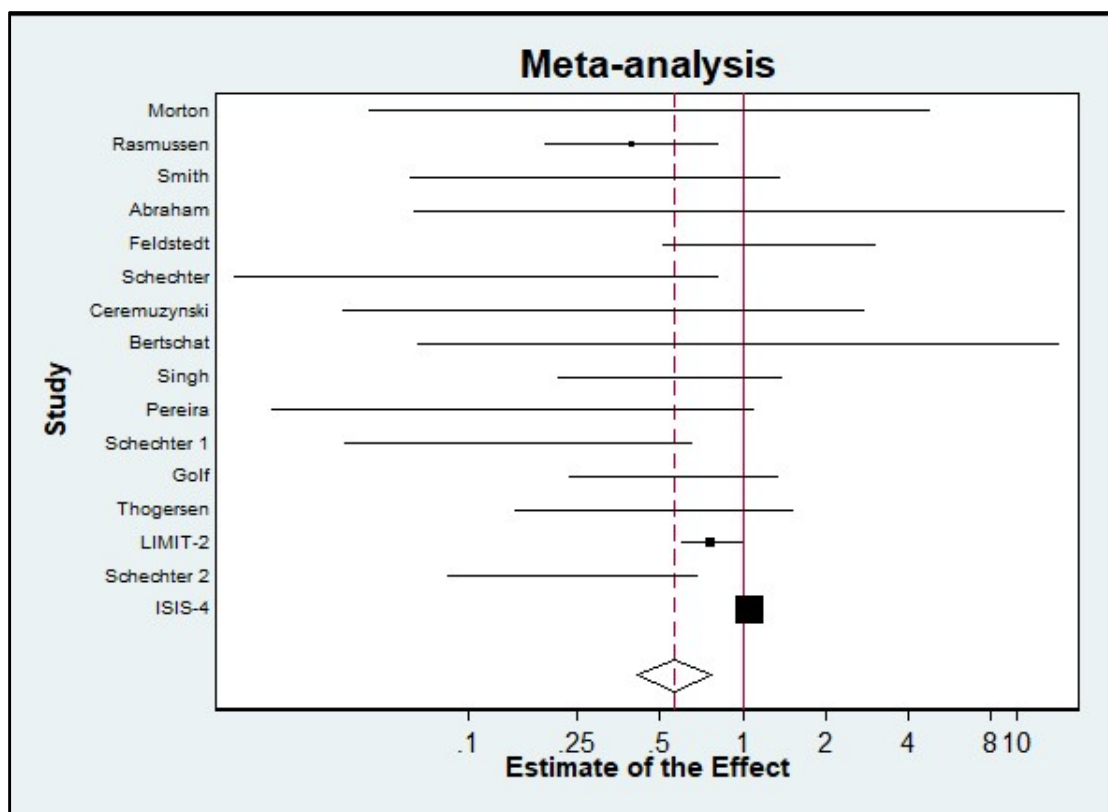
Study	Eff. size	[95% Conf. Interval]	% Weight
Morton	0.4500	0.0426 4.7559	1.6553
Rasmussen	0.3913	0.1881 0.8142	9.7464
Smith	0.2857	0.0601 1.3586	3.4277
Abraham	0.9583	0.0617 14.8744	1.2503
Feldstedt	1.2333	0.5007 3.0382	7.6837
Schechter	0.1055	0.0138 0.8057	2.1652
Ceremuzynski	0.3067	0.0343 2.7435	1.8924
Bertschat	0.9545	0.0637 14.2973	1.2813
Singh	0.5383	0.2098 1.3810	7.2660
Pereira	0.1429	0.0188 1.0837	2.1788
Schechter 1	0.1498	0.0346 0.6491	3.7930
Golf	0.5518	0.2281 1.3350	7.8796
Thogersen	0.4692	0.1450 1.5187	5.3551
LIMIT-2	0.7614	0.5859 0.9894	17.9095
Schechter 2	0.2375	0.0826 0.6827	6.2379
ISIS-4	1.0547	0.9959 1.1171	20.2778
DL2 pooled ES	0.5609	0.4088 0.7697	

Number of studies: 16
 Cochran's homogeneity test: Q= 44.5713 on 15 degrees of freedom (p= 0.000)
 Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.1277
 Pooled intervention effect m= 0.5609 and its standard error se= 1.1752
 I-square= 0.6635 D-square= 0.9695
 95% Conf. Interval= [0.4088 0.7697]
 z= -3.5808 p-value= 0.0003

Πίνακας 36: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Two-step DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων magnes.

Παρατηρούμε ότι όλα του τα μεγέθη έχουν μικρότερες τιμές από εκείνες των αντίστοιχων του DerSimonian-Laird εκτιμητή, με εξαιρέσεις το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης, το οποίο είναι λίγο μεγαλύτερο και το διάστημα εμπιστοσύνης του, το οποίο είναι παρόμοιο.

Το ίδιο προκύπτει και από το γράφημα, από το οποίο βλέπουμε καλύτερα και τα διαστήματα εμπιστοσύνης καθώς και το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης. Τα μεγέθη επίδρασης δεν παρουσιάζονται σε πολλές μελέτες στο γράφημα λόγω μικρής για τα δεδομένα κλίμακας.



Γράφημα 22: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Two-step DerSimonian-Laird στο σετ δεδομένων magnes.

Ως τρίτη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Hartung and Makambi εκτιμητή, με τις ίδιες επιλογές.

```
ameta logrr se, method(hm) study(trialnam) graph eform
```

Performing analysis using Hartung and Makambi estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

Study	Eff. size	[95% Conf. Interval]		% Weight
Morton	0.4500	0.0426	4.7559	1.8043
Rasmussen	0.3913	0.1881	0.8142	9.8349
Smith	0.2857	0.0601	1.3586	3.6717
Abraham	0.9583	0.0617	14.8744	1.3683
Feldstedt	1.2333	0.5007	3.0382	7.9031
Schechter	0.1055	0.0138	0.8057	2.3483
Ceremuzynski	0.3067	0.0343	2.7435	2.0580
Bertschat	0.9545	0.0637	14.2973	1.4018
Singh	0.5383	0.2098	1.3810	7.5027
Pereira	0.1429	0.0188	1.0837	2.3627
Schechter 1	0.1498	0.0346	0.6491	4.0487
Golf	0.5518	0.2281	1.3350	8.0898
Thogersen	0.4692	0.1450	1.5187	5.6306
LIMIT-2	0.7614	0.5859	0.9894	16.8126
Schechter 2	0.2375	0.0826	0.6827	6.5039
ISIS-4	1.0547	0.9959	1.1171	18.6586
HM pooled ES	0.5467	0.3918	0.7628	

Number of studies: 16

Cochran's homogeneity test: $Q = 44.5713$ on 15 degrees of freedom ($p = 0.000$)

Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.1540

Pooled intervention effect $m = 0.5467$ and its standard error $se = 1.1853$

I-square= 0.6635 D-square= 0.9725

95% Conf. Interval= [0.3918 0.7628]

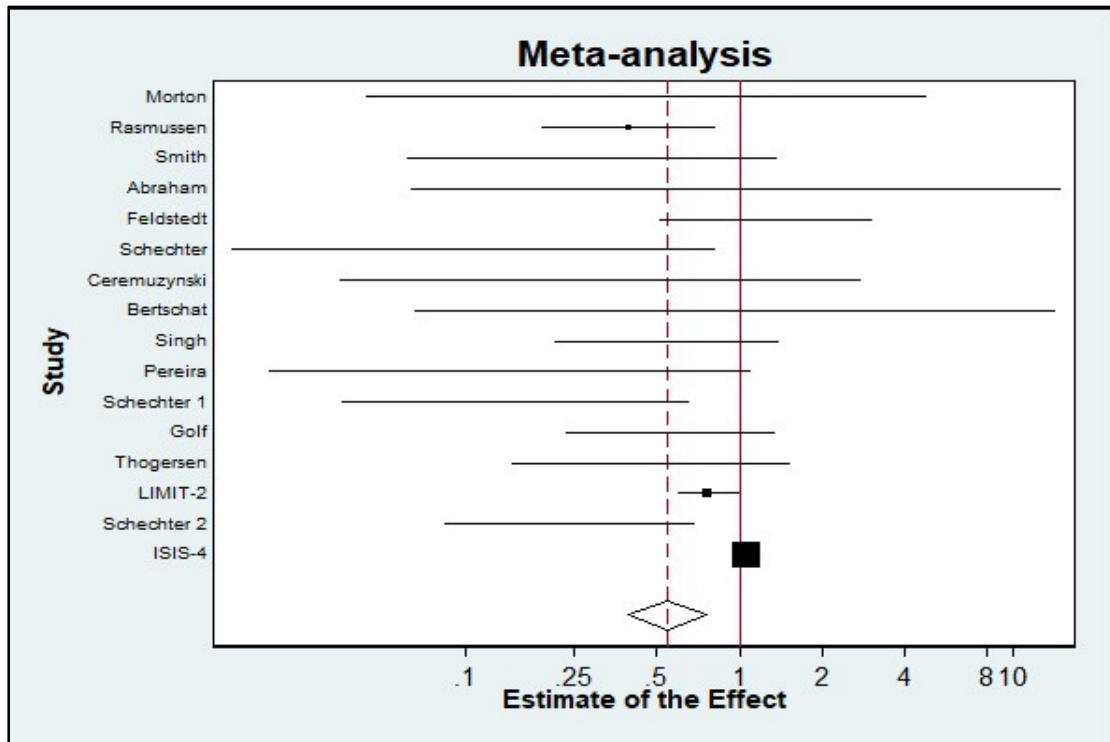
$z = -3.5528$ $p\text{-value} = 0.0004$

Πίνακας 37: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Hartung and Makambi στο σετ δεδομένων magnes.

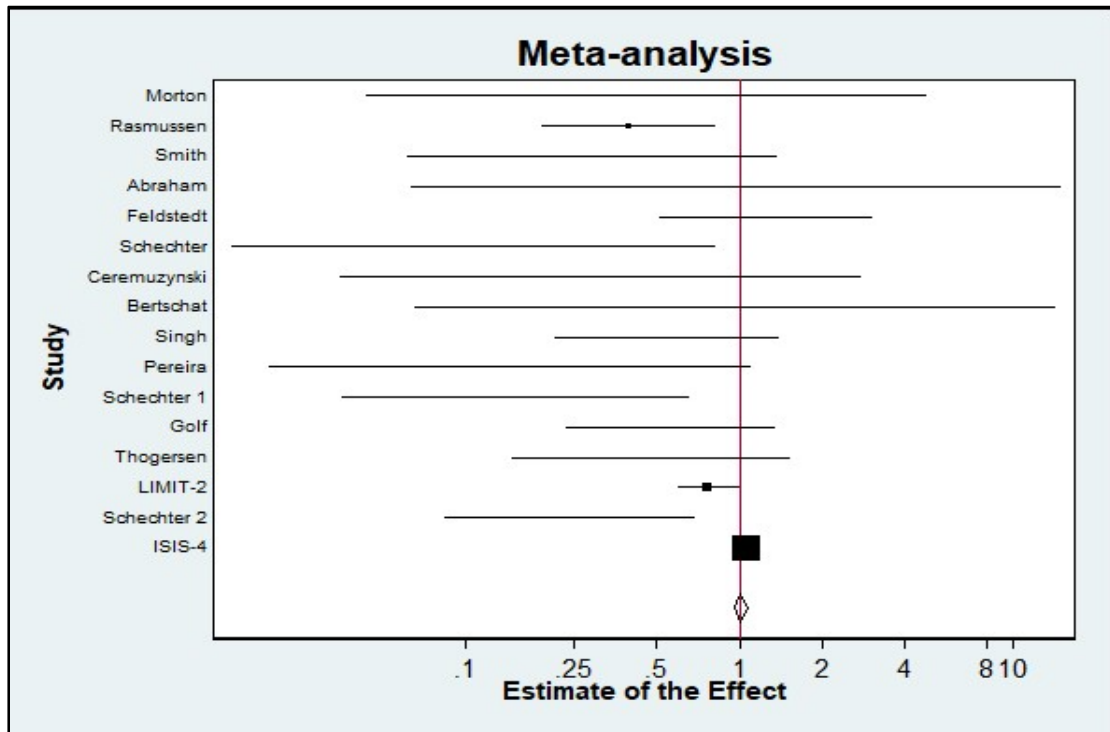
Εδώ παρατηρούμε ότι οι τιμές των μεγεθών του Hartung and Makambi εκτιμητή βρίσκονται ανάμεσα σε εκείνες των δύο παραπάνω εκτιμητών, με εξαίρεση το $p\text{-value}$ που είναι πιο κοντά σε εκείνο του DerSimonian-Laird και το διάστημα εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης που φαίνεται να είναι μικρότερο από το αντίστοιχο των άλλων δύο.

Ως τέταρτη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Hedges εκτιμητή με τις ίδιες πάλι επιλογές.

ameta logrr se, method(he) study(trialnam) graph eform



Γράφημα 23: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Hartung and Makambi στο σετ δεδομένων magnes.



Γράφημα 24: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Hedges στο σετ δεδομένων magnes.

Performing analysis using Hedges estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

Study	Eff. size	[% Conf. Interval]		% Weight
Morton	0.4500	0.0426	4.7559	0.0550
Rasmussen	0.3913	0.1881	0.8142	0.5693
Smith	0.2857	0.0601	1.3586	0.1257
Abraham	0.9583	0.0617	14.8744	0.0406
Feldstedt	1.2333	0.5007	3.0382	0.3761
Schechter	0.1055	0.0138	0.8057	0.0739
Ceremuzynski	0.3067	0.0343	2.7435	0.0637
Bertschat	0.9545	0.0637	14.2973	0.0417
Singh	0.5383	0.2098	1.3810	0.3443
Pereira	0.1429	0.0188	1.0837	0.0744
Schechter 1	0.1498	0.0346	0.6491	0.1422
Golf	0.5518	0.2281	1.3350	0.3917
Thogersen	0.4692	0.1450	1.5187	0.2216
LIMIT-2	0.7614	0.5859	0.9894	4.4554
Schechter 2	0.2375	0.0826	0.6827	0.2742
ISIS-4	1.0547	0.9959	1.1171	92.7502
HE pooled ES	1.0141	0.9596	1.0718	

Number of studies: 16

Cochran's homogeneity test: $Q = 44.5713$ on 15 degrees of freedom ($p = 0.000$)

Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.0000

Pooled intervention effect $m = 1.0141$ and its standard error $se = 1.0286$

I-square= 0.6635 D-square= 0.0000

95% Conf. Interval= [0.9596 1.0718]

$z = 0.4980$ $p\text{-value} = 0.6185$

Πίνακας 38: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Hedges στο σετ δεδομένων magnés.

Από τον πίνακα φαίνεται ότι με αυτόν τον εκτιμητή, στην ανάλυσή μας κυριαρχεί μία συγκεκριμένη μελέτη – η ISIS-4 με βάρος 92.7502 (η οποία δεν είναι και στατιστικά σημαντική), ενώ στην πλειοψηφία των άλλων μελετών έχουν ανατεθεί βάρη κοντά στο 0. Ακόμη, η μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα και το ποσοστό ετερογένειας D^2 έχουν μηδενική τιμή, κάτι το οποίο μας οδηγεί στην σκέψη ότι ίσως ο Hedges να έδινε αρνητική εκτίμηση της μεταβλητότητας της ετερογένειας και τελικά να άλλαξε αυτή η τιμή σε 0, όπως έχουμε περιγράψει στην Εισαγωγή. Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης δεν είναι στατιστικά σημαντικό με $p\text{-value} = 0.6185$, κάτι το οποίο βλέπουμε καλύτερα και από το γράφημα.

Ως πέμπτη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Sidik and Jonkman εκτιμητή με τις ίδιες πάλι επιλογές.

```
ameta logrr se, method(sj) study(trialnam) graph eform
```

```
Performing analysis using Sidik and Jonkman estimation method
The variable logrr contains the parameter estimate
The variable se contains the standard error of the estimate
```

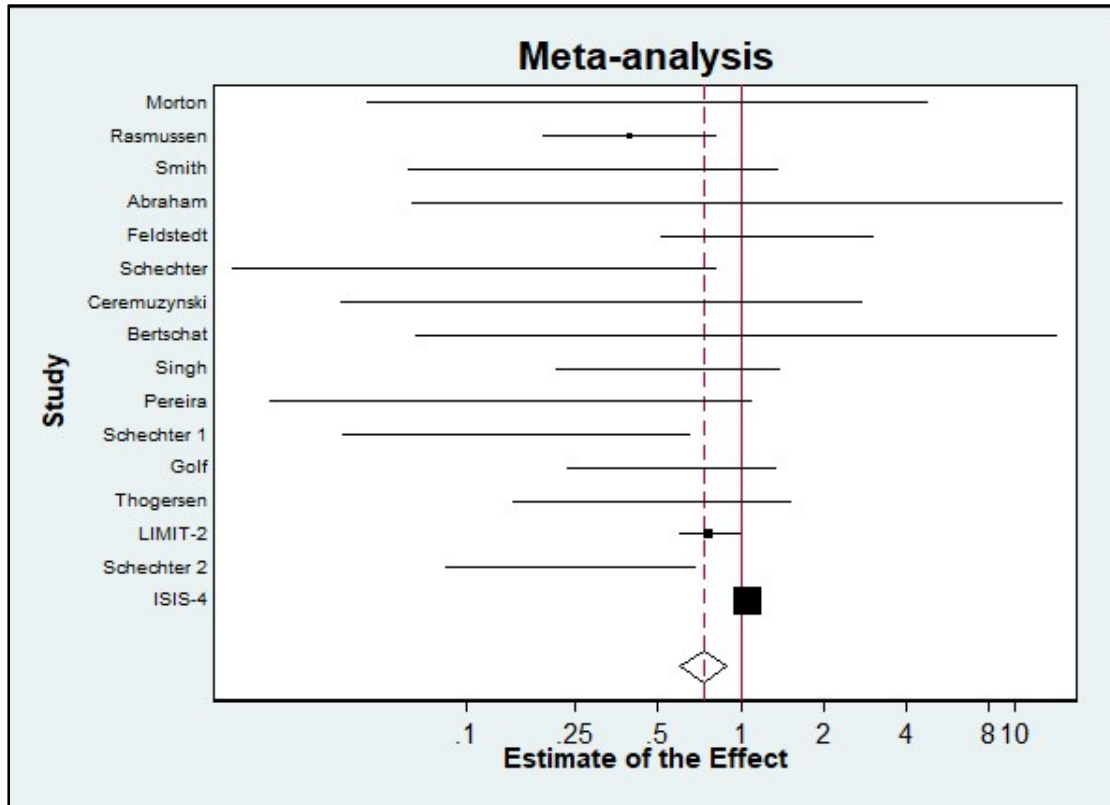
Study	Eff. size	[% Conf. Interval]		% Weight
Morton	0.4500	0.0426	4.7559	0.6665
Rasmussen	0.3913	0.1881	0.8142	6.0662
Smith	0.2857	0.0601	1.3586	1.4958
Abraham	0.9583	0.0617	14.8744	0.4947
Feldstedt	1.2333	0.5007	3.0382	4.1983
Schechter	0.1055	0.0138	0.8057	0.8917
Ceremuzynski	0.3067	0.0343	2.7435	0.7700
Bertschat	0.9545	0.0637	14.2973	0.5076
Singh	0.5383	0.2098	1.3810	3.8742
Pereira	0.1429	0.0188	1.0837	0.8978
Schechter 1	0.1498	0.0346	0.6491	1.6844
Golf	0.5518	0.2281	1.3350	4.3559
Thogersen	0.4692	0.1450	1.5187	2.5714
LIMIT-2	0.7614	0.5859	0.9894	24.8063
Schechter 2	0.2375	0.0826	0.6827	3.1395
ISIS-4	1.0547	0.9959	1.1171	43.5797

SJ pooled ES	0.7334	0.6041	0.8903	

```
Number of studies: 16
Cochran's homogeneity test: Q= 44.5713 on 15 degrees of freedom (p= 0.000)
Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.0216
Pooled intervention effect m= 0.7334 and its standard error se= 1.1040
I-square= 0.6635 D-square= 0.9187
95% Conf. Interval= [ 0.6041 0.8903]
z= -3.1341 p-value= 0.0017
```

Πίνακας 39: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Sidik and Jonkman στο σετ δεδομένων magnes.

Στον εκτιμητή αυτό παρατηρούμε ότι, με εξαίρεση τον Hedges που είδαμε ότι βγάζει μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, η μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα και το D^2 έχουν μικρότερες τιμές σε σχέση με εκείνες των παραπάνω εκτιμητών, ενώ το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης και το p-value του είναι μεγαλύτερα. Το διάστημα εμπιστοσύνης του είναι επίσης πιο στενό συγκριτικά με τους παραπάνω εκτιμητές. Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσής μας είναι στατιστικά σημαντικό.



Γράφημα 25: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Sidik and Jonkman στο σετ δεδομένων magnes.

Ως έκτη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Cochran ANOVA εκτιμητή με τις ίδιες πάλι επιλογές.

```
ameta logrr se, method(ca) study(trialnam) graph eform
```

Εδώ ο Cochran ANOVA βγάζει πάλι τα ίδια αποτελέσματα με τον Hedges εκτιμητή, αφού και αυτός παίρνει την τιμή 0 ως μέγιστη όταν η μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα έχει αρνητική τιμή. Ακόμη, παρατηρούμε ότι πάλι μία μελέτη κυριαρχεί στην μετα-ανάλυση – αυτή με το μεγαλύτερο βάρος, ενώ τα πιο σημαντικά σημεία είναι ότι το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης βρίσκεται πάνω στο 1 (το οποίο βλέπουμε και από το γράφημα) και ότι το p-value είναι κατά πολύ μεγαλύτερο από 0.05 και συγκεκριμένα είναι 0.6185, κάνοντας το αποτέλεσμα της ανάλυσης μη στατιστικά σημαντικό.

Performing analysis using Cochran ANOVA estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

Study	Eff. size	[95% Conf. Interval]		% Weight
Morton	0.4500	0.0426	4.7559	0.0550
Rasmussen	0.3913	0.1881	0.8142	0.5693
Smith	0.2857	0.0601	1.3586	0.1257
Abraham	0.9583	0.0617	14.8744	0.0406
Feldstedt	1.2333	0.5007	3.0382	0.3761
Schechter	0.1055	0.0138	0.8057	0.0739
Ceremuzynski	0.3067	0.0343	2.7435	0.0637
Bertschat	0.9545	0.0637	14.2973	0.0417
Singh	0.5383	0.2098	1.3810	0.3443
Pereira	0.1429	0.0188	1.0837	0.0744
Schechter 1	0.1498	0.0346	0.6491	0.1422
Golf	0.5518	0.2281	1.3350	0.3917
Thogersen	0.4692	0.1450	1.5187	0.2216
LIMIT-2	0.7614	0.5859	0.9894	4.4554
Schechter 2	0.2375	0.0826	0.6827	0.2742
ISIS-4	1.0547	0.9959	1.1171	92.7502
CA pooled ES	1.0141	0.9596	1.0718	

Number of studies: 16

Cochran's homogeneity test: $Q = 44.5713$ on 15 degrees of freedom ($p = 0.000$)

Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.0000

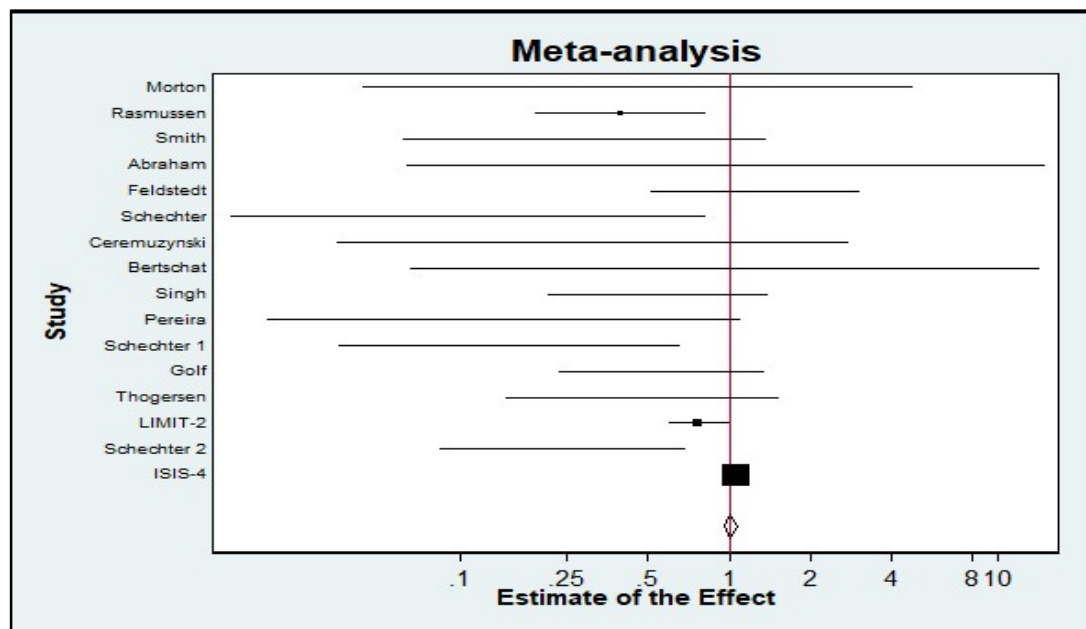
Pooled intervention effect $m = 1.0141$ and its standard error $se = 1.0286$

I-square= 0.6635 D-square= 0.0000

95% Conf. Interval= [0.9596 1.0718]

$z = 0.4980$ $p\text{-value} = 0.6185$

Πίνακας 40: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων magnes.



Γράφημα 26: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων magnes.

Ως έβδομη περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του εκτιμητή Two-step Cochran ANOVA με τις ίδιες πάλι επιλογές.

```
ameta logrr se, method(ca2) study(trialnam) graph eform
```

```
Performing analysis using Cochran ANOVA Two-Step estimation method
The variable logrr contains the parameter estimate
The variable se contains the standard error of the estimate
```

Study	Eff. size	[95% Conf. Interval]		% Weight
Morton	0.4500	0.0426	4.7559	1.8921
Rasmussen	0.3913	0.1881	0.8142	9.8542
Smith	0.2857	0.0601	1.3586	3.8091
Abraham	0.9583	0.0617	14.8744	1.4385
Feldstedt	1.2333	0.5007	3.0382	8.0044
Schechter	0.1055	0.0138	0.8057	2.4548
Ceremuzynski	0.3067	0.0343	2.7435	2.1549
Bertschat	0.9545	0.0637	14.2973	1.4735
Singh	0.5383	0.2098	1.3810	7.6159
Pereira	0.1429	0.0188	1.0837	2.4697
Schechter 1	0.1498	0.0346	0.6491	4.1911
Golf	0.5518	0.2281	1.3350	8.1849
Thogersen	0.4692	0.1450	1.5187	5.7763
LIMIT-2	0.7614	0.5859	0.9894	16.2182
Schechter 2	0.2375	0.0826	0.6827	6.6393
ISIS-4	1.0547	0.9959	1.1171	17.8233
CA2 pooled ES	0.5391	0.3826	0.7597	

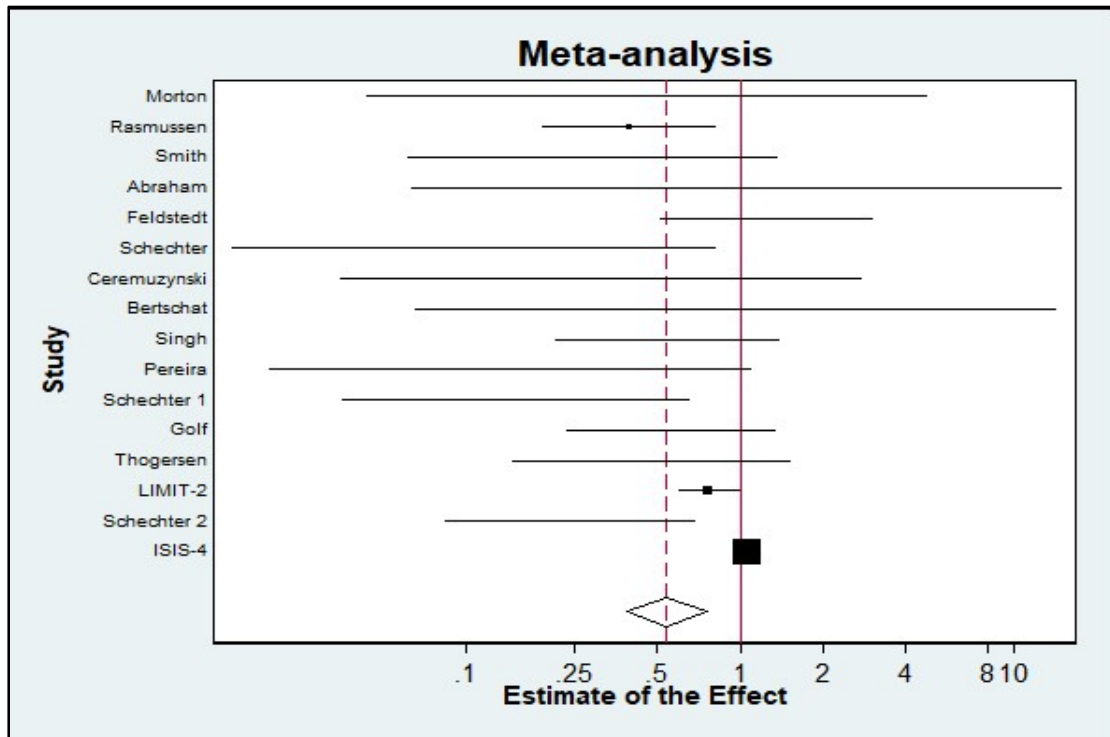
```
Number of studies: 16
Cochran's homogeneity test: Q= 44.5713 on 15 degrees of freedom (p= 0.000)
Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.1709
Pooled intervention effect m= 0.5391 and its standard error se= 1.1912
I-square= 0.6635 D-square= 0.9740
95% Conf. Interval= [ 0.3826 0.7597]
z= -3.5308 p-value= 0.0004
```

Πίνακας 41: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Two-step Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων magnēs.

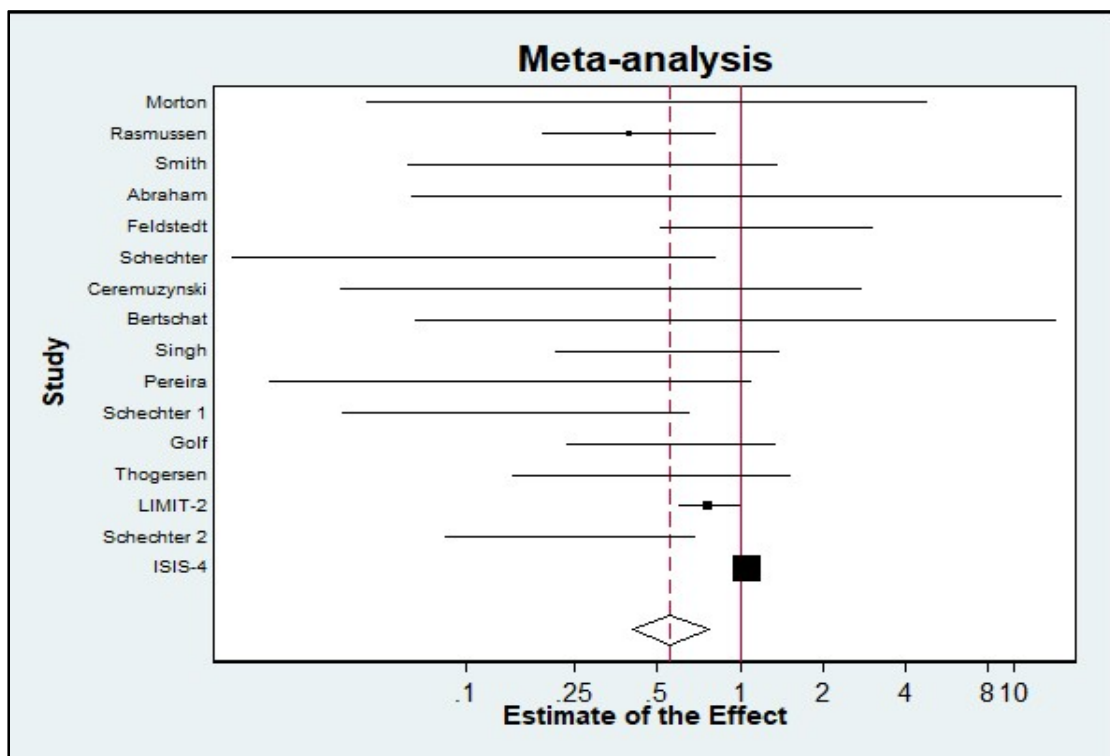
Παρατηρούμε ότι ο εκτιμητής αυτός εμφανίζει τα ίδια αποτελέσματα με τον DerSimonian-Laird.

Ως όγδοη και τελευταία περίπτωση, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο του Paule and Mandel εκτιμητή με τις ίδιες για ακόμη μία φορά επιλογές.

```
ameta logrr se, method(pm) study(trialnam) graph eform
```



Γράφημα 27: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Two-step Cochran ANOVA στο σετ δεδομένων magnes.



Γράφημα 28: Γράφημα forest του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση του προγράμματος ameta και της μεθόδου Paule and Mandel στο σετ δεδομένων magnes.

Performing analysis using Paule and Mandel estimation method
 The variable logrr contains the parameter estimate
 The variable se contains the standard error of the estimate

Study	Eff. size	[95% Conf. Interval]		% Weight
Morton	0.4500	0.0426	4.7559	1.7172
Rasmussen	0.3913	0.1881	0.8142	9.7926
Smith	0.2857	0.0601	1.3586	3.5307
Abraham	0.9583	0.0617	14.8744	1.2991
Feldstedt	1.2333	0.5007	3.0382	7.7826
Schechter	0.1055	0.0138	0.8057	2.2416
Ceremuzynski	0.3067	0.0343	2.7435	1.9614
Bertschat	0.9545	0.0637	14.2973	1.3312
Singh	0.5383	0.2098	1.3810	7.3716
Pereira	0.1429	0.0188	1.0837	2.2556
Schechter 1	0.1498	0.0346	0.6491	3.9014
Golf	0.5518	0.2281	1.3350	7.9749
Thogersen	0.4692	0.1450	1.5187	5.4741
LIMIT-2	0.7614	0.5859	0.9894	17.4402
Schechter 2	0.2375	0.0826	0.6827	6.3542
ISIS-4	1.0547	0.9959	1.1171	19.5715
PM pooled ES	0.5548	0.4015	0.7666	

Number of studies: 16

Cochran's homogeneity test: $Q = 44.5713$ on 15 degrees of freedom ($p = 0.000$)

Estimate of between-study variance Tau-squared= 0.1383

Pooled intervention effect $m = 0.5548$ and its standard error $se = 1.1794$

I-square= 0.6635 D-square= 0.9708

95% Conf. Interval= [0.4015 0.7666]

$z = -3.5708$ $p\text{-value} = 0.0004$

Πίνακας 42: Πίνακας αποτελεσμάτων του προγράμματος ameta σε μετα-ανάλυση μοντέλου τυχαίων επιδράσεων με χρήση της μεθόδου Paule and Mandel στο σετ δεδομένων magnes.

Παρατηρούμε ότι τα αποτελέσματα του εκτιμητή αυτού βρίσκονται ανάμεσα σε εκείνα των Two-step DerSimonian-Laird και Hartung and Makambi εκτιμητών, με το $p\text{-value}$ να είναι ίσο με 0.0004. Σε κάθε περίπτωση, εκτός από εκείνη του Hedges και του Cochran ANOVA, τα αποτελέσματά μας είναι στατιστικώς σημαντικά και άρα το μαγνήσιο επιδρά στην αποτροπή της θνησιμότητας σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Παρακάτω παραθέτουμε και ένα συγκεντρωτικό πίνακα των αποτελεσμάτων μας για καλύτερη σύγκριση των εκτιμητών μας.

Πίνακας 43. Εκτίμηση σε 16 τυχαίοι. ελεγχ. δοκιμές του μαγνησίου στην πρόληψη της θνησιμότητας σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Estimator	τ^2	m	SE(m)	Q	I ²	D ²	95% Confidence limits for m		p-value
							Lower limit	Upper limit	
DL	0.1709	0.5391	1.1912	44.5713	0.6635	0.9740	0.3826	0.7597	0.0004
DL2	0.1277	0.5609	1.1752	44.5713	0.6635	0.9695	0.4088	0.7697	0.0003
HM	0.1540	0.5467	1.1853	44.5713	0.6635	0.9725	0.3918	0.7628	0.0004
HE	0.0000	1.0141	1.0286	44.5713	0.6635	0.0000	0.9596	1.0718	0.6185
SJ	0.0216	0.7334	1.1040	44.5713	0.6635	0.9187	0.6041	0.8903	0.0017
CA	0.0000	1.0141	1.0286	44.5713	0.6635	0.0000	0.9596	1.0718	0.6185
CA2	0.1709	0.5391	1.1912	44.5713	0.6635	0.9740	0.3826	0.7597	0.0004
PM	0.1383	0.5548	1.1794	44.5713	0.6635	0.9708	0.4015	0.7666	0.0004

Παρατηρούμε ότι η μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα διαφέρει σημαντικά μεταξύ των 6 στατιστικά σημαντικών εκτιμητών. Οι εκτιμητές Hedges και Cochran ANOVA έδωσαν μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Την μικρότερη τιμή εμφανίζει ο εκτιμητής Sidik and Jonkman με $\tau^2 = 0.0216$ και τη μεγαλύτερη οι DerSimonian-Laird και Two-step Cochran ANOVA με $\tau^2 = 0.1709$, δηλ. κατά 8 φορές περίπου μεγαλύτερη από αυτή του Sidik and Jonkman. Οι άλλοι 3 εκτιμητές εμφανίζουν μεγαλύτερη μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα από αυτή του Sidik and Jonkman, και μάλιστα πιο κοντά σε αυτήν των DerSimonian-Laird και Two-step Cochran ANOVA, κάτι το οποίο, μαζί με το γεγονός ότι ο Sidik and Jonkman έβγαλε το μεγαλύτερο p-value, θα μπορούσε να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι ο τελευταίος υποεκτιμά την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα. Βλέπουμε ακόμη ότι οι DerSimonian-Laird και Two-step Cochran ANOVA εμφανίζουν και το μεγαλύτερο σφάλμα $se = 1.1912$, αλλά και το μεγαλύτερο ποσοστό ετερογένειας $D^2 = 0.9740$ (σημαντική ετερογένεια). Θα λέγαμε ωστόσο, ότι όλοι οι στατιστικά σημαντικοί εκτιμητές εμφανίζουν σημαντική έως πολύ μεγάλη ετερογένεια, αφού το ποσοστό τους D^2 ξεπερνά το 0.95. Το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης διαφέρει ελάχιστα στους 5 σ.σ εκτιμητές, ενώ το αντίστοιχο του Sidik and Jonkman είναι αρκετά μεγαλύτερο. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης εμφανίζουν κάποιες μικρές διαφοροποιήσεις, ενώ εκείνο του Sidik and Jonkman είναι το πιο στενό.

Κεφάλαιο 4

Συζήτηση

Με βάση τα αποτελέσματα που πήραμε παρατηρούμε αρκετές ομοιότητες, αλλά και διαφορές μεταξύ των 8 εκτιμητών που έχουν επιλεγεί για κατασκευή και χρήση στις μετα-αναλύσεις μας.

Όπως έχει ήδη περιγραφεί και στην Εισαγωγή, ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος εκτιμητής και ειδικά για κλινικές δοκιμές είναι ο DerSimonian-Laird, ο οποίος εμφανίζει καλή εκτίμηση όταν η ετερογένεια είναι ελάχιστη έως μικρή, ενώ δεν εμφανίζει καλή εκτίμηση σε μετα-αναλύσεις με μέτρια έως σημαντική ετερογένεια και σε μετα-αναλύσεις που περιέχουν λιγότερες από 20 μελέτες (Brockwell & Gordon, 2001, 2007· Langan κ.α., 2019· Malzahn κ.α., 2000· Sánchez-Meca & Marín-Martínez, 2008· Sidik & Jonkman, 2006, 2007· Thorlund κ.α., 2011). Για αυτό το λόγο, ήταν αναγκαία η χρήση και άλλων εκτιμητών.

Στην παρούσα λοιπόν εργασία, κατασκευάστηκε ένα πρόγραμμα που δίνει τη δυνατότητα στο χρήστη να επιλέξει έναν από τους 8 εκτιμητές (εξ' αυτών και ο DerSimonian-Laird) για να πραγματοποιήσει τη μετα-ανάλυσή του.

Το πρόγραμμα αυτό κατασκευάστηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου Stata (έκδοση 13.1) και στο οποίο πακέτο δεν υπήρχε άλλο τέτοιο πρόγραμμα που να κάνει την παραπάνω αναφερθείσα διεργασία.

Για τον έλεγχο των εκτιμητών μας εκτελέσαμε 3 παραδείγματα.

Στο πρώτο παράδειγμα, στο οποίο η μετα-ανάλυση αποτελούνταν από 22 μελέτες όλοι οι εκτιμητές έβγαλαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Τα διαστήματα εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης ήταν σχετικά στενά και δεν ξεπερνούσαν το 1, ενώ το πιο στενό διάστημα εμπιστοσύνης εμφάνιζε ο DerSimonian-Laird. Όσον αφορά, έπειτα, την ετερογένεια των μελετών, το $D_{DL}^2 = 68\%$ και το $I^2 = 30\%$ (με p-value όμως το τελευταίο μεγαλύτερο από 0.05). Παρατηρούμε δηλαδή μια μέτρια προς σημαντική ετερογένεια των μελετών, το οποίο φαίνεται και από την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα, $\tau_{DL}^2 = 0.0112$. Στους άλλους 7 εκτιμητές το D^2 φαίνεται ότι αυξάνεται ανάλογα με το τ^2 (και είναι και λογικό αυτό), ενώ η ετερογένεια είναι λίγο μεγαλύτερη από αυτή του

DerSimonian-Laird, με $D_{HE}^2 = D_{CA}^2 = 87\%$ και $D_{Sj}^2 = 85\%$ να είναι τα μεγαλύτερα ποσοστά ετερογένειας.

Ακόμη, από το γράφημα του μεγέθους επίδρασης – και στην παρούσα εργασία του σχετικού κινδύνου – παρατηρήσαμε ότι σε κάποιες μελέτες το τελευταίο είναι μεγαλύτερο από το 1, αλλά τελικά το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης να βγαίνει στατιστικά σημαντικό και θετικό ως προς την επίδραση της παρέμβασής μας.

Στο δεύτερο παράδειγμα, στο οποίο η μετα-ανάλυση αποτελούνταν από 13 μελέτες, και οι 8 εκτιμητές έβγαλαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Τα διαστήματα εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης ήταν αρκετά όμοια στους 5 από τους 8 εκτιμητές, ενώ απείχαν αρκετά από το 1 και ήταν και σχετικά στενά (παραδείγματος χάριν $95\% CI_{DL} = [0.3449 \ 0.6950]$). Από την άλλη πλευρά, οι Hedges, Sidik and Jonkman και Cochran ANOVA εμφάνισαν λίγο μεγαλύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης, με εκείνα των Hedges και Cochran ANOVA να είναι $95\% CI_{HE} = CI_{CA} = [0.3413 \ 0.7000]$, αλλά όλα να είναι μικρότερα του 1. Όσον αφορά, έπειτα, την ετερογένεια των μελετών, το μικρότερο ποσοστό είχε το $D_{HM}^2 = 94\%$, ενώ το στατιστικό τεστ ήταν $I^2 = 92\%$. Το μεγαλύτερο ποσοστό ετερογένειας εμφάνισαν οι Hedges και Cochran ANOVA εκτιμητές, δηλαδή $D_{HE}^2 = D_{CA}^2 = 95\%$. Οι υπόλοιποι εκτιμητές είχαν $D_{Sj}^2 = 95\%$ (λίγο μεγαλύτερο) και $D_{DL}^2 = D_{DL2}^2 = D_{CA2}^2 = D_{PM}^2 = 95\%$ (λίγο λιγότερο). Αξίζει να αναφερθεί ότι ο Two-step DerSimonian-Laird, ο Two-step Cochran ANOVA και ο Paule and Mandel με εξαίρεση το τ^2 , έβγαλαν ίδια αποτελέσματα στα άλλα τους μεγέθη.

Από το γράφημα του μεγέθους επίδρασης παρατηρήσαμε ότι σε μία μελέτη το τελευταίο ήταν μεγαλύτερο από το 1, ενώ σε 2 μελέτες ήταν ίσο με 1. Τελικά όμως, το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης βγήκε στατιστικά σημαντικό και θετικό ως προς την επίδραση της παρέμβασής μας.

Στο τρίτο παράδειγμα, στο οποίο η μετα-ανάλυση αποτελούνταν από 16 μελέτες, οι 6 από τους 8 εκτιμητές έβγαλαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, με τους Hedges και Cochran ANOVA να βγάζουν $p\text{-value} = 0.6185$.

Τα διαστήματα εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της παρέμβασης των στατιστικά σημαντικών εκτιμητών ήταν αρκετά όμοια μεταξύ τους, ενώ απείχαν αρκετά από το 1 (με εξαίρεση ίσως εκείνο του Sidik and Jonkman με τιμή $CI_{Sj} = [0.6041 \ 0.8903]$) και ήταν και σχετικά στενά. Όσον αφορά, έπειτα, το ποσοστό ετερογένειας των μελετών, τη μικρότερη τιμή είχε ο Sidik and Jonkman με $D_{Sj}^2 = 91\%$, ενώ το στατιστικό τεστ $I^2 = 66\%$. Το μεγαλύτερο ποσοστό ετερογένειας εμφάνισαν οι DerSimonian-Laird και Two-step Cochran ANOVA εκτιμητές, δηλαδή

$D_{DL}^2 = D_{CA2}^2 = 97\%$. Οι υπόλοιποι εκτιμητές είχαν ποσοστό ετερογένειας λίγο μικρότερο από τους DerSimonian-Laird και Two-step Cochran ANOVA, αλλά που και αυτό προσέγγιζε το 97%. Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι οι DerSimonian-Laird και Two-step Cochran ANOVA έβγαλαν τα ίδια αποτελέσματα σε όλα τους τα μεγέθη.

Από το γράφημα του μεγέθους επίδρασης παρατηρήσαμε ότι σε μία μελέτη το τελευταίο ήταν μεγαλύτερο από το 1, ενώ σε 2 μελέτες προσέγγιζε και ήταν ίσο με το 1. Τελικά όμως, το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης βγήκε στατιστικά σημαντικό και θετικό ως προς την επίδραση της παρέμβασής μας.

Γενικά συμπεραίνουμε ότι ο Sidik and Jonkman υποεκτιμά την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα σε μετα-αναλύσεις με σημαντική ετερογένεια και μέτριο προς μεγάλο αριθμό μελετών. Και όπως αναφέραμε και στην Εισαγωγή (Sidik & Jonkman, 2007· Thorlund κ.α., 2011) ο Sidik and Jonkman εμφανίζει καλή εκτίμηση σε μετα-αναλύσεις με μέτρια ετερογένεια, ενώ μπορεί να υποεκτιμά κατά μικρό ποσοστό τη μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα σε μετα-αναλύσεις με σημαντική ετερογένεια.

Για τον DerSimonian-Laird ισχύουν τα συμπεράσματα που αναφέραμε στην αρχή αυτής της ενότητας, ότι δηλαδή εμφανίζει καλή εκτίμηση όταν η ετερογένεια είναι ελάχιστη έως μικρή, ενώ δεν εμφανίζει καλή εκτίμηση σε μετα-αναλύσεις με μέτρια έως σημαντική ετερογένεια και σε μετα-αναλύσεις που περιέχουν λιγότερες από 20 μελέτες (Brockwell & Gordon, 2001, 2007· Langan κ.α., 2019· Malzahn κ.α., 2000· Sánchez-Meca & Marín-Martínez, 2008· Sidik & Jonkman, 2006, 2007· Thorlund κ.α., 2011), αν και στο δεύτερο παράδειγμά μας θα λέγαμε ότι έβγαλε αρκετά καλή εκτίμηση της μεταξύ των μελετών μεταβλητότητας .

Ο Cochran ANOVA παρουσιάζεται επίσης να υπερεκτιμά την μεταβλητότητα της ετερογένειας περισσότερο από πολλούς εκτιμητές όταν οι μελέτες εμφανίζουν χαμηλή έως μέτρια ετερογένεια (Langan κ.α., 2019).

Ο Hartung and Makambi εμφανίζεται να έχει πολύ καλή εκτίμηση σε μετα-αναλύσεις με μικρό έως μέτριο αριθμό μελετών, ενώ έχει υποεκτιμά την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα όταν η ετερογένεια είναι μέτρια έως μεγάλη (Langan κ.α., 2019).

Ο Hedges, όταν το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της παρέμβασης ακολουθεί κανονική κατανομή και στην παρούσα εργασία ακολουθεί, εμφανίζει καλή εκτίμηση όταν υπάρχει σημαντική ετερογένεια στην μετα-ανάλυση, αλλά υπερεκτιμά την μεταξύ των μελετών μεταβλητότητα σε μετα-αναλύσεις με μικρή ή και ελάχιστη ετερογένεια (Sánchez-Meca & Marín-Martínez, 2008· Sidik & Jonkman, 2007· Thorlund κ.α., 2011).

Ο Paule and Mandel δεν προϋποθέτει κανονική κατανομή, αλλά κάτω από αυτή την υπόθεση έχει πολύ καλή εκτίμηση (DerSimonian & Kacker, 2007). Επίσης φαίνεται

να έχει καλή εκτίμηση σε μετα-αναλύσεις με μέτρια έως μεγάλη ετερογένεια και σε μετα-αναλύσεις με μικρό έως μέτριο αριθμό μελετών.

Ο Two-step Cochran ANOVA προσεγγίζει τη μέθοδο του Paule and Mandel εκτιμητή, χωρίς όμως να χρειάζεται τις επαναλήψεις του τελευταίου (DerSimonian & Kacker, 2007). Στο δεύτερο παράδειγμα μάλιστα είδαμε ότι είχαν και τα ίδια αποτελέσματα. Ακόμη, εμφανίζεται να υπερεκτιμά σε μετα-αναλύσεις με μικρές και μεγάλες μελέτες (Langan κ.α., 2019), ενώ έχει καλή εκτίμηση σε μετα-αναλύσεις με μέτρια έως μεγάλη ετερογένεια.

Ο Two-step DerSimonian-Laird φαίνεται να έχει καλύτερη εκτίμηση από τους DerSimonian-Laird και Paule and Mandel εκτιμητές (Langan κ.α., 2019). Σε μετα-αναλύσεις με μικρές και μεγάλες μελέτες έχει μικρή μεροληψία (Langan κ.α., 2019). Ο Two-step DerSimonian-Laird προσεγγίζει επίσης τη μέθοδο του Paule and Mandel εκτιμητή, χωρίς όμως να χρειάζεται τις επαναλήψεις του τελευταίου (DerSimonian & Kacker, 2007). Στο δεύτερο παράδειγμα είδαμε και για αυτόν ότι είχε τα ίδια αποτελέσματα με τους Two-step Cochran ANOVA και Paule and Mandel εκτιμητές.

Γενικά όμως, πραγματοποιήσαμε μονάχα 3 μετα-αναλύσεις, οι οποίες περιείχαν και μικρό ως μέτριο αριθμό μελετών, οπότε δεν θα μπορούσαμε να γενικεύσουμε τα αποτελέσματά των εκτιμητών μας με απόλυτη σιγουριά. Σίγουρα θα χρειαζόμασταν περισσότερα παραδείγματα και με περισσότερες παραμέτρους που να διέφεραν για να τις εξετάζαμε σε κάθε έναν εκτιμητή. Παρ' όλα αυτά είδαμε ότι οι εκτιμητές μας κατασκευάστηκαν σωστά στο στατιστικό πακέτο της Stata και μας έδωσαν κάποια σημαντικά αποτελέσματα για τη σύγκρισή τους, τα οποία και αναλύσαμε παραπάνω.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Borenstein, M., Hedges, L. v., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. (2009). *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons.
- Borenstein, M., Hedges, L. v., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2010). A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, 1(2), 97–111. <https://doi.org/10.1002/jrsm.12>
- Brockwell, S. E., & Gordon, I. R. (2001). A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 20(6), 825–840. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/sim.650>
- Brockwell, S. E., & Gordon, I. R. (2007). A simple method for inference on an overall effect in meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 26(25), 4531–4543. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/sim.2883>
- Cochran, W. G. (1954). The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics*, 10(1), 101–129. <https://doi.org/10.2307/3001666>
- Colditz, G. A., Brewer, T. F., Berkey, C. S., Wilson, M. E., Burdick, E., Fineberg, H. v., & Mosteller, F. (1994). Efficacy of BCG Vaccine in the Prevention of Tuberculosis: Meta-analysis of the Published Literature. *JAMA*, 271(9), 698–702. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510330076038>
- Collins, R., Peto, R., Flather, M., Parish, S., Sleight, P., Conway, M., & Perez, J. E. (1995). ISIS-4-A randomised factorial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58.050 patient with suspected acute myocardial-infarction. *Lancet*, 345(8951), 669–685.
- DerSimonian, R., & Kacker, R. (2007). Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: An update. *Contemporary Clinical Trials*, 28(2), 105–114. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2006.04.004>
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*, 7(3), 177–188.
- Egger, M., & Smith, G. D. (1995). Misleading meta-analysis. *BMJ*, 310(6982), 752. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6982.752>
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315(7109), 629. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>
- (GISSI), G. I. P. L. S. D. S. N. I. M. (1986). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1, 397–402. <http://ci.nii.ac.jp/naid/80002842761/en/>
- Hardy, R. J., & Thompson, S. G. (1998). Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 17 (8), 841–856.

- Hartung, J., & Makambi, K. H. (2003). Reducing the Number of Unjustified Significant Results in Meta-analysis. *Communications in Statistics Part B: Simulation and Computation*, 32(4), 1179–1190. <https://doi.org/10.1081/SAC-120023884>
- Hedges, L. v. (1986). Chapter 11: Issues in Meta-Analysis. *Review of Research in Education*, 13(1), 353–398. <https://doi.org/10.3102/0091732X013001353>
- Higgins, J. P. T., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21(11), 1539–1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. (1988). Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Journal of the American College of Cardiology*, 12(6SA), A3-A13.
- Langan, D., Higgins, J. P. T., Jackson, D., Bowden, J., Veroniki, A. A., Kontopantelis, E., Viechtbauer, W., & Simmonds, M. (2019). A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Research Synthesis Methods*, 10(1), 83–98. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1316>
- Makambi, K. H. (2004). The effect of the heterogeneity variance estimator on some tests of treatment efficacy. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 14(2), 439–449. <https://doi.org/10.1081/BIP-120037191>
- Malzahn, U., Böhning, D., & Holling, H. (2000). Nonparametric estimation of heterogeneity variance for the standardised difference used in meta-analysis. *Biometrika*, 87(3), 619–632.
- Paule, R. C., & Mandel, J. (1989). Consensus Values and Weighting Factors. *Journal of Research of the National Bureau of Standards*, 87(5).
- Sánchez-Meca, J., & Marín-Martínez, F. (2008). Confidence Intervals for the Overall Effect Size in Random-Effects Meta-Analysis. *Psychological Methods*, 13(1), 31–48. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.13.1.31>
- Sidik, K., & Jonkman, J. N. (2005). Simple heterogeneity variance estimation for meta-analysis. *Applied Statistics*, 54(2), 367–384.
- Sidik, K., & Jonkman, J. N. (2006). Robust variance estimation for random effects meta-analysis. *Computational Statistics & Data Analysis*, 50(12), 3681–3701. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.csda.2005.07.019>
- Sidik, K., & Jonkman, J. N. (2007). A comparison of heterogeneity variance estimators in combining results of studies. *Statistics in Medicine*, 26(9), 1964–1981. <https://doi.org/10.1002/sim.2688>
- Stern, J. A. C., Bradburn, M. J., & Egger, M. (2001). Meta-analysis in STATA TM. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. BMJ Publishing: London, 347–369.
- Teo, K. K., Yusuf, S., Collins, R., Held, P. H., & Peto, R. (1991). Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomised trials. *British Medical Journal*, 303(6816), 1499. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6816.1499>

- Thompson, S. G., & Sharp, S. J. (1999). Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Statistics in Medicine*, 18 (20), 2693–708.
- Thorlund, K., Wetterslev, J., Awad, T., Thabane, L., & Gluud, C. (2011). Comparison of statistical inferences from the DerSimonian–Laird and alternative random-effects model meta-analyses – an empirical assessment of 920 Cochrane primary outcome meta-analyses. *Research Synthesis Methods*, 2(4), 238–253. <https://doi.org/10.1002/jrsm.53>
- Wetterslev, J., Thorlund, K., Brok, J., & Gluud, C. (2009). Estimating required information size by quantifying diversity in random-effects model meta-analyses. *BMC Medical Research Methodology*, 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-9-86>
- Yusuf, S., Collins, R., Peto, R., Furberg, C., Stampfer, M. J., Goldhaber, S. Z., & Hennekens, C. H. (1985). Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *European Heart Journal*, 6(7), 556–585. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061905>