

## **Μετα-ανάλυση: Ιστορική Αναδρομή, Μεθοδολογία και Αξιολόγηση**

Παπαδάτου-Παστού, Μ.

Η μετα-ανάλυση είναι μία στατιστική τεχνική που κερδίζει ολοένα και περισσότερους υποστηρικτές τα τελευταία χρόνια, όχι μόνο στην ιατρική και το χώρο των κλινικών μελετών, αλλά και στις κοινωνικές επιστήμες. Αναφέρεται στην ποσοτική σύνθεση των ευρημάτων διαφορετικών μελετών και στον στατιστικό υπολογισμό ενός συνολικού αποτελέσματος.

Σκοπός της παρούσας εισήγησης είναι η παρουσίαση της μεθόδου της μετα-ανάλυσης. Θα γίνει αρχικά μία σύντομα ιστορική αναδρομή, ξεκινώντας από τις πρωτοποριακές αναλύσεις του Karl Pearson το 1904 και του Gene Glass το 1976 μέχρι τη χρήση της σήμερα σε ένα εύρος ερευνητικών πεδίων. Στη συνέχεια, θα συζητηθούν τα πλεονεκτήματα της μετα-ανάλυσης επί των αφηγηματικών ανασκοπήσεων της βιβλιογραφίας, τονίζοντας την ανάγκη για αντικειμενική μεθοδολογία και ποσοτική ανάλυση. Θα παρουσιαστούν τα βασικά βήματα που ακολουθούνται κατά τη διεξαγωγή μίας μετα-ανάλυσης: (α) διαμόρφωση του ερευνητικού ερωτήματος προς μελέτη, (β) διατύπωση των κριτηρίων συμπερίληψης και αποκλεισμού, (γ) συλλογή των δεδομένων, (δ) ανάλυση των δεδομένων και (ε) παρουσίαση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Θα συζητηθεί ακόμα η έννοια του μεγέθους αποτελέσματος και οι διαφορές των μοντέλων “τυχαίων επιδράσεων” και “σταθερών επιδράσεων”.

Τέλος, θα λάβει χώρα η αξιολόγηση της τεχνικής. Συγκεκριμένα, θα συζητηθούν ζητήματα όπως η μεροληψία δημοσίευσης, η ενδεχόμενη χαμηλή ποιότητα των αρχικών μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην ανάλυση και το πρόβλημα των “πορτοκαλιών και των μήλων”. Τέλος, θα παρουσιαστούν οι τεχνικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να παρακαμθούν οι όποιες αδυναμίες.

Meta-analysis is a set of statistical techniques for combining the results of research studies and analysing them statistically as a single data set. Its contribution to understanding the large, diverge research literature has made meta-analysis grow more popular with time. The present paper takes us down meta-analysis's enchanting pathways, giving a brief review of some historical data, discussing meta-analysis's relative merits over traditional narrative reviews, and describing the basic steps of performing a meta-analysis: (a) formulation of the research question, (b) definition of the inclusion / exclusion criteria, (c) data collection, (e) analysis of the data, and (f) reporting and interpreting of the results. The two models -fixed effect and random effects- for calculating the overall estimate will also be presented. Finally, sources of possible biases when conducting a meta-analysis (e.g., publication bias) are discussed, along with the techniques developed to tackle them.

Σήμερα η επιστημονική γνώση είναι περισσότερη από ποτέ στην ιστορία της ανθρωπότητας - και με τη βοήθεια της ηλεκτρονικής επανάστασης - προσβάσιμη ευκολότερα από ποτέ (Mabe, 2009). Εντούτοις, αυτή ακριβώς η εκρηκτική ανάπτυξη της επιστημονικής βιβλιογραφίας κάνει ολοένα και δυσκολότερο το εγχείρημα των επιστημόνων να αποκρυσταλλώσουν τη γνώση που μεταφέρουν τα ερευνητικά ευρήματα διαφορετικών μελετών, ιδιαίτερα όταν αυτά δεν είναι σύμφωνα μεταξύ τους σχετικά με κεντρικά ζητήματα τόσο θεωρίας όσο και εφαρμογής των καινούργιων γνώσεων.

Η σύνθεση πληροφοριών από ευρέως διεσπαρμένες δημοσιεύσεις είναι λοιπόν αναγκαία. Και αυτήν ακριβώς την ανάγκη υπηρετεί η –όλο και πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη- μέθοδος της μετα-ανάλυσης. Μία μέθοδος που αναφέρεται στην ποσοτική σύνθεση των ευρημάτων διαφορετικών μελετών και στον στατιστικό υπολογισμό ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος.

### **Ιστορική αναδρομή**

Μέθοδοι συναφείς με τη μετα-ανάλυση απαντώνται ήδη από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα, όταν ο στατιστικός ερευνητής Karl Pearson συγκέντρωσε δείκτες συσχέτισης από μια σειρά μελετών για να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού από την ιλαρά. Υπολόγισε έτσι υψηλή συσχέτιση ανάμεσα στον εμβολιασμό και την επιβίωση με τεράστια κλινική σημασία (Pearson, 1904). Χρειάστηκε, όμως, να μεσολαβήσουν 40 ολόκληρα χρόνια μέχρι ο Fisher να διατυπώσει τη φράση που βρίσκεται στην καρδιά της λογικής της μετα-ανάλυσης: “τα συγκεντρωτικά επίπεδα σημαντικότητας ενός αριθμού ανεξάρτητων τεστ σημαντικότητας, τα οποία μεμονωμένα δεν είναι όλα στατιστικά σημαντικά, είναι υψηλότερα από αυτά που θα έπαιρνε κανείς λόγω τυχαίων παραγόντων” (Fisher, 1944 –από τον Wilson, 1999).

Το 1976 ο Gene Glass χρησιμοποίησε για πρώτη φορά τον όρο μετα-ανάλυση στην προεδρική του ομιλία στον Αμερικάνικο Σύλλογο Εκπαιδευτικής

Έρευνας: “Η μετα-ανάλυση αναφέρεται στην ανάλυση της ανάλυσης. Τη χρησιμοποιώ για να αναφερθώ στην στατιστική ανάλυση μίας μεγάλης συλλογής αποτελεσμάτων από διαφορετικές μελέτες με σκοπό τη σύνθεση των ευρημάτων.” (Glass, 1976). Την ίδια περίοδο ο Glass, μαζί με τη συνάδελφό του Mary Lee Smith, πραγματοποίησε μία μετα-ανάλυση 375 μελετών πάνω στην αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας που βρήκε ότι η ψυχοθεραπεία είναι πράγματι αποτελεσματική (Smith & Glass, 1977. Smith & συν., 1980). Η μελέτη αυτή έθεσε τη βάση για την ένταξη της μετα-ανάλυσης στο ρεπερτόριο των στατιστικών τεχνικών που έχουν στη διάθεσή τους οι ερευνητές .

Εξαιρετικά σημαντική είναι στις μέρες μας η συμβολή του οργανισμού Cochrane Collaboration, ο οποίος ιδρύθηκε το 1993 και αποτελεί ένα διεθνή μη κερδοσκοπικό οργανισμό με σκοπό την πραγματοποίηση συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων ιδιαίτερα στην περίπτωση των κλινικών δοκιμών. Περισσότεροι από 6.000 ερευνητές παγκοσμίως συνεργάζονται σήμερα αφιλοκεδώς με το Cochrane Collaboration, στη βάση δεδομένων του οποίου υπάρχουν 2.893 μετα-αναλύσεις οι οποίες επικαιροποιούνται τέσσερις φορές το χρόνο. Για τις κοινωνικές επιστήμες, ο αντίστοιχος οργανισμός είναι το Campbell Collaboration.

### **Μεθοδολογία**

Οι παραδοσιακές, αφηγηματικές ανασκοπήσεις της ερευνητικής βιβλιογραφίας, παρότι έχουν προσφέρει πολύτιμη βοήθεια στο παρελθόν όσον αφορά τη σύνθεση των ευρημάτων, εντούτοις παρουσιάζουν μία σειρά σοβαρών μειονεκτημάτων. Λόγω της φύσης των ανασκοπήσεων αυτών, οι ερευνητές που τις πραγματοποιούν δεν είναι σε θέση να διαχειριστούν μεγάλο αριθμό ερευνητικών μελετών, και κατά συνέπεια πραγματεύονται ένα μικρό υποσύνολο. Η επιλεκτική συμπερίληψη μελετών που υποστηρίζουν τις θεωρητικές προσεγγίσεις των ερευνητών αποτελεί δυστυχώς κοινή πρακτική. Η περιγραφή και η ερμηνεία των

αποτελεσμάτων υπόκεινται επίσης σε μία σειρά σφαλμάτων. Για παράδειγμα, ένας συνηθισμένος τρόπος ανασκόπησης αποτελεσμάτων είναι η ομαδοποίηση όσων μελετών δίνουν συναφή αποτελέσματα και η απλή καταμέτρηση του αριθμού των μελετών που υποστηρίζουν τις διάφορες πλευρές ενός θέματος –σε αυτήν την περίπτωση προβάλλεται ως επικρατέστερη η άποψη που έχει τον μεγαλύτερο αριθμό υποστηρικτών. Αυτή η διαδικασία είναι σαφέστατα μη ακριβής και μη έγκυρη, αφού αγνοεί το μέγεθος του δείγματος, το μέγεθος του αποτελέσματος και το μεθοδολογικό σχεδιασμό κάθε μελέτης (Egger & Smith, 1997. Rosenthal & DiMatteo, 2001).

Κατά τη διεξαγωγή μίας μετα-ανάλυσης, από την άλλη μεριά, τα αριθμητικά δεδομένα των ερευνητικών μελετών συλλέγονται και κωδικοποιούνται με αντικειμενικά κριτήρια και διαδικασίες. Επιπλέον, το ποσοτικό, συγκεντρωτικό αποτέλεσμα υπολογίζεται με τη χρήση στατιστικών μεθόδων αντίστοιχων με αυτές που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση πρωτογενών δεδομένων, επιτρέποντας μία πιο αντικειμενική αξιολόγηση των ευρημάτων. Παράλληλα, η ίδια η φύση της μετα-ανάλυσης επιτρέπει τη συμπερίληψη και ανάλυση ευρημάτων από ένα μεγάλο αριθμό μελετών. Η μετα-ανάλυση μπορεί ακόμα να συμβάλλει τόσο στη διατύπωση απαντήσεων σε ερωτήματα που δεν είχαν προσεγγίσει οι πρωτογενείς μελέτες όσο και στον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος που χρειάζονται μελλοντικές μελέτες. Ταυτόχρονα, η μετα-ανάλυση διατηρεί όλα τα θετικά χαρακτηριστικά των αφηγηματικών ανασκοπήσεων.

Τα βασικά βήματα για τη διεξαγωγή μίας μετα-ανάλυσης είναι τα ίδια με τα βήματα που οφείλει να ακολουθήσει κανείς για τη διεξαγωγή οποιασδήποτε άλλης εμπειρικής μελέτης:

*1. Διαμόρφωση του ερευνητικού ερωτήματος προς μελέτη.* Το ερευνητικό ερώτημα μπορεί να διαμορφωθεί με όρους μίας ανεξάρτητης μεταβλητής, μίας ομάδας συχνά μελετώμενων μεταβλητών, ή με όρους αιτιών και αποτελεσμάτων σημαντικών μεταβλητών. Τέλος, μπορεί να έχει τη μορφή συγκεκριμένης ερευνητικής υπόθεσης,

για παράδειγμα: “Υπόθεση της ημισφαιρικής επικράτησης: το δεξί ημισφαίριο είναι πιο πιθανό να επεξεργάζεται τα συναισθήματα” (Wager & συν., 2003).

2. *Διατύπωση κριτηρίων συμπερίληψης και αποκλεισμού*: Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να υπάρχουν κριτήρια διατυπωμένα με ακρίβεια για τη συμπερίληψη αλλά και τον αποκλεισμό μελετών από τη μετα-ανάλυση. Τα κριτήρια αυτά αναφέρονται στην ποιότητα και το σχεδιασμό των μελετών (π.χ., πειραματικός σχεδιασμός, μέθοδος τυχαιοποίησης, ύπαρξη ομάδας ελέγχου, τρόπος μέτρησης των μεταβλητών, διαγνωστικά κριτήρια), αλλά και στα χαρακτηριστικά του δείγματος των μελετών (π.χ., ηλικία, φύλο, ύπαρξη ή απουσία παθολογίας).

3. *Συλλογή των δεδομένων*: Είναι θεμελιώδες να αναγνωριστούν και να συγκεντρωθούν όλες οι μελέτες που ικανοποιούν τα κριτήρια συμπερίληψης. Κάτι τέτοιο επιτυγχάνεται μέσα από μία σειρά συμπληρωματικών μεθόδων, οι οποίες περιλαμβάνουν (α) τη συστηματική αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις βιβλιογραφικών δεδομένων (π.χ., Medline, Embase, PsychINFO, PubMed, Dissertation Abstracts Online), (β) την εξέταση των βιβλιογραφικών αναφορών της κάθε συμπεριληφθείσας έρευνας, (γ) την εξέταση της βιβλιογραφίας σημαντικών επιστημονικών περιοδικών και βιβλίων που ασχολούνται με το θέμα προς διερεύνηση, καθώς και (δ) τη συνδρομή ειδικών επιστημόνων από το πεδίο στο οποίο γίνεται η μετα-ανάλυση, οι οποίοι μπορούν να υποδείξουν κατά πόσο υπάρχουν σχετικές μελέτες που δεν εντοπίστηκαν από τις άλλες μεθόδους. Η περιγραφή της μεθόδου αναζήτησης των μελετών πρέπει πάντα να περιλαμβάνεται στη μέθοδο των άρθρων, έτσι ώστε να μπορεί να επαναληφθεί και από μελλοντικούς ερευνητές εφόσον το επιθυμούν. Αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία συλλογής των μελετών, η μέθοδος και τα αποτελέσματα της κάθε μελέτης πρέπει να διαβάζονται προσεκτικά, προκειμένου να πραγματοποιηθεί η εξαγωγή και κωδικοποίηση των ανεξάρτητων, εξαρτημένων και παρεμβαλλόμενων μεταβλητών.

4. *Ανάλυση των δεδομένων*. Για τους σκοπούς της μετα-ανάλυσης, η μονάδα παρατήρησης δεν είναι ο συμμετέχοντας, αλλά η μελέτη. Τη θέση των δεδομένων

του κάθε συμμετέχοντα των πρωτογενών μελετών, εδώ παίρνει το μέγεθος αποτελέσματος (effect size) της κάθε μελέτης. Πρόκειται για ένα δείκτη της δύναμης της σχέσης ανάμεσα στην ανεξάρτητη και την εξαρτημένη μεταβλητή, ενώ το είδος του εκτιμητή μεγέθους αποτελέσματος εξαρτάται από τη φύση των δεδομένων των πρωτογενών μελετών. Συγκεκριμένα (α) όταν τα δεδομένα των πρωτογενών μελετών είναι συνεχή (μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις), τότε ως εκτιμητής αποτελέσματος χρησιμοποιείται η σταθμισμένη μέση διαφορά, (β) όταν τα δεδομένα είναι δυαδικού χαρακτήρα, χρησιμοποιούνται ο σχετικός κίνδυνος, ο περιπτώς λόγος, ή η διαφορά κινδύνου, ενώ (γ) αν τα δεδομένα είναι συσχετιστικά, ως εκτιμητής αποτελέσματος χρησιμοποιείται η συσχέτιση.

Αφού υπολογιστεί το μέγεθος αποτελέσματος για κάθε μεμονωμένη μελέτη, υπολογίζεται το συγκεντρωτικό μέγεθος αποτελέσματος της μετα-ανάλυσης. Πρόκειται για το μέσο όρο των μεγεθών αποτελέσματος όλων των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση, με την κάθε μελέτη όμως να επηρεάζει το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα σε βαθμό που συναρτάται από το μέγεθος του δείγματός της. Με άλλα λόγια, μικρότερες μελέτες (μελέτες με μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων) συνεισφέρουν λιγότερο στο συγκεντρωτικό αποτέλεσμα από μεγαλύτερες μελέτες (μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων). Η λογική πίσω από αυτήν την προσέγγιση είναι ότι τα αποτελέσματα των μικρότερων μελετών υπόκεινται σε τυχαία σφάλματα περισσότερο από ότι τα αποτελέσματα μεγαλύτερων μελετών και άρα έχουν μικρότερη ακρίβεια (Rosenthal & DiMatteo, 2001).

Υπάρχουν δύο μοντέλα για τον υπολογισμό της συνεισφοράς της κάθε μελέτης στο συγκεντρωτικό αποτέλεσμα: το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effect) και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects). Η διαφορά ανάμεσα σε αυτές τις δύο προσεγγίσεις έγκειται στον τρόπο με τον οποίο ερμηνεύονται οι διαφορές στα αποτελέσματα των πρωτογενών μελετών. Για το πρώτο μοντέλο οι όποιες διαφορές ανάμεσα στα μεγέθη αποτελέσματος που δίνουν οι πρωτογενείς μελέτες οφείλονται σε τυχαίους παράγοντες που προκύπτουν από την τυχαία

δειγματοληψία (δεν υπάρχει ετερογένεια), ενώ για το δεύτερο μοντέλο, οι διαφορές ανάμεσα στα μεγέθη αποτελέσματος οφείλονται σε πραγματικές διαφορές ανάμεσα στις μελέτες. Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων υποθέτει, λοιπόν, ότι το μέγεθος αποτελέσματος είναι κοινό σε όλες τις μελέτες και άρα αναζητά να βρει μία τιμή του συγκεντρωτικού αποτελέσματος, το “αληθινό” μέγεθος αποτελέσματος. Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, από την άλλη μεριά, υποθέτει ότι οι μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση αποτελούν τυχαίο δείγμα του πληθυσμού όλων των πιθανών μελετών και αντίστοιχα τα μεγέθη αποτελέσμά τους αποτελούν τυχαίο δείγμα όλων των πιθανών μεγεθών αποτελέσματος. Στοχεύει, άρα, στο να βρει το εύρος τιμών που μπορεί να πάρει το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα. Πάντως, το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα, όπως υπολογίζεται με βάση τα δύο μοντέλα, θα παρουσιάζει αξιοσημείωτη αριθμητική διαφορά, μόνο αν η ετερογένεια μεταξύ των μελετών είναι ιδιαίτερα μεγάλη.

Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της μετα-ανάλυσης, είναι η δυνατότητα να ερμηνευτεί η ετερογένεια μεταξύ των μελετών, εφόσον αυτή υπάρχει. Κάτι τέτοιο μπορεί να γίνει με την ανάλυση ενδιάμεσων μεταβλητών (*moderator variables analysis*), η οποία μπορεί να πάρει δύο μορφές: αν οι ενδιάμεσες μεταβλητές προς διερεύνηση είναι συνεχείς, τότε μπορεί να πραγματοποιηθεί μετα-παλινδρόμηση (*meta-regression*), η οποία αντιστοιχεί στη γραμμική παλινδρόμηση πρωτογενών δεδομένων. Αν πάλι οι ενδιάμεσες μεταβλητές είναι κατηγορικής φύσης, τότε πραγματοποιείται διαστρωματική ανάλυση, η οποία αντιστοιχεί στην ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) που χρησιμοποιείται στις πρωτογενείς μελέτες.

*5. Παρουσίαση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων.* Το τελευταίο βήμα για την πραγματοποίηση μίας μετα-ανάλυσης είναι η παρουσίαση και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Η διαδικασία αυτή υπόκειται στις ίδιες αρχές όπως και η παρουσίαση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων των πρωτογενών μελετών. Θα περιοριστούμε, λοιπόν, εδώ στην παρουσίαση του χαρακτηριστικού σχηματικού τρόπου παρουσίασης των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης, το δενδρόγραμμα



(forest plot). Στο Σχήμα 1 παρουσιάζεται το δενδρόγραμμα μίας υποθετικής μετα-ανάλυσης τριών μόλις μελετών. Το δενδρόγραμμα είναι αναπόσπαστο μέρος της διαδικασίας της μετα-ανάλυσης, καθώς υπηρετεί την οπτική απεικόνιση των αποτελεσμάτων. Στο δενδρόγραμμα το μέγεθος αποτελέσματος κάθε μελέτης, απεικονίζεται με ένα τετράγωνο, το οποίο διαπερνάται από μία οριζόντια γραμμή, η οποία αντιπροσωπεύει το διάστημα εμπιστοσύνης της μελέτης. Το μέγεθος του τετραγώνου αντιπροσωπεύει τη συμβολή της κάθε μελέτης στο συγκεντρωτικό αποτέλεσμα. Στο Σχήμα 1, για παράδειγμα, η μελέτη Γ συνεισφέρει το 70% της αξίας του συγκεντρωτικού αποτελέσματος, ενώ οι μελέτες Α και Β συνεισφέρουν από 15%. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι δύο μικρότερες μελέτες έχουν μεγαλύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης (είναι λιγότερο ακριβείς,) από τη μελέτη Γ, για την οποία η οριζόντια γραμμή που αντιστοιχεί στο διάστημα εμπιστοσύνης ίσα που διακρίνεται (η μελέτη Γ είναι πολύ ακριβής). Στην τελευταία γραμμή του δενδρογράμματος βρίσκεται ένας ρόμβος, ο οποίος απεικονίζει το συγκεντρωτικό μέγεθος αποτελέσματος της μετα-ανάλυσης. Η δεξιά και αριστερή άκρη του ρόμβου είναι το διάστημα εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού μεγέθους αποτελέσματος.

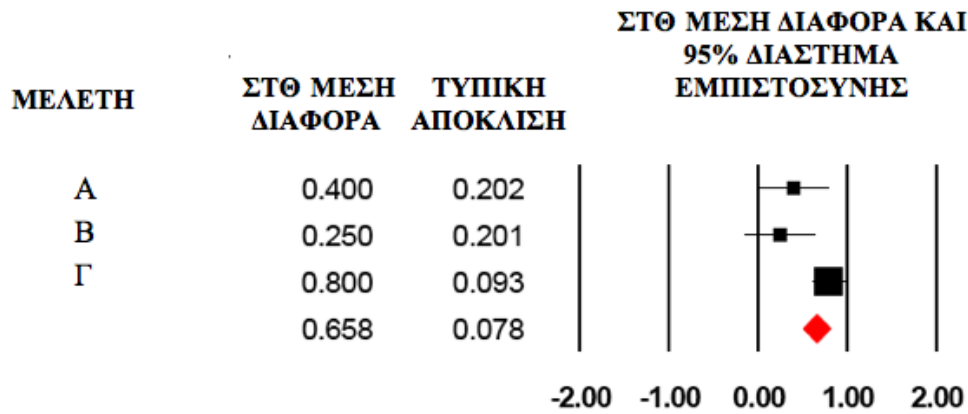
Το δενδρόγραμμα είναι εξαιρετικά χρήσιμο, καθώς με μία μόλις ματιά μπορεί ο αναγνώστης να εξάγει ένα πλήθος συμπερασμάτων. Συγκεκριμένα:

(α) αν το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα έχει εξαχθεί από τη σύνθεση πολλών ή λίγων μελετών, καθώς και πόσες και ποιες είναι αυτές οι μελέτες.

(β) αν το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα βασίζεται σε πολλές ή λίγες μελέτες.

(γ) αν οι εκτιμητές αποτελέσματος των πρωτογενών μελετών είναι κοντά αριθμητικά και εάν τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους επικαλύπτονται.

(δ) κατά πόσο μελέτες με ακραίες τιμές μεγέθους αποτελέσματος συμπεριλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση.



Σχήμα 1. Δενδρόγραμμα υποθετικής μετα-ανάλυσης τριών μελετών. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για κάθε μελέτη αναπαρίσταται από μία οριζόντια γραμμή και το μέγεθος αποτελέσματος από ένα τετράγωνο σημείο. Το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα αναπαρίσταται από το ρόμβο στην τελευταία σειρά του δενδρογράμματος.

(ε) κατά πόσο οι μελέτες είναι περισσότερο ή λιγότερο ακριβείς (δηλαδή αν έχουν μικρότερα ή μεγαλύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης αντίστοιχα).

### Αξιολόγηση

Η μετα-ανάλυση ως τεχνική έχει δεχτεί κριτική για το γεγονός ότι εμπεριέχει ορισμένες μεθοδολογικές αδυναμίες (βλ. Egger & Smith, 1997. Egger & συν., 1997a. Wilson, 1999. Rosenthal & DiMatteo, 2001 για ανασκόπηση). Ξεκινώντας από τη συλλογή των μελετών, υπάρχει ο κίνδυνος να μην επιτευχθεί η συλλογή όλων των μελετών που ικανοποιούν τα κριτήρια συμπερίληψης, ειδικά στην περίπτωση που κάποιες από τις μελέτες κατέληξαν σε “αρνητικά”, μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Τέτοιες μελέτες πολλές φορές δεν δημοσιεύονται με αποτέλεσμα να αυξάνεται τεχνητά το φαινομενικό μέγεθος του συγκεντρωτικού αποτελέσματος. Πρόκειται για το γνωστό σφάλμα της “μεροληψίας δημοσίευσης”. Μία άλλη κριτική εκφράζει το γεγονός ότι οι περισσότερες μετα-αναλύσεις περιλαμβάνουν τόσο μελέτες υψηλής ποιότητας, όσο και μελέτες χαμηλότερης ποιότητας (Wilson, 1999). Αυτό είναι γνωστό ως το πρόβλημα “σκουπίδια μέσα και σκουπίδια έξω (“garbage in and garbage out”, Hunt, 1997). Σημαντικό ζήτημα

αποτελεί ακόμη η συγκρισιμότητα των μελετών που συνθέτονται σε μία μετα-ανάλυση: αυτές μπορεί να διαφέρουν σε μία σειρά σημαντικών παραγόντων, όπως η τεχνική δειγματοληψίας ή η μεθοδολογία που χρησιμοποιούν. Ίσως, λοιπόν, να μην ευσταθεί η σύγκριση και κυρίως η σύνθεση των αποτελεσμάτων ανόμοιων μελετών. Πρόκειται για το πρόβλημα γνωστό ως “μήλα και πορτοκάλια” (“apples and oranges”, Hunt, 1997).

Οι παραπάνω κριτικές είναι δικαιολογημένες μόνο στην περίπτωση φτωχά εκτελεσμένων μετα-αναλύσεων. Στην περίπτωση άρτια εκτελεσμένων μετα-αναλύσεων αυτός ο σκεπτικισμός δεν έχει θέση. Καταρχήν, η ανίχνευση της μεροληψίας δημοσίευσης μπορεί να επιτευχθεί με μία σειρά μεθόδων, μεταξύ των οποίων το κωνοειδές διάγραμμα (funnel plot), το στατιστικό κριτήριο  $t$  του Egger (Egger & συν., 1997β) ή ο αριθμός ασφαλούς μεγέθους  $N$  (fail-safe  $N$ . Munafò & συν., 2004). Η λογική του κωνοειδούς γραφήματος είναι ότι για να είναι αμερόληπτο το δείγμα των μελετών που συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση θα πρέπει τα τυπικά σφάλματα των ερευνών να κατανέμονται συμμετρικά γύρω από τον συνοπτικό εκτιμητή. Το στατιστικό κριτήριο  $t$  του Egger εκτιμά τη στατιστική σημαντικότητα της ασυμμετρίας του κωνοειδούς γραφήματος. Το ασφαλές μέγεθος  $N$  (fail-safe  $N$ ) εκφράζει τον αριθμό των μελετών με μη στατιστικά σημαντικά ευρήματα που θα έπρεπε να προστεθούν στην παρούσα μετα-ανάλυση να μην είναι πια στατιστικά σημαντικό το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα.

Το πρόβλημα της αμφιλεγόμενης ποιότητας των αρχικών μελετών μπορεί να ξεπεραστεί με την τεχνική της “ποιοτικής αξιολόγησης” (“quality weighting”) η οποία έχει προταθεί από τον Rosenthal (1991) και η οποία ποσοτικοποιεί τις μεθοδολογικές δυνάμεις και αδυναμίες κάθε μελέτης. Το πρόβλημα “πορτοκαλιών και μήλων” είναι αληθές για τη μετα-ανάλυση όπως είναι και για τις αφηγηματικές ανασκοπήσεις. Το γεγονός, όμως, ότι συνδυάζονται διαφορετικές μελέτες, είναι στην πραγματικότητα πλεονέκτημα της μετα-ανάλυσης, εφόσον κάτι τέτοιο είναι απαραίτητο προκειμένου να είναι δυνατή η γενίκευση των αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, οι όποιες διαφορές μεταξύ των μελετών μπορούν να αξιοποιηθούν ως ενδιάμεσες μεταβλητές και έτσι να δώσουν χρήσιμες πληροφορίες για τον τρόπο που επηρεάζουν το συγκεντρωτικό μέγεθος αποτελέσματος.

### **Συμπεράσματα**

Η μετα-ανάλυση είναι μία μέθοδος η οποία αναφέρεται στην ποσοτική σύνθεση των ευρημάτων διαφορετικών μελετών και στον ποσοτικό υπολογισμό ενός συνολικού αποτελέσματος. Η μετα-ανάλυση επιτυγχάνει την αύξηση της στατιστικής ισχύος και ακρίβειας σε σχέση με επιμέρους έρευνες, την ανίχνευση, την εκτίμηση και το συνυπολογισμό της ετερογένειας, την ανίχνευση και τον υπολογισμό των παραμέτρων ως προς τις οποίες οι μελέτες διαφέρουν μεταξύ τους, αλλά και την ανίχνευση συστηματικών σφαλμάτων, όπως η μεροληψία δημοσίευσης. Η μετα-ανάλυση, μπορεί να αποδειχθεί, ακόμα, εξαιρετικά χρήσιμη για τη διαμόρφωση ερευνητικών ερωτήσεων για μελλοντική διερεύνηση και βέβαια να αποτελέσει οδηγό τόσο για την κλινική πρακτική, όσο και για τη διαμόρφωση πολιτικών.

Η μετα-ανάλυση, όμως, όπως και κάθε τεχνική, δεν είναι πανάκεια. Δεν αντικαθιστά την πρωτογενή έρευνα και πρέπει να χρησιμοποιείται με υψηλές προδιαγραφές τόσο μεθοδολογικά όσο και δεοντολογικά. Τότε μόνο θα αυξηθεί η εμπιστοσύνη στα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, και η τεχνική θα μπορέσει να αποδώσει τα υποσχόμενα οφέλη.

## Βιβλιογραφία

- Egger, M. & Smith, G.D. (1997). Meta-analysis: potentials and promise. *British Medical Journal*, 7119(315): 1371-1374.
- Egger, M., Smith, G.D. & Phillips, A.N. (1997a). Meta-analysis: principles and procedures. *British Medical Journal*, 7121(315): 1533-1537.
- Egger, M., Smith, G.D., Schneider, M. & Minder, C. (1997b). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, 315: 629-634.
- Glass, G. (1976). Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Research*, 5: 3-8.
- Hunt, M. (1997). *How science takes stock*. New York: Russell Sage Fund.
- Mabe, M. A. (2009). Scholarly publishing. *European Review*, 17(1): 3-22.
- Munafo, M.R., Clark, T. G. & Flint, J. (2004). Assessing publication bias in genetic association studies: evidence from a recent meta-analysis. *Psychiatry Research*, 129(1): 39-44.
- Oaks, M. (1986). *Statistical inference: a commentary for the social and behavioural sciences*. Chichester: Wiley.
- Pearson, K. (1904). Report on certain enteric fever inoculation statistics. *British Medical Journal*, 5: 1243-6.
- Rosenthal, R. (1991). Quality-weighting of studies in meta-analysis research. *Psychotherapy Research*, 1: 25-28.
- Rosenthal, R. & DiMatteo, M.R. (2001). Meta-analysis: recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Annual Review of Psychology*, 52: 59-82.
- Smith, M.L. & Glass, G.V. (1977). Meta-analysis of psychotherapy outcome studies. *American Psychologist*, 32: 752-60.
- Smith, M.L., Glass, G.V. & Miller, T.I. (1980). *The benefits of psychotherapy*. Baltimore, MD: John Hopkins University Press.

- Wager, T.D., Phan, K.L., Liberzon, I. & Taylor, S.F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage*, 19(3): 513-531.
- Wilson, D.B. (1999). *Practical meta-analysis*. Orlando, Florida: American Evaluation Association.