

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Marko D. Savić

**GRAFIČKI PRIKAZ PODATAKA U  
BIOMEDICINSKIM ISTRAŽIVANJIMA:  
SISTEMATSKI PREGLED LITERATURE I  
RAZVOJ INTERAKTIVNOG SOFTVERSKOG  
REŠENJA**

doktorska disertacija

Beograd, 2022

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Marko D. Savić

**DATA VISUALIZATION IN BIOMEDICAL  
RESEARCH: SYSTEMATIC REVIEW AND  
INTERACTIVE SOFTWARE DEVELOPMENT**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022

**Mentor:** Dr Nataša Milić, profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Članovi komisije:**

1. Dr Dejana Stanisavljević, profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Dr Zoran Bukumirić, docent, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Dr Vesna Garović, profesor, Mejo klinika, Ročester, SAD

Datum odbrane: \_\_\_\_\_

# **Grafički prikaz podataka u biomedicinskim istraživanjima: sistematski pregled literature i razvoj interaktivnog softverskog rešenja**

**Sažetak:** Nedostatak originalnih podataka i neadekvatna vizuelna prezentacija u publikovanim studijama značajno umanjuje transparentnost i ponovljivost rezultata istraživanja u oblasti biomedicinskih nauka. Ciljevi ovog rada su bili procena učestalosti primene neadekvatnih metoda grafičkog prikaza podataka u biomedicinskim istraživanjima, razvoj softverskog rešenja koje omogućava integraciju baze podataka sa interaktivnim načinom vizualizacije i implementacija softverskog rešenja u obliku javno dostupnog veb servisa. Sistematskim pregledom literature koji je obuhvatio originalne naučne radove objavljene u najbolje rangiranim časopisima iz oblasti cirkulatornog sistema utvrđeno je da je među člancima koji su koristili grafički prikaz za kontinuirane numeričke podatke, 66.7% koristilo stubičaste dijagrame koji ne odgovaraju ovom tipu podataka. Obzirom da je vizuelno prikazivanje podataka od izuzetnog značaja za njihovo razumevanje i kritičku evaluaciju, u ovom radu razvijeno je softversko rešenje za interaktivan prikaz podataka, u vidu veb aplikacije, korišćenjem internet tehnologija i programskih jezika HTML, CSS, PHP i javaskript. Aplikacija omogućava autorima bez programerskih veština da kreiraju interaktivne grafikone prilagođene empirijskim podacima, uključujući tačkaste dijagrame, dijagrame kutije i violina dijagrame. Dodatne opcije olakšavaju vizuelizaciju podgrupa ili klastera podataka. Aplikacija je dizajnirana tako da podstiče eksploraciju i kritičku evaluaciju podataka koji stoje iza sumarnih statistika i može biti od koristi za promovisanje transparentnosti, ponovljivosti rezultata i otvorenosti u nauci u biomedicinskim naučnim istraživanjima. Razvoj jednostavnih za korišćenje softverskih alata za kreiranje interaktivnih alternativa statičkim grafikonima može imati potencijal da transformiše naučne publikacije od statičkih izveštaja u interaktivne skupove podataka.

**Ključne reči:** vizuelizacija podataka, interaktivni grafikoni, transparentnost, stubičasti dijagrami, tačkasti dijagrami, dijagrami kutije, violina dijagrami

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Biomedicinska informatika

**UDK Br:**

# **Data visualization in biomedical research: systematic review and interactive software development**

**Abstract:** Missing raw data and suboptimal visual presentation in scientific publications significantly reduces transparency and reproducibility in biomedical research. Aim of this study was to assess the prevalence of inadequate graphical data presentation practices in biomedical research, develop a software that allows the integration of raw data with interactive data visualization, and implement it as a publicly available web application. A systematic review of studies published in top peripheral vascular disease journals showed that among papers that used data figures to present continuous data, 66.7% of papers did it using bar graphs which are not designed for this type of data. Since visual display of data is crucial for its understanding and critical evaluation, interactive software for data visualization was developed as web application using techniques and programming languages HTML, CSS, PHP, and Javascript. The application allows authors with no programming skills to create customized interactive graphics, including dot plots, box plots, and violin plots. Additional features facilitate visualization of subgroups or clusters of non-independent data. Application is designed to encourage exploration and critical evaluation of the data behind the summary statistics and may be valuable for promoting transparency, reproducibility, and open science in basic biomedical research. Developing user-friendly tools that create interactive alternatives to common static figures may have the potential to transform scientific publications from static reports into interactive datasets.

**Key words:** data visualization, interactive graphics, transparency, bar graph, dot plot, box plot, violin plot

**Scientific area:** Medicine

**Specific scientific area:** Biomedical informatics

**UDK No:**

# Sadržaj

1	Uvod.....	1
2	Ciljevi rada.....	6
3	Materijal i metode .....	7
3.1	Sistematski pregled literature .....	7
3.1.1	Strategija pretraživanja .....	7
3.1.2	Skrining publikacija .....	9
3.1.3	Pregled publikacija u punom tekstu i ekstrakcija podataka .....	10
3.1.4	Statistička analiza.....	10
3.2	Razvoj integrisanog softverskog rešenja za interaktivnu vizuelizaciju podataka .....	11
3.2.1	Programski jezici.....	11
3.2.2	Dizajn formi za interakciju sa podacima i grafikonima .....	14
3.2.3	Struktura podataka .....	14
3.2.4	Operacije nad podacima.....	16
4	Rezultati .....	20
4.1	Sistematski pregled literature .....	20
4.1.1	Grafičko prikazivanje numeričkih kontinuiranih podataka .....	23
4.1.2	Regulative časopisa o korišćenju stubičastih dijagrama .....	24
4.2	Softversko rešenje za interaktivnu vizuelizaciju podataka.....	25
4.2.1	Početna strana .....	26
4.2.2	Sekcija za unos i ažuriranje podataka .....	26
4.2.3	Sekcija za interaktivno prikazivanje grafikona .....	31
4.2.4	Prilagodavanje grafikona osobama sa slepilom za boje.....	42
4.2.5	Preuzimanje podataka i sačuvanih grafikona.....	42
4.2.6	Brisanje podataka iz aplikacije .....	44

4.2.7	Sekcija sa uputstvima za upotrebu .....	44
4.3	Implementacija softverskog rešenja za interaktivnu vizuelizaciju podataka .....	45
5	Diskusija .....	46
6	Zaključci .....	66
7	Literatura.....	67

# 1 Uvod

Savremena naučna i tehnološka dostignuća značajno su unapredila mogućnosti izučavanja bioloških osnova zdravlja i oboljenja, dok je napredak informaciono komunikacionih tehnologija doveo do trajnih izmena u načinu pristupa i razmeni naučnih informacija. Pretraga naučne literature, kao jedan od osnovnih postulata istraživačkog rada, izmeštena je iz biblioteka i štampanih izdanja naučnih časopisa u pretragu bibliografskih baza podataka na internetu i pristup elektronskim verzijama naučnih publikacija, e-knjigama i dr. Inovativne tehnike i servisi poput otvorenih baza originalnih podataka, uputstava i preporuka za naučno izveštavanje, kontrolnih listi za statističke analize i sajtova za predregistraciju studija, osmišljeni su kako bi se unapredili i promovisali transparentnost i ponovljivost rezultata naučnih istraživanja. Uprkos ovom napretku, međutim, način prikazivanja podataka i rezultata u naučnim publikacijama nije se suštinski promenio. Naučnici se i dalje oslanjaju na statičke ilustracije i tabele koje ne pružaju dovoljno informacija za njihovu kritičku evaluaciju, posebno u studijama sa malim veličinama uzorka koje su česte u oblasti biomedicinskih istraživanja. Dijagrami koji prikazuju samo sumarne statistike još uvek se dominantno koriste u odnosu na dijagrame koji detaljno prikazuju raspodelu podataka ili kompletne podatke [1,2].

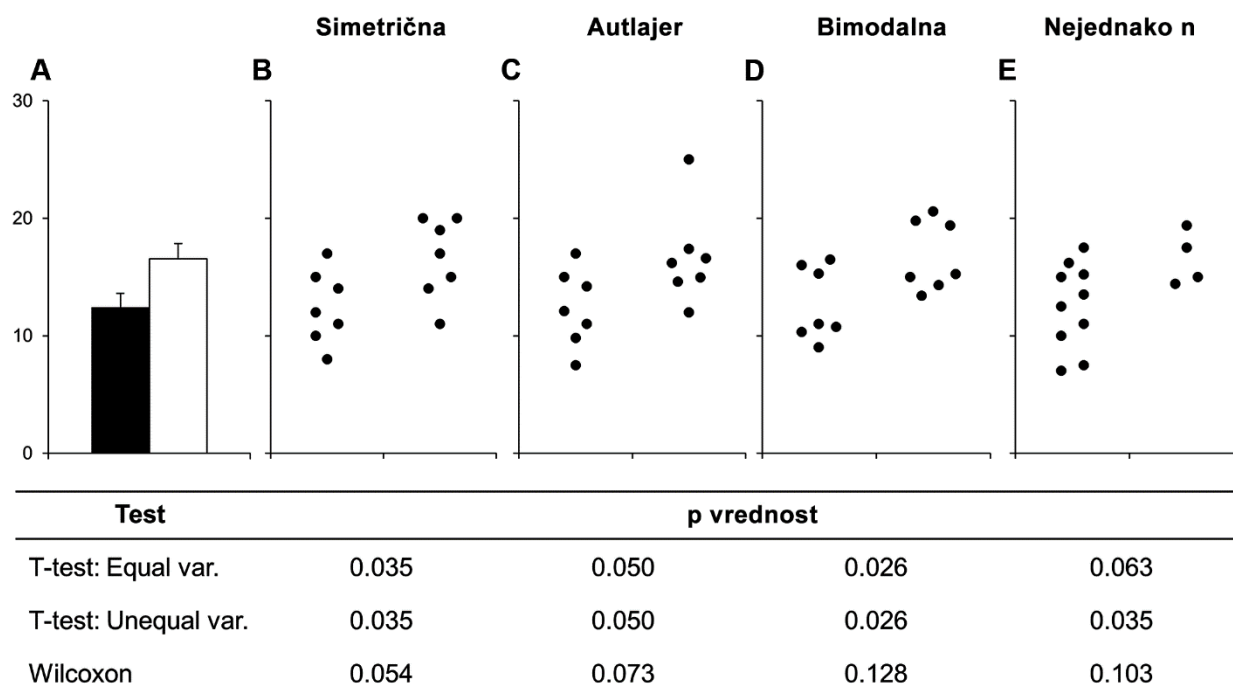
Adekvatno prikazivanje podataka predstavlja osnovu naučnog znanja, koje se u značajnoj meri zasniva na razumevanju prezentovanih rezultata u naučnim radovima. Grafički prikaz u naučnim radovima je posebno važan jer najčešće predstavlja najvažnije rezultate istraživanja i kao takav bi trebalo da omogući čitaocu kritičku evaluaciju podataka. Međutim, pokazano je da određene vrste grafikona koje se uobičajeno koriste za prikazivanje rezultata biomedicinskih istraživanja često proizvode suprotan efekat od željenog, transparentnog prikaza [3]. Brojni autori ukazuju na postojanje problema prikazivanja neadekvatnim grafičkim metodama koje nisu prilagođene tipu podatka, kao što je upotreba stubičastih dijagrama za prikazivanje kontinuiranih podataka [3–5]. Postoje dakle, uverljivi dokazi da informativnost grafičkih prikaza u naučnim radovima nije na zadovoljavajućem nivou i da su neophodne fundamentalne promene u izboru vrste prikaza koji se koriste prilikom publikovanja rezultata studija [1,2]. Nedavni sistematski pregled literature [3] pokazao je da se u bazičnim biomedicinskim istraživanjima pretežno koriste vrste ilustracija koje zapravo prikrivaju, a ne otkrivaju, individualne podatke i njihovu raspodelu. U ovom pregledu literature, kao neprikladan vid grafičkog ilustrovanja podataka prepoznato je korišćenje stubičastih dijagrama koji su namenjeni prikazivanju kategorijalnih podataka, a koji se rutinski koriste za numeričke kontinuirane podatke u studijama sa malim veličinama uzorka.



Studije sa malim uzorcima su veoma česte u bazičnim biomedicinskim, pretkliničkim i translacionim istraživanjima. Ove vrste studija direktno utiču na donošenje odluka o tome koje će preventivne i terapijske strategije preći u sledeću fazu istraživanja u finansijski i vremenski zahtevnijim kliničkim studijama, koje utiču i na buduću kliničku praksu. Nacionalni instituti zdravlja SAD (eng. *NIH: National Institutes of Health*) istakli su pretklinička istraživanja kao posebno podložna problemima sa ponovljivošću rezultata [6]. Iz etičkih razloga, studije koje se obavljaju nad laboratorijskim životinjama, obično imaju mali broj jedinica posmatranja, a smatra se da je tipičan broj životinja po eksperimentalnoj grupi 8 [7]. U ostalim oblastima bazičnih biomedicinskih istraživanja, većina studija ima grupe sa manje od 15 jedinica posmatranja, a tipična veličina grupe je od 3 do 6 [3].

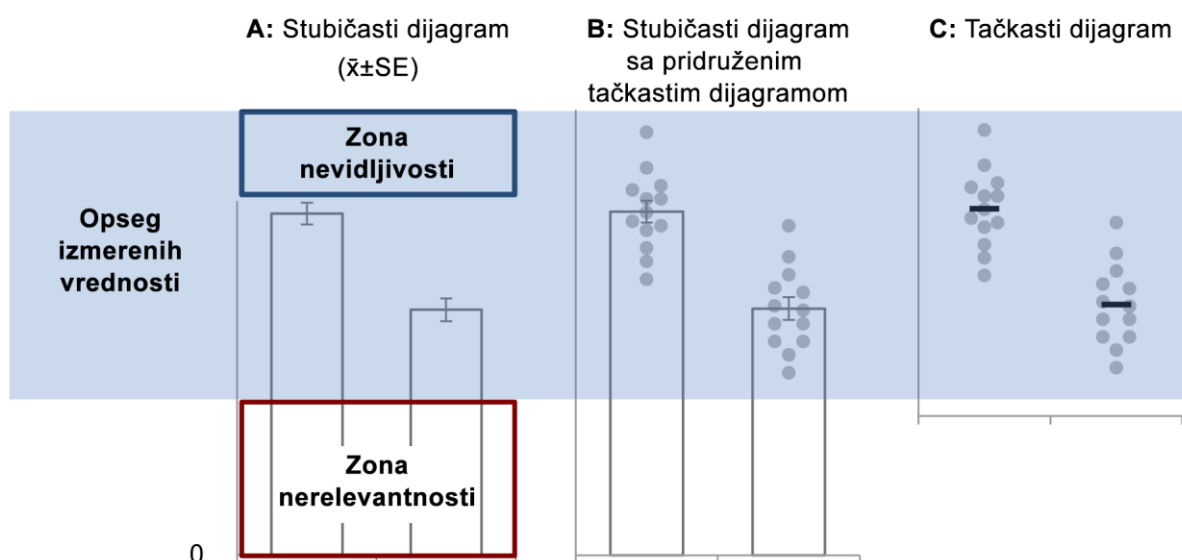
Stubičasti dijagrami su vrsta grafikona kojima se, pomoću stubića prikazuju učestalosti posmatranih pojava. Pojedinačni stubići predstavljaju kategorije ili grupe podataka, dok njihove visine prikazuju apsolutne ili relativne učestalosti posmatrane pojave unutar datih grupa. Pokazano je, međutim, da se stubičasti dijagrami često, na neadekvatan način, koriste za prikazivanje numeričkih kontinuiranih podataka [3]. U ovom slučaju, pojedinačni stubići predstavljaju kategorije ili grupe podataka, ali njihove visine nisu srazmerne učestalostima već aritmetičkim sredinama posmatrane pojave u datim grupama (Ilustracija 1). Stubićima se sa gornje strane najčešće dodaju linije u obliku slova „T“ koje mogu predstavljati standardnu devijaciju, standardnu grešku ili interval poverenja, tj. njihovu udaljenost od aritmetičke sredine. Ove linije se na engleskom jeziku nazivaju *error bars*, a u ovom radu biće korišćen naziv „linije greške“. Korišćenje stubičastih dijagrama za prezentaciju numeričkih kontinuiranih podataka, čitaocu pruža samo informaciju o sumarnim statistikama: aritmetičku sredinu i jednu od mera varijabiliteta. Stoga njihovo korišćenje postaje posebno problematično u studijama sa malim veličinama uzorka gde obično nema dovoljno podataka za sumiranje.

Ova vrsta grafikona, dakle, ne omogućava čitaocima da kritički procene prikazane podatke [3], obzirom da veliki broj različitih raspodela podataka može dovesti do istih stubičastih dijagrama (Ilustracija 1), a detaljnim posmatranjem originalnih podataka može se doći do različitih zaključaka u odnosu na posmatranje samo sumarnih statistika koje ovi grafikoni prikazuju (Ilustracija 1) [3].



Ilustracija 1. Različite raspodele podataka se kriju iza istih stubičastih dijagrama, preuzeto iz publikacije [3]

Stubičasti dijagrami takođe mogu da pogrešno pripišu značajnost samoj visini stubića koja ne može čitaocu da predoči moguće razlike u strukturi originalnih podataka [8]. Uzimajući u obzir da y osa kod stubičastih dijagrama obično počinje od nule, a završava iznad najviše linije greške, ovi dijagrami u svom domenu često uključuju biološki nemoguće vrednosti (zona nerelevantnosti, Ilustracija 2), dok u isto vreme isključuju vrednosti iznad najviše tačke y ose, a koje su prisutne u originalnim podacima (zona nevidljivosti, Ilustracija 2). Još jedan problem koji se može javiti prilikom korišćenja stubičastih dijagrama je predrasuda o tome da se pojedinačni podaci češće nalaze unutar stubića nego izvan njega [9].



Ilustracija 2. Razlozi za izbegavanje stubičastih dijagrama prilikom prikazivanja numeričkih kontinuiranih podataka, čak i kada je njihova raspodela normalna

Vizuelno prikazivanje podataka u biomedicinskim istraživanjima, dakle, od izuzetnog je značaja za njihovo razumevanje i kritičku evaluaciju, na šta ukazuje i činjenica da se grafički najčešće prikazuju rezultati obrade podataka iz kojih su izvedeni glavni zaključci istraživanja. Optimalna prezentacija podrazumeva izbor odgovarajućeg tipa grafikona u zavisnosti od tipa podataka, veličine uzorka, odnosa među podacima i dr. Problemi u vizuelnom prikazivanju podataka mogu nastati usled nedovoljne edukacije istraživača, nepostojanja interdisciplinarnog tima sa učešćem eksperta u oblasti biostatistike, ili čak preporuka časopisa koje nisu u skladu sa važećim standardima [10].

Pored značaja adekvatnog vizuelnog prikazivanja, u nauci je prepoznata i potreba da se originalni podaci istraživanja učine javno dostupnim [11,12]. Međutim, podaci korišćeni u publikovanim studijama najčešće nisu javno dostupni, a za veliki broj studija sa dostupnim objavljenim originalnim podacima nije moguće ponoviti sve prikazane rezultate na osnovu datih podataka [13]. Nedostatak originalnih podataka i neadekvatna vizuelna prezentacija rezultata istraživanja u publikovanim studijama značajno umanjuje transparentnost i ponovljivost rezultata istraživanja u oblasti biomedicinskih nauka. Zbog toga se poslednjih godina posebna pažnja posvećuje razvoju i unapređenju metodologije obrade podataka, grafičkom prikazivanju i evaluaciji načina grafičkog prikazivanja rezultata istraživanja u oblasti biomedicine [1,14–16]. Softverski alati za interaktivnu vizuelizaciju primarnih istraživačkih podataka omogućavaju korisniku prilagođen način prikaza, dok integracija baze originalnih podataka u interaktivne grafikone doprinosi promociji transparentnosti nauke [17].

Interaktivni prikaz podataka prikupljenih u istraživanjima u oblasti biomedicinskih nauka može biti koristan grafički alat za promociju transparentnosti, ponovljivosti rezultata istraživanja i otvorenog pristupa nauci [18]. U vreme kada se ovi faktori sve više vrednuju u savremenom društvu [6,19–21], fondovi koji finansiraju naučno-istraživački rad, naučni časopisi, kao i sami istraživači, ukazuju na nedostatak transparentnosti i ponovljivosti objavljenih rezultata istraživanja [22,23], sa posebnim naglaskom na pretklinička istraživanja u medicini [3]. Nedostupnost originalnih podataka, kao i suboptimalna prezentacija podataka i statistička analiza, doprinose problemima sa validacijom i reprodukcijom rezultata istraživanja [3,24]. Potencijalna vrednost interaktivnog grafičkog prikazivanja kao alata za poboljšanje prezentacije podataka ispitivana je u naučnim publikacijama [25,26], a kreiranje interaktivnih alternativa statičkom načinu prikazivanja sumarnih mera istraživanja predloženo je kao efikasna strategija za poboljšanje vizuelizacije podataka u biomedicinskim istraživanjima [27].

## 2 Ciljevi rada

1. Procena učestalosti primene neadekvatnih metoda grafičkog prikaza podataka u biomedicinskim istraživanjima.
2. Razvoj softverskog rešenja koje omogućava integraciju baze podataka sa interaktivnim načinom vizuelizacije podataka u biomedicinskim istraživanjima.
3. Implementacija integrisanog softverskog rešenja za interaktivnu vizuelizaciju podataka u biomedicinskim istraživanjima u obliku javno dostupnog veb servisa.

## 3 Materijal i metode

### 3.1 Sistematski pregled literature

#### 3.1.1 Strategija pretraživanja

Radi procene učestalosti primene neadekvatnih metoda grafičkog prikaza podataka u biomedicinskim istraživanjima sproveden je sistematski pregled literature prema *PRISMA* protokolu [28]. Pregledom su obuhvaćeni originalni naučni radovi objavljeni u 25% najbolje rangiranih časopisa iz oblasti cirkulatornog sistema u septembru 2018. godine. U rangiranje su uključeni časopisi koji se nalaze u kategoriji „Peripheral vascular disease“ na listi časopisa *Journal Citation Reports*, rangiranih prema impakt faktoru za prethodnu godinu. Na ovaj način je izabrano 17 (26.2%) od ukupno 65 časopisa uključenih u rangiranje, nakon čega je 4 časopisa isključeno iz studije. Časopisi *Current Opinion in Lipidology* i *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* su isključeni iz studije jer objavljuju samo pregledne članke (ne sadrže originalne naučne radove), dok su časopisi *Angiogenesis* i *International Journal of Stroke* isključeni iz studije jer u septembru 2018. godine nisu objavili nijedno izdanje. Preostalih 13 časopisa koji su uključeni u sistematski pregled literature su:

1. *Circulation*
2. *Circulation Research*
3. *Hypertension*
4. *Stroke*
5. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*
6. *Thrombosis and haemostasis*
7. *Journal of thrombosis and haemostasis*
8. *Journal of Stroke*
9. *Atherosclerosis*
10. *Journal of Hypertension*
11. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*
12. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*
13. *Hypertension research*

Svi nabrojani časopisi indeksirani su u bibliografskoj bazi podataka *MEDLINE* i mogu se pretraživati pomoću platforme *PubMed*. Pretrazi u *PubMed*-u prethodilo je prikupljanje brojeva

septembarskih izdanja iz 2018. godine na sajtovima samih časopisa. Pretraga je urađena 2. novembra 2018. godine, a upit za pretragu je sadržao imena časopisa sa relevantnim brojevima izdanja objavljenih u septembru 2018. godine (Izvorni kod 1).

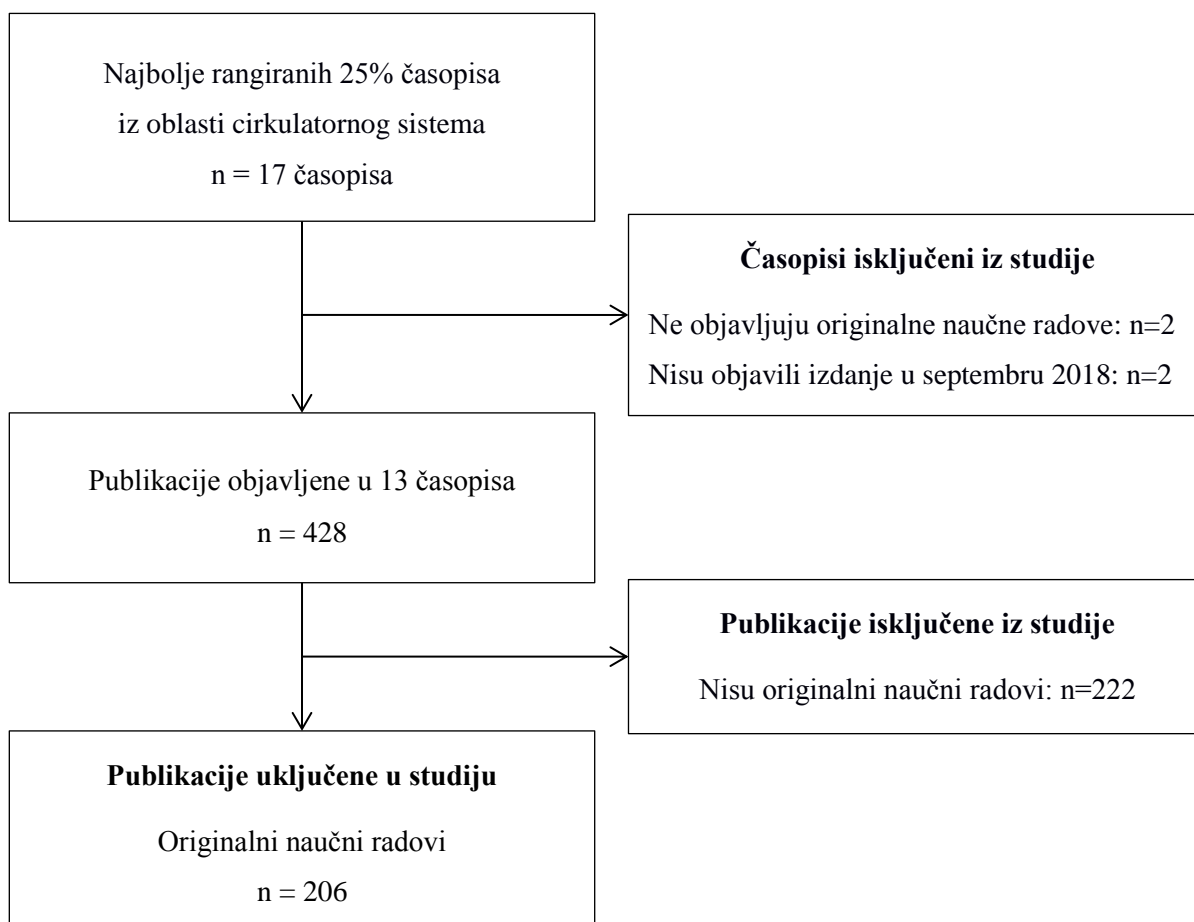
```
("Circulation"[Journal]
  AND 138[Volume]
  AND (10[Issue] OR 11[Issue] OR 12[Issue] OR 13[Issue]))
) OR
("Circulation research"[Journal]
  AND 123[Volume]
  AND (7[Issue] OR 8[Issue]))
) OR
("Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)"[Journal]
  AND 72[Volume]
  AND 3[Issue])
) OR
("Stroke"[Journal]
  AND 49[Volume]
  AND 9[Issue])
) OR
("Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology"[Journal]
  AND 38[Volume]
  AND 9[Issue])
) OR
("Thrombosis and haemostasis"[Journal]
  AND 118[Volume]
  AND 9[Issue])
) OR
("Journal of thrombosis and haemostasis : JTH"[Journal]
  AND 16[Volume]
  AND 9[Issue])
) OR
("Journal of stroke"[Journal]
  AND 20[Volume]
  AND 3[Issue])
) OR
("Atherosclerosis"[Journal]
  AND 276[Volume])
) OR
("Journal of hypertension"[Journal]
  AND 36[Volume]
  AND 9[Issue])
) OR
("European journal of vascular and endovascular surgery : the official
journal of the European Society for Vascular Surgery"[Journal]
  AND 56[Volume]
  AND 3[Issue])
) OR
("American journal of physiology. Heart and circulatory
physiology"[Journal]
  AND 315[Volume]
  AND 3[Issue])
) OR
("Hypertension research : official journal of the Japanese Society of
Hypertension"[Journal]
  AND 41[Volume]
  AND 9[Issue])
)
```

Izvorni kod 1. Upit za pretragu sprovedenu na platformi *PubMed*

Rezultat pretrage sadržao je 428 publikacija, a rezultati pretrage provereni su na sajtovima časopisa uvidom u njihova septembarska izdanja iz 2018. godine.

### 3.1.2 Skrining publikacija

Skrining 428 publikacija radi identifikacije originalnih naučnih radova obavljala su dva nezavisna istraživača. Oba istraživača su pregledala i dala procenu za sve radove, a neslaganja su rešavana konsenzusom. Iz studije su isključene publikacije koje nisu originalni naučni radovi, ali i one koje su objavljene preliminarno sa statusom „u štampi“ (eng. *in press*) ili „rana objava“ (eng. *early release*). Dodatno, iz studije su isključeni sistematski pregledi literature, osim meta-analiza sa uključenim individualnim podacima pacijenata. Nakon skrininga, u studiju je uključeno 206 originalnih naučnih radova (Ilustracija 3).



Ilustracija 3. Dijagram toka selekcije publikacija za uključnje u studiju



### 3.1.3 Pregled publikacija u punom tekstu i ekstrakcija podataka

Pregled punog teksta publikacija obavila su dva nezavisna istraživača, a neslaganja u su rešavana konsenzusom. Istraživači su detaljno pregledali svaku publikaciju i pri tome beležili podatke o vrstama sprovedenih studija i korišćenim grafikonima za prikazivanje njihovih rezultata. Detaljan opis prikupljenih podataka i protokola za njihovu ekstrakciju dat je u Prilogu 1. Pored detaljnog pregleda publikacija, za svaki časopis je proveravano da li u svojim instrukcijama za autore sadrži zabranu korišćenja ili preporuku da se ne koriste stubičasti dijagrami za prikazivanje numeričkih kontinuiranih podataka. Razlikovane su tri vrste regulative časopisa:

1. Bez regulative – u instrukcijama za autore ne postoji ograničenje za korišćenje stubičastih dijagrama za prikazivanje numeričkih kontinuiranih podataka;
2. Slaba regulativa – u instrukcijama za autore postoji preporuka da se ne koriste stubičasti dijagrami, ali se njihova neadekvatna upotreba ne zabranjuje ili časopis zabranjuje korišćenje stubičastih dijagrama za neke tipove numeričkih kontinuiranih podataka ali ne za sve. Primeri slabe regulative su stavke u instrukcijama poput: „Preporučuje se da autori koriste grafikone koji prikazuju raspodelu podataka kao što su dijagrami kutije ili tačkasti dijagrami“, ili „Autori moraju u svojim grafikonima prikazati individualne podatke za male skupove podataka ( $n < 15$  po grupi)“. Druga stavka u primeru dozvoljava korišćenje stubičastih dijagrama za veće skupove podataka;
3. Jaka regulativa – u instrukcijama za autore je navedena zabrana korišćenja stubičastih dijagrama za prikazivanje numeričkih kontinuiranih podataka. Primer jake regulative bi bila stavka uputstva poput: „Autori bi uvek trebalo da koriste grafikone koji prikazuju raspodelu podataka, kao što su tačkasti dijagrami, dijagrami kutije ili histogrami, prilikom prikazivanja numeričkih kontinuiranih podataka.

### 3.1.4 Statistička analiza

Kategorijalni podaci su predstavljani tabelarno, koristeći apsolutne i relativne učestalosti (n, %). Numerički podaci (najveće i najmanje veličine grupa prikazivane određenim vrstama grafikona) predstavljeni su medijanom i interkvartilnim opsegom.

Statističke metode za testiranje razlike nisu korišćene u ovom radu, kao ni analiza snage studije.

Deskriptivne statističke mere računane su pomoću softvera IBM SPSS Statistics Version 21.

## 3.2 Razvoj integrisanog softverskog rešenja za interaktivnu vizuelizaciju podataka

Razvoj integrisanog softverskog rešenja za interaktivnu vizuelizaciju podataka u biomedicinskim istraživanjima podrazumeva definisanje memorijskih i fajl struktura za smeštanje, obradu i čuvanje istraživačke baze podataka; dizajn formi za unos i ažuriranje podataka; definisanje rutina za statističku analizu podataka; definisanje vrsta grafikona i pridruženih opcija koje treba da budu dostupne za interaktivnu vizuelizaciju, kao i dizajn formi za interakciju sa opcijama prikazivanja grafikona.

Softver je razvijen u obliku veb aplikacije korišćenjem informacionih tehnologija, programskih jezika i njihovih biblioteka namenjenih za kreiranje dinamičkih internet stranica koje pružaju visok nivo interaktivnosti sa korisnikom. Detaljan opis korišćenih tehnologija dat je u nastavku.

### 3.2.1 Programski jezici

**HTML** (eng. *Hypertext Markup Language*) je jezik kojim se definiše struktura dokumenata namenjenih prikazivanju u obliku internet stranica [29]. Dokumenti pisani HTML jezikom, pored tekstualnog sadržaja, sastoje se i iz oznaka (tzv. „tagova“) pomoću kojih se definiše format i način prikazivanja datog sadržaja u okviru stranice. Tagovi takođe mogu da definišu i dodatni, najčešće multimedijalni sadržaj, koji je uključen u dokument.

Za prikazivanje HTML dokumenata koriste se internet pregledači (*web browser-i*) u kojima se vrši interpretacija tagova kako bi sadržaj stranice bio ispravno prikazan.

HTML dokumenti, pored multimedijalnog sadržaja, mogu da sadrže i dinamičke skripte pisane u programskim jezicima posebne namene (npr. javaskript). Ove skripte se izvršavaju u okviru internet pregledača, a mogu uticati na izgled, poziciju i sadržaj elemenata dokumenta.

**CSS** (*Cascading Style Sheets*) je jezik koji je namenjen formatiranju i stilizovanju sadržaja internet stranica. CSS fajl se sastoji od direktiva kojima se deklariše na koji način se elementi HTML dokumenta prikazuju na ekranu, uključujući boje, raspored, veličinu i oblik fonta itd [29]. Upotrebom CSS-a, tj. odvajanjem sadržaja internet stranica (teksta i multimedije) od njihovog formatiranja, postiže se bolja preglednost izvornog koda HTML dokumenata i njegovo lakše održavanje. Pored toga, odvajanjem sadržaja od formatiranja omogućuje se i prilagođavanje prikaza internet stranice uređaju tj. ekranu na kome se prikazuje.

**Javaskript** (*Javascript*) je programski skript jezik primarno namenjen korišćenju na internet stranicama kao proširenje njihovih dinamičkih funkcionalnosti. U pitanju je interpretirani jezik koji

se izvršava na klijentskoj strani, najčešće u okviru veb pretraživača [30]. Prvenstvena namena javaskript jezika bila je validacija formi na internet stranicama na taj način što su se podaci uneti od strane korisnika proveravali „na licu mesta“, tj. u veb pretraživaču pre slanja na udaljeni server što je stvaralo velike uštede u vremenu i protoku podataka, posebno u doba kada su brzine internet protoka bile daleko manje nego danas. Vremenom se primena javaskripta proširila na animaciju elemenata internet stranica (dinamičko prikazivanje i sakrivanje, promena položaja itd.), dopunsku komunikaciju sa serverom (učitavanje dodatnog sadržaja, provera prispelih poruka i sl.), ali i van domena internet stranica kao što je programersko okruženje *Node.js* [31] ili sistem upravljanja bazama podataka *CouchDB* [32].

Obzirom da je interpretiran na strani veb pretraživača, različiti pretraživači su često drugačije interpretirali iste delove javaskript koda, što je stvaralo probleme sa kompatibilnošću za mnoge internet stranice. Ovaj problem može se prevazići korišćenjem neke od dopunskih biblioteka za javaskript. U ovom radu korišćen je tzv. „džekveri“ (eng. *jQuery*) [33]. Ova biblioteka, pored toga što sadrži mnoge predefinisane funkcionalnosti za manipulaciju elementima internet stranica, rešava i probleme sa kompatibilnošću veb pretraživača.

**PHP** (rekurzivni akronim reči: *Hypertext Preprocessor*) je programski jezik otvorenog koda koji je nastao u doba procvata internet tehnologija. Namenjen je kreiranju dinamičkih stranica internet sajtova što omogućuje razvoj širokog spektra veb aplikacija. Programski jezik PHP je tzv. interpretirani skript jezik, što znači da za izvršavanje programa (skripti) pisanih na ovom jeziku nije potrebno kompajliranje tj. prevođenje programskog koda u mašinski izvršni fajl. PHP skripte se izvršavaju na veb serveru pomoću tzv. interpretera, čiji je rezultat najčešće u obliku cele ili dela internet stranice tj. HTML dokumenta koji se, kao takav, prosleđuje klijentskom uređaju (računaru) za prikazivanje u okviru internet pregledača [34]. Na ovaj način, PHP praktično proširuje funkcionalnost HTML jezika time što obezbeđuje da internet stranice i dalje budu u HTML formatu, ali da delovi HTML koda budu dinamički generisani u vreme kada korisnik pristupa datom sadržaju, a ne u vreme postavljanja sadržaja na server što je slučaj kod statičkih internet stranica.

Obzirom da programski jezik PHP izvorno ne sadrži podršku za statističku analizu kao ni za izračunavanje statističkih deskriptivnih mera, za većinu ovih mera napisane su posebne funkcije prema odgovarajućim formulama. U slučajevima kada za određene statističke mere ne postoji jedinstvena definicija tj. metod izračunavanja (npr. određivanje percentila), korišćene su metode implementirane u programskom jeziku za statističku analizu „R“ [35]. Treba naglasiti da programski jezik „R“ nije korišćen za razvoj same aplikacije, već kao referenca prilikom usvajanja analitičkih metoda u slučajevima kada je postojala potreba za izborom.

Dodatno, instalirano je proširenje PHP jezika *stats* [36] koje sadrži potrebne funkcije za izračunavanje kritičnih vrednosti Studentove t raspodele koje su neophodne prilikom određivanja intervala poverenja.

Za generisanje grafikona, korišćeno je standardno PHP proširenje *ImageMagick* koje sadrži funkcionalnosti za kreiranje, obradu i konverziju grafičkih fajlova velikog broja formata [37]. Ovo proširenje podržava rad sa grafičkim slojevima što je omogućilo zasebno generisanje delova grafikona kao što su: ose, oznake, legenda itd. Pored toga, korišćena je i mogućnost crtanja poluprovodnih figura radi bolje vidljivosti elemenata grafikona u slučaju njihovog preklapanja. Korišćeni formati grafičkih fajlova su PNG (*Portable Network Graphics*), pogodan za prikazivanje na ekranima i TIFF (*Tagged Image File Format*), pogodan za štampu u visokoj rezoluciji.

Za čitanje i generisanje fajlova u XML formatu, korišćeno je standardno PHP proširenje *SimpleXML*. Iako postoji veliki broj standardnih i nestandardnih PHP proširenja za ovu namenu na različitim nivoima funkcionalnosti, za ovaj rad je korišćen *SimpleXML* zbog svoje jednostavnosti, ali i zbog jednostavnosti u strukturi XML dokumenata koji se koriste u aplikaciji. Za čitanje i generisanje fajlova u CSV formatu, korišćene su izvorne PHP funkcije *fgetcsv* i *fputcsv*.

Prilikom potrebe da korisnik na svoj računar preuzme više fajlova koji sačinjavaju rezultate rada aplikacije (bazu podataka, sačuvane grafikone itd.), pojedinačni fajlovi se generišu prethodno opisanim metodama i dodaju se u arhivu u ZIP formatu. Na ovaj način, korisnik preuzima samo jedan fajl (arhivu) unutar koga se nalaze svi rezultati rada u aplikaciji. Za potrebe arhiviranja koristi se PHP proširenje *Zip*.

Za privremeno skladištenje podataka tokom rada u aplikaciji koristi se mehanizam PHP sesija. Podrazumevano, kada korisnik prelazi sa jedne stranice veb aplikacije na drugu, novootvorena stranica nema pristup skupu podataka tj. vrednostima varijabli iz prethodne. Mehanizam PHP sesija prevazilazi ovaj problem tako što, za svakog korisnika koji pristupa aplikaciji, kreira privremeni memorijski prostor (najčešće fajl na privremenoj lokaciji diska na serveru) u koji smešta vrednosti svih elemenata posebne PHP varijable tipa asocijativnog niza (*\$\_SESSION*). Stranice aplikacije dalje mogu da pristupaju ovoj varijabli i na taj način očitavaju i ažuriraju stanje sesije. Kako bi se zadržala ekskluzivnost pristupa ovim podacima na nivou korisnika, najčešće se u korisnički pretraživač smešta identifikator sesije pomoću mehanizma „kolačića“ (eng. *cookies*). Kada korisnik otvara jednu stranicu veb aplikacije, njegov pretraživač šalje serveru identifikator sesije, na osnovu čega server vrši povezivanje korisnika i podataka sačuvanih na privremenoj lokaciji. Brisanje starih, isteklih sesija obavlja mehanizam „čišćenja otpada“ (eng. *garbage collection*) koji periodično proverava fajlove iz privremene lokacije i automatski briše one starije od nekog zadatog vremena.

### 3.2.2 Dizajn formi za interakciju sa podacima i grafikonima

Grafički interfejs aplikacije dizajniran je u vidu HTML dokumenata uz korišćenje stilova u CSS-u i dinamičkih elemenata i proračuna u javaskriptu. Za ovu svrhu korišćena je biblioteka „bootstrap“ (eng. *Bootstrap*) verzije 3.3.7 [38]. Bootstrap predstavlja skup predefinisanih CSS stilova i javaskript funkcija, a omogućava jednostavno raspoređivanje elemenata dokumenata i formi u odnosu na veličinu ekrana na kome se stranica prikazuje, bilo da je u pitanju ekran računara, laptopa, ili mobilnih uređaja poput smart telefona i tableta. Korišćenjem bootstrapa ostvaren je tzv. „prilagodljivi“ (eng. *responsive*) dizajn koji se automatski prilagođava širini i orijentaciji ekrana na kome se aplikacija prikazuje.

### 3.2.3 Struktura podataka

Baza podataka i podešavanja grafikona se čuvaju na nivou korisničke sesije u privremenoj memoriji servera na kome se izvršava aplikacija. Za potrebe privremenog skladištenja i obrade ovih podataka koristi se mehanizam PHP sesija. U PHP sesiju podaci se smeštaju unutar varijabli tipa niza i to:

- Definicija skupa podataka (varijabla *ddef*): sadrži ugneždene indeksirane nizove kojima se opisuje struktura baze podataka. Ti nizovi predstavljaju: varijable (*vars*), klustere (*clusters*), podgrupe (*subg*) i grupe (*groups*), a sadrže nazive datih entiteta indeksirane rednim brojevima. Niz kojim se definišu grupe, pored naziva grupa sadrži i njihove veličine.
- Baza podataka (*data*): sadrži podatke podeljene prema grupama na taj način što svaka grupa predstavlja ugneždeni podniz, a indeksirana je rednim brojem grupe. Elementi niza predstavljaju jedinice posmatranja, a svaki element je novi ugneždeni asocijativni niz koji sadrži: identifikator jedinice posmatranja (*id*), pripadnost klasteru (*cluster*), pripadnost podgrupi (*subgroup*) i vrednosti varijabli indeksirane prema rednom broju varijable.
- Sačuvani grafikoni (*gsaved*): niz sa podacima – deskriptorima sačuvanih grafikona indeksiran prema rednom broju. Svaki element niza predstavlja jedan grafikon, a u sebi sadrži identifikator i naziv grafikona, zatim njegov tip i vrednosti svih opcija i podešavanja koja su postavljena prilikom čuvanja.
- Trenutno aktivni grafikon (*sbb*): niz koji je prema strukturi identičan jednom elementu niza sačuvanih grafikona, a sadrži deskriptore grafikona nad kojim se trenutno radi.

Tokom rada u aplikaciji, podaci iz sesije su dostupni samo korisniku koji trenutno radi nad zadatom bazom. Sve operacije nad podacima (definisanje, ekploracija i ažuriranje baze podataka, zatim kreiranje i interakcija sa grafikonima) u aplikaciji se vrše u okviru opisane strukture podataka.

Za potrebe preuzimanja podataka iz aplikacije na računar ili njihovog ponovnog učitavanja u aplikaciju koriste se fajlovi formata *CSV* i *XML*.

**CSV** (*Comma Separated Values*) je format namenjen za tabelarno skladištenje podataka unutar tekstualnog fajla. Podaci su organizovani tako da svaki red u fajlu predstavlja jedan red u tabeli, a sadržaj ćelija po kolonama je odvojen znacima zarez. Sam naziv „Comma Separated Values“ doslovno znači „vrednosti odvojene zarezima“, ali se umesto zarez, kao separator mogu koristiti tačka-zarez (;), tabulator ili neki drugi karakter.

Nisu retki slučajevi kada neka ćelija u tabeli treba da sadrži karakter koji se koristi kao separator (npr. zarez), te je u tim slučajevima potrebno da se ceo sadržaj ćelije stavi pod znakove navoda.

CSV fajlovi koji se generišu u aplikaciji radi preuzimanja podataka na računar koriste znak zarez kao separator, a prilikom učitavanja CSV fajlova u aplikaciju prepoznaju se separatori zarez i tačka-zarez.

**XML** (*Extensible Markup Language*) je format za tekstualno skladištenje strukturisanih podataka zajedno sa oznakama koje opisuju same podatke i njihovu strukturu [39]. XML dokumenti se sastoje od blokova koji se nazivaju elementi, a oni mogu sadržati podatke ili druge ugneždene elemente. Svaki element sastoji se iz dve oznake: početne i završne, između kojih se nalazi sadržaj elementa. Oznake se obeležavaju simbolima „<“ i „>“ koji u ovom kontekstu predstavljaju zagrade unutar kojih se nalazi naziv oznake, s tim što se kod završne oznake ispred naziva dodaje simbol „/“. Izvorni kod 2 prikazuje dva XML elementa čija je oznaka „group“, sa sadržajima „Treatment“ i „Control“. Na ovaj način, dokument beleži postojanje dve grupe sa odgovarajućim nazivima.

```
<group>Treatment</group>
<group>Control</group>
```

Izvorni kod 2. Osnovni element dokumenta u XML formatu

Oznake u XML formatu mogu da sadrže tzv. attribute koji dodatno opisuju elemente na koje se odnose. Atributi se nalaze unutar zagrada početne oznake, iza njenog naziva, a sastoje se od imena atributa, znaka jednakosti i vrednosti atributa u dvostrukim navodnicima. Izvorni kod 3 prikazuje proširenje prethodnog primera, u kome je elementima grupe dodat atribut *index* tj. redni broj, a sadržaj elemenata grupe su ugneždene elementi sa nazivom (*label*) i veličinom grupe (*size*).

```

<group index="1">
  <label>Treatment</label>
  <size>14</size>
</group>
<group index="2">
  <label>Control</label>
  <size>15</size>
</group>

```

Izvorni kod 3. Elementi XML dokumenta sa atributima i ugneženim elementima

XML fajlovi koji se generišu u aplikaciji radi preuzimanja kompletnog stanja podataka i sačuvanih grafikona imaju strukturu sličnu strukturi podataka koji se čuvaju u PHP sesijama. Dokument sadrži osnovni element sa oznakom *ig* (akronim od *interactive graphics*), unutar koga se nalaze elementi: definicija skupa podataka (*ddef*), baza podataka (*data*) i sačuvani grafikoni (*graph*) koji su prema strukturi analogni prethodno opisanim varijablama PHP sesije.

### 3.2.4 Operacije nad podacima

Operacije koje se vrše nad podacima u aplikaciji odnose se na: definisanje strukture baze podataka, upis novih i ažuriranje postojećih podataka, kao i proračun deskriptivnih statističkih mera. Operacije definisanja, upisa i ažuriranja podataka vrše se na osnovu unosa od strane korisnika, dok se proračuni deskriptivnih mera obavljaju nad ranije unetim i sačuvanim podacima korišćenjem sledećih formula i metoda:

1. **Aritmetička sredina** tj. prosečna vrednost računa se prema izrazu (3.1) kao količnik zbira svih vrednosti skupa i ukupnog broja elemenata skupa. U izrazu (3.1)  $x_i$  predstavlja vrednost  $i$ -tog elementa skupa, a  $n$  veličinu skupa podataka.

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (3.1)$$

Skup podataka može biti grupa, podgrupa unutar grupe ili klaster unutar grupe.

2. **Standardna devijacija** tj. kvadratni koren srednjeg kvadratnog odstupanja od aritmetičke sredine računa se prema izrazu (3.2) u kome  $\bar{x}$  predstavlja prethodno izračunatu vrednost aritmetičke sredine.

$$sd = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (3.2)$$

3. **Standardna greška** računa se prema izrazu (3.3) u kome  $sd$  predstavlja prethodno izračunatu vrednost standardne devijacije.

$$SE = \frac{sd}{\sqrt{n}} \quad (3.3)$$

4. **Interval poverenja** ( $\mu$ ) određuje se prema izrazu (3.4) u kome  $t$  predstavlja kritičnu vrednost Studentove  $t$  raspodele izračunatu za dvosmerni nivo poverenja 0.95 i stepen slobode  $n-1$ .

$$\bar{x} - t \cdot \frac{sd}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + t \cdot \frac{sd}{\sqrt{n}} \quad (3.4)$$

5. **Koeficijent varijacije** predstavlja meru variranja u odnosu na aritmetičku sredinu, a izračunava se prema formuli (3.5) kao količnik standardne devijacije i aritmetičke sredine izražen u procentima.

$$cv = \frac{sd}{\bar{x}} \cdot 100\% \quad (3.5)$$

6. **Mere iskošenosti i spljoštenosti raspodele**, tzv. skjunis ( $\gamma_1$ ) i kurtosis ( $\gamma_2$ ) predstavljaju pokazatelje odstupanja skupa podataka od normalne raspodele, a izračunavaju se prema formulama (3.6) i (3.7) respektivno.

$$\gamma_1 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^3}{n \cdot sd^3} \quad (3.6)$$

$$\gamma_2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^4}{n \cdot sd^4} \quad (3.7)$$

7. **Percentili** tj. vrednosti koje seku raspodelu podataka na sto srazmernih delova izračunavaju se tako što se prema formuli (3.8) na osnovu rednog broja percentila  $p$  određuje indeks položaja  $h$ , a zatim se prema formuli (3.9), na osnovu zaokruženih vrednosti indeksa položaja na gornju i donju celobrojnu vrednost ( $[h]$  i  $[h]$  respektivno) određuje vrednost  $p$ -tog percentila  $Q_p$ .

$$h = (n - 1) \cdot p + 1 \quad (3.8)$$

$$Q_p = x_{[h]} + (h - [h])(x_{[h]} - x_{[h]}) \quad (3.9)$$



Izračunavanjem pojedinih percentila, dobijaju se vrednosti medijane (50. percentil), prvog i trećeg kvartila (25. i 75. percentil respektivno), interkvartilnog opsega (razlika trećeg i prvog kvartila), kao i minimum i maksimum skupa podataka (nulti i stoti percentil respektivno).

**8. Granice dijagrama kutije** određuju se na osnovu pojedinih percentila skupa podataka na sledeći način:

- Donja i gornja granica kutije predstavljaju vrednost prvog i trećeg kvartila (25. i 75. percentil);
- Središnja linija u kutiji predstavlja medijanu;
- Visina kutije predstavlja interkvartilni opseg (razlika trećeg i prvog kvartila);
- Opciono, širina dijagrama kutije je srazmerna kvadratnom korenu veličine skupa podataka;
- Dužina tzv. „brkova” (*whiskers*) je tolika da njihovi vrhovi predstavljaju najekstremnije vrednosti iz skupa podataka koji nisu udaljeni više od 150% interkvartilnog opsega od ivica kutije (prvog i trećeg kvartila);
- Vrednosti čija je udaljenost od ivica kutije veća od 150% interkvartilnog opsega prikazuju se kao zasebne tačke.

**9. Procena gustine raspodele verovatnoće** koristi se za kreiranje violina dijagrama, a zasniva se na metodu koji je predložio Silverman 1986. godine [40], tj. upotrebi tzv. kernelskih funkcija (*Kernel Density Estimation*). Vrednost procenjene gustine verovatnoće u tački  $x$  izračunava se prema formuli (3.10).

$$\hat{f}_h(x) = \frac{1}{nh} \sum_{i=1}^n K\left(\frac{x - x_i}{h}\right) \quad (3.10)$$

U formuli (3.10) koriste se parametar izravnavanja  $h$  i kernelska funkcija  $K$ . U ovom radu korišćena je kernelska funkcija gausovskog oblika  $K_{Gaus}$  koja je prikazana u formuli (3.11).

$$K_{Gaus}(y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{y^2}{2}} \quad (3.11)$$

Kao podrazumevani parametar izravnavanja tj. širina kernelske funkcije  $h$  uzima se vrednost prema Silvermanovoj preporuci koja se izračunava formulom (3.12).

$$h_{Sp} = 0.9 \cdot \min\left(sd, \frac{iqr}{1.34}\right) \cdot n^{-\frac{1}{5}} \quad (3.12)$$

Korisniku softverskog rešenja omogućuje se da menja preporučeni parametar izravnavanja radi prilagođavanja dijagrama na taj način što se Silvermanov preporučeni parametar izravnavanja ( $h_{sp}$ ) množi sa koeficijentom koji unosi korisnik ( $h_{kk}$ ) kao što je prikazano u formuli (3.13).

$$h = h_{sp} \cdot h_{kk} \quad (3.13)$$

## 4 Rezultati

### 4.1 Sistematski pregled literature

Sistematskim pregledom literature identifikovano je 428 publikacija iz 13 časopisa uključenih u studiju. Nakon primene kriterijuma za isključenje (isključeno je 222 publikacije), u istraživanje je uključeno 206 originalnih naučnih radova [41–246]. Broj radova uključenih u studiju kretao se od 4 do 26 po časopisu, dok je medijana broja radova iznosila 18 (Tabela 1). Najveći broj pregledanih radova bavio se istraživanjem u humanoj populaciji i humanim tkivima (137, tj. 66.5%), 77 istraživanja (37.4%) je sprovedeno na animalnim modelima, dok je 27 radova (13.1%) izvedeno *in vitro* na ćelijama. Četiri rada (1.9%) uključila su istraživanje i u humanoj populaciji, kao i životinjama i ćelijama, dok je 28 radova (13.6%) primenilo dve od navedene tri vrste eksperimenta.

Tabela 1. Broj pregledanih publikacija prema časopisima

Časopis	Publikacije uključene u skining (N=428)	Originalni naučni radovi uključeni u studiju (N=206)
Circulation	80	19 (24%)
Circulation Research	26	4 (15%)
Hypertension	41	23 (56%)
Stroke	50	26 (52%)
Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology	30	23 (77%)
Thrombosis and haemostasis	20	12 (60%)
Journal of thrombosis and haemostasis	27	13 (48%)
Journal of Stroke	18	6 (33%)
Atherosclerosis	31	18 (58%)
Journal of Hypertension	30	19 (63%)
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery	31	12 (39%)
American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology	30	21 (70%)
Hypertension research	14	10 (71%)

Blizu jedne trećine pregledanih radova (63 od 206, tj. 30.6%) sadržalo je dijagram toka studije ili dijagram dizajna studije, s tim da su dijagrami toka bili nešto učestaliji (20.1% u odnosu na 14.2%), što je prikazano u Tabeli 2.

Tabela 2. Učestalost grafičkog prikazivanja dizajna studije

<b>Vrsta grafikona</b>	<b>Učestalost prikazivanja (N=206)</b>
Dijagram toka studije	42 (20.4%)
Dijagram dizajna studije	29 (14.1%)

Od ukupno 206 publikacija uključenih u sistematski pregled, 180 (87.4%) je sadržalo grafikon ili dijagram za prikaz podataka. Stubičasti dijagram kojim se prikazuju kontinuirani numerički podaci je korišćen u najvećem broju studija (86 od 180, 47.8%). Druge vrste dijagrama za prikazivanje kontinuiranih podataka koje daju uvid u distribuciju podataka su ređe korišćene (tačkasti dijagram: 21.7%, dijagram kutije: 15.6%, histogram ili prikaz gustine raspodele: 14.4%). Za prikazivanje učestalosti kategorijalnih podataka, u najvećem broju studija korišćen je stubičasti dijagram (20%), a druge često korišćene vrste grafikona bile su linijski dijagram za prikazivanje sekvencijalnih podataka (korišćen u 34.4% pregledanih radova) i dijagram rasipanja koji je bio prisutan u 20.6% studija (Tabela 3).

Tabela 3. Učestalost upotrebe različitih vrsta grafikona među studijama koje sadrže grafički prikaz podataka

Namena grafikona	Vrsta grafikona	Učestalost prikazivanja (N=180)
Kategorijalni podaci (apsolutne i relativne učestalosti)	Kružni dijagram	6 (3.3%)
	Stubičasti dijagram	36 (20%)
	Linijski dijagram	8 (4.4%)
Poređenje numeričkih kontinuiranih podataka	Stubičasti dijagram	86 (47.8%)
	Stubičasti dijagram sa pridruženim tačkastim dijagramom	6 (3.3%)
	Dijagram linija greške	14 (7.8%)
	Tačkasti dijagram	39 (21.7%)
	Dijagram kutije	28 (15.6%)
	Violina dijagram	0
	Tačkasti dijagram sa pridruženim dijagramom kutije ili violine	5 (2.8%)
	Histogram ili prikaz gustine raspodele ( <i>kernel density plot</i> )	26 (14.4%)
Serije sekvencijalnih podataka (longitudinalni podaci)	Linijski dijagram	62 (34.4%)
	Špageti dijagram	3 (1.7%)
Vizuelizacija povezanosti podataka	Dijagram rasipanja	37 (20.6%)
Prikaz rezultata specifičnih analiza	Kriva preživljavanja	25 (13.9%)
	ROC kriva	11 (6.1%)
	Grafički prikaz odnosa šansi/hazarda	16 (8.9%)
	Forest plot	3 (1.7%)
	Toplotna mapa	12 (6.7%)
	Protočna citometrija	17 (9.4%)
Druge vrste grafikona (Venovi dijagrami, Menhetn dijagrami itd.)		58 (32.2%)

#### 4.1.1 Grafičko prikazivanje numeričkih kontinuiranih podataka

Od 180 pregledanih publikacija koje su sadržale grafičko prikazivanje podataka, 129 (71.7%) je koristilo grafikone za prikaz numeričkih kontinuiranih podataka. Posmatrajući ovaj podskup publikacija, stubičasti dijagram je korišćen za prikazivanje kontinuiranih podataka u 86 od 129 radova (66.7%), od čega je 42 rada (32.6%) za prikazivanje kontinuiranih podataka koristilo isključivo stubičasti dijagram (u preostala 44 rada, pored stubičastog, korišćene su i druge vrste grafičkog prikaza za numeričke kontinuirane podatke). Detaljan pregled učestalosti upotrebe različitih tipova grafikona za prikazivanje numeričkih kontinuiranih podataka dat je u Tabeli 4.

Tabela 4. Učestalost upotrebe različitih vrsta grafikona za vizuelizaciju numeričkih kontinuiranih podataka

<b>Vrsta grafikona</b>	<b>Učestalost prikazivanja (N=129)</b>	<b>Jedini korišćen za prikazivanje kontinuiranih podataka (N=129)</b>
Stubičasti dijagram	86 (66.7%)	42 (32.6%)
Stubičasti dijagram sa pridruženim tačkastim dijagramom	6 (4.7%)	1 (0.8%)
Dijagram greške	14 (10.8%)	3 (2.3%)
Tačkasti dijagram	39 (30.2%)	7 (5.4%)
Dijagram kutije	28 (21.7%)	14 (10.9%)
Violina dijagram	0	0
Tačkasti dijagram sa pridruženim dijagramom kutije ili violine	5 (3.9%)	3 (2.3%)
Histogram ili prikaz gustine raspodele ( <i>kernel density plot</i> )	26 (20.2%)	4 (3.1%)

Prilikom kreiranja stubičastih dijagrama za prikazivanje numeričkih kontinuiranih podataka, linije greške su predstavljale standardnu grešku u dve trećine slučajeva, dok su druge sumarne statistike predstavljane linijama greške bile rede (Tabela 5).

Tabela 5. Sumarna statistika predstavljena linijama greške u stubičastim dijagramima

<b>Linije greške</b>	<b>n (%)</b>
Standardna devijacija	18 (20.9%)
Standardna greška	57 (66.3%)
95% interval poverenja	2 (2.3%)
Kombinacija	1 (1.2%)
Nepoznato	8 (9.3%)

Veličine najmanjih i najvećih grupa koje su predstavljane najčešćim tipovima dijagrama korišćenim za prikazivanje numeričkih kontinuiranih podataka date su u Tabeli 6.

Tabela 6. Veličine najmanjih i najvećih grupa poređenih grafikonima

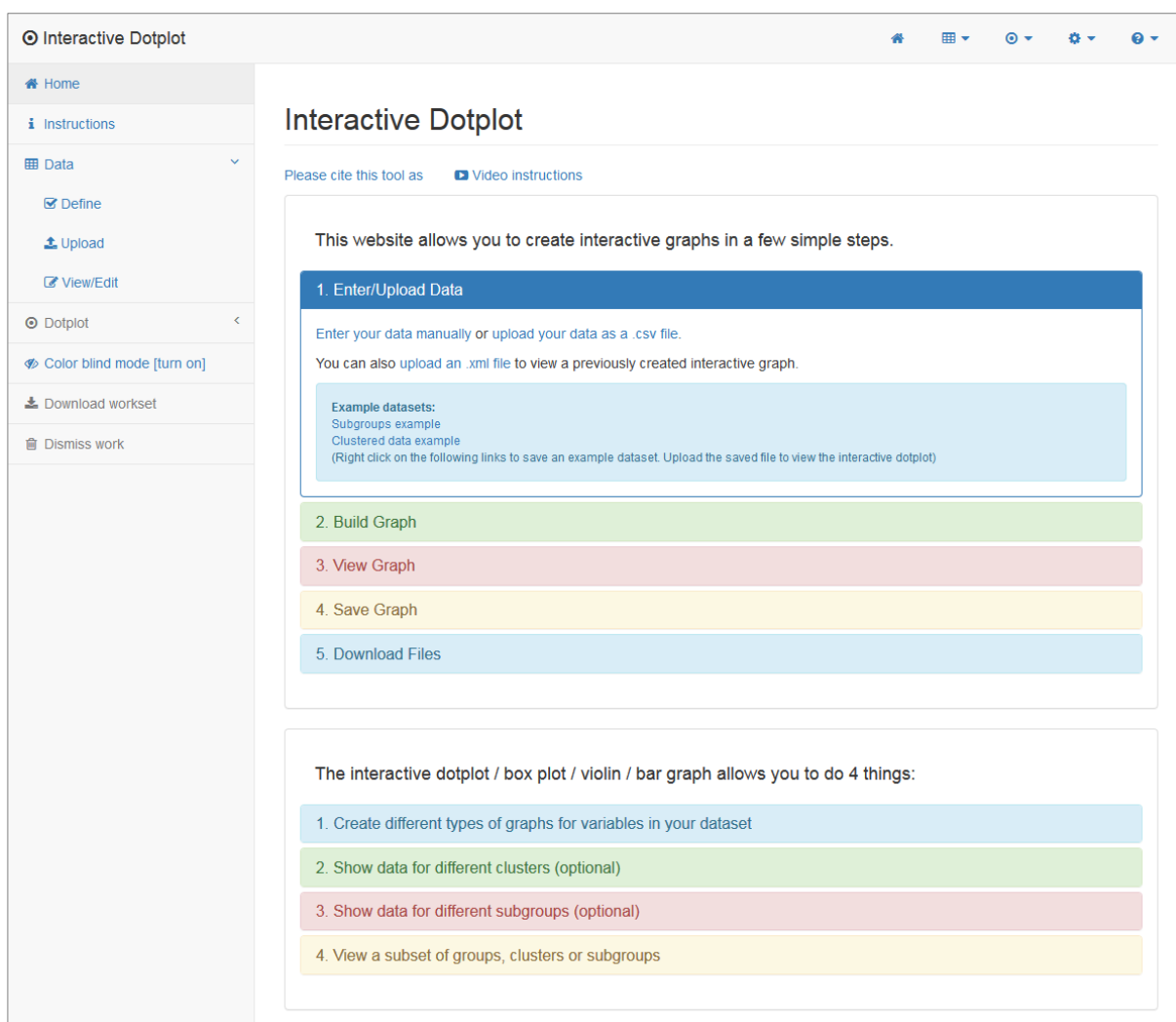
<b>Vrsta grafikona</b>	<b>Veličina najmanje grupe med (interkvartilni opseg)</b>	<b>Veličina najveće grupe med (interkvartilni opseg)</b>
Stubičasti dijagram	3 (3 – 5)	10 (7 – 17)
Tačkasti dijagram	6 (4 – 10)	12 (8 – 17)
Dijagram kutije	20 (12 – 52)	66 (18 – 280)

#### 4.1.2 Regulative časopisa o korišćenju stubičastih dijagrama

Od ukupno 13 časopisa koji su uključeni u studiju, njih 10 je bilo bez regulative o korišćenju stubičastih dijagrama za prikazivanje numeričkih kontinuiranih podataka. Preostala tri časopisa imali su slabe regulative sa instrukcijama za autore u kojima se samo preporučuje zamena stubičastih dijagrama informativnijim vrstama grafikona u slučaju prikazivanja numeričkih kontinuiranih podataka. Nijedan časopis nije imao jaku regulativu kako je opisano u metodi. Planirana analiza povezanosti regulative časopisa sa učestalošću neadekvatne upotrebe stubičastih dijagrama za prikazivanje numeričkih kontinuiranih podataka nije rađena zbog nedovoljnog broja časopisa koji su imali regulativu o korišćenju stubičastih dijagrama.

## 4.2 Softversko rešenje za interaktivnu vizuelizaciju podataka

Softver za interaktivnu vizuelizaciju podataka razvijen je u vidu veb aplikacije i sadrži ukupno 5 sekcija: početna strana sa osnovnim informacijama o aplikaciji, sekcija sa uputstvima za upotrebu, sekcija za unos i ažuriranje baze podataka, sekcija za interaktivno prikazivanje grafikona i stranica za preuzimanje rezultata rada aplikacije. Prikaz izgleda početne strane aplikacije dat je na Ilustraciji 4.



Ilustracija 4. Početna strana aplikacije

Do svih sekcija aplikacije može se doći korišćenjem hiperlinkova u osnovnoj navigaciji sa leve strane koja je prilagođena korisnicima desktop i laptop računara. Pored osnovne navigacije, korisnicima je uvek dostupna i navigaciona traka u vrhu ekrana sa simboličkim hiperlinkovima koji su prilagođeni prikazu na mobilnim uređajima (pametnim telefonima i tabletima).



### 4.2.1 Početna strana

Početna strana veb aplikacije (Ilustracija 4) pruža korisniku osnovne informacije o njenoj nameni i mogućnostima upotrebe. Na početnoj strani su u kratkim crtama predstavljene ostale sekcije aplikacije i postavljeni su hiperlinkovi do prvih koraka u njenom korišćenju kao što su stranice za definisanje ili dodavanje podataka, ili preuzimanje ilustrativnih primera baze podataka.

### 4.2.2 Sekcija za unos i ažuriranje podataka

Sekcija za unos i ažuriranje podataka (*Data*) sastoji se od tri podsekcije: definisanje skupa podataka (*Define*), otpremanje fajla sa pripremljenim podacima (*Upload*) i podsekcija za prikaz i ažuriranje podataka (*View/Edit*). Na taj način su korisniku omogućena dva različita pristupa: da u okviru veb aplikacije definiše i unese bazu podataka, ili da otpremi podatke koji su prethodno strukturisani i pripremljeni pomoću softvera za tabelarnu obradu podataka (poput *Microsoft Excel*, *LibreOffice Calc* i sl.).

Unutar podsekcije za definisanje skupa podataka (*Define*) korisniku se prikazuje dinamička forma za unos broja i veličine grupa, broja varijabli, kao i eventualnog broja klastera i podgrupa (Ilustracija 5). Forma je dinamička u tom smislu da, kada se unese broj grupa, korisniku se automatski prikazuju dodatna polja za unos njihovih naziva i veličina. Isto važi i za broj varijabli, klastera i podgrupa, s tim što se za njih dodatno upisuju samo nazivi. Broj grupa, podgrupa i klastera ograničen je na najviše šest.

Broj varijabli u formi je ograničen na najviše deset radi očuvanja jednostavnosti prikaza dinamičke forme. Ukoliko korisnik ima potrebu za obradom više od deset varijabli, to može postići otpremanjem gotove baze podataka u CSV formatu u podsekciji *Upload*.

**Interactive Dotplot**

Home  
Instructions  
Data  
Define  
Upload  
View/Edit  
Dotplot  
Color blind mode [turn on]  
Download workset  
Dismiss work

## Data

Define your dataset

**Number of groups:** 2  
Up to 6 groups

**Group 1 label:** sedentary  
**group 1 size:** 4

**Group 2 label:** exercise  
**group 2 size:** 6

**Number of variables:** 3  
Up to 10 variables [Need more?](#)

**Variable 1 label:** Var 1  
**Variable 2 label:** Var 2  
**Variable 3 label:** Var 3

**Number of clusters (optional):** 0  
Up to 6 clusters

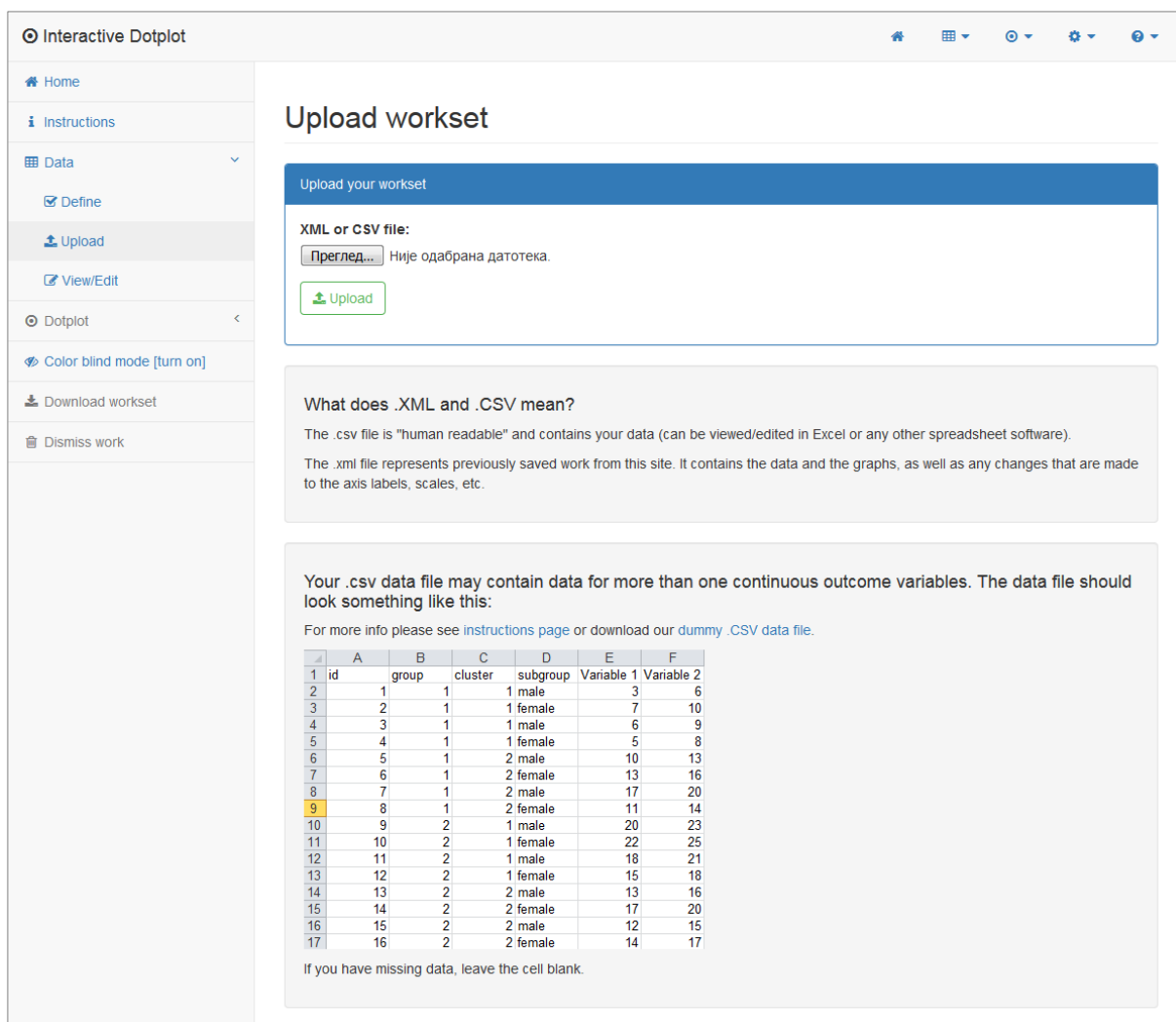
**Number of subgroups (optional):** 2  
Up to 6 subgroups

**Subgroup 1 label:** male  
**Subgroup 2 label:** female

Save and proceed to enter data  Don't save, just download template CSV file

Ilustracija 5. Forma za definisanje skupa podataka

Po završetku definisanja strukture skupa podataka, korisniku su date dve mogućnosti: da ovako strukturisane podatke nastavi da unosi unutar same aplikacije (dugme *Save and proceed to enter data*) ili da preuzme CSV fajl koji u sebi sadrži definisanu strukturu sa praznim poljima za unos podataka (dugme *Don't save, just download template CSV file*). Sačuvani CSV fajl može se otvoriti u bilo kom programu za tabelarnu obradu podataka i u njemu nastaviti unos.



**Upload workset**

Upload your workset

XML or CSV file:

Prerled... Није одабрана датотека.

Upload

**What does .XML and .CSV mean?**

The .csv file is "human readable" and contains your data (can be viewed/edited in Excel or any other spreadsheet software).

The .xml file represents previously saved work from this site. It contains the data and the graphs, as well as any changes that are made to the axis labels, scales, etc.

Your .csv data file may contain data for more than one continuous outcome variables. The data file should look something like this:

For more info please see [instructions page](#) or download our [dummy .CSV data file](#).

	A	B	C	D	E	F
1	id	group	cluster	subgroup	Variable 1	Variable 2
2	1	1	1	male	3	6
3	2	1	1	female	7	10
4	3	1	1	male	6	9
5	4	1	1	female	5	8
6	5	1	2	male	10	13
7	6	1	2	female	13	16
8	7	1	2	male	17	20
9	8	1	2	female	11	14
10	9	2	1	male	20	23
11	10	2	1	female	22	25
12	11	2	1	male	18	21
13	12	2	1	female	15	18
14	13	2	2	male	13	16
15	14	2	2	female	17	20
16	15	2	2	male	12	15
17	16	2	2	female	14	17

If you have missing data, leave the cell blank.

Ilustracija 6. Stranica za otpremanje baze podataka

Podsekcija za otpremanje podataka (*Upload*) sadrži jednostavnu formu sa opcijom za izbor fajla za otpremanje, kao i dodatne informacije o mogućim formatima priloženog fajla (Ilustracija 6). Prihvaćeni formati fajla su CSV i XML. CSV format sadrži tabelarno strukturisane podatke i potrebno je da ispunjava određene predefinisane zahteve:

- prvi red tabele predstavlja zaglavlje i mora da sadrži nazive kolona;
- svaki naredni red predstavlja jedinicu posmatranja;
- prva kolona predstavlja identifikator jedinica posmatranja i njen naziv mora biti „id“. Poželjno je da se jedinice posmatranja numerišu rednim brojevima, ali je dozvoljeno u ovu kolonu upisati bilo kakav slovno-numerički identifikator;
- druga kolona predstavlja podatak o pripadnosti grupi i njen naziv mora biti „group“. Grupe mogu biti numeričke i slovno numeričke oznake;
- ukoliko su podaci razvrstani u klastere (npr. miševi iz istog legla), sledeća kolona treba da nosi naziv „cluster“. Klasteri mogu biti numeričke i slovno numeričke oznake;

- ukoliko su podaci razvrstani u podgrupe (npr. pol, hipertenzija itd.), sledeća kolona treba da nosi naziv „subgoup“. Podgrupe je poželjno označavati njihovim punim nazivima (npr. muško/žensko, hipertenzija/normotenzija itd.);
- preostale kolone sadrže varijable sa pridruženim podacima. Nazivi varijabli su proizvoljni, mada je poželjno da budu što kraći uz zadržavanje jasnog opisa.

Fajl u XML formatu u sebi sadrži integrisane bazu podataka i sačuvane grafikone tokom prethodnog rada u aplikaciji. Moguće je, dakle, učitati XML fajlove koji su sačuvani kao rezultat rada aplikacije i koji nisu naknadno modifikovani.

Nakon definisanja seta podataka ili otpremanja pripremljene baze podataka u CSV formatu, aplikacija prikazuje podsekciju za prikaz i ažuriranje podataka (*Edit/View*). U ovoj sekciji podaci su prikazani tabelarno u okviru forme za njihovu izmenu (Ilustracija 7). Nazivi kolona nalaze se u zaglavlju tabele, a redosled kolona odgovara prethodno opisanom redosledu unutar CSV fajla. Svaki red u tabeli odgovara jedinici posmatranja. Identifikator jedinica posmatranja i pripadnost grupi nije moguće menjati unutar aplikacije, obzirom da su broj grupa i njihove veličine definisane u prethodnom koraku.

Forma za ažuriranje podataka dozvoljava izmenu pripadnosti klasteru i podgrupi, kao i vrednosti varijabli. Obzirom da su klasteri i podgrupe ranije definisani prema broju i nazivu, ne postoji mogućnost slobodnog unosa, već se ovi podaci biraju iz padajućih menija. Vrednost varijabli se unose jednostavnim upisivanjem brojeva u zadata polja. Brojem se smatra svaki niz cifara sa eventualnim predznakom i jednom tačkom kao decimalnim separatorom. Forma prihvata upisivanje i neispravnih numeričkih oznaka, ali se sve vrednosti varijabli koje nisu numeričke u daljem radu smatraju nedostajućim. Nedostajuće vrednosti u formi označene su poljima za unos koja su uokvirena i sa dodatnom transparentijom (providnošću) radi veće uočljivosti pri radu.

Interactive Dotplot

Home  
Instructions  
Data  
Define  
Upload  
View/Edit  
Dotplot  
Build Dotplot  
Color blind mode [turn on]  
Download workset  
Dismiss work

## Data

View/Edit Dataset

id	group	subgroup	Var 1	Var 2	Var 3
1	sedentary	male	4	12	14
2	sedentary	female	3	3	3
3	sedentary	female	2	2	2
4	sedentary	male	4	2	4
5	exercise	male	2	16	9
6	exercise				2
7	exercise	female	8	5	13
8	exercise	female	11	15	5
9	exercise	female	8	8	8
10	exercise	male	2	3	13

Save

Data summaries [formulas] **Warning!** Summary statistics can be very inaccurate with small samples

sedentary

Variable	n	mean	sd	se	ci	min	Q1	med	Q3	max	IQR	range
Var 1	4	3.25	0.96	0.48	1.73 - 4.77	2	2.75	3.5	4	4	1.25	2
Var 2	4	4.75	4.86	2.43	-2.98 - 12.48	2	2	2.5	5.25	12	3.25	10
Var 3	4	5.75	5.56	2.78	-3.1 - 14.6	2	2.75	3.5	6.5	14	3.75	12

exercise

Variable	n	mean	sd	se	ci	min	Q1	med	Q3	max	IQR	range
Var 1	5	6.2	4.02	1.8	1.2 - 11.2	2	2	8	8	11	6	9
Var 2	5	9.4	5.86	2.62	2.13 - 16.67	3	5	8	15	16	10	13
Var 3	6	8.33	4.37	1.78	3.75 - 12.91	2	5.75	8.5	12	13	6.25	11

Ilustracija 7. Forma za pregled i ažuriranje baze podataka

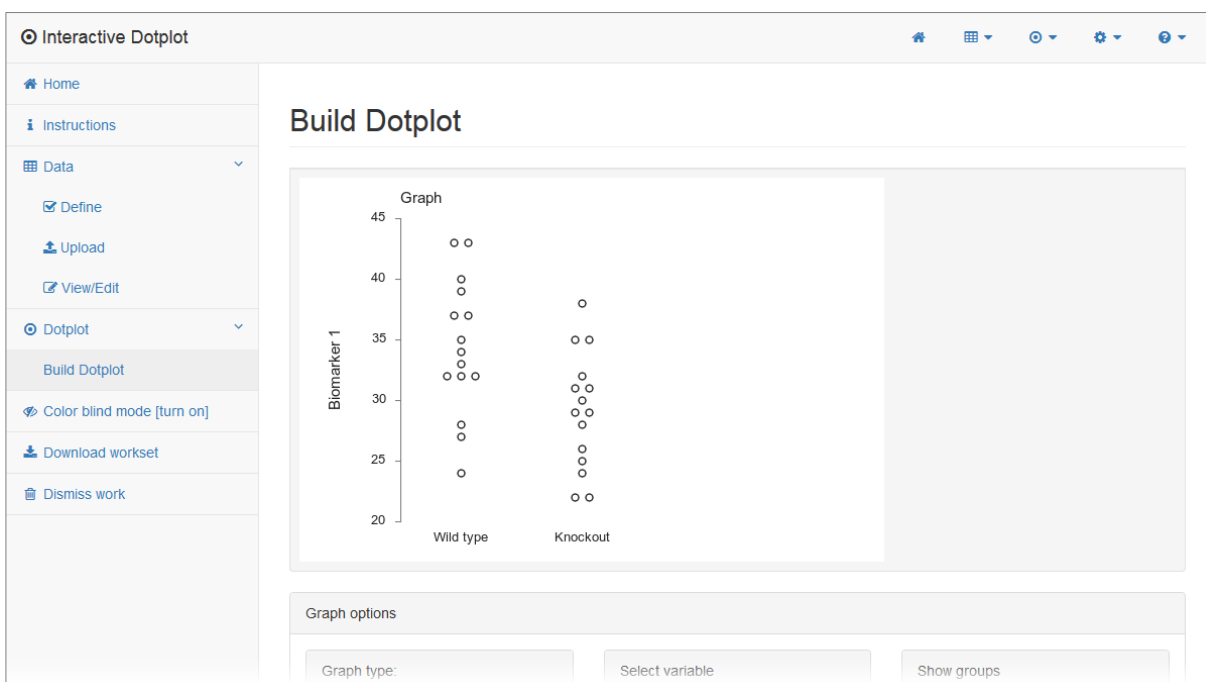
Kada korisnik unese željene izmene podataka u formu, potvrđuje izmene pritiskom na dugme *Save* koje se nalazi neposredno ispod tabele. Nakon čuvanja, ispod tabele sa podacima prikazuju se neke od osnovnih mera deskriptivne statistike za sačuvane podatke podeljene prema definisanim grupama (Ilustracija 7). Prikazane mere deskriptivne statistike su respektivno: veličina uzorka ( $n$ ), aritmetička sredina ( $mean$ ), standardna devijacija ( $sd$ ), standardna greška ( $se$ ), interval poverenja 95% ( $ci$ ), minimum ( $min$ ), prvi kvartil ( $Q1$ ), medijana ( $med$ ), treći kvartil ( $Q3$ ), maksimum ( $max$ ),

interkvartilni opseg (*IQR*) i opseg (*range*). U zaglavlju prikazanih deskriptivnih mera dat je hiperlink ka stranici sa definisanim formulama korišćenim za njihov proračun, kao i upozorenje da za male uzorke ove deskriptivne mere mogu biti veoma nepouzdana.

### 4.2.3 Sekcija za interaktivno prikazivanje grafikona

Sekcija za interaktivno prikazivanje grafikona (*Dotplot*) postaje dostupna tek nakon što se u aplikaciju učita baza podataka, bilo otpremanjem fajla ili direktnim unosom. Inicijalno, ova sekcija sadrži samo jednu podsekciju za kreiranje novog grafikona (*Build Dotplot*). Grafikoni koji se kreiraju i čuvaju tokom rada u aplikaciji, nakon čuvanja postaće dostupni kao podsekcije unutar navigacije.

Po otvaranju podsekcije za kreiranje novog grafikona, korisniku se prikazuje inicijalni tačkasti grafikon sa podrazumevanim početnim vrednostima (Ilustracija 8), ispod koga se nalazi forma sa opcijama za interakciju sa grafikonom, kao i tabela sa merama deskriptivne statistike koja se, kao i grafikon, dinamički ažurira prilikom menjanja zadatih opcija.



Ilustracija 8. Inicijalni prikaz interaktivnog grafikona sa podrazumevanim opcijama

Forma sa opcijama za interakciju sa grafikonom organizovana je po odeljcima (Ilustracija 9), a dozvoljava izbor vrste grafikona (*Graph type*), ispod čega se nalazi odeljak sa specifičnim opcijama koji se dinamički prikazuje u zavisnosti od izabrane vrste. Na drugoj strani prikazani su odeljci za izbor varijable, grupa, podgrupa i klastera (*Select variable*, *Show groups*, *Clusters* i *Subgroups* respektivno). U dnu forme nalaze se opšta podešavanja izgleda grafikona kao što su njegov naziv

(*Graph title*), minimalna i maksimalna brojna vrednost ordinate (*Y min* i *Y max*), broj podeljaka na ordinati (*Y ticks*), prikaz legende (*Draw legend*), prikaz pomoćnih horizontalnih linija (*Horizontal grid lines*) i prikaz tačkastih simbola u obliku kružića ili punog kruga (*Fill circles*).

The image shows a 'Graph options' panel with the following sections:

- Graph type:** A note states 'Dotplots are recommended when there are less than 10 observations per group'. Radio buttons are selected for 'Dotplot', 'Box plot', 'Violin plot', and 'Bar graph'.
- Select variable:** Radio buttons are selected for 'Biomarker 1' and 'Biomarker 2'.
- Show groups:** Checkboxes are checked for 'Wild type' and 'Knockout'.
- Clusters:** Radio button is selected for 'color code'. Checkboxes are checked for clusters 1, 2, and 3.
- Subgroups:** Radio button is selected for 'color code'. Checkboxes are checked for 'female' and 'male'.
- Dotplot options:** Radio buttons are selected for 'No summary line', 'Mean', 'Median', 'Box plot', and 'Error bar'.
- Graph title:** Text input field containing 'Graph'.
- Y min:** Input field with '20' and a spinner.
- Y max:** Input field with '45' and a spinner.
- Y ticks:** Input field with '5' and a spinner.
- Draw legend:** Checked checkbox.
- Horizontal grid lines:** Unchecked checkbox.
- Fill circles:** Unchecked checkbox.
- Save this graph as:** Input field with 'Graph 1' and a green 'Save' button.

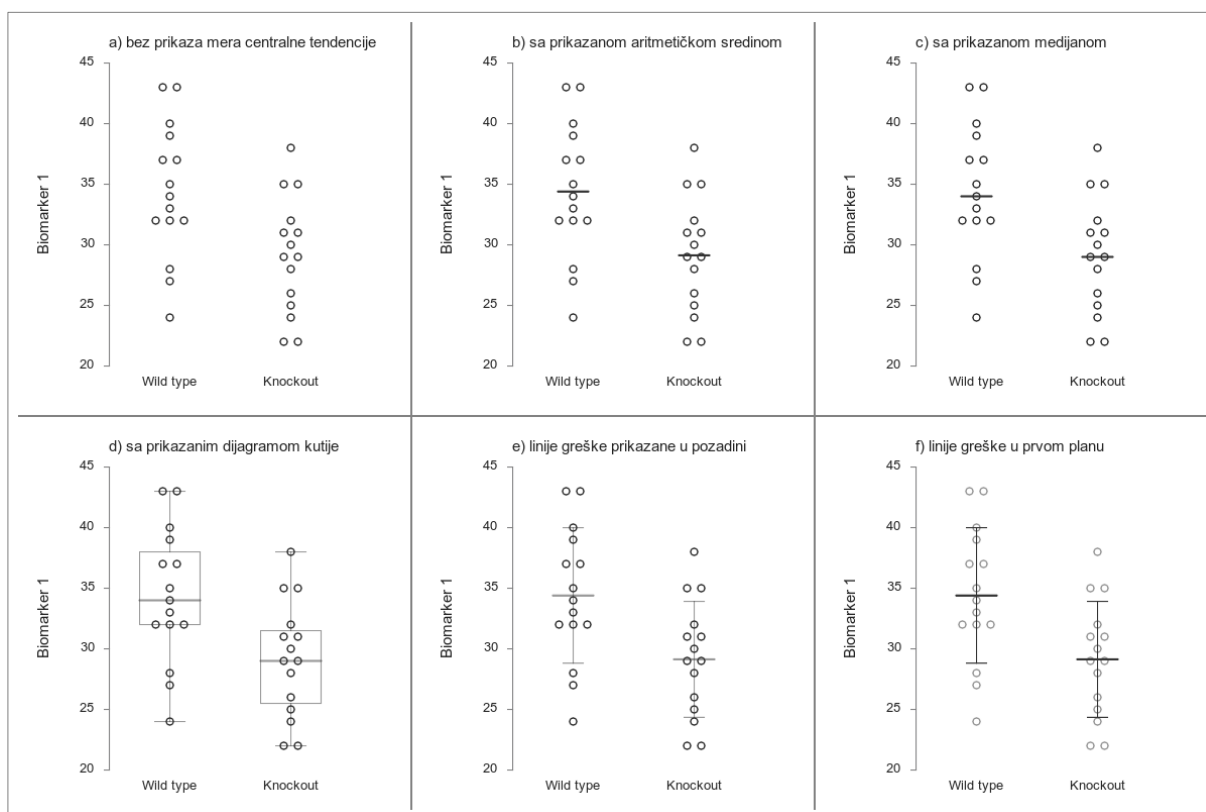
Ilustracija 9. Prikaz opcija za podešavanja i interakciju sa grafikonom

Vrste grafikona koje mogu da se generišu pomoću aplikacije su: tačkasti dijagram (*Dotplot*), dijagram kutije (*Box plot*), violina dijagram (*Violin plot*) i stubičasti dijagram (*Bar graph*). U odeljku za izbor vrste grafikona sve vreme se prikazuje preporuka da je za male uzorke (manje od deset jedinica posmatranja po grupi) poželjno koristiti tačkasti dijagram.

## Tačkasti grafikon

Kada je izabran tačkasti grafikon, među dodatnim opcijama se pojavljuje izbor statističkih mera i dijagrama koje je moguće pridružiti ovom grafikonu. Te opcije su:

- Bez pridruženih mera (*No summary line*) – prikazuje se samo tačkasti dijagram (Ilustracija 10 – a);
- Aritmetička sredina (*Mean*) – za svaku grupu prikazuje se horizontalna crtica koja predstavlja vrednost aritmetičke sredine (Ilustracija 10 – b);
- Medijana (*Median*) – za svaku grupu prikazuje se horizontalna crtica koja predstavlja vrednost medijane (Ilustracija 10 – c);
- Dijagram kutije (*Box plot*) – za svaku grupu, u pozadini se prikazuje poluprovidni dijagram kutije (Ilustracija 10 – d);
- Dijagram greške (*Error bar*) – za svaku grupu se prikazuje tzv. dijagram greške koji, kada je izabran, može da se dodatno prilagodi tako da predstavlja aritmetičku sredinu sa standardnom devijacijom, standardnom greškom i intervalom poverenja 95%, kao i opcijama da bude prikazan u pozadini (poluprovidni dijagram greške iza tačkastog dijagrama), u prvom planu (dijagram greške ispred poluprovidnog tačkastog grafikona), kao i sa strane (pored svake grupe u tačkastom grafikonu prikazuje se dijagram greške bez međusobnog preklapanja) (Ilustracija 10 – e, f).



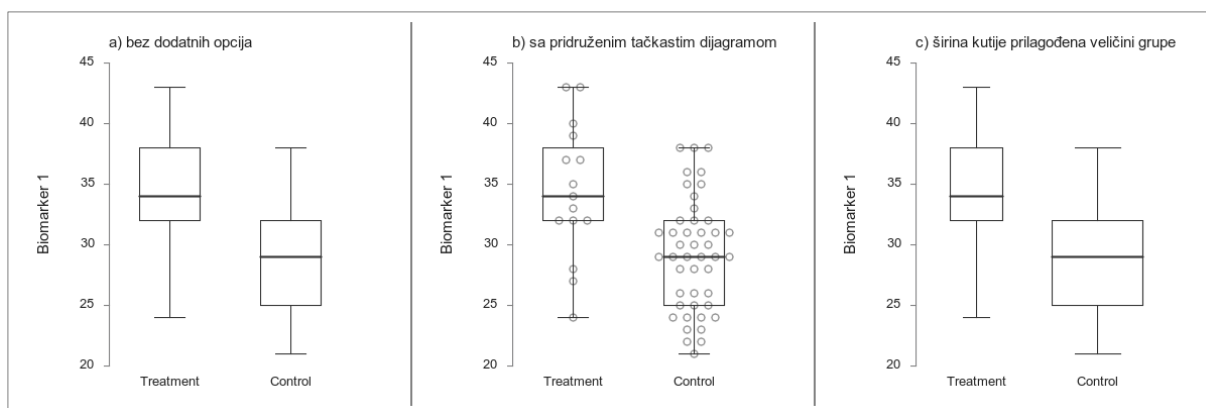
Ilustracija 10. Prikaz različitih mera koje se mogu pridružiti tačkastom dijagramu



## Dijagram kutije

Za dijagram kutije (Ilustracija 11), od dodatnih opcija dostupno je prikazivanje vrednosti pojedinačnih merenja (*Show datapoints*) i prilagođavanje širine kutije veličini grupe (*Variable box width*). Kada se odabere prikazivanje vrednosti pojedinačnih merenja, dijagramu kutije se pridružuje poluprovidni tačkasti dijagram (Ilustracija 11 – b).

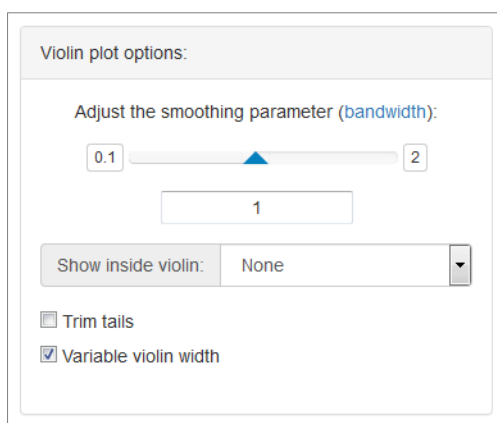
Prilagođavanje kutije veličini grupe je namenjeno za slučajeve kada se grupe razlikuju prema veličini, tj. različite grupe imaju veoma različite brojeve jedinica posmatranja. U tom slučaju, izborom ove opcije, širine grafikona kutije za svaku grupu su srazmerne kvadratnom korenu veličine grupe (Ilustracija 11 – c).



Ilustracija 11. Prikaz grafikona kutije sa dodatnim opcijama

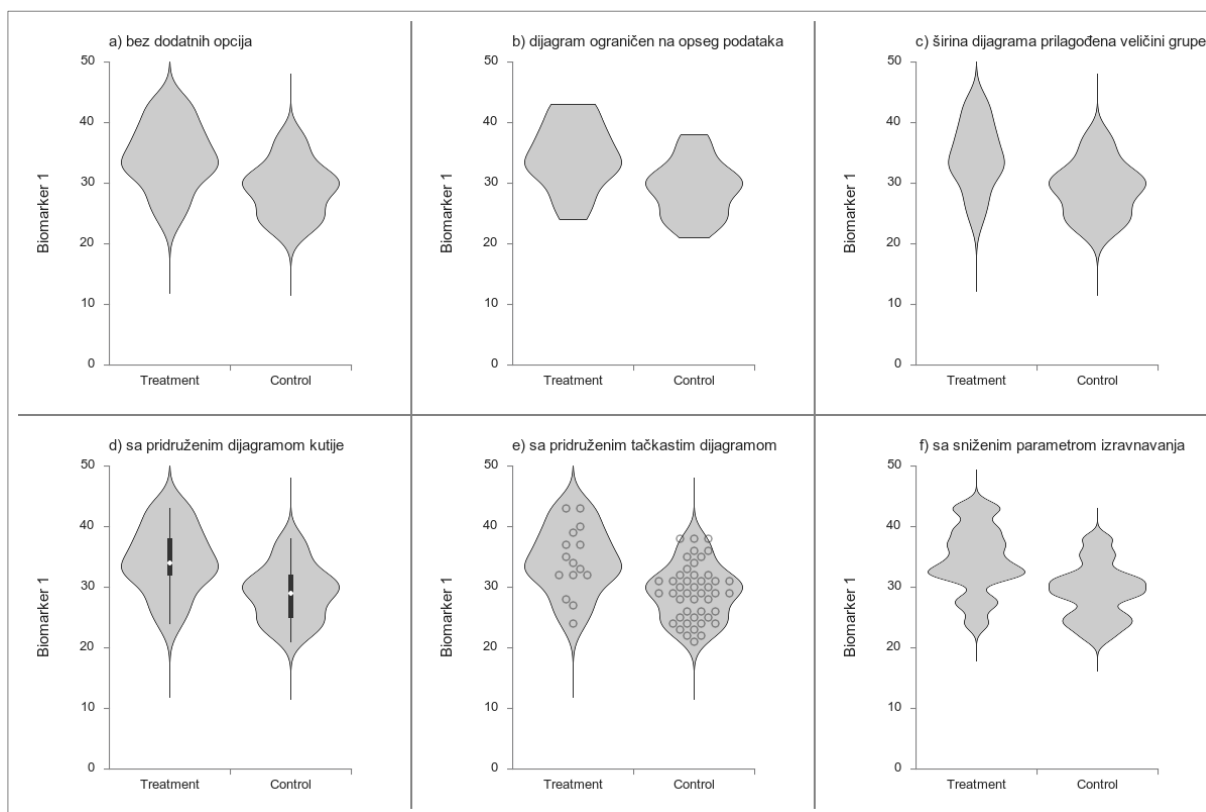
## Violina dijagram

Kada je za vrstu grafikona odabran violina dijagram, u aplikaciji se prikazuje odeljak za podešavanje dijagrama sa mogućnošću izbora parametra izravnavanja, dodavanja pridruženog tačkastog ili dijagrama kutije, ograničavanja dijagrama na opseg podataka i prilagođavanja širine dijagrama veličini grupe (Ilustracija 12).



Ilustracija 12. Odeljak sa podešavanjima za prikaz violina dijagrama

Izgled različitih violina dijagrama generisanih u aplikaciji prikazan je na Ilustraciji 13. Prilikom aktiviranja opcije ograničenja dijagrama na opseg podataka (*Trim tails*), tzv. „repovi“ na dijagramu su „odsečeni“ tj. dijagrami prikazuju distribuciju podataka samo u okviru njihovog opsega (Ilustracija 13 – b). Izborom opcije prilagođavanja širine dijagrama veličini grupe (*Variable violin width*), širine dijagrama za svaku grupu postaju srazmerne kvadratnom korenu veličine grupe (Ilustracija 13 – c).



Ilustracija 13. Prikaz violina dijagrama sa dodatnim opcijama

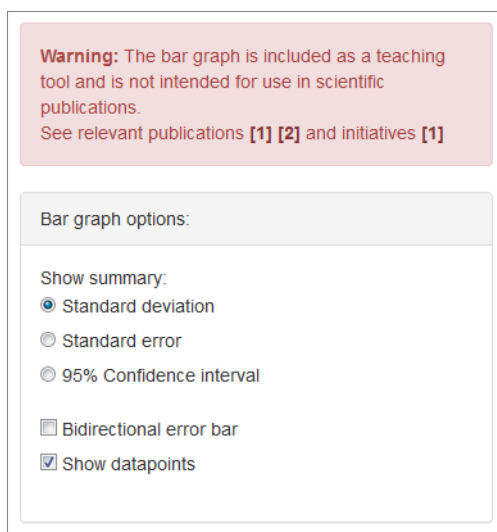
Dijagramu violine može se pridružiti dijagram kutije (*Show inside violin: Boxplot*), pri čemu je dijagram kutije prilagođen tako što se medijana predstavlja belim kružićem unutar crne kutije (Ilustracija 13 – d). Pored ovoga, dijagramu violine može se pridružiti i tačkasti dijagram (*Show inside violin: Data points*), što prikazuje Ilustracija 13 – e.

Na vrhu odeljka za podešavanje violina dijagrama nalazi se opcija za izbor parametra izravnavanja dijagrama (*smoothing parameter*). Aplikacija podrazumevano na osnovu podataka izračunava i koristi Silvermanov preporučeni parametar izravnavanja, a korisnik ima mogućnost da menja koeficijent kojim se množi ovaj parametar u opsegu od 0.1 do 2, tj. da podesi parametar izravnavanja u opsegu od 10% do 200% od Silvermanove preporučene vrednosti. Podešavanje parametra postiže se pomeranjem „klizača“ u stranu ka nižoj ili višoj vrednosti, ili direktnim upisom vrednosti u numeričko polje ispod klizača (Ilustracija 12).

Sa podešenim nižim vrednostima parametra izravnavanja, violina dijagram postaje „hrapaviji“, tj. distribucija prikazuje više detalja (Ilustracija 13 – f), dok više vrednosti parametra izravnavanja kao posledicu daju glatke violina dijagrame gde su fini detalji distribucije podataka manje uočljivi.

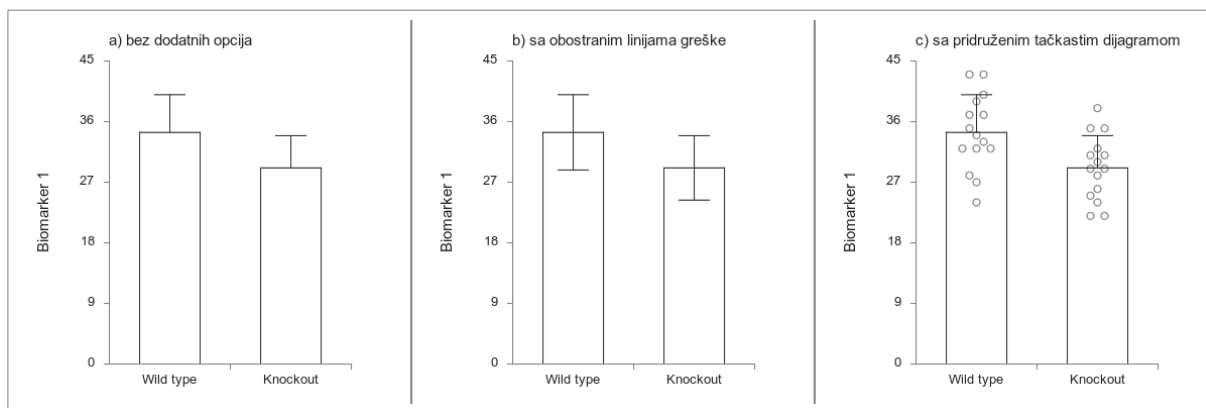
## Stubičasti dijagram

Prilikom odabira stubičastog dijagrama, korisniku se iznad odeljka sa dodatnim opcijama prikazuje upozorenje da je ova vrsta grafikona dostupna u aplikaciji iz edukativnih razloga i da nije namenjena za korišćenje u naučnim publikacijama (Ilustracija 14).



Ilustracija 14. Odeljak sa podešavanjima za prikaz stubičastog dijagrama sa upozorenjem

Visina stubića na dijagramu predstavlja aritmetičku sredinu podataka u grupi, a u odeljku sa dodatnim opcijama moguće je podesiti linije greške da predstavljaju: standardnu devijaciju (*Standard deviation*), standardnu grešku (*Standard error*) i interval poverenja 95% (*95% Confidence interval*).



Ilustracija 15. Prikaz stubičastog dijagrama sa dodatnim opcijama

Izgled različitih stubičastih dijagrama generisanih u aplikaciji prikazan je na Ilustraciji 15. Linije greške mogu biti jednostrane ili obostrane (*Bidirectional error bar*), a grafikonu se može pridružiti i tačkasti dijagram (*Show datapoints*).

### Izbor podataka i podešavanja njihovog prikaza

Forma sa opcijama za interakciju sa grafikonom sadrži nekoliko odeljaka za izbor podataka i podešavanja njihovog prikaza. To su odeljci za podešavanje varijabli, grupa, podgrupa i klastera (Ilustracija 16).

The image shows a configuration panel with four sections:

- Select variable:** Two radio buttons, 'Biomarker 1' (selected) and 'Biomarker 2'.
- Show groups:** Two checkboxes, 'Wild type' and 'Knockout', both checked.
- Clusters:** A radio button labeled 'color code' is selected. Below it are three checkboxes for clusters '1', '2', and '3', all checked.
- Subgroups:** A radio button labeled 'color code' is selected. Below it are two checkboxes for subgroups 'female' and 'male', both checked.

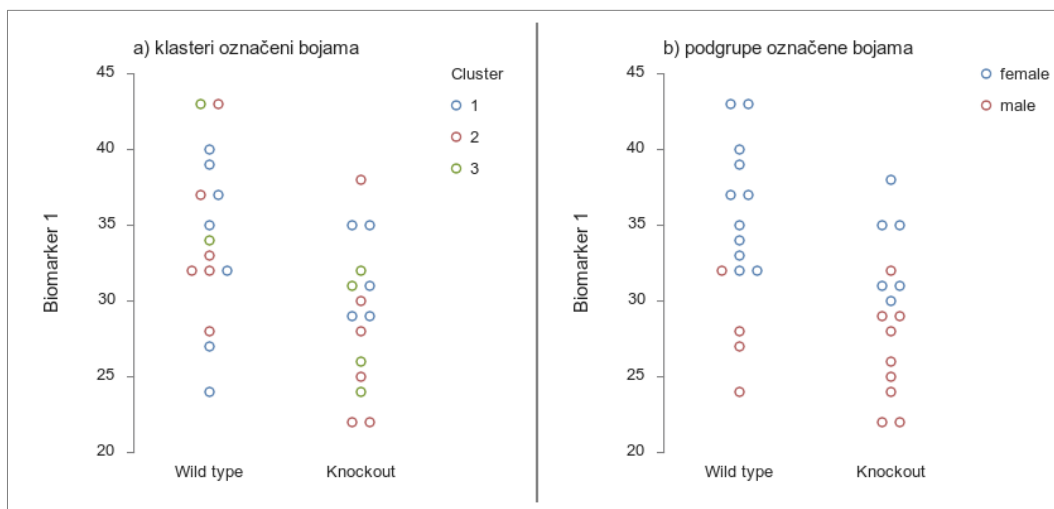
Ilustracija 16. Opcije za izbor podataka

Aplikacija dozvoljava izbor tačno jedne varijable za prikazivanje na grafikonu, a naziv varijable koji se prikazuje sa leve strane y ose moguće je izmeniti direktnim upisivanjem u dato tekstualno polje. Prilikom izmene naziva varijable, novi naziv se automatski u realnom vremenu ažurira na grafikonu.

Izbor grupa koje će biti prikazane na grafikonu dizajniran je tako da za svaku grupu može da se štiklira da li će biti prikazana ili ne, kao i da se promeni naziv tj. oznaka grupe koja se prikazuje na x osi.

Odeljci za podešavanje klastera i podgrupa se prikazuju u aplikaciji samo u slučajevima kada su podaci podeljeni na klastera i/ili grupe respektivno. Slično kao kod izbora grupa, pojedine klastera i podgrupe je moguće prikazati ili ukloniti sa grafikona štikliranjem odgovarajućih polja, kao i menjati njihove nazive tj. oznake. Dodatno, klastera ili podgrupe je moguće na tačkastom dijagramu obeležiti različitim bojama. Aktiviranjem opcije označavanja bojama (*color code*) u zaglavlju odeljka, tačke na dijagramu postaju obojene u zavisnosti od pripadnosti klasteru ili grupi, a sa desne

strane grafikona prikazuje se legenda sa opisom korišćenih boja (Ilustracija 17). Prilikom menjanja naziva tj. oznaka klastera ili podgrupa, dati nazivi se automatski ažuriraju u legendi grafikona.

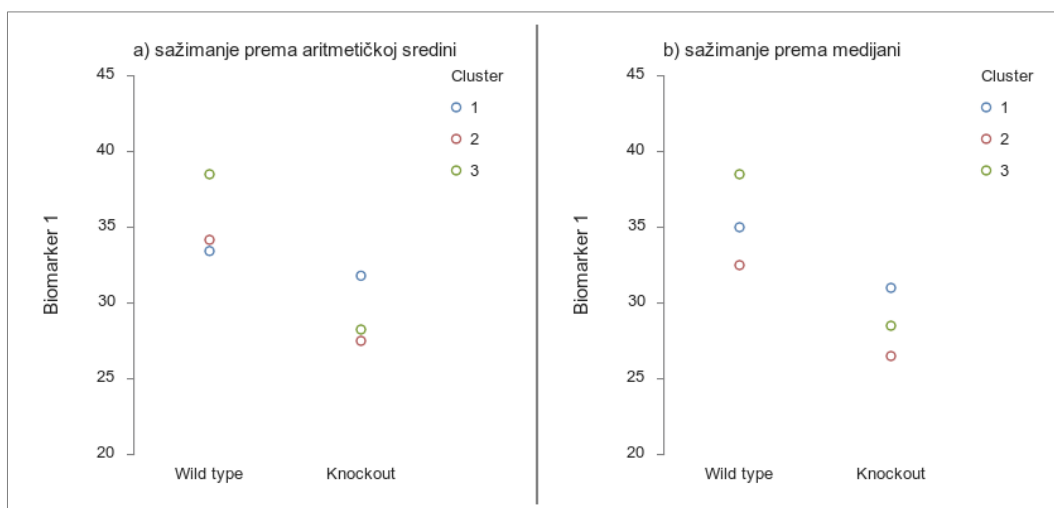


Ilustracija 17. Prikaz tačkastog dijagrama sa primenjenim označavanjem bojama

U slučaju kada je u aplikaciji odabran tačkasti dijagram i aktivno obeležavanje klastera bojama, u odeljku za podešavanje klastera pojavljuje se dodatna opcija za sažimanje podataka (*Data reduction*) u obliku padajućeg menija koji sadrži stavke:

- bez sažimanja podataka (*None*) – podaci se ne sažimaju tj. prikazuje se uobičajen tačkasti dijagram (Ilustracija 17 – a);
- sažimanje prema aritmetičkoj sredini (*Mean*) – svaki klaster je označen jednom tačkom koja predstavlja aritmetičku sredinu vrednosti unutar klastera (Ilustracija 18 – a);
- sažimanje prema medijani (*Median*) – svaki klaster je označen jednom tačkom koja predstavlja medijanu tog klastera (Ilustracija 18 – b).

Ukoliko se za vrstu grafikona odabere bilo koji drugi osim tačkastog dijagrama, sažimanje podataka prema klasterima nije dostupno.

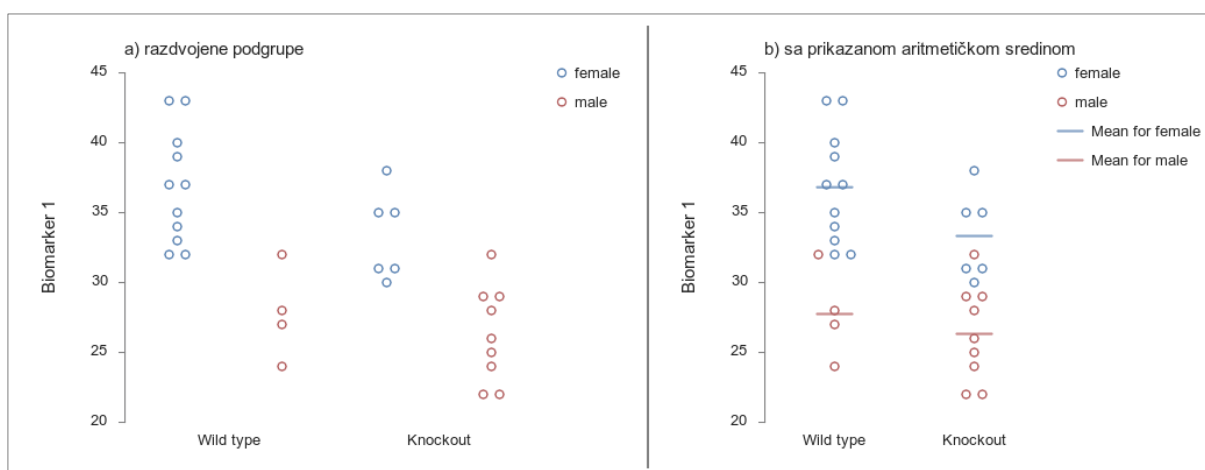


Ilustracija 18. Sažimanje podataka prema klasterima

Sa druge strane, ukoliko je odabran tačkasti dijagram i aktivirano obeležavanje podgrupa prema bojama, u odeljku za podešavanje podgrupa pojavljuju se dodatne opcije: razdvojeni prikaz podgrupa (*Show subgroups side by side*) i pridruživanje deskriptivnih mera grafikonu (*Summary lines*).

Prilikom odabira opcije za razdvojeni prikaz podgrupa, grafikon se automatski proširuje tako što se svaka grupa podeli na odgovarajuće podgrupe (Ilustracija 19 – a).

Opcija za pridruživanje deskriptivnih mera grafikonu prikazana je u obliku padajućeg menija koji sadrži stavke: bez deskriptivnih mera (*None*), aritmetička sredina (*Mean*) i medijana (*Median*). Ukoliko je odabrana aritmetička sredina ili medijana, za svaku podgrupu prikazuje se horizontalna linija koja predstavlja vrednost zadate deskriptivne mere (Ilustracija 19 – b).

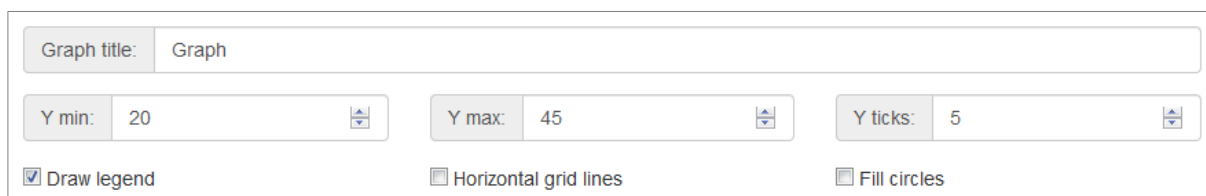


Ilustracija 19. Prikaz podgrupa u tačkastom grafikonu

Ukoliko se za vrstu grafikona odabere bilo koji drugi osim tačkastog dijagrama, opcije za razdvojeni prikaz podgrupa, kao i za pridruživanje deskriptivnih mera grafikonu nisu dostupne.

## Opšta podešavanja

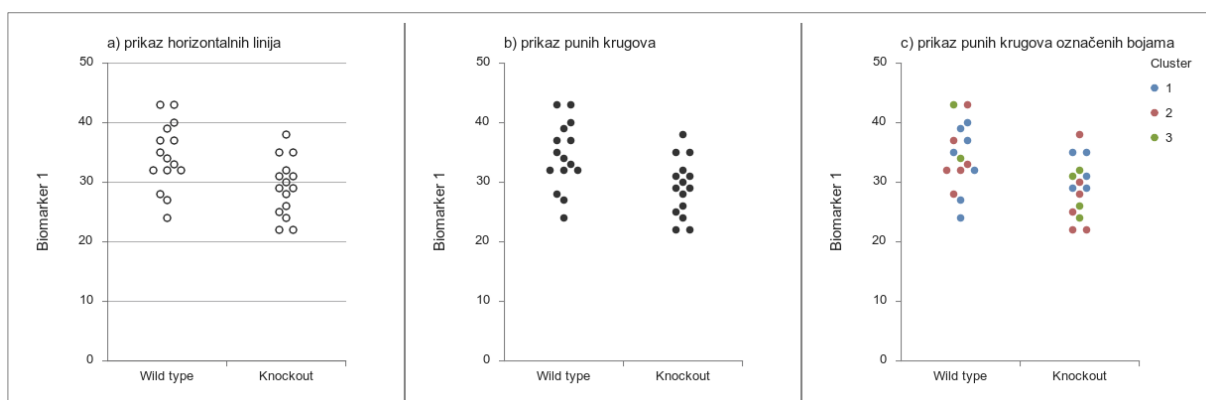
U odeljku za opšta podešavanja grafikona nalaze se opcije za izmenu naziva (*Graph title*), minimalne i maksimalne brojne vrednosti ordinate (*Y min* i *Y max*), broja podeljaka na ordinati (*Y ticks*), prikaza legende (*Draw legend*), prikaza pomoćnih horizontalnih linija (*Horizontal grid lines*) i prikaza tačkastih simbola u obliku kružića ili punog kruga (*Fill circles*) (Ilustracija 20).



Ilustracija 20. Prikaz opcija opštih podešavanja grafikona

Naziv grafikona upisuje se slobodnim unosom i može sadržati slova, brojeve i specijalne karaktere. Minimalna i maksimalna vrednost y ose, kao i broj podeljaka unose se kao brojne vrednosti, s tim da je broj podeljaka na y osi ograničen na cele brojeve.

Prikaz legende je podrazumevano uključen kada se kreira novi grafikon, a može se prema potrebi isključiti. Aktiviranjem opcije prikaza pomoćnih linija, grafikon se ažurira tako da se prikazuju horizontalne pomoćne linije koje polaze iz podeoka na y osi (Ilustracija 21 – a). Za promenu broja horizontalnih linija, potrebno je promeniti broj podeoka ordinate.

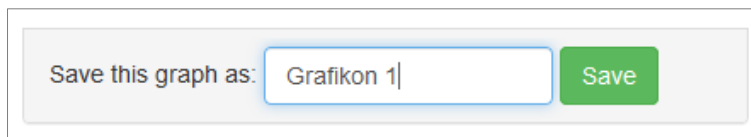


Ilustracija 21. Prikaz aktivnih dodatnih opcija za izgled grafikona

Kada je aktivna opcija prikazivanja punih krugova, tačke na dijagramu se prikazuju ispunjene bilo da su označene bojom ili ne (Ilustracija 21 – b, c).

## Čuvanje i učitavanje grafikona

Čuvanje podešenih grafikona obavlja se unutar aplikacije tako što se, nakon interakcije i podešavanja potrebnih opcija, u polje za naziv sačuvanog grafikona upiše željeni naziv i potvrdi klikom na dugme *Save* (Ilustracija 22).



Save this graph as:

Ilustracija 22. Odeljak za čuvanje novog grafikona

Kada se grafikon sačuva, u glavnoj navigaciji u sekciji za prikaz grafikona dodaje se nova stavka koja nosi naziv sačuvanog grafikona (Ilustracija 23).




Dotplot ▾  
Build Dotplot  
Grafikon 1

Ilustracija 23. Prikaz dodate stavke sačuvanog grafikona u glavnoj navigaciji

Dalje je u aplikaciji moguće kreirati novi grafikon (*Build Dotplot*), ili učitati prethodno sačuvani grafikon klikom na stavku navigacije sa njegovim imenom. Broj sačuvanih grafikona u aplikaciji nije ograničen.

Kada se učita ranije sačuvani grafikon, dati dijagram se prikazuje u aplikaciji zajedno sa formom za podešavanja i interakciju koja je identična formi za kreiranje novog grafikona, s tim što su u formi prisutne i aktivne sve načinjene izmene. Na taj način, korisniku je omogućeno da nastavi interakciju sa sačuvanim dijagramom i da nove izmene sačuva u okviru postojećeg (*Update*) ili kao novi grafikon (*Save as new*) (Ilustracija 24).



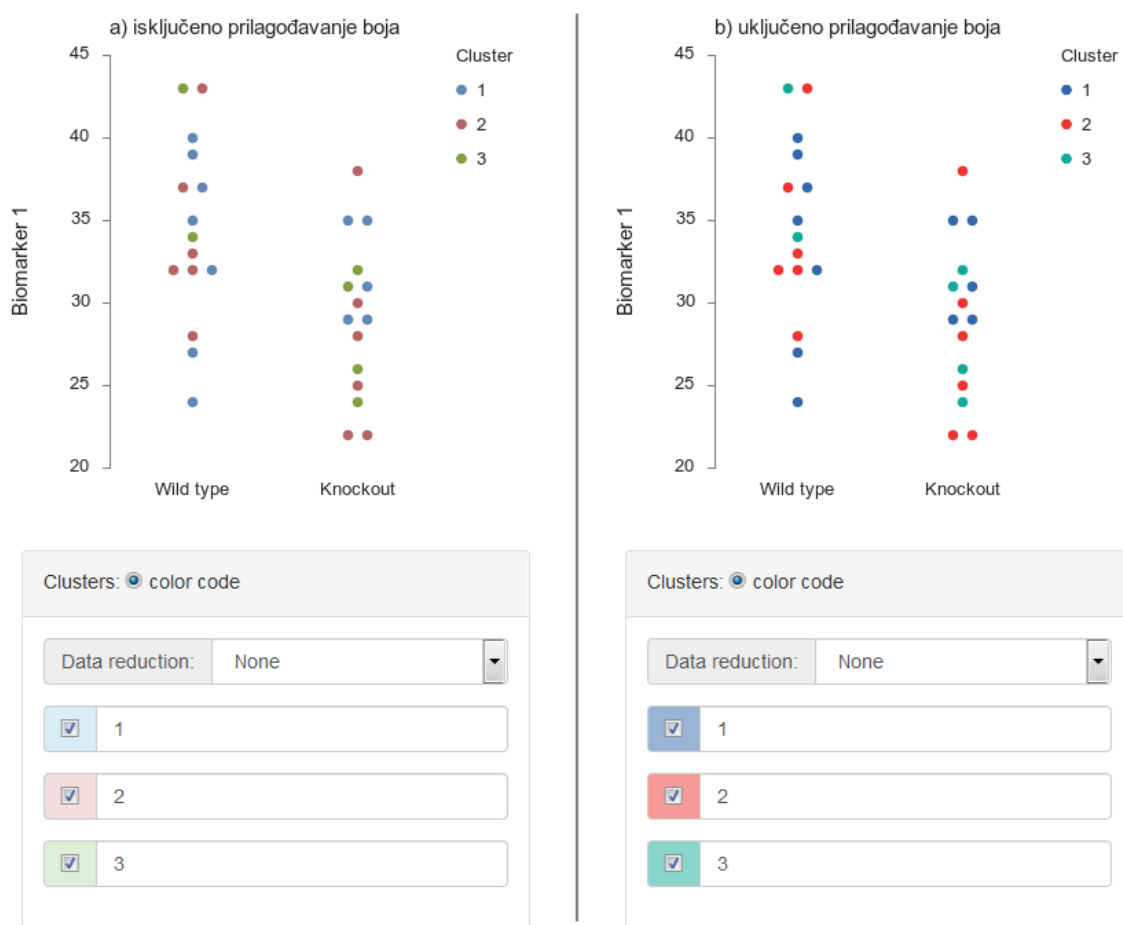
Save this graph:

Ilustracija 24. Odeljak za čuvanje postojećeg grafikona.



#### 4.2.4 Prilagođavanje grafikona osobama sa slepilom za boje

U okviru glavne navigacije dostupna je stavka za uključivanje tj. isključivanje prilagođavanja aplikacije i generisanih grafikona osobama sa slepilom za boje (*Color blind mode*). Ovu opciju je moguće aktivirati u bilo kom trenutku korišćenja aplikacije, a njenom aktivacijom se svi vizuelni elementi koji bojama obeležavaju pripadnost klasteru ili grupi prikazuju sa izmenjenom paletom kako bi bili jasno uočljivi i osobama sa smanjenom sposobnošću raspoznavanja boja (Ilustracija 25).

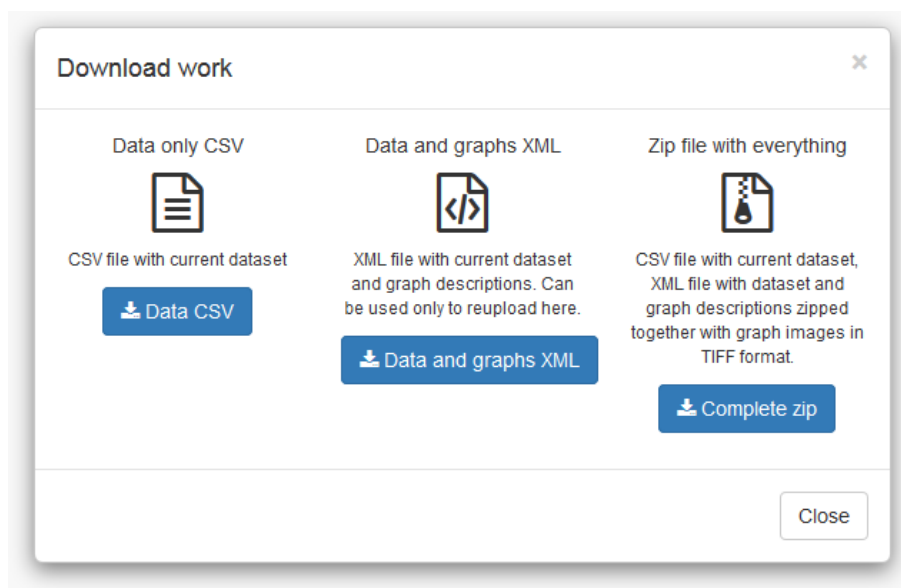


Ilustracija 25. Prikaz grafikona i opcija za interakciju prilikom uključenog i isključenog prilagođavanja osobama sa slepilom za boje

#### 4.2.5 Preuzimanje podataka i sačuvanih grafikona

Tokom unosa i ažuriranja baze podataka, kao i tokom kreiranja i interakcije sa grafikonima, svi podaci i podešavanja čuvaju se u privremenu memoriju aplikacije. Kako bi rezultati rada u aplikaciji mogli biti trajno sačuvani, u glavnoj navigaciji je dostupna stavka za preuzimanje

podataka (*Download workset*). Aktiviranjem ove stavke, u aplikaciji se prikazuje dijalog sa opcijama za preuzimanje samo podataka ili integriranih podataka sa grafikonima (Ilustracija 26).



Ilustracija 26. Dijalog za preuzimanje baze podataka i sačuvanih grafikona

Prva opcija za preuzimanje odnosi se samo na podatke (*Data CSV*). Njenim aktiviranjem korisnik preuzima fajl tabelarno organizovane baze podataka u CSV formatu. Ovaj fajl može se pregledati i ažurirati u programima za tabelarnu obradu, a može se ponovo učitati u aplikaciju kako bi se nastavio rad sa istim podacima.

Preuzimanje fajla koji integriše bazu podataka sa kreiranim grafikonima (*Data and graphs XML*) omogućava korisniku da na svom uređaju sačuva svoj rad u aplikaciji kako bi kasnije, njegovim ponovnim učitavanjem u aplikaciju mogao da nastavi. Prezeti fajl je u XML formatu čija je struktura namenjena samo ponovnom korišćenju u aplikaciji, tj. fajl nije predviđen da bude pregledan ili ažuriran pomoću drugih softvera.

Poslednja, treća opcija (*Complete zip*) omogućuje preuzimanje jedne ZIP arhive koja obuhvata bazu podataka i sačuvane grafikone opisane u prethodne dve stavke, a dodatno sadrži i generisane grafikone visoke rezolucije u TIF formatu pogodnom za uključivanje u publikacije.

Treba naglasiti da, kada u aplikaciji nisu učitani podaci, opcija preuzimanja nije dostupna. Takođe, ukoliko su učitani podaci ali još nije generisan i sačuvan nijedan grafikon, dostupna je samo opcija za preuzimanje podataka u CSV formatu.

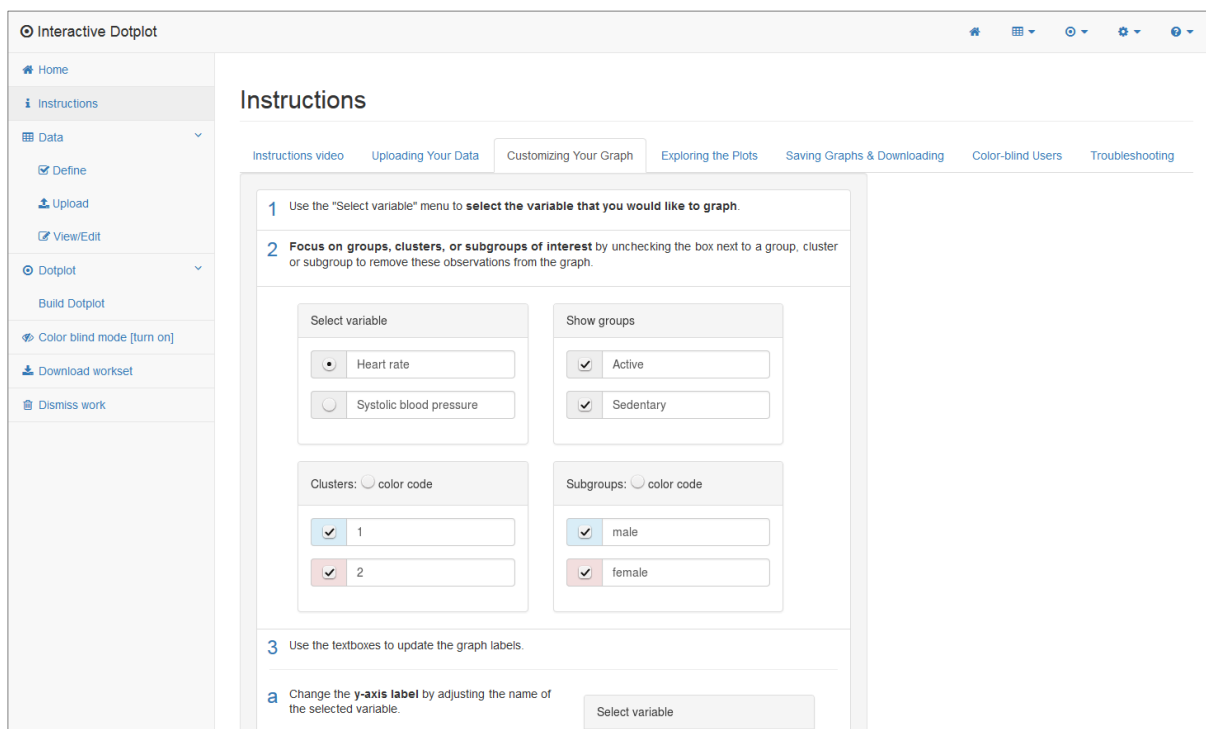
## 4.2.6 Brisanje podataka iz aplikacije

Nakon završetka rada, korisnik može iz aplikacije da obriše sve podatke vezane za prethodnu sesiju, čime se osigurava nemogućnost preuzimanja podataka iz aplikacije u slučaju da neovlašćena osoba dođe do računara na kome je radio korisnik. Brisanje podataka takođe omogućuje korisniku da nanovo počne sa korišćenjem aplikacije tj. da učita nove podatke i kreira nove grafikone.

Brisanje podataka dostupno je iz glavne navigacije pod stavkom *Dismiss work*. Kada se aktivira ova opcija, korisniku se prikazuje dijalog u kome treba da potvrdi brisanje kako ne bi došlo do slučajnog gubitka rezultata prethodnog rada u aplikaciji.

## 4.2.7 Sekcija sa uputstvima za upotrebu

Uputstva za upotrebu (*Instructions*), nalaze se pri vrhu glavne navigacije, ispod stavke početne strane. Ova sekcija je organizovana u sedam podsekcija podeljenih prema tematici do kojih se dolazi putem dodatne navigacije koja je prikazana u vrhu stranice (Ilustracija 27).



Ilustracija 27. Izgled stranice sa uputstvima za upotrebu aplikacije

Od podsekcija unutar uputstava za upotrebu dostupno je:

- Video sa instrukcijama (*Instructions video*): prikazan je hiperlink do video snimka u kome se u kratkim crtama prikazuju funkcionalnosti i rad u aplikaciji;
- Otpremanje podataka (*Uploading Your Data*): sadrži precizna uputstva kako treba pripremiti podatke u CSV fajlu;
- Dizajniranje grafikona (*Customizing Your Graph*): sadrži opise dostupnih opcija za podešavanje grafikona;
- Eksploracija i interakcija sa grafikonima (*Exploring the Plots*): prikazuje funkcionalnosti opcija za interakciju sa podacima i njihovim statističkim merama koje se prikazuju na grafikonu;
- Čuvanje i preuzimanje (*Saving Graphs and Downloading*): sadrži precizna uputstva za čuvanje grafikona i preuzimanje fajlova na svoj uređaj (računar).
- Prilagodljivost osobama sa slepilom za boje (*Color-blind Users*): sadrži opis namene i upotrebe opcije za prilagođavanje grafikona osobama sa otežanim razaznavanjem boja;
- Rešavanje problema (*Troubleshooting*): sadrži opise i ponuđena rešenja za tipične probleme sa kojima korisnik može da se sretne tokom korišćenja aplikacije.

### **4.3 Implementacija softverskog rešenja za interaktivnu vizuelizaciju podataka**

Softversko rešenje za interaktivnu vizuelizaciju podataka u biomedicinskim istraživanjima razvijeno i opisano u ovom radu, implementirano je u vidu veb servisa koji je javno i besplatno dostupan na sajtu Instituta za medicinsku statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, na internet adresi: <http://statistika.mfub.bg.ac.rs/interactive-dotplot>.

Korisnicima je omogućeno da učitavaju, unose, pregledaju i ažuriraju podatke, pregledaju deskriptivne mere svojih podataka i da kreiraju i ažuriraju grafikone. Na kraju rada, korisnik može da preuzme fajl koji u sebi integriše bazu podataka i sačuvane grafikone, a koji može koristiti kao prilog publikaciji ili za ponovno učitavanje u aplikaciju radi dalje interakcije sa podacima i grafikonima. Nakon završetka rada, podaci korisničke sesije se brišu iz privremene memorije čime se onemogućava neautorizovani pristup istraživačkim podacima.

## 5 Diskusija

Sistematski pregled literature sproveden u ovom radu pokazao je da većina publikovanih originalnih naučnih studija u visokorangiranim naučnim časopisima iz oblasti cirkulatornog sistema sadrži grafičko prikazivanje podataka, od čega značajan broj primenjuje neadekvatne metode za vizuelnu prezentaciju. Neadekvatna upotreba stubičastih dijagrama za prikaz numeričkih kontinuiranih podataka bila je najčešći problem uočen u pregledanim radovima. Od 129 studija u kojima su grafički prikazivani numerički kontinuirani podaci, u 86 studija (66.7%) su za prikazivanje ovih podataka neadekvatno korišćeni stubičasti dijagrami čija je namena prikaz učestalosti kategorijalnih podataka. Stubičasti dijagrami ne omogućavaju čitaocima da kritički procene prikazane podatke [3] jer veliki broj različitih raspodela podataka može dovesti do istih stubičastih dijagrama. Detaljnim posmatranjem originalnih podataka može se doći do različitih zaključaka u odnosu na posmatranje samo sumarnih statistika koje ovi grafikoni prikazuju [3]. Koristeći nalaze ove studije, sastavljena je lista preporuka za prevazilaženje uobičajenih problema sa vizuelizacijom podataka u naučnim radovima koja je prikazana u Tabeli 7.



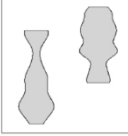
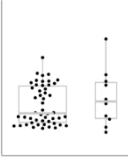

Tabela 7. Preporuke za otklanjanje uobičajenih problema u vizuelizaciji podataka

Nalaz	Preporuka
Među pregledanim radovima u ovoj studiji, u 47.8% njih je korišćen stubičasti dijagram za prikazivanje numeričkih kontinuiranih podataka i to najčešće za male skupove podataka. Medijane veličine najmanje i najveće grupe prikazane stubičastim dijagramom bile su 3 (interkvartilni opseg 3 – 5) i 10 (interkvartilni opseg 7 – 17). Ovaj nalaz ukazuje na to da bi većina grafikona trebala biti zamenjena tačkastim dijagramom.	Prilikom prikazivanja numeričkih kontinuiranih podataka zameniti stubičaste dijagrame grafikonima koji prikazuju raspodelu podataka
Medijane veličine najmanje i najveće grupe prikazane dijagramom kutije bile su 20 (interkvartilni opseg 12 – 52) i 66 (interkvartilni opseg 18 – 280). Iako ne postoje jasne preporuke koje govore kolika je veličina grupe dovoljna da bi se podaci prikazali dijagramom kutije, rezultati ove studije ukazuju na to da se dijagrami kutije ponekad koriste za prikazivanje vrlo malih skupova podataka. U ovakvim slučajevima, autori bi trebalo da kombinuju dijagram kutije sa tačkastim dijagramom kako bi poboljšali informativnost grafikona, kako je prikazano na Ilustraciji 30.	Uzeti u obzir mogućnost dodavanja individualnih tačaka podataka na dijagrame kutije

<p>Samo tri od trinaest pregledanih časopisa iz oblasti cirkulatornog sistema su imali navedene preporuke autorima da stubičaste dijagrame zamene transparentnijim ilustracijama koje prikazuju individualne podatke ili njihovu raspodelu.</p>	<p>Promeniti regulativu časopisa</p>
<p>Među pregledanim radovima u kojima su korišćeni tačkasti dijagrami (ukupno 39), 46.2% njih sadrži grafikone u kojima se tačke međusobno preklapaju čime je smanjena njihova uočljivost. Ilustracija 29 prikazuje neke od mogućih strategija za kreiranje tačkastih dijagrama sa uočljivim tačkama.</p>	<p>Koristiti simetrično rasipanje tačaka (<i>symetric jittering</i>) u tačkastim dijagramima kako bi individualne tačke bile uočljivije</p>
<p>Među pregledanim radovima koji sadrže dijagrame rasipanja (ukupno 37), 89.2% njih ima tačke koje se preklapaju. Međutim, u samo 12.1% njih (4 od 33) su primenjene tehnike za poboljšanje uočljivosti preklapajućih tačaka kao što su upotreba poluprovidnosti, gradijenata boje ili linijskih gradijenata.</p>	<p>Korišćenje poluprovidnih tačaka ili gradijenata boje za bolju uočljivost preklapajućih tačaka na grafikonima</p>
<p>Samo 63 od ukupno 206 (30.6%) pregledanih radova je sadržalo dijagram toka ili dizajna studije. Ove ilustracije čitaocima olakšavaju razumevanje dizajna studije i praćenje kretanja jedinica posmatranja (učesnika ili životinja) u eksperimentu. Alat pod nazivom „Experimental Design Assistant“ može biti od velike koristi za kreiranje dijagrama toka prilikom planiranja studija nad životinjama. [247]</p> <p>Skup smernica „STROBE“ preporučuje korišćenje dijagrama toka za opservacione studije [248], dok se u skupu smernica „CONSORT“ mogu naći primeri dijagrama toka studija za randomizovane kontrolisane studije [249].</p>	<p>Razmotriti dodavanje dijagrama toka studije i/ili dijagrama dizajna studije</p>
<p>Najčešći oblik slepila za boje, kod koga je otežano razlikovanje crvene i zelene, prisutan je kod 8% muškaraca i 0.5% žena u populaciji severnoevropskog porekla [250]. Softverski alati poput Color Oracle [251] omogućuju istraživačima da na brz i jednostavan način vide kako njihove ilustracije mogu izgledati osobama sa tri najčešća oblika slepila za boje.</p>	<p>Ilustracije u boji prilagoditi osobama sa slepilom za boje</p>

Prilikom izbora dijagrama za prikazivanje podataka, potrebno je uzeti u obzir dizajn studije, veličinu uzorka i empirijsku raspodelu podataka u istraživanju. Efektivne ilustracije u naučnim radovima bi trebalo da učine očiglednim dizajn studije i primenjenu statističku analizu, zatim da ilustruju važne nalaze i omoguće čitaocima da kritički procene prikazane podatke. Alternative

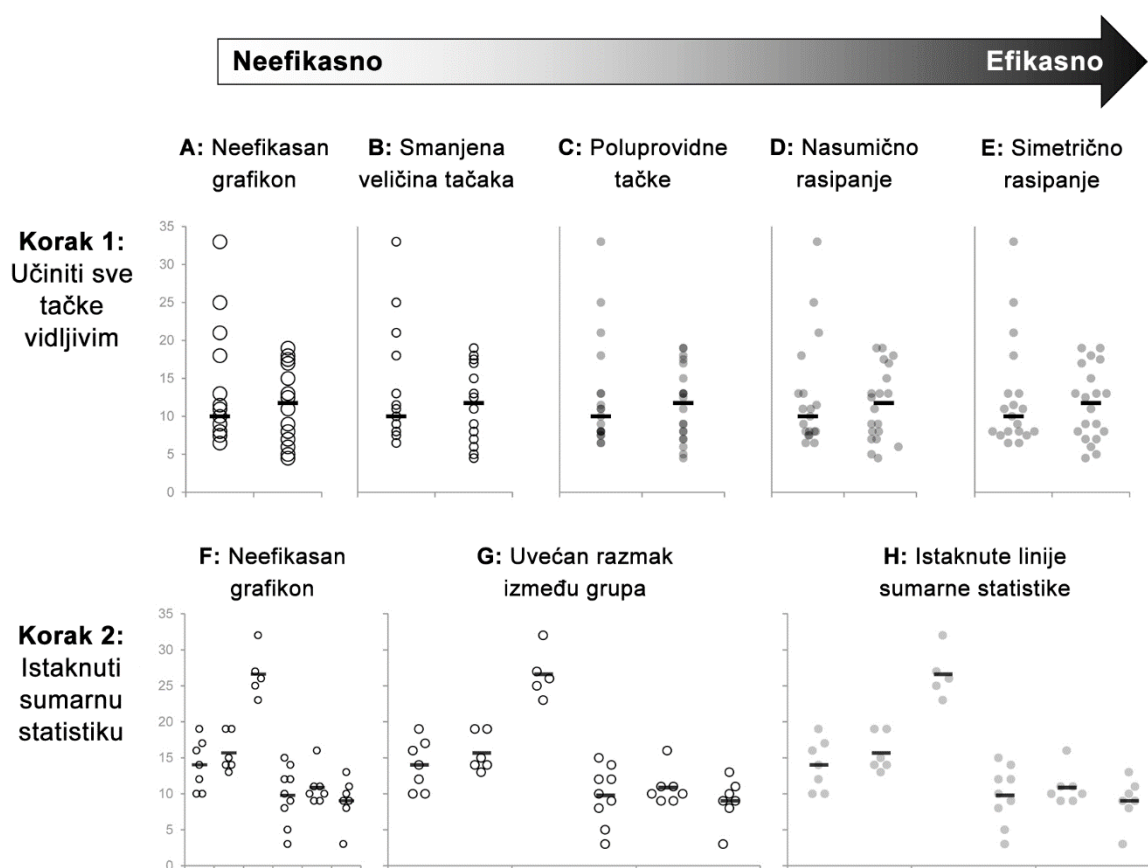
stubičastim dijagramima koje vizuelno pružaju više informacija uključuju tačkaste dijagrame, dijagrame kutije i violina dijagrame. Preporuke za najbolju praksu prilikom korišćenja ovih vrsta grafikona date su u Ilustraciji 28 zajedno sa uputstvom koji tip grafikona odabrati u zavisnosti od tipa i raspodele podataka, kao i veličine uzorka. Kada se radi o poređenju nezavisnih grupa u studijama preseka ili eksperimentalnim studijama, numerički kontinuirani podaci mogu se ilustrovati tačkastim dijagramima, dijagramima kutije ili violine, dok se linijski dijagrami uobičajeno koriste za prikazivanje podataka iz longitudinalnih studija ili studija sa mečovanim uzorcima.

Vrsta grafikona	Primer	Tip podataka	Šta grafikon prikazuje	Veličina uzorka	Raspodela podataka	Preporuke
<b>Tačkasti dijagram</b>		Numerički kontinuirani	Individualne podatke sa aritmetičkom sredinom ili medijanom. Mogu se dodati i linije greške kod većih uzoraka.	Vrlo mala ili mala.  Može se koristiti i kod osrednje veličine uzorka.	Bilo kakva, ili ukoliko je uzorak suviše mali da bi se utvrdila raspodela.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sve tačke treba da budu vidljive (koristiti providnost i simetrično rasipanje);</li> <li>Naglasiti linije centralne tendencije u odnosu na tačke.</li> </ul>
<b>Dijagram kutije</b>		Numerički kontinuirani	Horizontalne linije prikazuju kvartile, „brkovi“ ilustruju najčešće opseg podataka.  Mogu se dodati tačke iznad i ispod brkova koje označavaju tzv. <i>autlajere</i> .	Velika	Dijagram kutije nije adekvatan za bimodalne raspodele.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Naznačiti veličine grupa ispod njihovih imena na <math>x</math>-osi;</li> <li>U legendi naznačiti šta predstavljaju brkovi u dijagramu.</li> </ul>
<b>Violina dijagram</b>		Numerički kontinuirani	Krive linije predstavljaju procenu raspodele podataka. Preciznost procene se povećava sa veličinom grupe.	Velika	Bilo kakva.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Naznačiti veličine grupa ispod njihovih imena na <math>x</math>-osi;</li> <li>Opseg dijagrama ne bi trebalo da izlazi iz opsega biološki mogućih podataka.</li> </ul>
<b>Tačkasti dijagram sa pridruženim violina ili dijagramom kutije</b>		Numerički kontinuirani	Kombinacija tačkastog dijagrama i dijagrama kutije ili violine (v. prethodne opise).	Osrednja	Bilo kakva.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sve tačke treba da budu vidljive (koristiti providnost i simetrično rasipanje);</li> <li>Istaći tačke kod manjih grupa;</li> <li>Istaći kutije ili violine kod većih grupa.</li> </ul>
<b>Stubičasti dijagram</b>		Kategorijalni (učestalosti i proporcije)	Visina stubića prikazuje apsolutne ili relativne učestalosti.	Bilo koja.	Bilo kakva.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ne koristiti za prikazivanje numeričkih kontinuiranih podataka.</li> </ul>

Ilustracija 28. Tipovi grafikona za vizuelno poređenje grupa u eksperimentalnim studijama ili studijama preseka

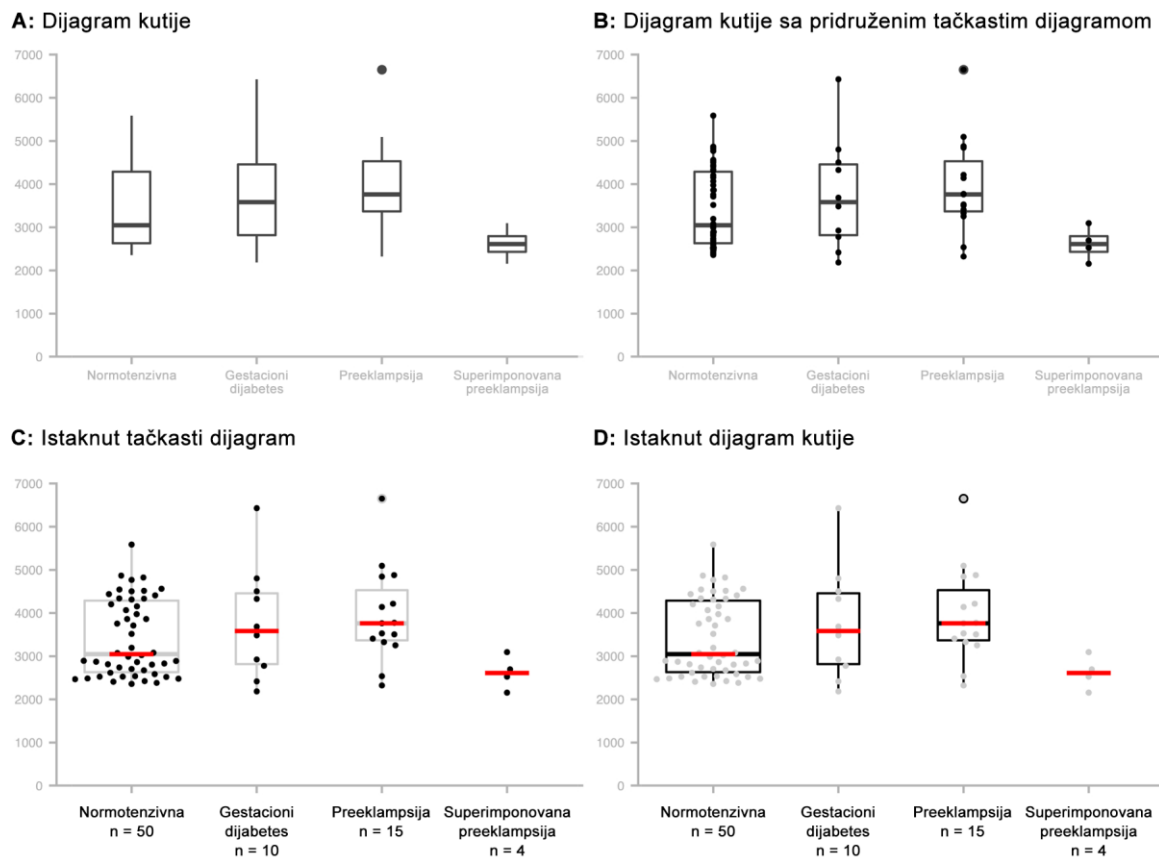


Prilikom kreiranja tačkastih dijagrama, treba izbegavati programe kojima se prave histogrami tako da se tačke grupišu u stupce, a zatim se centriraju unutar tih stubaca [252]. Ovakvi grafički prikazi mogu obmanuti čitaoce, posebno ukoliko se koriste kod malih skupova podataka. Svaka tačka bi trebalo da bude vidljiva na dijagramu, što se može postići usvajanjem preporuka datim na Ilustraciji 29. Isticanje crtica koje označavaju mere centralne tendencije (aritmetičke sredine ili medijane) i stavljanje tačaka individualnih podataka u drugi plan omogućavaju čitaocima da kritički procene prikazane podatke (Ilustracija 29, preporuke u koraku 2). Ovo može biti posebno korisno za kompleksnije dijagrame sa velikim brojem grupa. Slični principi se mogu koristiti prilikom kombinovanja tačkastih dijagrama sa dijagramima kutije ili violine (Ilustracija 30 C i D). Poželjno je izbegavati kombinovanje tačkastih dijagrama sa stubičastim dijagramima. Stubići ne doprinose informativnosti samog dijagrama, a često zaklanjaju prikazane individualne tačke podataka. Umesto toga, može se primeniti tehnika da se tačkastim dijagramima dodaju crtice koje označavaju aritmetičku sredinu i da se tim crticama obostrano dodaju linije greške (i sa gornje i sa donje strane).



Ilustracija 29. Preporuke za kreiranje efikasnijih tačkastih dijagrama

Na Ilustraciji 30 prikazano je nekoliko mogućnosti kombinovanja dijagrama kutije sa tačkastim dijagramima. Deo A prikazuje korišćenje samo dijagrama kutije, pri čemu su sve kutije jednake širine pa ne postoji informacija o veličinama grupe. Pod B su dijagramima kutije dodate tačke sa individualnim podacima što omogućava bolji uvid u veličinu grupa i raspodelu podataka.



Ilustracija 30. Mogućnosti kombinovanja dijagrama kutije i tačkastih dijagrama

Linijski grafikoni su drugi najčešći tip ilustracija u časopisima iz oblasti cirkulatornog sistema, sa učestalošću pojavljivanja od 34.4% u originalnim naučnim radovima. Ovaj tip grafikona se koristi u longitudinalnim ili studijama sa ponovljenim merenjima sa dve ili više vremenskih tačaka ili stanja. Linije ukazuju da su merenja istih veličina ponavljana kod svake jedinice posmatranja (učesnika u studiji, laboratorijske životinje ili laboratorijskog uzorka). Linijama se takođe mogu predstaviti vrednosti mečovanih ili vezanih merenja. Najjednostavniji dizajn su upareni podaci gde su sva merenja obavljena nad istim jedinicama posmatranja dva puta ili pod dva eksperimentalna uslova, ili nad različitim ali uparenim (mečovanim) jedinicama posmatranja. Prethodne publikacije [253,254] pružaju uvid u brojne mogućnosti grafičkog prikazivanja uparenih podataka, a zajedničko im je da preporučuju izbegavanje stubičastih dijagrama bilo da se radi o prikazivanju prosečnih vrednosti podataka u pojedinačnim merenjima, ili prosečne promene vrednosti između datih merenja.

Kao i kod stubičastih dijagrama, veliki broj različitih raspodela podataka može dovesti do istog linijskog grafikona, naročito ako su u pitanju male veličine uzorka. Za male skupove podataka postoje alternative kojima se čitaocima može grafički predstaviti i više informacija od sumarne statistike koju prikazuje linijski dijagram. Nedavno je razvijen besplatno dostupan softverski alat namenjen kreiranju interaktivnih linijskih grafikona [255]. Nalazi se na internet adresi <http://statistika.mfub.bg.ac.rs/interactive-linegraph/> i nudi osnovne funkcionalnosti kreiranja linijskih grafikona koji prikazuju bazičnu sumarnu statistiku (aritmetička sredina sa standardnom devijacijom, standardnom greškom ili 95% intervalom poverenja sa jedne, ili medijana sa opsegom ili interkvartilnim opsegom sa druge strane), ali takođe nudi i mogućnost prikazivanja zasebnih linija za pojedinačne originalne podatke. Prilikom dizajniranja grafikona, aplikacija dozvoljava interaktivno fokusiranje samo na određene grupe od interesa ili samo na one tačke u vremenu gde su se dešavale važne promene. Pored kreiranja linijskih grafikona, ovim alatom je moguće kreirati i posebne tačkaste dijagrame kojima se prikazuju razlike u vrednostima posmatrane veličine u dva vezana merenja, čija je upotreba preporučena i u prethodno navedenoj studiji [254]. Navedene funkcionalnosti olakšavaju ilustrovanje preklapanja između grupa, čime se čitaocu omogućava lakša procena da li individualne jedinice posmatranja imaju podjednake ili različite promene u merenim vrednostima. U navedenom radu [255] nalaze se i smernice za korišćenje različitih drugih vrsta grafikona kao alternative linijskom dijagramu za specifične tipove podataka ili studijski dizajn, kao što su tzv. „lazanja dijagrami“ [256], „panel dijagrami“ [257], „špageti dijagrami“ [258], ili za prikazivanje pojedinačnih linija za odabrane jedinice posmatranja na tačkastom dijagramu [259]. Ovaj i nekoliko drugih alata i uputstava za kreiranje grafikona za male skupove podataka koji su besplatno dostupni putem interneta navedeni su u Tabeli 8.

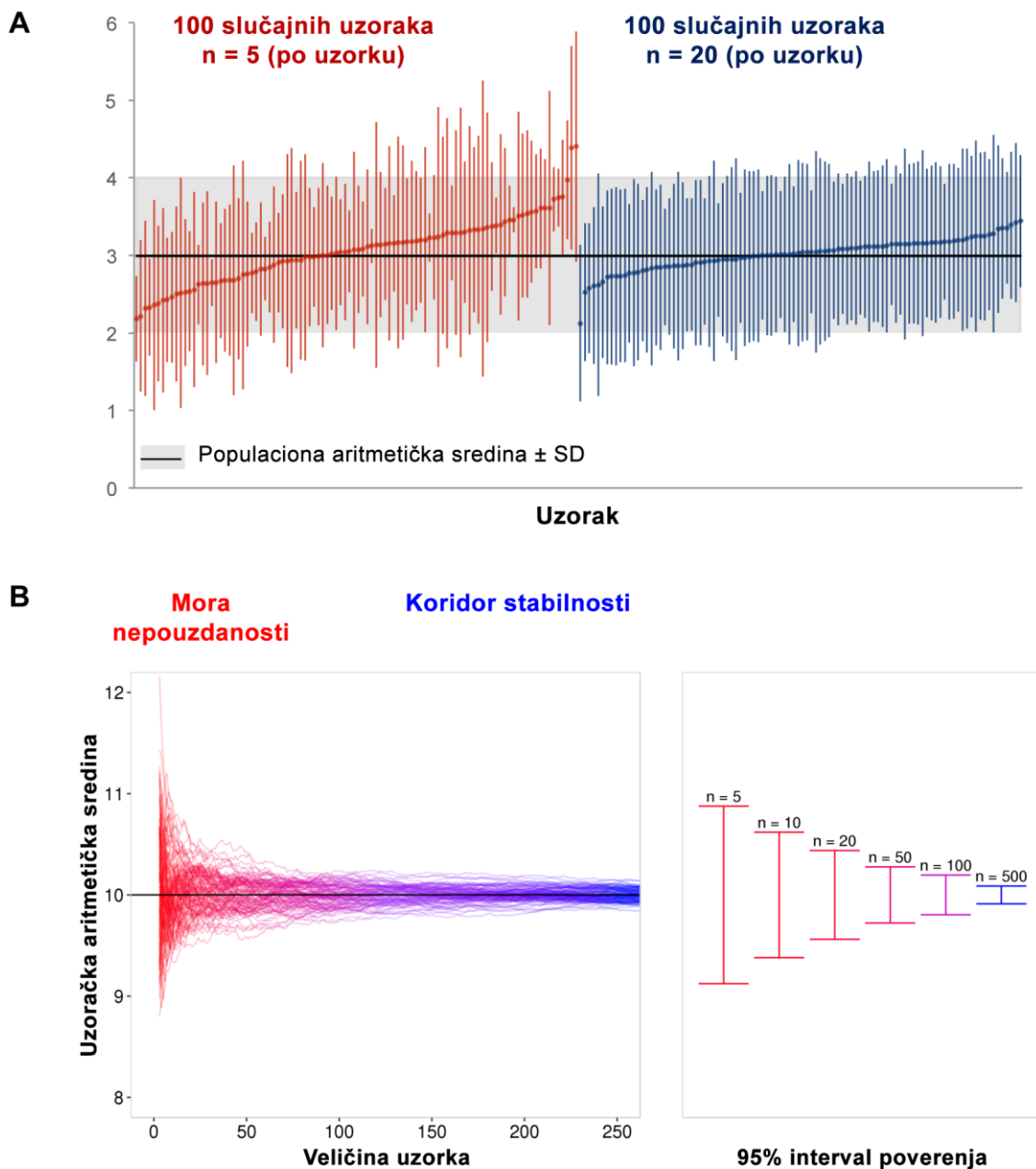
Stubičasti i linijski dijagrami mogu doprineti pogrešnom zaključivanju jer stvaraju prividnu sigurnost u zaključke usmeravajući pažnju čitaoca na razlike u sumarnim statistikama, pogrešno sugerišući da su sve prosečne vrednosti podjednako značajne. Ova pretpostavka je naročito problematična kod prikazivanja sumarnih statistika malih grupa koje mogu značajno odstupati od stvarnih populacionih parametara (Ilustracija 31). Pretklinička i bazična biomedicinska istraživanja najčešće imaju manje od 15 jedinica posmatranja po grupi, dok su veličine najmanjih grupa najčešće između 3 i 5 jedinica posmatranja prema rezultatima ove studije, što je u saglasnosti sa nalazima prezentovanim u drugim radovima [3,7].

Tabela 8. Besplatni javno dostupni alati i uputstva za kreiranje grafikona za male skupove podataka

Vrsta grafikona	Aplikacija	Lokacija
Tačkasti dijagrami, dijagrami kutije i violine	Internet aplikacija ( <i>Shiny</i> )	<a href="https://huygens.science.uva.nl/PlotsOfData/">https://huygens.science.uva.nl/PlotsOfData/</a> [260]
Kombinacija tačkastih, dijagrama kutije i linija gustina raspodele	Uputstva sa primerima za <i>R</i> , <i>Python</i> i <i>MATLAB</i>	<a href="https://wellcomeopenresearch.org/articles/4-63/v1">https://wellcomeopenresearch.org/articles/4-63/v1</a> [261]
Tačkasti dijagrami	Šabloni za <i>Microsoft Excel</i> i uputstva za <i>GraphPad PRISM</i>	<a href="https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002128">https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002128</a> [3]
	Izvorni kod za <i>SPSS</i>	<a href="https://www.ctspedia.org/wiki/pub/CTSpedia/TemplateTesting/Dotplot_SPSS.pdf">https://www.ctspedia.org/wiki/pub/CTSpedia/TemplateTesting/Dotplot_SPSS.pdf</a> [262]
	Izvorni kod za <i>R</i>	<a href="https://www.ashander.info/posts/2015/04/barchart-alternatives-in-base-r/">https://www.ashander.info/posts/2015/04/barchart-alternatives-in-base-r/</a> [263]
Dijagrami kutije	Internet aplikacija ( <i>Shiny</i> )	<a href="https://lancs.shinyapps.io/ToxBox/">https://lancs.shinyapps.io/ToxBox/</a> [16]
	Internet aplikacija ( <i>Shiny</i> )	<a href="http://shiny.chemgrid.org/boxplotr/">http://shiny.chemgrid.org/boxplotr/</a> [8]
	Izvorni kod za <i>R</i>	<a href="https://www.ashander.info/posts/2015/04/barchart-alternatives-in-base-r/">https://www.ashander.info/posts/2015/04/barchart-alternatives-in-base-r/</a> [263]
Violina dijagrami	Internet aplikacija ( <i>Shiny</i> )	<a href="https://interactive-graphics.shinyapps.io/violin/">https://interactive-graphics.shinyapps.io/violin/</a> [264]
Vezani podaci: špageti dijagrami i tačkasti dijagrami razlika	Šabloni za <i>Microsoft Excel</i> i uputstva za <i>GraphPad PRISM</i>	<a href="https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002128">https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002128</a> [3]
	Izvorni kod za <i>R</i>	<a href="https://www.ashander.info/posts/2015/04/barchart-alternatives-in-base-r/">https://www.ashander.info/posts/2015/04/barchart-alternatives-in-base-r/</a> [263]
Interaktivni linijski dijagrami	Internet aplikacija	<a href="http://statistika.mfub.bg.ac.rs/interactive-linegraph/">http://statistika.mfub.bg.ac.rs/interactive-linegraph/</a> [255]
Više vrsta grafikona	Izvorni kod za <i>R</i> , <i>Stata</i> i primeri za <i>Microsoft Excel</i>	<a href="http://faculty.washington.edu/kenrice/heartgraphs/">http://faculty.washington.edu/kenrice/heartgraphs/</a> [265]

Ilustracija 31, napravljena pomoću simulatora besplatno dostupnog na internetu [266], prikazuje kako uzoračke statistike mogu da odstupaju od stvarnih vrednosti u populaciji u zavisnosti od veličine uzorka prilikom ponavljanja istih eksperimenata veliki broj puta. Gornji deo Ilustracije 31 (A) prikazuje dobijene aritmetičke sredine i standardne devijacije iz populacije sa normalnom raspodelom, slučajnim uzorkovanjem ponovljenim 100 puta sa veličinom uzorka 5 (levo) i 20 (desno). Uočljivo je da je sa manjim uzorkom veći varijabilitet dobijenih sumarnih statistika, a samim tim je i veća verovatnoća da će se tako malim uzorkom dobiti procene koje značajno odstupaju od stvarnih vrednosti u populaciji. Drugi deo Ilustracije 31 (B) prikazuje kako se povećavanjem veličine uzorka prelazi iz tzv. „mora nepouzdanosti“ [267], gde sumarne statistike mogu odstupati od stvarnih populacionih parametara u tolikoj meri da podsećaju na turbulenciju i talase, prema tzv. „koridoru stabilnosti“ [268] gde, iako postoje odstupanja, ona su manja i ujednačena. Simulator koji je korišćen za dobijanje Ilustracije 31 [266], dostupan je na internet

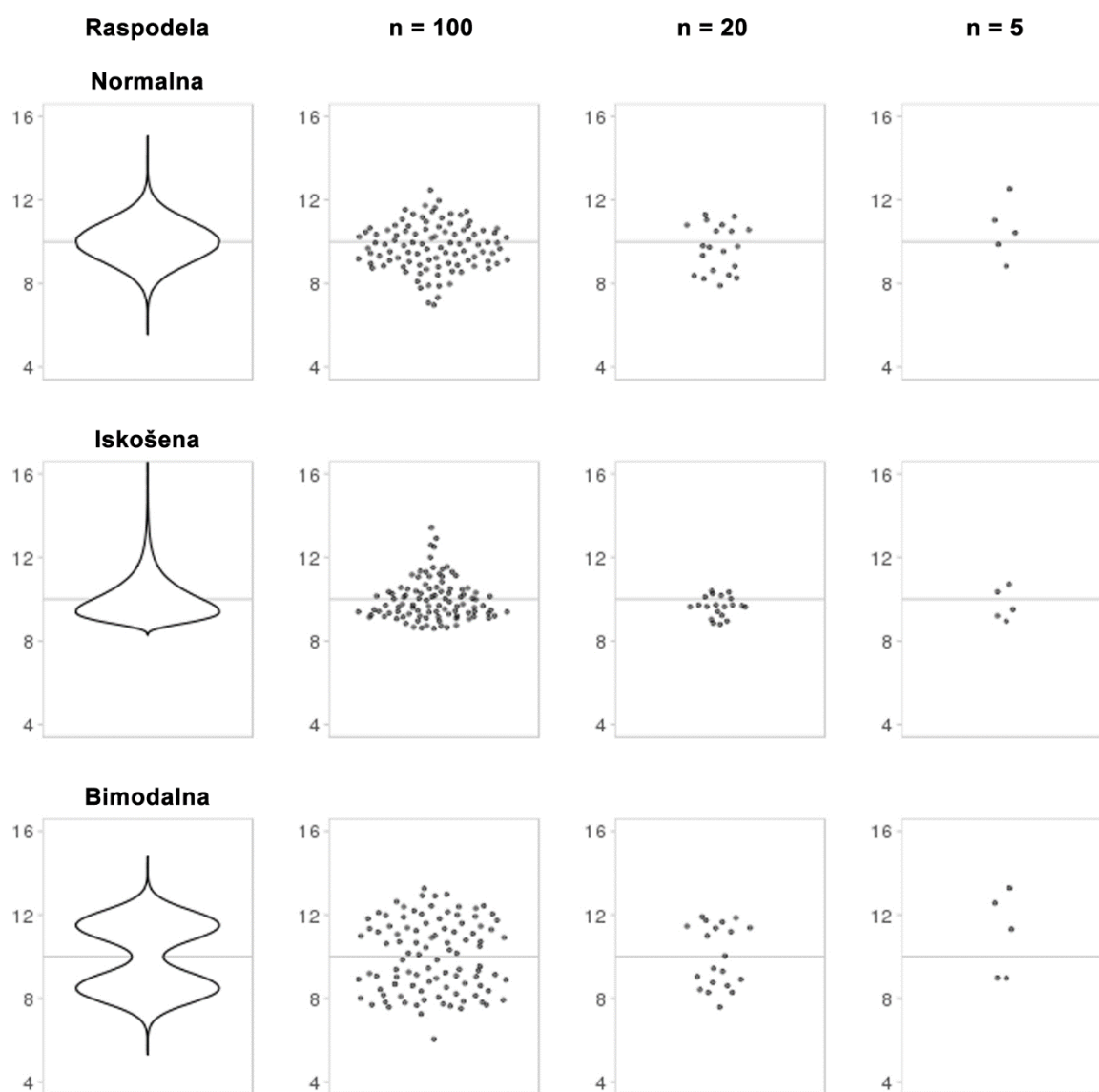
adresi [https://rtools.mayo.edu/size\\_matters](https://rtools.mayo.edu/size_matters), a može biti od koristi istraživačima za ispitivanje uticaja veličine uzorka na verodostojnost sumarnih statistika dobijenih nad datim uzorcima.



Ilustracija 31. Odstupanje uzoračkih statistika od populacionih parametara u zavisnosti od veličine uzorka

Ilustracija 32 prikazuje dodatan problem prikazivanja aritmetičke sredine i standardne devijacije kao sumarnih statistika kod malih uzoraka. Naime, sumarne statistike su adekvatne za upotrebu samo u slučajevima normalne raspodele podataka posmatrane veličine u populaciji. Veoma mali uzorci ne obezbeđuju dovoljno podataka da bi se adekvatno razlikovalo da li je njihova raspodela normalna, zakošena ili bimodalna (Ilustracija 32). Statistički testovi za ispitivanje normalnosti

raspodele takođe nemaju dovoljnu snagu kada je veličina uzorka mala i samim tim često ne uspevaju da detektuju postojanje odstupanja od normalne raspodele. Interaktivna verzija Ilustracije 32 dostupna je u prethodno navedenom simulatoru [266], a pored prikazanih grafikona sadrži i tabelarno ispisane informacije koliki procenat slučajnih uzoraka date veličine i date raspodele bi prošao statistički test normalnosti. Istraživači mogu koristiti ovaj simulator da na intuitivan način ispituju potencijalne mogućnosti za odabir veličine uzorka prilikom dizajniranja studija, pre nego da se oslanjaju na uopštene preporuke. Tokom korišćenja ove funkcionalnosti simulatora treba imati u vidu da rezultati u praksi mogu odstupati od prikazanih u zavisnosti od stepena iskošenja raspodele i udaljenosti modova kod bimodalnih raspodela.



Ilustracija 32. Uočljivost odstupanja od normalne raspodele u zavisnosti od veličine uzorka

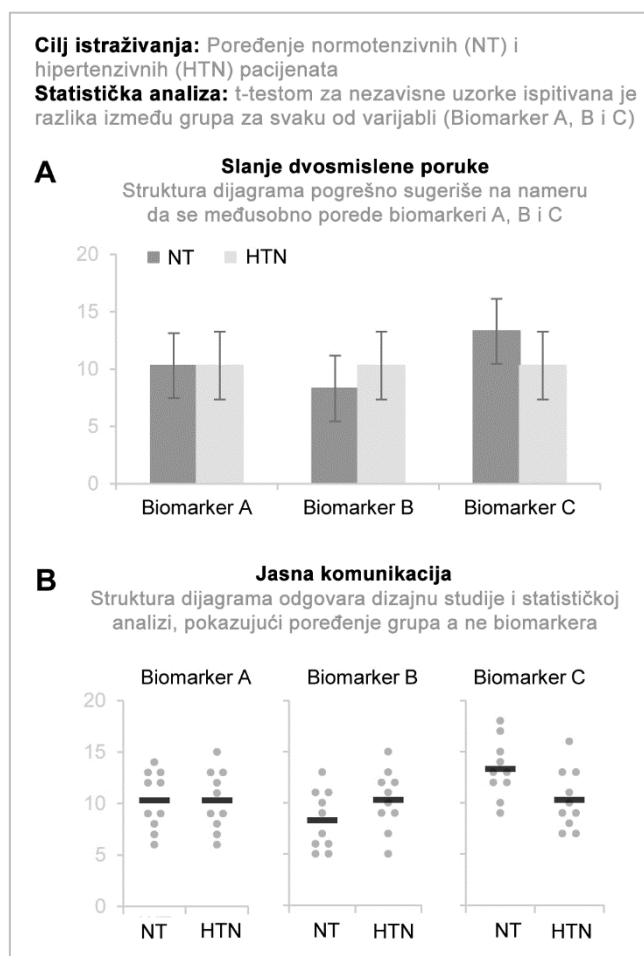
Ilustracija 32 pokazuje kako kod veoma malih uzoraka tačkasti dijagram omogućuje čitaocima da razumeju i kritički procene prikazane podatke, ali da je i pored toga teško utvrditi oblik raspodele. Sa povećanjem veličine uzorka povećava se i mogućnost identifikacije oblika raspodele, dok sumarne statistike postaju preciznije i verodostojnije. Ovo objašnjava zašto su tačkasti dijagrami sa dodatim oznakama za aritmetičku sredinu ili medijanu najbolji izbor kada su u pitanju veoma mali skupovi podataka, dok su dijagrami greške, kutije i violine svrsishodni samo kada uzorak ima dovoljno podataka za sumiranje. Pomenuti dijagrami mogu biti pridruženi tačkastim dijagramima kada je veličina uzorka dovoljno velika da sumarne statistike mogu pružiti verodostojne procene.

Prilikom neadekvatnog korišćenja stubičastih dijagrama za prikazivanje numeričkih kontinuiranih podataka ustaljena je praksa da se stubićima dodaju linije greške koje mogu predstavljati neku od sumarnih statistika koje imaju za cilj da daju uvid u varijabilitet podataka ili preciznost merenja. Ovim radom pokazano je da u oko dve trećine slučajeva (66.3%) linije greške predstavljaju standardnu grešku pre nego standardnu devijaciju (20.9%) ili 95% interval poverenja (2.3%). Ovo može biti problematično jer standardna greška predstavlja preciznost procene aritmetičke sredine a ne varijabilitet podataka [269]. Obzirom da vrednost standardne greške zavisi od veličine uzorka, ukoliko među prikazivanim grupama postoje razlike u veličini, može se stvoriti lažan osećaj (ne)sigurnosti u prikazane sumarne statistike. Takođe, ukoliko su veličine grupa veoma različite, može se izbeći stvaranje lažnog osećaja sigurnosti tako što bi se tačkastim dijagramima pridružili dijagrami greške, kutije ili violine samo kod većih grupa. Primer ove prakse može se videti u Ilustraciji 30, gde je dijagram kutije uklonjen za grupu koja ima samo četiri jedinice posmatranja.

Prilikom pravljenja kombinovanih dijagrama za male veličine grupa, istraživačima se preporučuje da istaknu ono što je poznato (tačke individualnih podataka), a da u drugi plan stave informacije koje mogu biti neprecizne (pridruženi dijagrami kutije ili violine) (Ilustracija 30 C). Sa druge strane, za veće grupe, isticanje bilo tačaka bilo pridruženih dijagrama sa sumarnim statistikama je podjednako korisno i može biti izbor istraživača (Ilustracija 30 C i D).

Grafičko prikazivanje podataka u naučnim radovima ne ilustruje samo date podatke, već može uputiti čitaoca na dizajn studije i korišćene statističke analize. Iz tog razloga, loše odabrana vrsta grafikona i struktura ilustracije može stvoriti zabunu kod čitaoca (Ilustracija 33). Primer prikazan na Ilustraciji 33 predstavlja eksperiment dizajniran sa ciljem poređenja normotenzivnih i hipertenzivnih ispitanika za zadate biomarkere. Koncentracije tri različita vaskularna biomarkera su poređene korišćenjem Studentovog t-testa za nezavisne uzorke, tako što je za svaki od biomarkera poređena normotenzivna u odnosu na hipertenzivnu grupu. Ukoliko se rezultati ovako dizajniranog eksperimenta grafički predstave postavljanjem sva tri biomarkera na isti dijagram (Ilustracija 33 A), to može kod čitaoca stvoriti pogrešan utisak da su autori želeli da međusobno porede vrednosti

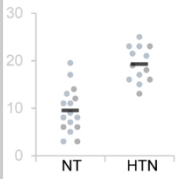
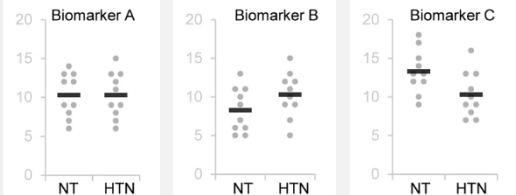
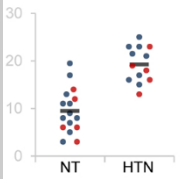
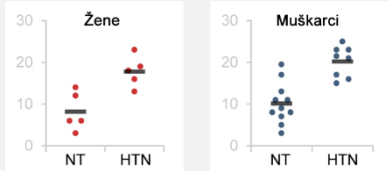
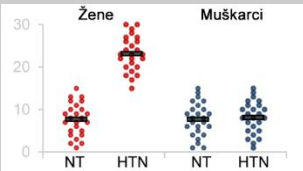
biomarkera (Biomarker A u odnosu na B i C), čemu Studentov t-test nije namenjen, čime se dalje stvara zabuna kod čitaoca da autori nisu koristili adekvatan statistički test.



Ilustracija 33. Izbor vrste i strukture dijagrama trebalo bi da je usklađen sa dizajnom studije i korišćenom statističkom analizom

Sa druge strane, grafičko predstavljanje svakog od biomarkera na posebnom odeljku dijagrama (Ilustracija 33 B) jasno daje do znanja čitaocima da je cilj bio poređenje grupa hipertenzivnih i normotenzivnih pacijenata, a ne biomarkera. Za studije sa malim veličinama uzorka, prilikom grafičkog predstavljanja rezultata statističkih analiza, svaki dijagram bi trebalo da predstavlja jednu analizu i prikaže sve grupe koje su bile uključene. Preporuke za pravilno strukturisanje dijagrama i njihovih delova za prikazivanje rezultata uobičajenih statističkih analiza koje se koriste u biomedicinskim istraživanjima date su na Ilustraciji 34.



Analiza	Primer	Struktura dijagrama	Ilustracija
<b>Poređenje grupa</b>	Dijagram prikazuje poređenje normotenzivnih u odnosu na hipertenzivne pacijente.	Jedan dijagram prikazuje sve grupe koje su uključene u poređenje.	
<b>Istovetna analiza ponovljena za više varijabli</b>	Dijagram prikazuje poređenje normotenzivnih u odnosu na hipertenzivne pacijente. Testiranje je sprovedeno tri puta, za svaki od različitih biomarkera (A, B i C).	Dijagram je podeljen na zasebne odeljke za svaku od sprovedenih analiza.	
<b>Poređenje grupa sa spojenim podgrupama</b>	Dijagram prikazuje poređenje normotenzivnih u odnosu na hipertenzivne pacijente, bez razdvajanja prema polu.	Jedan dijagram prikazuje sve grupe koje su uključene u poređenje. Pojedinačni podaci su obeleženi različitim bojama u odnosu na podgrupu.	
<b>Stratifikovana analiza</b>	Dijagram prikazuje poređenje normotenzivnih u odnosu na hipertenzivne pacijente. Zasebna analiza je urađena za muški i ženski pol.	Dijagram je podeljen na zasebne odeljke za svaku od sprovedenih analiza. Po mogućstvu, preporučuje se korišćenje iste skale na y osi radi bolje preglednosti.	
<b>Testiranje postojanja interakcije</b>	Dijagram prikazuje poređenje četiri različite grupe (normotenzivne žene, hipertenzivne žene, normotenzivni muškarci i hipertenzivni muškarci). Analizom se ispituje interakcija između pola i hipertenzije.	Jedan dijagram prikazuje sve grupe koje su uključene u poređenje.	

Ilustracija 34. Preporuke za strukturisanje dijagrama prilikom prikazivanja rezultata uobičajenih statističkih analiza

Informacije sadržane u opisu statističkih metoda, legendama prikazanih grafikona i rezultatima studija bi trebalo da budu dovoljne da omogućе ponovljivost eksperimenata. Jasno navođenje korišćenog statističkog testa unutar legende grafikona olakšava čitaocima da razumeju šta su autori želeli da ispituju i daju potvrdu da su statistički metodi odgovarajući za dati dizajnu studije. Ukoliko nije moguće na samim grafikonima naznačiti koji je statistički test korišćen, može se u metodi, za svaku navedenu statističku analizu dati lista grafikona u kojima je ta analiza korišćena.

Ukoliko podaci predstavljeni grafikonom imaju normalnu raspodelu, a njihova aritmetička sredina i standardna devijacija nisu jasno prikazani na samim dijagramima, ove vrednosti je poželjno napisati u legendi samog grafikona ili u rezultatima studije. Presentovanje tačne vrednosti sumarnih statistika bilo grafički, tabelarno ili u tekstu rezultata, može biti korisno čitaocima kako bi mogli da potvrde rezultate, izvrše analizu snage studije, ili da te rezultate koriste u meta-analizi.

Prilikom prezentovanja rezultata statističkih testova, preporučuje se saopštavanje statistike testa i broja stepeni slobode pored uobičajene p-vrednosti. Pored toga, p-vrednost bi trebalo da se napiše precizno, zaokruženo na tri decimale, a ne samo da li je veća ili manja od granične vrednosti nivoa poverenja [270].

Tačne veličine uzorka, tj. veličine svake grupe bi trebalo da budu navedene unutar grafikona ili u legendi, a preporučuje se ispisivanje veličine grupa ispod njihovih naziva na x-osi ukoliko je to moguće. Ne preporučuje se saopštavanje opsega veličina grupa (npr. „grupe su imale između 6 i 14 jedinica posmatranja“). Ovakav način prikaza prikriva informacije neophodne za ponovljivost eksperimenata i dovodi u pitanje da li su nejednake veličine grupa bile planirane unapred ili je došlo do neočekivanih isključenja jedinica posmatranja iz studije.

Ukoliko podaci sadrže vrednosti koje u odstupaju od granica očekivanih (tzv. „odstupajuće vrednosti“ ili „autlajeri“ – eng. *outliers*), ili su neke od vrednosti isključene iz analize, potrebno je da, prilikom grafičkog prikazivanja takvih podataka, sve budu prikazane na dijagramu, uz objašnjenje na koji način su tretirane u analizi. Isključivanje jedne ili dve odstupajuće vrednosti iz analize može, ukoliko je reč o studiji sa malom veličinom uzorka, u velikoj meri povećati šansu za dobijanje lažno pozitivnog rezultata statističkog testa [7]. Ukoliko među podacima postoje ekstremne vrednosti (vrednosti koje daleko odstupaju od granica očekivanih), njihovo prikazivanje na dijagramu može zahtevati da se proširi skala na pripadajućoj osi u tolikoj meri da se ostali podaci više ne mogu jasno razaznati. U tom slučaju, preporučuje se da se ove ekstremne vrednosti izostave sa grafikona, a da se opišu u legendi.

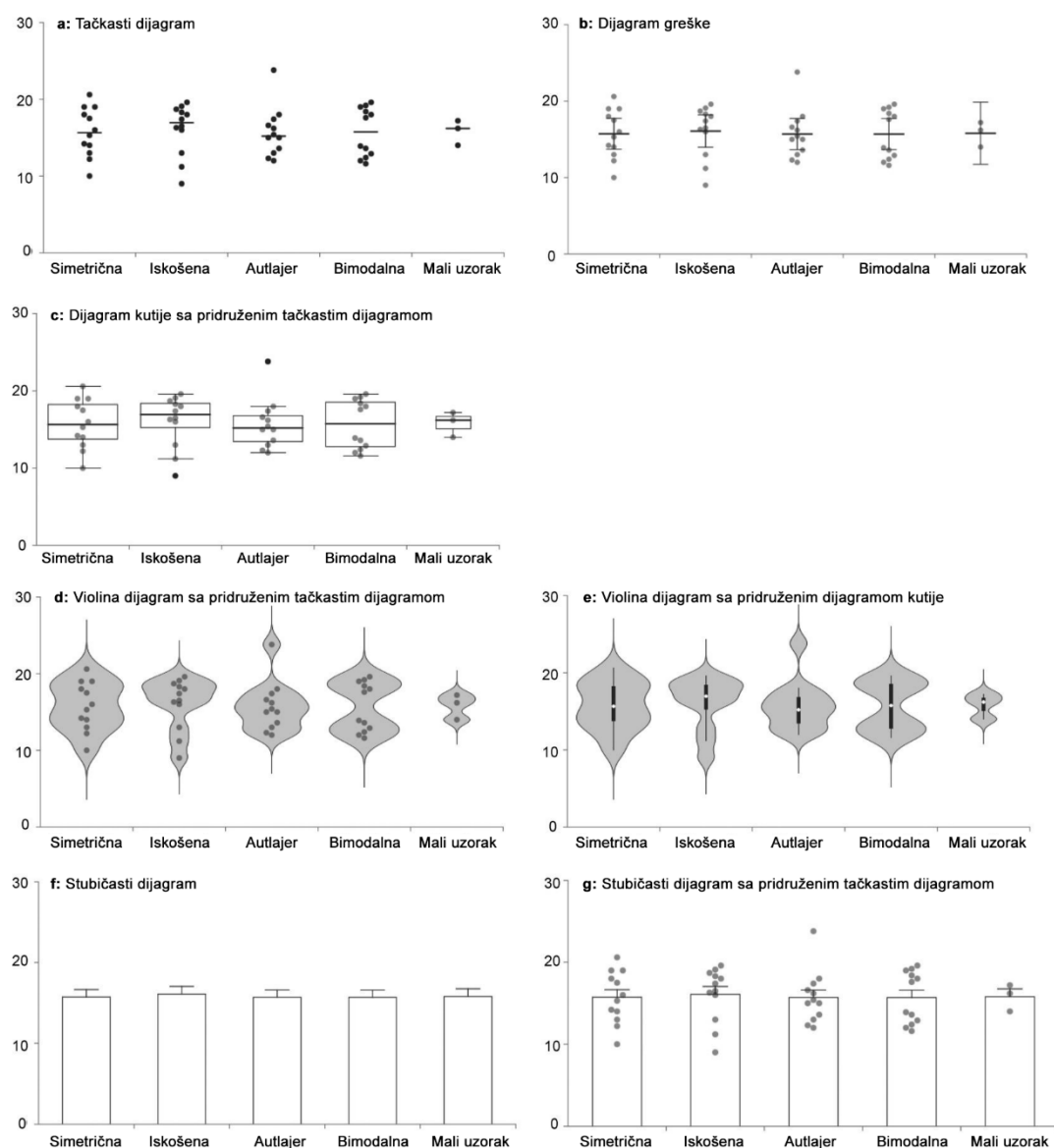
Dijagrami toka studije namenjeni su šematskom prikazivanju planiranog i ostvarenog broja grupa i jedinica posmatranja po grupi, izvedenih eksperimenata, kao i razloga za isključenje jedinica posmatranja iz studije (zajedno sa brojem isključenih jedinica posmatranja zbog datog razloga).

Među radovima pregledanim u ovoj studiji, tek jedna petina njih sadrži dijagram toka studije, što govori da njihova upotreba nije dovoljno česta iako su informacije koje ovi dijagrami pružaju neophodne čitaocu da proceni da li je prilikom isključenja jedinica posmatranja iz analize mogla da postoji istraživačka pristrasnost.

Interaktivno softversko rešenje za vizuelizaciju podataka u biomedicinskim istraživanjima razvijeno i predstavljeno u ovom radu omogućava istraživačima bez programerskih veština da kreiraju prethodno navedene grafikone prilagođene empirijskim podacima, uključujući tačkaste dijagrame, dijagrame kutije i violina dijagrame. Softver se u obliku javno dostupne besplatne veb aplikacije nalazi na internet adresi Katedre za medicinsku statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (<http://statistika.mfub.bg.ac.rs/interactive-dotplot>). Koristeći ovo softversko rešenje, istraživači mogu da na interaktivan način sa lakoćom porede vrednosti numeričkih kontinuiranih varijabli među istraživačkim grupama pregledom različitih dijagrama koji adekvatno prikazuju raspodelu podataka. Dijagramima mogu biti pridružene sumarne statistike ili tačke individualnih podataka, uz dodatnu mogućnost isticanja tačaka ili sumarnih statistika u zavisnosti od veličine grupa prema preporukama datim na Ilustraciji 28, ili drugih potreba istraživača. Svaki od navedenih tradicionalnih vrsta grafikona ima svoje prednosti i mane u zavisnosti od raspodele podataka, veličine grupa itd. (Ilustracija 35), tako da se često može desiti da nijedan tip grafikona nije u potpunosti optimalan za određeni skup podataka. Štaviše, može se desiti da i dobro dizajnirani statički grafikoni ne sadrže sve informacije potrebne za adekvatan opis specifičnog skupa podataka. Interaktivno prikazivanje različitih tipova grafikona za isti skup podataka može biti od koristi u ovakvim slučajevima. jer omogućava istraživačima da na jednostavan i brz način kreiraju interaktivne grafikone koji potenciraju transparentnost i podstiču čitaoca na kritičku procenu originalnih podataka, a ne samo zaključivanje bazirano na sumarnim statistikama.

Ilustracija 35 prikazuje nekoliko primera grafikona koji mogu biti generisani korišćenjem interaktivnog softverskog rešenja razvijenog i opisanog u ovom radu. Odabrani primeri ilustruju način na koji različiti dijagrami ističu različite karakteristike skupova podataka. Prvi dijagram u Ilustraciji (a) predstavlja tačkasti dijagram sa dodatim aritmetičkim sredinama za grupe, dok (b) predstavlja dijagram greške sa 95% intervalom poverenja i pridruženim tačkastim dijagramom. Kod dijagrama kutije (c), središnja linija predstavlja medijanu, ivice kutije predstavljaju prvi i treći kvartil, a „brkovi“ se protežu do najudaljenije tačke originalnih podataka koja nije više od 1.5 interkvartilnog opsega udaljena od ivice kutije. Tačke podataka koje izlaze iz opsega brkova su autlajeri i prikazuju se tamnijom bojom. Dijagrami violine predstavljaju procenu raspodele podataka korišćenjem kernelske funkcije, a izborom parametra izravnavanja može se podesiti u

kojoj meri oblik violine prati detalje u raspodeli pojedinačnih podataka. Violina dijagramu se može pridružiti tačkasti (d) ili dijagram kutije (e). Stubičasti dijagrami (f i g) prikazuju aritmetičku sredinu grupa podataka sa standardnom greškom, pri čemu je pod (g) stubičastom pridružen tačkasti dijagram. Iako se ne preporučuje korišćenje stubičastih dijagrama za prikazivanje kontinuiranih numeričkih podataka u naučnim radovima, ovaj tip grafikona je dostupan u aplikaciji iz edukativnih razloga. Poređenje stubičastih dijagrama u odnosu na druge vrste grafikona koje su dostupne u aplikaciji, a koje prikazuju raspodelu podataka, ističe ograničenja koje sa sobom nose stubičasti dijagrami.

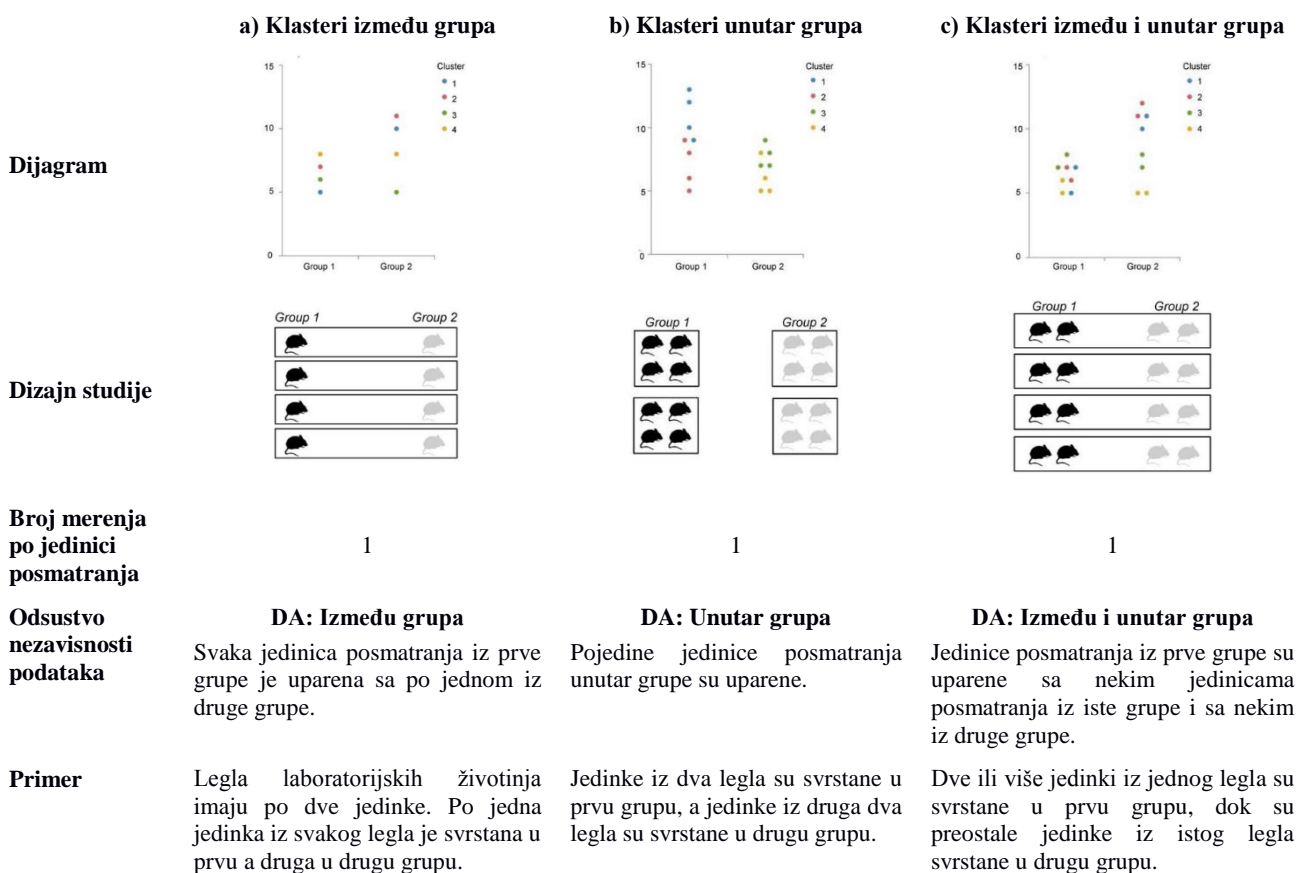


Ilustracija 35. Isticanje različitih karakteristika skupa podataka odabirom vrste dijagrama

Funkcionalnosti interaktivnog softverskog rešenja uključuju i vizuelizaciju podgrupa ili tzv. klastera podataka (podaci koji nisu u potpunosti međusobno nezavisni). Prikazivanje podgrupa u

ilustracijama svakako može biti korisno u mnogim situacijama, a ova funkcionalnost posebno dobija na značaju nakon inicijative Nacionalnih instituta zdravlja SAD (eng. *NIH: National Institutes of Health*) da se pol u svim istraživanjima finansiranim od strane ove organizacije tretira kao biološka varijabla [271].

Klasteri uparenih podataka, kao što su laboratorijske životinje iz istog legla, su veoma učestali u bazičnim istraživanjima, međutim, pokazano je da se ovakvi skupovi podataka često analiziraju neadekvatnim metodama [272]. Ilustracija 36 opisuje potrebu za različitim pristupom vizuelizaciji podataka i statističke analize u određenim tipovima studijskog dizajna sa podacima u klasterima. Informacije o odsustvu nezavisnosti podataka i vrsti uparenosti (klastera) su retko prikazane na statičkim grafikonima, dok se pomoću interaktivnog alata razvijenog i opisanog u ovom radu one mogu sa lakoćom vizuelizovati i razmatrati. Ove informacije mogu biti od naročitog značaja kada je potrebno odrediti koja od statističkih metoda je adekvatna za analizu datih podataka [273]. Prilikom interakcije sa grafikonima, istraživači mogu koristiti i opciju redukcije podataka (*data reduction*) koja prikazuje samo aritmetičku sredinu ili medijanu svakog pojedinačnog klastera. Ova jednostavna tehnika je često korišćena prilikom analize podataka u klasterima kod studija sa malim veličinama uzorka.

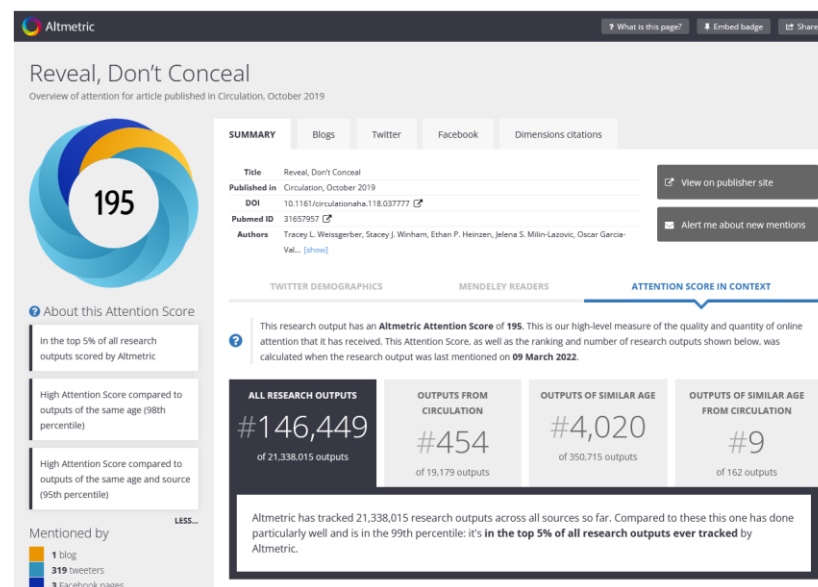
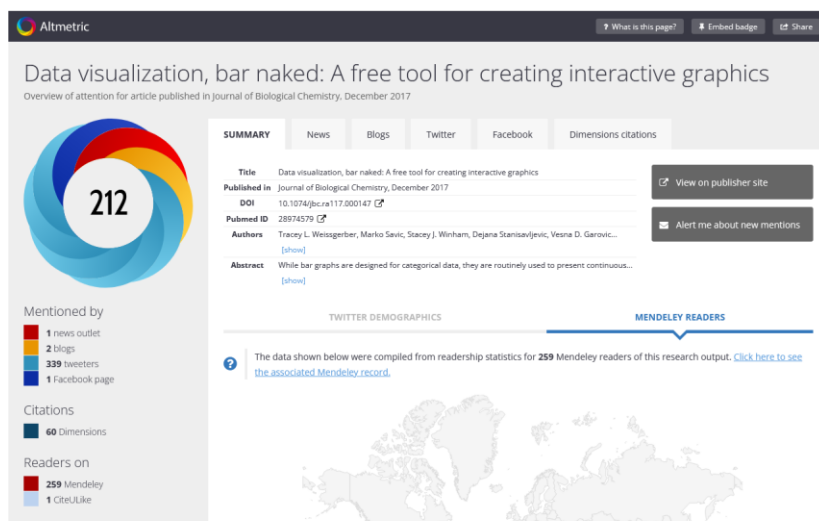
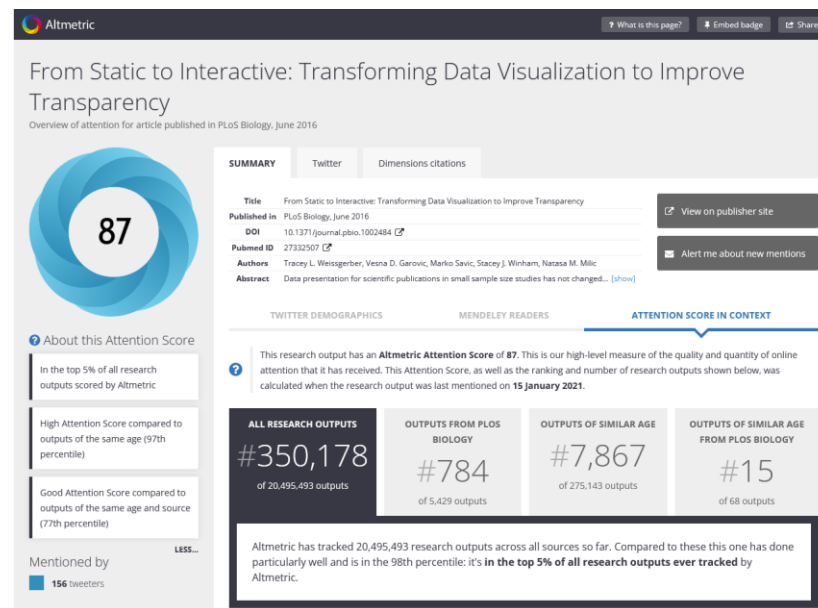
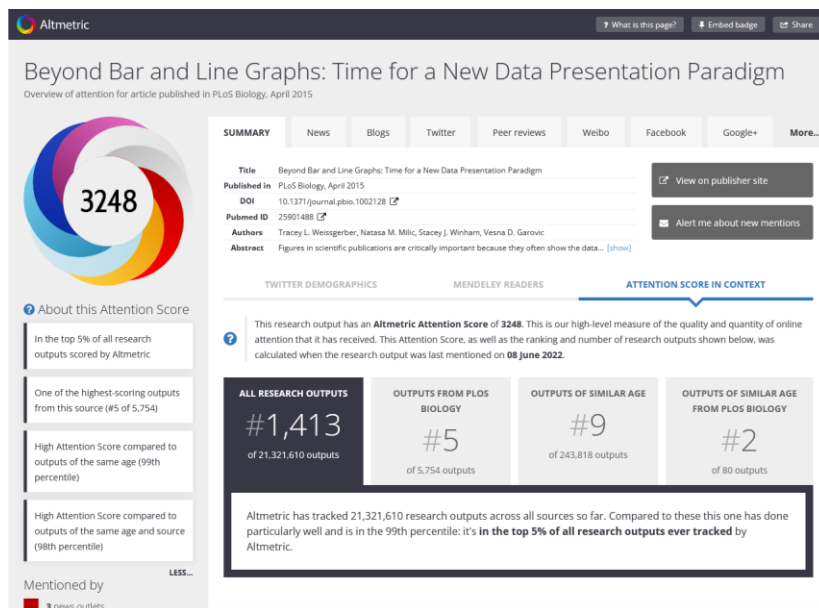


Ilustracija 36. Prikazivanje podataka kod kojih postoji odsustvo nezavisnosti (podaci u klasterima), delovi ilustracije preuzeti iz publikacije [17]

Prikazivanje ili sakrivanje pojedinačnih grupa, podgrupa ili klastera podataka na interaktivnom grafikonu olakšava istraživačima i čitaocima da pažnju usredsrede na specifične ili interesantne odlike skupa podataka. Obeležavanje tačaka podataka iz različitih podgrupa ili klastera različitim bojama doprinosi isticanju važnih aspekata u podacima. Boje koje se koriste za obeležavanje podgrupa ili klastera su predefinisane, što se može smatrati ograničenjem aplikacije, ali su odabrane na takav način da je moguće obeležiti bojama i do šest grupa ili klastera. Korišćenje više od šest različitih boja, posebno u uslovima kada prikaz treba prilagoditi osobama sa slepilom za boje, može biti praktično teško ostvarivo.

Skup originalnih podataka integrisan sa kreiranim interaktivnim grafikonima prikazanim u ovom radu može se preuzeti u XML formatu i, kao takav, može se koristiti kao prilog publikaciji. Čitaoci na taj način mogu, preuzimanjem XML fajla sa stranice publikacije i ponovnim otpremanjem u aplikaciju, da pregledaju statičke grafikone sačuvane od strane autora, ili da istraže ostale aspekte priloženih podataka kroz dalju interakciju. Koristeći se na ovaj način, interaktivno softversko rešenje za vizuelizaciju podataka u biomedicinskim istraživanjima, može unaprediti otvorenost u nauci tako što originalne podatke čini integrisanim delom priloženih ilustracija u naučnim radovima. Ovakve ilustracije dozvoljavaju čitaocima da samostalno istraže i kritički procene integrisane podatke bez potrebe da budu ograničeni na pojedinačne statičke grafikone kreirane i prezentovane od strane autora. Interaktivna alternativa statičkim grafikonima ima potencijal da unapredi transparentnost u saopštavanju rezultata u nauci i da transformiše naučne publikacije od statičkih izveštaja u interaktivne skupove podataka.

Publikacije koje su komentarisale neadekvatnu vizuelizaciju podataka u oblasti biomedicine [3,255,274,275] započele su živopisnu diskusiju o transparentnosti prilikom vizuelnog prikazivanja podataka uopšte u naučnim istraživanjima. Diskusija se prenela čak i na društvene mreže poput *Twitter*-a koje, iako ne mogu biti smatrane verodostojnim izvorom informacija u nauci, mogu ukazati na pažnju koju su ovi radovi pridobili nakon publikovanja. Pažnju koju su pomenuti radovi privukli u naučnoj, a moguće i široj javnosti, ilustruju podaci sajta *Altmetric* [276] koji prati i analizira aktivnosti na internetu (onlajn mediji, blogovi, socijalne mreže itd.), a koje se tiču naučnih članaka. Prikaz dostignutih skorova i rangova u publicitetu pomenutih radova dat je na Ilustraciji 37, na kojoj se za tri rada [3,255,275] može videti da se nalaze u prvih 5% od preko 20 miliona naučnih članaka praćenih ovim servisom. Za publikaciju [274] koja je objavljena u časopisu *Journal of Biological Chemistry*, na sajtu *Altmetric* nisu prikazani detaljni podaci o rangiranju, međutim prikazani skor i broj citata ukazuju na to da je i ovaj rad slično rangiran.



Ilustracija 37. Skorovi i rangiranja publikacija koje su doprinele ovoj disertaciji prema sajtu *Altmetric* [276]

Značajna medijska pažnja doprinela je i ažuriranju regulative mnogih naučnih časopisa u oblasti biomedicine i izmene uputstava za autore tako da uključuju preporuke o korišćenju transparentnih tipova ilustracija. Među časopisima koji su ažurirali uputstva za autore nalaze se: *PLOS Biology* [277], *Journal of Biological Chemistry* [14], *eLife* [15], *Nature* [20], *International Journal of Primatology* [278], *Journal of Neuroscience Research* [17], *British Journal of Pharmacology* [279], *Reproduction* [280], časopisi Američkog društva za farmakologiju i eksperimentalnu terapeutiku [281], kao i časopisi Američke kardiološke asocijacije (eng. *American Heart Association – AHA*) [282]. U mnogim od izmenjenih uputstava za autore [14,17,277–282] navedeni radovi su citirani kao literatura kojoj bi se autori mogli obratiti prilikom pisanja istraživačkih članaka kao putokazu za pravilnu vizualizaciju podataka u oblasti biomedicine.



## 6 Zaključci

1. Neadekvatna upotreba stubičastih dijagrama za prikaz numeričkih kontinuiranih podataka je čest problem u publikovanju originalnih naučnih radova. Obzirom da veliki broj različitih raspodela podataka može dovesti do istih stubičastih dijagrama, ova vrsta grafikona ne omogućava čitaocima kritičku procenu prikazanih naučnih rezultata.
2. Primenom savremenih informacionih tehnologija stvoreni su uslovi za razvoj softverskog rešenja koje omogućava vizuelno istraživanje podataka u interaktivnom okruženju, objedinjeno sa bazom podataka dobijenih u istraživanju.
3. Interaktivno softversko rešenje za vizuelizaciju podataka u biomedicinskim istraživanjima razvijeno i predstavljeno u ovom radu omogućava istraživačima bez programerskih veština da kreiraju interaktivne grafikone prilagođene empirijskim podacima, uključujući tačkaste dijagrame, dijagrame kutije i violina dijagrame koji prikazuju raspodelu podataka.
4. Softversko rešenje podržava otvorenost u nauci tako što originalne podatke čini integrisanim delom priloženih ilustracija u naučnim istraživanjima.
5. Dodatne opcije olakšavaju vizuelizaciju podgrupa ili klastera podataka.
6. Aplikacija je dizajnirana tako da podstiče eksploraciju i kritičku evaluaciju podataka koji stoje iza sumarnih statistika i može biti od koristi za promovisanje transparentnosti, ponovljivosti rezultata i otvorenosti u nauci u biomedicinskim naučnim istraživanjima.
7. Razvoj jednostavnih za korišćenje softverskih alata za kreiranje interaktivnih alternativa statičkim grafikonima može imati potencijal da transformiše naučne publikacije od statičkih izveštaja u interaktivne skupove podataka.

## 7 Literatura

- [1] Cooper RJ, Schriger DL, Close RJH. Graphical literacy: the quality of graphs in a large-circulation journal. *Ann Emerg Med.* 2002;40:317–22.
- [2] Schriger DL, Sinha R, Schroter S, Liu PY, Altman DG. From Submission to Publication: A Retrospective Review of the Tables and Figures in a Cohort of Randomized Controlled Trials Submitted to the *British Medical Journal*. *Ann Emerg Med.* 2006;48:750-756.e21.
- [3] Weissgerber TL, Milic NM, Winham SJ, Garovic VD. Beyond Bar and Line Graphs: Time for a New Data Presentation Paradigm. *PLOS Biol.* 2015;13:e1002128.
- [4] Saxon E. Beyond bar charts. *BMC Biol.* 2015;13:60.
- [5] Kick the bar chart habit. *Nat Methods.* 2014;11:113.
- [6] Collins FS, Tabak LA. Policy: NIH plans to enhance reproducibility. *Nature.* 2014;505:612–3.
- [7] Holman C, Piper SK, Grittner U, Diamantaras AA, Kimmelman J, Siegerink B, et al. Where Have All the Rodents Gone? The Effects of Attrition in Experimental Research on Cancer and Stroke. *PLOS Biol.* 2016;14:e1002331.
- [8] Spitzer M, Wildenhain J, Rappsilber J, Tyers M. BoxPlotR: A web tool for generation of box plots. *Nat Methods.* 2014;11:121–2.
- [9] Newman GE, Scholl BJ. Bar graphs depicting averages are perceptually misinterpreted: The within-the-bar bias. *Psychon Bull Rev.* 2012;19:601–7.
- [10] Weissgerber TL, Garovic VD, Milin-Lazovic JS, Winham SJ, Obradovic Z, Trzeciakowski JP, et al. Reinventing Biostatistics Education for Basic Scientists. *PLoS Biol.* 2016;14:e1002430.
- [11] Alsheikh-Ali AA, Qureshi W, Al-Mallah MH, Ioannidis JPA. Public availability of published research data in high-impact journals. *PLoS One.* 2011;6:e24357.
- [12] Pisani E, AbouZahr C. Sharing health data: good intentions are not enough. *Bull World Health Organ.* 2010;88:462–6.
- [13] Hardwicke TE, Mathur MB, MacDonald K, Nilsson G, Banks GC, Kidwell MC, et al. Data availability, reusability, and analytic reproducibility: evaluating the impact of a mandatory open data policy at the journal *Cognition*. *R Soc open Sci.* 2018;5:180448.

- [14] Fosang AJ, Colbran RJ. Transparency Is the Key to Quality. *J Biol Chem*. 2015;290:29692–4.
- [15] Teare MD. Transparent reporting of research results in eLife. *Elife*. 2016;5:e21070.
- [16] Pallmann P, Hothorn LA. Boxplots for grouped and clustered data in toxicology. *Arch Toxicol*. 2016;90:1631–8.
- [17] Weissgerber TL, Garovic VD, Winham SJ, Milic NM, Prager EM. Transparent Reporting for Reproducible Science. *J Neurosci Res*. 2016;94:859.
- [18] Yeatman JD, Richie-Halford A, Smith JK, Keshavan A, Rokem A. A browser-based tool for visualization and analysis of diffusion MRI data. *Nat Commun*. 2018;9:940.
- [19] Wadman M. NIH mulls rules for validating key results. *Nature*. 2013;500:14–6.
- [20] Announcement: Towards greater reproducibility for life-sciences research in Nature. *Nature*. 2017;546:8.
- [21] Nosek BA, Alter G, Banks GC, Borsboom D, Bowman SD, Breckler SJ, et al. SCIENTIFIC STANDARDS. Promoting an open research culture. *Science*. 2015;348:1422–5.
- [22] Vaux DL. Know when your numbers are significant. *Nature*. 2012;492:180–1.
- [23] Take the long view. *Nat Med*. 2016;22:1–1.
- [24] Halsey LG, Curran-Everett D, Vowler SL, Drummond GB. The fickle P value generates irreproducible results. *Nat Methods*. 2015;12:179–85.
- [25] Hayes B. Pixels or Perish. *Am Sci*. 2012;100:106.
- [26] Ellis DA, Merdian HL. Thinking Outside the Box: Developing Dynamic Data Visualizations for Psychology with Shiny. *Front Psychol*. 2015;6:1782.
- [27] Krumholz HM. The End of Journals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:533–4.
- [28] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:1006–12.
- [29] W3C. HTML & CSS. <https://www.w3.org/standards/webdesign/htmlless> (pristupljeno 7.7.2020).
- [30] MDN Web Docs. JavaScript. <https://developer.mozilla.org/en-US/docs/Web/JavaScript> (pristupljeno 8.6.2022).
- [31] Node.js. <https://nodejs.org/en/> (pristupljeno 8.6.2022).
- [32] Apache CouchDB. <https://couchdb.apache.org/> (pristupljeno 8.6.2022).

- [33] jQuery. <https://jquery.com/> (pristupljeno 8.6.2022).
- [34] Tatroe K, MacIntyre P. Programming PHP : creating dynamic web pages. 4th ed. Sebastopol: O'Reilly Media; 2020.
- [35] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing 2020. <https://www.r-project.org/> (pristupljeno 10.6.2022).
- [36] PECL :: Package :: stats. <https://pecl.php.net/package/stats> (pristupljeno 11.7.2020).
- [37] PHP: ImageMagick - Manual. <https://www.php.net/manual/en/book.imagick.php> (pristupljeno 14.7.2020).
- [38] Bootstrap · The world's most popular mobile-first and responsive front-end framework. <https://getbootstrap.com/docs/3.3/> (pristupljeno 23.6.2022).
- [39] Extensible Markup Language (XML) 1.0 (Fifth Edition). <https://www.w3.org/TR/REC-xml/> (pristupljeno 12.7.2020).
- [40] Silverman B. Density estimation for statistics and data analysis. London ;;New York: Chapman and Hall; 1986.
- [41] Bradley JM, Spaletta P, Li Z, Sharp TE, Goodchild TT, Corral LG, et al. A novel fibroblast activation inhibitor attenuates left ventricular remodeling and preserves cardiac function in heart failure. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315:H563–70.
- [42] Alogna A, Schwarzl M, Manninger M, Hamdani N, Zirngast B, Kloth B, et al. Acute stimulation of the soluble guanylate cyclase does not impact on left ventricular capacitance in normal and hypertrophied porcine hearts in vivo. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315:H669–80.
- [43] El Hajj EC, El Hajj MC, Ninh VK, Gardner JD. Inhibitor of lysyl oxidase improves cardiac function and the collagen/MMP profile in response to volume overload. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315:H463–73.
- [44] Rosenberg AJ, Lane-Cordova AD, Wee SO, White DW, Hilgenkamp TIM, Fernhall B, et al. Healthy aging and carotid performance: strain measures and  $\beta$ -stiffness index. *Hypertens Res*. 2018;41:748–55.
- [45] Qiao GH, Sun XZ. Increased plasma fatty acid binding protein 4 concentration at the first prenatal visit and its relevance to preeclampsia. *Hypertens Res*. 2018;41:763–9.
- [46] Delgado-Silva J, Fernandes R, Pita IR, Pereira FC, Jaguszewski M, Gutiérrez-Chico JL, et al. Intravascular imaging, histopathological analysis, and catecholamine quantification

- following catheter-based renal denervation in a swine model: the impact of prebifurcation energy delivery. *Hypertens Res.* 2018;41:708–17.
- [47] Rhee MY, Kim JY, Kim JH, Namgung J, Lee SY, Cho DK, et al. Optimal schedule of home blood-pressure measurements for the diagnosis of hypertension. *Hypertens Res.* 2018;41:738–47.
- [48] Ehara Y, Hirawa N, Sumida K, Fujiwara A, Kagimoto M, Ooki-Okuyama Y, et al. Reduced secretion of parathyroid hormone and hypocalcemia in systemic heterozygous ATP2B1-null hypertensive mice. *Hypertens Res.* 2018;41:699–707.
- [49] Yu SQ, Ma S, Wang DH. Selective ablation of TRPV1 by intrathecal injection of resiniferatoxin in rats increases renal sympathoexcitatory responses and salt sensitivity. *Hypertens Res.* 2018;41:679–90.
- [50] Jiang X, Li T, Sun J, Liu J, Wu H. SETD3 negatively regulates VEGF expression during hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Hypertens Res.* 2018;41:691–8.
- [51] Lange C, Sommerfeld M, Namsolleck P, Kintscher U, Unger T, Kaschina E. AT2R (angiotensin AT2 receptor) agonist, compound 21, prevents abdominal aortic aneurysm progression in the rat. *Hypertension.* 2018;72:E20–9.
- [52] Martínez-García MA, Navarro-Soriano C, Torres G, Barbé F, Caballero-Eraso C, Lloberes P, et al. Beyond resistant hypertension relationship between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2018;72:618–24.
- [53] Moe K, Alnaes-Katjavivi P, Størvold GL, Sugulle M, Johnsen GM, Redman CWG, et al. Classical cardiovascular risk markers in pregnancy and associations to uteroplacental acute atherosclerosis. *Hypertension.* 2018;72:695–702.
- [54] Klein A, Joseph PD, Christensen VG, Jensen LJ, Jacobsen JCB. Lack of tone in mouse small mesenteric arteries leads to outward remodeling, which can be prevented by prolonged agonist-induced vasoconstriction. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2018;315:H644–57.
- [55] Williams TA, Burrello J, Sechi LA, Fardella CE, Matrozova J, Adolf C, et al. Computed tomography and adrenal venous sampling in the diagnosis of unilateral primary aldosteronism. *Hypertension.* 2018;72:641–9.
- [56] Nakashima A, Kawamoto T, Noshiro M, Ueno T, Doi S, Honda K, et al. DEC1 and CLOCK regulate Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase  $\beta$ 1 subunit expression and blood pressure. *Hypertension.* 2018;72:746–54.
- [57] Hubers SA, Wilson JR, Yu C, Nian H, Grouzmann E, Eugster P, et al. DPP (dipeptidyl

- peptidase)-4 inhibition potentiates the vasoconstrictor response to NPY (neuropeptide Y) in humans during renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Hypertension*. 2018;72:712–9.
- [58] Jia G, Habibi J, Aroor AR, Hill MA, Yang Y, Whaley-Connell A, et al. Epithelial sodium channel in aldosterone-induced endothelium stiffness and aortic dysfunction. *Hypertension*. 2018;72:731–8.
- [59] Behuliak M, Bencze M, Polgárová K, Kuneš J, Vaněčková I, Zicha J. Hemodynamic response to gabapentin in conscious spontaneously hypertensive rats the role of sympathetic nervous system. *Hypertension*. 2018;72:676–85.
- [60] Tucker KL, Bankhead C, Hodgkinson J, Roberts N, Stevens R, Heneghan C, et al. How do home and clinic blood pressure readings compare in pregnancy? A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Hypertension*. 2018;72:686–94.
- [61] Carrick D, Haig C, Maznyczka AM, Carberry J, Mangion K, Ahmed N, et al. Hypertension, microvascular pathology, and prognosis after an acute myocardial infarction. *Hypertension*. 2018;72:720–30.
- [62] Meyer LS, Wang X, Sušnik E, Burrello J, Burrello A, Castellano I, et al. Immunohistopathology and steroid profiles associated with biochemical outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *Hypertension*. 2018;72:650–7.
- [63] Dennis Leo M, Zhai X, Yin W, Jaggar JH. Impaired trafficking of  $\beta 1$  subunits inhibits BK channels in cerebral arteries of hypertensive rats. *Hypertension*. 2018;72:765–75.
- [64] Tomiyama H, Shiina K, Vlachopoulos C, Iwasaki Y, Matsumoto C, Kimura K, et al. Involvement of arterial stiffness and inflammation in hyperuricemia-related development of hypertension. *Hypertension*. 2018;72:739–45.
- [65] Cheng TC, Philip JL, Tabima DM, Hacker TA, Chesler NC. Multiscale structure-function relationships in right ventricular failure due to pressure overload. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315:H699–708.
- [66] Iwazu Y, Muto S, Ioka T, Watanabe Y, Iwazu K, Kusano E, et al. Multiple sclerosis drug fingolimod induces thrombotic microangiopathy in deoxycorticosterone acetate/salt hypertension. *Hypertension*. 2018;72:776–84.
- [67] Deng AY, De Blois D, Laporte SA, Gelinás D, Tardif JC, Thorin E, et al. Novel pathogenesis of hypertension and diastolic dysfunction caused by M3R (muscarinic cholinergic 3 receptor) signaling. *Hypertension*. 2018;72:755–64.

- [68] Ren R, Covassin N, Yang L, Li Y, Zhang Y, Zhou J, et al. Objective but not subjective short sleep duration is associated with hypertension in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2018;72:610–7.
- [69] Eriksen BO, Småbrekke S, Jenssen TG, Mathisen UD, Norvik J V., Schei J, et al. Office and ambulatory heart rate as predictors of age-related kidney function decline: A population-based cohort study. *Hypertension*. 2018;72:594–601.
- [70] Lamprea-Montealegre JA, Zelnick LR, Hall YN, Bansal N, De Boer IH. Prevalence of hypertension and cardiovascular risk according to blood pressure thresholds used for diagnosis. *Hypertension*. 2018;72:602–9.
- [71] Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Renal outcomes in medically and surgically treated primary aldosteronism. *Hypertension*. 2018;72:658–66.
- [72] Vaka VR, McMaster KM, Cunningham MW, Ibrahim T, Hazlewood R, Usry N, et al. Role of mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in mediating hypertension in the reduced uterine perfusion pressure rat model of preeclampsia. *Hypertension*. 2018;72:703–11.
- [73] Mendizábal B, Urbina EM, Becker R, Daniels SR, Falkner BE, Hamdani G, et al. Ship-ahoy (study of high blood pressure in pediatrics: Adult hypertension onset in youth) rationale, design, and methods. *Hypertension*. 2018;72:625–31.
- [74] Zheng H, Katsurada K, Liu X, Knuepfer MM, Patel KP. Specific afferent renal denervation prevents reduction in neuronal nitric oxide synthase within the paraventricular nucleus in rats with chronic heart failure. *Hypertension*. 2018;72:667–75.
- [75] Yamazaki Y, Omata K, Tezuka Y, Ono Y, Morimoto R, Adachi Y, et al. Tumor cell subtypes based on the intracellular hormonal activity in KCNJ5-mutated aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*. 2018;72:632–40.
- [76] Kimura D, Saravia J, Jaligama S, McNamara I, Vu LD, Sullivan RD, et al. New mouse model of pulmonary hypertension induced by respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315:H581–9.
- [77] Polonis K, Hoffmann M, Szyndler A, Wolf J, Nowak R, Becari C, et al. A multilocus genetic risk score is associated with arterial stiffness in hypertensive patients: The CARE NORTH study. *J Hypertens*. 2018;36:1882–8.
- [78] Wändell P, Carlsson AC, Holzmann MJ, Ärnlov J, Sundquist J, Sundquist K. Associations between relevant cardiovascular pharmacotherapies and incident heart failure in patients with

atrial fibrillation: A cohort study in primary care. *J Hypertens.* 2018;36:1929–35.

- [79] Pressler A, Jähnig A, Halle M, Haller B. Blood pressure response to maximal dynamic exercise testing in an athletic population. *J Hypertens.* 2018;36:1803–9.
- [80] Palatini P, Saladini F, Mos L, Fania C, Mazzer A, Casiglia E. Clinical characteristics and risk of hypertension needing treatment in young patients with systolic hypertension identified with ambulatory monitoring. *J Hypertens.* 2018;36:1810–5.
- [81] Linde A, Gerds E, Waje-Andreassen U, Pristaj N, Naess H, Fromm A, et al. Covariables and types of abnormal left ventricular geometry in nonelderly ischemic stroke survivors: The Norwegian Stroke in the Young Study. *J Hypertens.* 2018;36:1858–64.
- [82] Gazzola K, Honingh M, Truijen J, Zuliani G, Van Den Born BJH. Effect of anticipation and cuff inflation on blood pressure during self-measurement. *J Hypertens.* 2018;36:1798–802.
- [83] Rubattu S, Cotugno M, Forte M, Stanzione R, Bianchi F, Madonna M, et al. Effects of dual angiotensin type 1 receptor/neprilysin inhibition vs. angiotensin type 1 receptor inhibition on target organ injury in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens.* 2018;36:1902–14.
- [84] Lehtonen AO, Langén VL, Porthan K, Kähönen M, Nieminen MS, Jula AM, et al. Electrocardiographic predictors of atrial fibrillation in nonhypertensive and hypertensive individuals. *J Hypertens.* 2018;36:1874–81.
- [85] Van Kleef MEAM, Visseren FLJ, Vernooij JWP, Nathoe HM, Cramer MJM, Bemelmans RHH, et al. Four ECG left ventricular hypertrophy criteria and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with vascular disease. *J Hypertens.* 2018;36:1865–73.
- [86] Tanaka H, Palta P, Folsom AR, Meyer ML, Matsushita K, Evenson KR, et al. Habitual physical activity and central artery stiffening in older adults: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Hypertens.* 2018;36:1889–94.
- [87] Li Y, Peng Z, Wang C, Li L, Leng Y, Chen R, et al. Novel role of PKR in palmitate-induced Sirt1 inactivation and endothelial cell senescence. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2018;315:H571–80.
- [88] Olesen TB, Pareek M, Stidsen J V., Blicher MK, Rasmussen S, Vishram-Nielsen JKK, et al. Impact of age on the association between 24-h ambulatory blood pressure measurements and target organ damage. *J Hypertens.* 2018;36:1895–901.
- [89] Park JM, Kim BJ, Kwon SU, Hwang YH, Heo SH, Rha JH, et al. Intensive blood pressure control may not be safe in subacute ischemic stroke by intracranial atherosclerosis: A result of



- randomized trial. *J Hypertens*. 2018;36:1936–41.
- [90] Liu J, Yasuno S, Oba K, Konda M, Ichihara C, Kitao H, et al. Long-term effects of antihypertensive therapy on cardiovascular events and new-onset diabetes mellitus in high-risk hypertensive patients in Japan. *J Hypertens*. 2018;36:1921–8.
- [91] Liu K, Hao Q, Wei J, Li GH, Wu Y, Zhao YF. MicroRNA-19a/b-3p protect the heart from hypertension-induced pathological cardiac hypertrophy through PDE5A. *J Hypertens*. 2018;36:1847–57.
- [92] Humbert X, Fedrizzi S, Alexandre J, Menotti A, Manrique A, Touzé E, et al. Office white-coat effect tail and long-term cardiovascular risks in the Gubbio residential cohort study. *J Hypertens*. 2018;36:1825–32.
- [93] Laurent S, Mancia G, Poulter N. Perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg versus renin<sup>^</sup> angiotensin system inhibitor monotherapy as first-line treatment in hypertension: A combined analysis. *J Hypertens*. 2018;36:1915–20.
- [94] Ebrahimi H, Emamian MH, Hashemi H, Fotouhi A. Prevalence of prehypertension and hypertension and its risk factors in Iranian school children: A population-based study. *J Hypertens*. 2018;36:1816–24.
- [95] Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Tadic M, Grassi G, et al. Risk of new-onset metabolic syndrome associated with white-coat and masked hypertension: Data from a general population. *J Hypertens*. 2018;36:1833–9.
- [96] Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, Redon J, Borghi C, Redon P. Uric acid is linked to cardiometabolic risk factors in overweight and obese youths. *J Hypertens*. 2018;36:1840–6.
- [97] Sung HY, Lee JY, Park AK, Moon YJ, Jo I, Park EM, et al. Aberrant promoter hypomethylation of sortilin 1: A Moyamoya disease biomarker. *J Stroke*. 2018;20:350–61.
- [98] Chung E, Haizlip KM, Leinwand LA. Pregnancy late in rodent life has detrimental effects on the heart. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315:H482–91.
- [99] Zheng L, Yang WJ, Niu CB, Zhao HL, Wong KS, Leung TWH, et al. Correlation of adventitial vasa vasorum with intracranial atherosclerosis: A postmortem study. *J Stroke*. 2018;20:342–9.
- [100] Pikija S, Trkulja V, Ramesmayer C, Mutzenbach JS, Killer-Oberpfalzer M, Hecker C, et al. Higher blood pressure during endovascular thrombectomy in anterior circulation stroke is associated with better outcomes. *J Stroke*. 2018;20:373–84.
- [101] Maria F Di, Mazighi M, Kyheng M, Labreuche J, Rodesch G, Consoli A, et al. Intravenous

thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Silver bullet or useless bystander? *J Stroke*. 2018;20:385–93.

- [102] Schregel K, Tsogkas I, Peter C, Zapf A, Behme D, Schnieder M, et al. Outcome prediction using perfusion parameters and collateral scores of multi-phase and single-phase CT angiography in acute stroke: Need for one, two, three, or thirty scans? *J Stroke*. 2018;20:362–72.
- [103] Lee JS, Lee SJ, Yoo JS, Hong JH, Kim CH, Kim YW, et al. Prognosis of acute intracranial atherosclerosis-related occlusion after endovascular treatment. *J Stroke*. 2018;20:394–403.
- [104] Cardinal M, Kantaridis C, Zhu T, Sun P, Pittman DD, Murphy JE, et al. A first-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-06741086, an anti-tissue factor pathway inhibitor mAb, in healthy volunteers. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1722–31.
- [105] Harrington LB, Hagan KA, Mukamal KJ, Kang JH, Kim J, Crous-Bou M, et al. Alcohol consumption and the risk of incident pulmonary embolism in US women and men. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1753–62.
- [106] Batsuli G, Ito J, Mercer R, Baldwin WH, Cox C, Parker ET, et al. Anti-C1 domain antibodies that accelerate factor VIII clearance contribute to antibody pathogenicity in a murine hemophilia A model. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1779–88.
- [107] Zeng DF, Chen F, Wang S, Chen SL, Xu Y, Shen MQ, et al. Autoantibody against integrin  $\alpha v \beta 3$  contributes to thrombocytopenia by blocking the migration and adhesion of megakaryocytes. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1843–56.
- [108] Glauser BF, Santos GRC, Silva JD, Tovar AMF, Pereira MS, Vilanova E, et al. Chemical and pharmacological aspects of neutralization of heparins from different animal sources by protamine. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1789–99.
- [109] Ruppert M, Korkmaz-Icöz S, Loganathan S, Jiang W, Lehmann L, Oláh A, et al. Pressure-volume analysis reveals characteristic sex-related differences in Cardiac function in a rat model of aortic banding-induced myocardial Hypertrophy. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315:H502–11.
- [110] Jensen SB, Hindberg K, Solomon T, Smith EN, Lapek JD, Gonzalez DJ, et al. Discovery of novel plasma biomarkers for future incident venous thromboembolism by untargeted synchronous precursor selection mass spectrometry proteomics. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1763–74.

- [111] Zhu W, Buffa JA, Wang Z, Warriar M, Schugar R, Shih DM, et al. Flavin monooxygenase 3, the host hepatic enzyme in the metaorganismal trimethylamine N-oxide-generating pathway, modulates platelet responsiveness and thrombosis risk. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1857–72.
- [112] Fager AM, Machlus KR, Ezban M, Hoffman M. Human platelets express endothelial protein C receptor, which can be utilized to enhance localization of factor VIIa activity. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1817–29.
- [113] Chennakrishnaiah S, Meehan B, D’Asti E, Montermini L, Lee TH, Karatzas N, et al. Leukocytes as a reservoir of circulating oncogenic DNA and regulatory targets of tumor-derived extracellular vesicles. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1800–13.
- [114] Cheung KL, Zakai NA, Callas PW, Howard G, Mahmoodi BK, Peralta CA, et al. Mechanisms and mitigating factors for venous thromboembolism in chronic kidney disease: the REGARDS study. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1743–52.
- [115] Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1830–42.
- [116] Maagdenberg H, Bierings MB, van Ommen CH, van der Meer FJM, Appel IM, Tamminga RYJ, et al. The pediatric acenocoumarol dosing algorithm: the Children Anticoagulation and Pharmacogenetics Study. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1732–42.
- [117] Nightingale TD, McCormack JJ, Grimes W, Robinson C, Lopes da Silva M, White IJ, et al. Tuning the endothelial response: differential release of exocytic cargos from Weibel-Palade bodies. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1873–86.
- [118] Chen QF, Liu YY, Pan CS, Fan JY, Yan L, Hu BH, et al. Angioedema and hemorrhage after 4.5-Hour tPA (tissue-type plasminogen activator) thrombolysis ameliorated by T541 via restoring brain microvascular integrity. *Stroke.* 2018;49:2211–9.
- [119] Chen ML, Gupta A, Chatterjee A, Khazanova D, Dou E, Patel H, et al. Association between unruptured intracranial aneurysms and downstream stroke. *Stroke.* 2018;49:2029–33.
- [120] Al-Hattab DS, Safi HA, Nagalingam RS, Bagchi RA, Stecy MT, Czubryt MP. Scleraxis regulates Twist1 and Snai1 expression in the epithelial-to-mesenchymal transition. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2018;315:H658–68.
- [121] Paley L, Williamson E, Bray BD, Hoffman A, James MA, Rudd AG. Associations between 30-Day Mortality, Specialist Nursing, and Daily Physician Ward Rounds in a National

Stroke Registry. *Stroke*. 2018;49:2155–62.

- [122] Bulk M, Moursel LG, Van Der Graaf LM, Van Veluw SJ, Greenberg SM, Van Duinen SG, et al. Cerebral amyloid angiopathy with vascular iron accumulation and calcification: A high-resolution magnetic resonance imaging histopathology study. *Stroke*. 2018;49:2081–7.
- [123] Vagal A, Aviv R, Sucharew H, Reddy M, Hou Q, Michel P, et al. Collateral clock is more important than time clock for tissue fate a natural history study of acute ischemic strokes. *Stroke*. 2018;49:2102–7.
- [124] Johansson K, Jansson JH, Johansson L, Wiklund PG, Nilsson TK, Lind M. D-dimer is associated with first-ever intracerebral hemorrhage: A nested case-control study. *Stroke*. 2018;49:2034–9.
- [125] Cumming TB, Bernhardt J, Lowe D, Collier J, Dewey H, Langhorne P, et al. Early mobilization after stroke is not associated with cognitive outcome findings from AVERT. *Stroke*. 2018;49:2147–54.
- [126] Creamer M, Cloud G, Kossmehl P, Yochelson M, Francisco GE, Ward AB, et al. Effect of intrathecal baclofen on pain and quality of life in poststroke spasticity: A Randomized Trial (SISTERS). *Stroke*. 2018;49:2129–37.
- [127] Can A, Castro VM, Dligach D, Finan S, Yu S, Gainer V, et al. Elevated international normalized ratio is associated with ruptured aneurysms. *Stroke*. 2018;49:2046–52.
- [128] Suzuki K, Nakajima N, Kunimoto K, Hatake S, Sakamoto Y, Hokama H, et al. Emergent large vessel occlusion screen is an ideal prehospital scale to avoid missing endovascular therapy in acute stroke. *Stroke*. 2018;49:2096–101.
- [129] Bazzigaluppi P, Lake EM, Beckett TL, Koletar MM, Weisspapir I, Heinen S, et al. Imaging the effects of  $\beta$ -hydroxybutyrate on peri-infarct neurovascular function and metabolism. *Stroke*. 2018;49:2173–81.
- [130] Forslund T, Komen JJ, Andersen M, Wettermark B, Von Euler M, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants: The Stockholm experience. *Stroke*. 2018;49:2122–8.
- [131] Deleon-Pennell KY, Iyer RP, Ma Y, Yabluchanskiy A, Zamilpa R, Chiao YA, et al. The mouse heart attack research tool 1.0 database. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315:H522–30.
- [132] Morotti A, Boulouis G, Charidimou A, Schwab K, Kourkoulis C, Anderson CD, et al. Integration of Computed Tomographic Angiography Spot Sign and Noncontrast Computed

Tomographic Hypodensities to Predict Hematoma Expansion. *Stroke*. 2018;49:2067–73.

- [133] Fu F, Sun S, Liu L, Gu H, Su Y, Li Y. Iodine sign as a novel predictor of hematoma expansion and poor outcomes in primary intracerebral hemorrhage patients. *Stroke*. 2018;49:2074–80.
- [134] García-Yébenes I, García-Culebras A, Peña-Martínez C, Fernández-López D, Díaz-Guzmán J, Negro P, et al. Iron overload exacerbates the risk of hemorrhagic transformation after TPA (tissue-type plasminogen activator) administration in thromboembolic stroke mice. *Stroke*. 2018;49:2163–72.
- [135] Lau KK, Li L, Simoni M, Mehta Z, Küker W, Rothwell PM. Long-term premorbid blood pressure and cerebral small vessel disease burden on imaging in transient ischemic attack and ischemic stroke population-based study. *Stroke*. 2018;49:2053–60.
- [136] Özen I, Roth M, Barbariga M, Gaceb A, Deierborg T, Genové G, et al. Loss of regulator of G-protein signaling 5 leads to neurovascular protection in stroke. *Stroke*. 2018;49:2182–90.
- [137] Reijmer YD, Van Den Heerik MS, Heinen R, Leemans A, Hendrikse J, De Vis JB, et al. Microstructural white matter abnormalities and cognitive impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2018;49:2040–5.
- [138] Baek JH, Kim BM, Heo JH, Nam HS, Kim YD, Park H, et al. Number of stent retriever passes associated with futile recanalization in acute stroke. *Stroke*. 2018;49:2088–95.
- [139] Requena M, Pérez de la Ossa N, Abilleira S, Cardona P, Urra X, Martí-Fabregas J, et al. Predictors of endovascular treatment among stroke codes activated within 6 hours from symptom onset. *Stroke*. 2018;49:2116–21.
- [140] Harvey RL, Edwards D, Dunning K, Fregni F, Stein J, Laine J, et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke the NICHE trial. *Stroke*. 2018;49:2138–46.
- [141] Ito M, Aswendt M, Lee AG, Ishizaka S, Cao Z, Wang EH, et al. RNA-sequencing analysis revealed a distinct motor cortex transcriptome in spontaneously recovered mice after stroke. *Stroke*. 2018;49:2191–9.
- [142] Kannappan R, Mattapally S, Wagle PA, Zhang J. Transactivation domain of p53 regulates DNA repair and integrity in human ips cells. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315:H512–21.
- [143] Nie J, Xie L, Zhao BX, Li Y, Qiu B, Zhu F, et al. Serum trimethylamine N-oxide concentration is positively associated with first stroke in hypertensive patients. *Stroke*.

2018;49:2021–8.

- [144] Zhao Y, Yan F, Yin J, Pan R, Shi W, Qi Z, et al. Synergistic Interaction between Zinc and Reactive Oxygen Species Amplifies Ischemic Brain Injury in Rats. *Stroke*. 2018;49:2200–10.
- [145] Yoo J, Baek JH, Park H, Song D, Kim K, Hwang IG, et al. Thrombus volume as a predictor of nonrecanalization after intravenous thrombolysis in acute stroke. *Stroke*. 2018;49:2108–15.
- [146] Oshida S, Mori F, Sasaki M, Sato Y, Kobayashi M, Yoshida K, et al. Wall shear stress and T1 contrast ratio are associated with embolic signals during carotid exposure in endarterectomy. *Stroke*. 2018;49:2061–6.
- [147] Roetker NS, Lutsey PL, Zakai NA, Alonso A, Adam TJ, Maclellan RF. All-Cause Mortality Risk with Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in the Primary Treatment of Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2018;118:1637–45.
- [148] Gomes J, Lucien F, Cooper TT, Kim Y, Williams KC, Liao X, et al. Analytical Considerations in Nanoscale Flow Cytometry of Extracellular Vesicles to Achieve Data Linearity. *Thromb Haemost*. 2018;118:1612–24.
- [149] Maas H, Gropper S, Huang F, Stangier J, Tartakovsky I, Brueckmann M, et al. Anticoagulant Effects of Dabigatran in Paediatric Patients Compared with Adults: Combined Data from Three Paediatric Clinical Trials. *Thromb Haemost*. 2018;118:1625–36.
- [150] Chauleur C, Gris JC, Laporte S, Chapelle C, Bertolotti L, Equy V, et al. Benefit of Risk Score-Guided Prophylaxis in Pregnant Women at Risk of Thrombotic Events: A Controlled Before-and-After Implementation Study. *Thromb Haemost*. 2018;118:1564–71.
- [151] Guadall A, Lesteven E, Letort G, Awan Toor S, Delord M, Pognant D, et al. Endothelial Cells Harboring the JAK2 V617F Mutation Display Pro-Adherent and Pro-Thrombotic Features. *Thromb Haemost*. 2018;118:1586–99.
- [152] Jourdi G, Gouin-Thibault I, Siguret V, Gandrille S, Gaussem P, Le Bonniec B. FXa- $\alpha$  2 - Macroglobulin Complex Neutralizes Direct Oral Anticoagulants Targeting FXa in Vitro and in Vivo. *Thromb Haemost*. 2018;118:1535–44.
- [153] Machin DR, Bloom SI, Campbell RA, Phuong TTT, Gates PE, Lesniewski LA, et al. Advanced age results in a diminished endothelial glycocalyx. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315:H531–9.
- [154] Ko NL, Mandalà M, John L, Gelinne A, Osol G. Venoarterial communication mediates arterial wall shear stress-induced maternal uterine vascular remodeling during pregnancy.

Am J Physiol - Hear Circ Physiol. 2018;315:H709–17.

- [155] Karhausen JA, Qi W, Smeltz AM, Li YJ, Shah SH, Kraus WE, et al. Genome-Wide Association Study Links Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Sprouty 2 to Thrombocytopenia after Coronary Artery Bypass Surgery. *Thromb Haemost.* 2018;118:1572–85.
- [156] Gross L, Trenk D, Jacobshagen C, Krieg A, Gawaz M, Massberg S, et al. Genotype-Phenotype Association and Impact on Outcomes following Guided De-Escalation of Anti-Platelet Treatment in Acute Coronary Syndrome Patients: The TROPICAL-ACS Genotyping Substudy. *Thromb Haemost.* 2018;118:1656–67.
- [157] Maroney SA, Peterson JA, Zwifelhofer W, Martinez ND, Yan K, Bercovitz RS, et al. Plasma Proteolytic Cascade Activation during Neonatal Cardiopulmonary Bypass Surgery. *Thromb Haemost.* 2018;118:1545–55.
- [158] Tunströmer K, Faxälv L, Boknäs N, Lindahl TL. Quantification of Platelet Contractile Movements during Thrombus Formation. *Thromb Haemost.* 2018;118:1600–11.
- [159] Aronson D, Shalev V, Katz R, Chodick G, Mutlak D. Risk Score for Prediction of 10-Year Atrial Fibrillation: A Community-Based Study. *Thromb Haemost.* 2018;118:1556–63.
- [160] Pelland-Marcotte MC, Pole JD, Kulkarni K, Athale U, Stammers D, Sabapathy C, et al. Thromboembolism Incidence and Risk Factors in Children with Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2018;118:1646–55.
- [161] Andersen CB, Lindholt JS, Urbonavicius S, Halekoh U, Jensen PS, Stubbe J, et al. Abdominal aortic aneurysms growth is associated with high concentrations of plasma proteins in the intraluminal thrombus and diseased arterial tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2254–67.
- [162] Descamps B, Saif J, Benest A V., Biglino G, Bates DO, Chamorro-Jorganes A, et al. BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) promotes embryonic stem cells differentiation to endothelial cells via a molecular pathway, including MicroRNA-214, EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2), and eNOS (Endothelial Nitric Oxide Synthase). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2117–25.
- [163] Herrero D, Cañón S, Pelacho B, Salvador-Bernáldez M, Aguilar S, Pogontke C, et al. Bmi1-progenitor cell ablation impairs the angiogenic response to myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2160–73.
- [164] Parra-Izquierdo I, Castaños-Mollor I, López J, Gómez C, Román JAS, Crespo MS, et al. Calcification Induced by Type I Interferon in Human Aortic Valve Interstitial Cells Is Larger

in Males and Blunted by a Janus Kinase Inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2148–59.

- [165] Yuan S, Yurdagul A, Peretik JM, Alfaidi M, Al Yafeai Z, Pardue S, et al. Cystathionine  $\gamma$ -lyase modulates flow-dependent vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2126–36.
- [166] Harari E, Guo L, Smith SL, Paek KH, Fernandez R, Sakamoto A, et al. Direct targeting of the mTOR (mammalian target of rapamycin) kinase improves endothelial permeability in drug-eluting stents-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2217–24.
- [167] Haghikia A, Li XS, Liman TG, Bledau N, Schmidt D, Zimmermann F, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2225–35.
- [168] Khoudary SRE, Ceponiene I, Samargandy S, Stein JH, Li D, Tattersall MC, et al. HDL (High-Density Lipoprotein) metrics and atherosclerotic risk in women do menopause characteristics matter? MESA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2236–44.
- [169] Muthuramu I, Amin R, Aboumsallem JP, Mishra M, Robinson EL, De Geest B. Hepatocyte-specific SR-BI gene transfer corrects cardiac dysfunction in *scarb1*-deficient mice and improves pressure overload-induced cardiomyopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2028–40.
- [170] Tan R, Ahn YM, Kim HY, Lee YJ, Cho KW, Kang DG, et al. Atrial secretion of ANP is suppressed in renovascular hypertension: Shifting of ANP secretion from atria to the left ventricle. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2018;315:H590–601.
- [171] Asztalos BF, Horvath K V., Schaefer EJ. High-density lipoprotein particles, cell-cholesterol efflux, and coronary heart disease risk the pre $\beta$ -1 paradox. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2007–15.
- [172] Karlsen T V., Nikpey E, Han J, Reikvam T, Rakova N, Castorena-Gonzalez JA, et al. High-salt diet causes expansion of the lymphatic network and increased lymph flow in skin and muscle of rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2054–64.
- [173] Laurent PA, Hechler B, Solinhac R, Ragab A, Cabou C, Anquetil T, et al. Impact of PI3K $\alpha$  (phosphoinositide 3-kinase alpha) inhibition on hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2041–53.
- [174] Wang L, Wang Y, Zhang C, Li J, Meng Y, Dou M, et al. Inhibiting glycogen synthase kinase



3 reverses obesity-induced white adipose tissue inflammation by regulating apoptosis inhibitor of macrophage/CD5L-mediated macrophage migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2103–16.

- [175] DeLalio LJ, Keller AS, Chen J, Boyce AKJ, Artamonov M V., Askew-Page HR, et al. Interaction between pannexin 1 and caveolin-1 in smooth muscle can regulate blood pressure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2065–78.
- [176] Stott JB, Barrese V, Suresh M, Masoodi S, Greenwood IA. Investigating the role of G protein  $\beta\gamma$  in Kv7-dependent relaxations of the rat vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2091–102.
- [177] Vergès B, Duvillard L, Pais De Barros JP, Bouillet B, Baillot-Rudoni S, Rouland A, et al. Liraglutide reduces postprandial hyperlipidemia by increasing ApoB48 (apolipoprotein B48) catabolism and by reducing ApoB48 production in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2198–206.
- [178] Basu D, Huggins LA, Scerbo D, Obunike J, Mullick AE, Rothenberg PL, et al. Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and decreased triglycerides with SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2207–16.
- [179] Seo WK, Jo G, Shin MJ, Oh K. Medium-chain acylcarnitines are associated with cardioembolic stroke and stroke recurrence a metabolomics study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2245–53.
- [180] Badi I, Mancinelli L, Polizzotto A, Ferri D, Zeni F, Burba I, et al. MiR-34a promotes vascular smooth muscle cell calcification by downregulating SIRT1 (sirtuin 1) and AXL (AXL receptor tyrosine kinase). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2079–90.
- [181] Ward JL, Craig JC, Liu Y, Vidoni ED, Maletsky R, Poole DC, et al. Effect of healthy aging and sex on middle cerebral artery blood velocity dynamics during moderate-intensity exercise. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2018;315:H492–501.
- [182] Caolo V, Peacock HM, Kasaai B, Swennen G, Gordon E, Claesson-Welsh L, et al. Shear stress and VE-cadherin the molecular mechanism of vascular fusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2174–83.
- [183] Jarrett KE, Lee C, De Giorgi M, Hurley A, Gillard BK, Doerfler AM, et al. Somatic editing of Ldlr with adeno-associated viral-CRISPR is an efficient tool for atherosclerosis research. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:1997–2006.

- [184] Villa-Bellosta R. Synthesis of extracellular pyrophosphate increases in vascular smooth muscle cells during phosphate-induced calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2137–47.
- [185] Erbilgin A, Seldin MM, Wu X, Mehrabian M, Zhou Z, Qi H, et al. Transcription factor *Zhx2* deficiency reduces atherosclerosis and promotes macrophage apoptosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:2016–27.
- [186] Geijselaers SL, Sep SJ, Schram MT, van Boxtel MP, van Sloten TT, op het Roodt J, et al. Carotid circumferential wall stress is not associated with cognitive performance among individuals in late middle age: The Maastricht Study. *Atherosclerosis.* 2018;276:15–22.
- [187] Pan HC, Chou KM, Lee CC, Yang NI, Sun CY. Circulating *Klotho* levels can predict long-term macrovascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2018;276:83–90.
- [188] Mazidi M, Shivappa N, Wirth MD, Hebert JR, Mikhailidis DP, Kengne AP, et al. Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk in US adults. *Atherosclerosis.* 2018;276:23–7.
- [189] Patel J, Douglas G, Kerr AG, Hale AB, Channon KM. Effect of irradiation and bone marrow transplantation on angiotensin II-induced aortic inflammation in *ApoE* knockout mice. *Atherosclerosis.* 2018;276:74–82.
- [190] Taskinen MR, Del Prato S, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Letierce A, Thompson D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus with or without mixed dyslipidaemia: Analysis of the ODYSSEY LONG TERM trial. *Atherosclerosis.* 2018;276:124–30.
- [191] Gebhard C, Rhainds D, He G, Rodés-Cabau J, Lavi S, Spence JD, et al. Elevated level of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) is associated with reduced coronary atheroma burden. *Atherosclerosis.* 2018;276:131–9.
- [192] Cheyne WS, Gelinas JC, Eves ND. Hemodynamic effects of incremental lung hyperinflation. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2018;315:H474–81.
- [193] Liu Z, Zhang M, Zhou T, Shen Q, Qin X. Exendin-4 promotes the vascular smooth muscle cell re-differentiation through AMPK/SIRT1/FOXO3a signaling pathways. *Atherosclerosis.* 2018;276:58–66.
- [194] Muhammad RS, Abu-Saleh N, Kinaneh S, Agbaria M, Sabo E, Grajeda-Iglesias C, et al. Heparanase inhibition attenuates atherosclerosis progression and liver steatosis in *E0* mice. *Atherosclerosis.* 2018;276:155–62.
- [195] Saulnier-Blache JS, Wilson R, Klavins K, Graham D, Alesutan I, Kastenmüller G, et al.

Ldlr<sup>-/-</sup> and ApoE<sup>-/-</sup> mice better mimic the human metabolite signature of increased carotid intima media thickness compared to other animal models of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2018;276:140–7.

- [196] Serrano NC, Guio-Mahecha E, Quintero-Lesmes DC, Becerra-Bayona S, Paez MC, Beltran M, et al. Lipid profile, plasma apolipoproteins, and pre-eclampsia risk in the GenPE case-control study. *Atherosclerosis*. 2018;276:189–94.
- [197] Sanchez Muñoz-Torrero JF, Rico-Martín S, Álvarez LR, Aguilar E, Alcalá JN, Monreal M. Lipoprotein (a) levels and outcomes in stable outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis*. 2018;276:10–4.
- [198] Bjune K, Sundvold H, Leren TP, Naderi S. MK-2206, an allosteric inhibitor of AKT, stimulates LDLR expression and LDL uptake: A potential hypocholesterolemic agent. *Atherosclerosis*. 2018;276:28–38.
- [199] Yu P, Qian AS, Chathely KM, Trigatti BL. PDZK1 in leukocytes protects against cellular apoptosis and necrotic core development in atherosclerotic plaques in high fat diet fed ldl receptor deficient mice. *Atherosclerosis*. 2018;276:171–81.
- [200] Balcer B, Dykun I, Schlosser T, Forsting M, Rassaf T, Mahabadi AA. Pericoronary fat volume but not attenuation differentiates culprit lesions in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2018;276:182–8.
- [201] Palanca A, Castelblanco E, Perpiñán H, Betriu À, Soldevila B, Valdivielso JM, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in patients with chronic kidney disease and diabetes. *Atherosclerosis*. 2018;276:50–7.
- [202] Vecoli C, Borghini A, Pulignani S, Mercuri A, Turchi S, Carpeggiani C, et al. Prognostic value of mitochondrial DNA4977 deletion and mitochondrial DNA copy number in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2018;276:91–7.
- [203] Matic A, Jukic I, Stupin A, Baric L, Mihaljevic Z, Unfirer S, et al. High salt intake shifts the mechanisms of flow-induced dilation in the middle cerebral arteries of Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315:H718–30.
- [204] Vos A, Kockelkoren R, de Vis JB, van der Schouw YT, van der Schaaf IC, Velthuis BK, et al. Risk factors for atherosclerotic and medial arterial calcification of the intracranial internal carotid artery. *Atherosclerosis*. 2018;276:44–9.
- [205] Mitchell C, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Post W, Tracy R, et al. Ultrasound carotid plaque features, cardiovascular disease risk factors and events: The Multi-Ethnic

Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018;276:195–202.

- [206] Techiryan G, Weil BR, Palka BA, Canty JM. Effect of intracoronary metformin on myocardial infarct size in Swine. *Circ Res*. 2018;123:986–95.
- [207] Pan X, Philippen L, Lahiri SK, Lee C, Park SH, Word TA, et al. In Vivo Ryr2 editing corrects catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res*. 2018;123:953–63.
- [208] Castorena-Gonzalez JA, Zawieja SD, Li M, Srinivasan RS, Simon AM, De Wit C, et al. Mechanisms of connexin-related lymphedema: A critical role for Cx45, but not Cx43 or Cx47, in the entrainment of spontaneous lymphatic contractions. *Circ Res*. 2018;123:964–85.
- [209] Yu C, Xue H, Wang L, Chen Q, Chen X, Zhang Y, et al. Serum bioavailable and free 25-hydroxyvitamin d levels, but not its total level, are associated with the risk of mortality in patients with coronary artery disease. *Circ Res*. 2018;123:996–1007.
- [210] Montasser ME, O’Hare EA, Wang X, Howard AD, McFarland R, Perry JA, et al. An APOO pseudogene on chromosome 5q is associated with low-density lipoprotein cholesterol levels. *Circulation*. 2018;138:1343–55.
- [211] Zhang MA, Solomon DH, Desai RJ, Kang EH, Liu J, Neogi T, et al. Assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol: Population-based cohort study. *Circulation*. 2018;138:1116–26.
- [212] Antoine C, Benfari G, Michelena HI, Maalouf JF, Nkomo VT, Thapa P, et al. Clinical outcome of degenerative mitral regurgitation critical importance of echocardiographic quantitative assessment in routine practice. *Circulation*. 2018;138:1317–26.
- [213] Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis multicenter Lombardy registry. *Circulation*. 2018;138:1088–99.
- [214] Morishima T, Tsuchiya Y, Iemitsu M, Ochi E. High-intensity resistance exercise with low repetitions maintains endothelial function. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315:H681–6.
- [215] Van Der Linden N, Wildi K, Mueller C. Combining high-sensitivity cardiac troponin i and cardiac troponin T in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2018;138:989–99.
- [216] Oldoni F, Baldassarre D, Castelnuovo S, Ossoli A, Amato M, Van Capelleveen J, et al. Complete and partial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency is differentially associated with atherosclerosis. *Circulation*. 2018;138:1000–7.

- [217] Sheikh N, Papadakis M, Wilson M, Malhotra A, Adamuz C, Homfray T, et al. Diagnostic yield of genetic testing in young athletes with t-wave inversion. *Circulation*. 2018;138:1184–94.
- [218] Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Leiter LA, Landmesser U, Scott Wright R, et al. Effect of an siRNA therapeutic targeting PCSK9 on atherogenic lipoproteins prespecified secondary end points in Orion 1. *Circulation*. 2018;138:1304–16.
- [219] Maliken BD, Kanisicak O, Karch J, Khalil H, Fu X, Boyer JG, et al. Gata4-dependent differentiation of c-Kit<sup>+</sup>-derived endothelial cells underlies artefactual cardiomyocyte regeneration in the heart. *Circulation*. 2018;138:1012–24.
- [220] Gharibeh L, Komati H, Bossé Y, Boodhwani M, Heydarpour M, Fortier M, et al. GATA6 regulates aortic valve remodeling, and its haploinsufficiency leads to right-left type bicuspid aortic valve. *Circulation*. 2018;138:1025–38.
- [221] Park S, Ranjbarvaziri S, Lay FD, Zhao P, Miller MJ, Dhaliwal JS, et al. Genetic regulation of fibroblast activation and proliferation in cardiac fibrosis. *Circulation*. 2018;138:1224–35.
- [222] Young LH, Viscoli CM, Schwartz GG, Inzucchi SE, Curtis JP, Gorman MJ, et al. Heart failure after ischemic stroke or transient ischemic attack in insulin-resistant patients without diabetes mellitus treated with pioglitazone. *Circulation*. 2018;138:1210–20.
- [223] Valiente-Alandi I, Potter SJ, Salvador AM, Schafer AE, Schips T, Carrillo-Salinas F, et al. Inhibiting fibronectin attenuates fibrosis and improves cardiac function in a model of heart failure. *Circulation*. 2018;138:1236–52.
- [224] Salaun E, Mahjoub H, Girerd N, Dagenais F, Voisine P, Mohammadi S, et al. Rate, timing, correlates, and outcomes of hemodynamic valve deterioration after bioprosthetic surgical aortic valve replacement. *Circulation*. 2018;138:971–85.
- [225] Lue Y, Gao C, Swerdloff R, Hoang J, Avetisyan R, Jia Y, et al. Humanin analog enhances the protective effect of dexrazoxane against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315:H634–43.
- [226] Van Den Hoogenhof MMG, Beqqali A, Amin AS, Van Der Made I, Aufiero S, Khan MAF, et al. RBM20 mutations induce an arrhythmogenic dilated cardiomyopathy related to disturbed calcium handling. *Circulation*. 2018;138:1330–42.
- [227] Hosseini SM, Kim R, Udupa S, Costain G, Jobling R, Liston E, et al. Reappraisal of reported genes for sudden arrhythmic death: Evidence-based evaluation of gene validity for brugada syndrome. *Circulation*. 2018;138:1195–205.

- [228] Kimura T, Kobiyama K, Winkels H, Tse K, Miller J, Vassallo M, et al. Regulatory CD4+ T cells recognize major histocompatibility complex class II molecule-restricted peptide epitopes of apolipoprotein B. *Circulation*. 2018;138:1130–43.
- [229] Kushnir A, Santulli G, Reiken SR, Coromilas E, Godfrey SJ, Brunjes DL, et al. Ryanodine receptor calcium leak in circulating B-lymphocytes as a biomarker in heart failure. *Circulation*. 2018;138:1144–54.
- [230] Orme RC, Parker WAE, Thomas MR, Judge HM, Baster K, Sumaya W, et al. Study of two dose regimens of ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease. *Circulation*. 2018;138:1290–300.
- [231] Gombert A, Babilon M, Barbaty ME, Keszei A, von Trotha KT, Jalaie H, et al. Closed Incision Negative Pressure Therapy Reduces Surgical Site Infections in Vascular Surgery: A Prospective Randomised Trial (AIMS Trial). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;56:442–8.
- [232] Ali SR, Ozdemir BA, Hinchliffe RJ. Critical Appraisal of the Quality of Evidence Addressing the Diagnosis, Prognosis, and Management of Peripheral Artery Disease in Patients With Diabetic Foot Ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;56:401–8.
- [233] Piazza M, Zavatta M, Lamaina M, Tagliavoro J, Squizzato F, Grego F, et al. Early Outcomes of Routine Delayed Shunting in Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;56:334–41.
- [234] Harrison SC, Winterbottom AJ, Coughlin PA, Hayes PD, Boyle JR. Editor's Choice – Mid-term Migration and Device Failure Following Endovascular Aneurysm Sealing with the Nellix Stent Graft System – a Single Centre Experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;56:342–8.
- [235] El Batti S, Ben Abdallah I, Dufetelle E, Julia P, Menasche P, Alsac JM. Experimental Evaluation of Endovascular Fenestration Scissors in an Ovine Model of Aortic Dissection. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;56:373–80.
- [236] Williams AM, Shave RE, Coulson JM, White H, Rosser-Stanford B, Eves ND. Influence of vagal control on sex-related differences in left ventricular mechanics and hemodynamics. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;315:H687–98.
- [237] Le Houérou T, Fabre D, Alonso CG, Brenot P, Bourkaib R, Angel C, et al. In Situ Antegrade Laser Fenestrations During Endovascular Aortic Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;56:356–62.
- [238] Behrendt CA, Sigvant B, Szeberin Z, Beiles B, Eldrup N, Thomson IA, et al. International

Variations in Amputation Practice: A VASCUNET Report. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56:391–9.

- [239] Wallinder J, Georgiou A, Wanhainen A, Björck M. Prevalence of Synchronous and Metachronous Aneurysms in Women With Abdominal Aortic Aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56:435–40.
- [240] Hertault A, Rhee R, Antoniou GA, Adam D, Tonda H, Rousseau H, et al. Radiation Dose Reduction During EVAR: Results from a Prospective Multicentre Study (The REVAR Study). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56:426–33.
- [241] Gallitto E, Faggioli G, Pini R, Mascoli C, Ancetti S, Abualhin M, et al. Renal Artery Orientation Influences the Renal Outcome in Endovascular Thoraco-abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56:382–90.
- [242] Lin H, Du Y, Yu C, Qian X, Sun X, Tian C, et al. Single Stage Hybrid Repair for DeBakey Type I Aortic Dissection in High Risk Patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56:363–72.
- [243] Smedberg C, Hultgren R, Delle M, Blohmé L, Olsson C, Steuer J. Temporal and Morphological Patterns Predict Outcome of Endovascular Repair in Acute Complicated Type B Aortic Dissection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56:349–55.
- [244] Qiu F, Liu X, Zhang Y, Wu Y, Xiao D, Shi L. Aerobic exercise enhanced endothelium-dependent vasorelaxation in mesenteric arteries in spontaneously hypertensive rats: the role of melatonin. *Hypertens Res.* 2018;41:718–29.
- [245] Kubota Y, Higashiyama A, Sugiyama D, Nishida Y, Kubo S, Hirata T, et al. Association between impairment of salty taste recognition and masked hypertension based on home blood pressure in Japanese residents: the KOBE study. *Hypertens Res.* 2018;41:756–62.
- [246] Porrás-González C, Castellano A, Ureña J. Contribution of L-type Ca<sup>2+</sup> channel-sarcoplasmic reticulum coupling to depolarization-induced arterial contraction in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2018;41:730–7.
- [247] Percie du Sert N, Bamsey I, Bate ST, Berdoy M, Clark RA, Cuthill I, et al. The Experimental Design Assistant. *PLOS Biol.* 2017;15:e2003779.
- [248] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med.* 2007;4:1623–7.
- [249] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med.* 2010;7:1–7.

- [250] Deeb SS. The molecular basis of variation in human color vision. *Clin Genet*. 2005;67:369–77.
- [251] Color Oracle | Color Oracle. <https://colororacle.org/> (pristupljeno 4.5.2021).
- [252] Dang TN, Wilkinson L, Anand A. Stacking graphic elements to avoid over-plotting. *IEEE Trans Vis Comput Graph*. 2010;16:1044–52.
- [253] Schriger DL. Graphic Portrayal of Studies With Paired Data: A Tutorial. *Ann Emerg Med*. 2018;71:239–46.
- [254] Rousselet GA, Foxe JJ, Bolam JP. A few simple steps to improve the description of group results in neuroscience. *Eur J Neurosci*. 2016;44:2647–51.
- [255] Weissgerber TL, Garovic VD, Savic M, Winham SJ, Milic NM. From Static to Interactive: Transforming Data Visualization to Improve Transparency. *PLOS Biol*. 2016;14:e1002484.
- [256] Swihart BJ, Caffo B, James BD, Strand M, Schwartz BS, Punjabi NM. Lasagna plots: A saucy alternative to spaghetti plots. *Epidemiology*. 2010;21:621–5.
- [257] Tufte E. *The visual display of quantitative information*. Cheshire, CT: Graphics Press; 1983.
- [258] Knafllic CN. Strategies for Avoiding the Spaghetti Graph — Storytelling With Data. <https://www.storytellingwithdata.com/blog/2013/03/avoiding-spaghetti-graph> (pristupljeno 11.5.2022).
- [259] Diggle P, Heagerty P, Liang KY, Zeger S. *Analysis of Longitudinal Data*. 2nd ed. Oxford: Clarendon Press; 2002.
- [260] Postma M, Goedhart J. PlotsOfData—A web app for visualizing data together with their summaries. *PLOS Biol*. 2019;17:e3000202.
- [261] Allen M, Poggiali D, Whitaker K, Marshall TR, van Langen J, Kievit RA. Raincloud plots: a multi-platform tool for robust data visualization. *Wellcome Open Res*. 2021;4:63.
- [262] Savic M. SPSS instructions for creating univariate scatterplots 2016. [https://www.ctspedia.org/wiki/pub/CTSpedia/TemplateTesting/Dotplot\\_SPSS.pdf](https://www.ctspedia.org/wiki/pub/CTSpedia/TemplateTesting/Dotplot_SPSS.pdf) (pristupljeno 30.5.2022).
- [263] Ashander J. Easy alternatives to bar charts in native R graphics 2015. <https://www.ashander.info/posts/2015/04/barchart-alternatives-in-base-r/> (pristupljeno 31.5.2022).
- [264] Savic M, Weissgerber TL, Bukumiric Z, Milic NM. SHINY app for creating violin plots 2016. <https://interactive-graphics.shinyapps.io/violin/> (pristupljeno 31.5.2022).



- [265] Rice K, Lumley T. Graphics and statistics for cardiology: Comparing categorical and continuous variables. *Heart*. 2016;102:349–55.
- [266] Heinzen E, Weissgerber T, Winham S. Mayo Clinic. Size Matters 2019. [https://rtools.mayo.edu/size\\_matters/](https://rtools.mayo.edu/size_matters/) (pristupljeno 12.5.2022).
- [267] Lakens D, Evers ERK. Sailing From the Seas of Chaos Into the Corridor of Stability: Practical Recommendations to Increase the Informational Value of Studies. *Perspect Psychol Sci*. 2014;9:278–92.
- [268] Schönbrodt FD, Perugini M. At what sample size do correlations stabilize? *J Res Pers*. 2013;47:609–12.
- [269] Davies HTO. Describing and estimating: Use and abuse of standard deviations and standard errors. *Hosp Med*. 1998;59:327–8.
- [270] Nuijten MB, Hartgerink CHJ, van Assen MALM, Epskamp S, Wicherts JM. The prevalence of statistical reporting errors in psychology (1985–2013). *Behav Res Methods*. 2016;48:1205–26.
- [271] NOT-OD-15-102: Consideration of Sex as a Biological Variable in NIH-funded Research. Natl Institutes Heal. 2015. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not-od-15-102.html> (pristupljeno 3.6.2022).
- [272] Lazic SE. The problem of pseudoreplication in neuroscientific studies: is it affecting your analysis? *BMC Neurosci*. 2010;11:5.
- [273] Galbraith S, Daniel JA, Vissel B. A study of clustered data and approaches to its analysis. *J Neurosci*. 2010;30:10601–8.
- [274] Weissgerber TL, Savic M, Winham SJ, Stanisavljevic D, Garovic VD, Milic NM. Data visualization, bar naked: A free tool for creating interactive graphics. *J Biol Chem*. 2017;292:20592–8.
- [275] Weissgerber TL, Winham SJ, Heinzen EP, Milin-Lazovic JS, Garcia-Valencia O, Bukumiric Z, et al. Reveal, Don't Conceal: Transforming Data Visualization to Improve Transparency. *Circulation*. 2019;140:1506–18.
- [276] Discover the attention surrounding your research – Altmetric. <https://www.altmetric.com/> (pristupljeno 12.6.2022).
- [277] Submission Guidelines | PLOS Biology. <https://journals.plos.org/plosbiology/s/submission-guidelines> (pristupljeno 10.6.2022).

- [278] International Journal of Primatology | Submission guidelines.  
[https://www.springer.com/journal/10764/submission-guidelines?detailsPage=pltc\\_i\\_2474567](https://www.springer.com/journal/10764/submission-guidelines?detailsPage=pltc_i_2474567)  
(pristupljeno 10.6.2022).
- [279] George CH, Stanford SC, Alexander S, Cirino G, Docherty JR, Giembycz MA, et al.  
Updating the guidelines for data transparency in the British Journal of Pharmacology – data sharing and the use of scatter plots instead of bar charts. *Br J Pharmacol*. 2017;174:2801.
- [280] Vail A, Wilkinson J. Bang goes the detonator plot! *Reproduction*. 2020;159:E3–4.
- [281] Michel MC, Murphy TJ, Motulsky HJ. New Author Guidelines for Displaying Data and Reporting Data Analysis and Statistical Methods in Experimental Biology. *Mol Pharmacol*. 2020;97:49–60.
- [282] AHA/ASA Journals. Journal Policies - Figure Guidelines.  
<https://www.ahajournals.org/figure-guidelines> (pristupljeno 2.6.2022).

## **Prilozi**

## Prilog 1 – Podaci prikupljeni sistematskim pregledom literature

Naziv varijable	Vrednost		Napomena
<b>Human</b>	Yes	Studija uključuje podatke o ljudima ili ljudskim tkivima (uzorcima tkiva)	
	No	U suprotnom	
<b>Animal</b>	Yes	Studija uključuje podatke o životinjama	
	No	U suprotnom	
<b>Cells</b>	Yes	Studija uključuje eksperimente nad ćelijama	
	No	U suprotnom	
<b>Data_figures</b>	Yes	Publikacija sadrži grafičko prikazivanje podataka	Snimci poput mikroskopskih ili drugih fotografija i sl. se ne uzimaju u obzir
	No	U suprotnom	
<b>Color_map</b>	Yes	Publikacija sadrži grafikon ili snimak sa pridruženom mapom boja	Toplotne mape se ne uzimaju u obzir
	No	U suprotnom	
<b>CM_CB_Safe</b>		Za publikacije koje ne sadrže mapu boja, polje ostaviti prazno	Za testiranje prilagođenosti boja osobama sa
	Yes	Sve mape boja identifikovane u prethodnom koraku su prilagođene osobama sa deuteranopijom	deuteranopijom korišćen je program <i>Color Oracle</i> [251].
	No	Makar jedna mapa boja nije prilagođena osobama sa deuteranopijom	

<b>Flow_chart</b>	Yes	Publikacija sadrži dijagram toka studije kojim se prikazuje broj uključenih i isključenih jedinica posmatranja u svim etapama eksperimenta	
	No	U suprotnom	
<b>Study_design_diagram</b>	Yes	Publikacija sadrži dijagram dizajna studije	
	No	U suprotnom	
<p>Ukoliko publikacija ne sadrži grafičko prikazivanje podataka, sve naredne varijable ostaviti prazne (ekstrakcija podataka za datu publikaciju je završena)</p>			
<b>Prop_bar_graph</b>	Yes	Publikacija sadrži stubičasti dijagram kojim se prikazuju apsolutne ili relativne učestalosti unutar uzoraka/grupa	
	No	U suprotnom	
<b>Pie_chart</b>	Yes	Publikacija sadrži kružni dijagram	
	No	U suprotnom	
<b>Cont_bar_graph</b>	Yes	Publikacija sadrži stubičasti dijagram kojim se prikazuju kontinuirani podaci	Stubičasti dijagrami sa pridruženim tačkastim dijagramima se ne računaju
	No	U suprotnom	

<b>ThreeD</b>	Za publikacije koje ne sadrže kružne ili stubičaste dijagrame kojima se prikazuju učestalosti, polje ostaviti prazno	
All	Svi kružni i stubičasti dijagrami koji prikazuju dvodimenzionalne podatke su prikazani u tri dimenzije	
Some	Postoje (ali ne svi) trodimenzionalni kružni i stubičasti dijagrami koji prikazuju dvodimenzionalne podatke	
None	Svi kružni i stubičasti dijagrami koji prikazuju dvodimenzionalne podatke su prikazani dvodimenzionalno	
<b>BG_Error_bars</b>	Ostaviti prazno za studije koje ne sadrže stubičaste grafikone za prikaz kontinuiranih podataka	Podatak se odnosi na stubičaste grafikone kojima se prikazuju kontinuirani podaci
SD	Linije greške predstavljaju standardnu devijaciju	
SE	Linije greške predstavljaju standardnu grešku	
CI	Linije greške predstavljaju interval poverenja	
combination	Linije greške predstavljaju kombinaciju prethodnih kategorija	
other	Linije greške predstavljaju drugu statistiku	
unknown	Nije naznačeno šta predstavljaju linije greške	
none	Stubičasti dijagrami ne sadrže linije greške	

<b>Bar_min_n</b>		Za publikacije koje ne sadrže stubičaste dijagrame kojima se prikazuju kontinuirani podaci, polje ostaviti prazno	Ukoliko veličine grupa nisu navedene u radu, polje ostaviti prazno
	n	Navesti veličinu najmanje grupe prikazane stubičastim grafikonom za kontinuirane podatke	
<b>Bar_max_n</b>		Za publikacije koje ne sadrže stubičaste dijagrame kojima se prikazuju kontinuirani podaci, polje ostaviti prazno	Ukoliko veličine grupa nisu navedene u radu, polje ostaviti prazno
	n	Navesti veličinu najveće grupe prikazane stubičastim grafikonom za kontinuirane podatke	
<b>Bar_dot_plot</b>	Yes	Publikacija sadrži stubičasti dijagram sa pridruženim tačkastim dijagramom	
	No	U suprotnom	
<b>Point_error_bars_plot</b>	Yes	Publikacija sadrži dijagrame sa sumarnom statistikom i linijom greške (npr. stubičasti dijagram bez stubića)	
	No	U suprotnom	
<b>Dot_plot</b>	Yes	Publikacija sadrži tačkasti dijagram	
	No	U suprotnom	

<b>Dot_all_pts_vis</b>		Ostaviti prazno ukoliko publikacija ne sadrži tačkasti dijagram	
	All	Na svim tačkastim dijagramima je korišćena neka od tehnika da se sve tačke učine vidljivim (rasipanje, poluprovidnost itd.)	
	Some	Samo na pojedinim tačkastim dijagramima je korišćena neka od tehnika da se sve tačke učine vidljivim	
	No	Nisu korišćene tehnike da se sve tačke na dijagramima učine vidljivim	
<b>Dot_min_n</b>		Za publikacije koje ne sadrže tačkaste dijagrame, polje ostaviti prazno	Ukoliko veličine grupa nisu navedene u radu, polje ostaviti prazno
	n	Navesti veličinu najmanje grupe prikazane tačkastim grafikonom	
<b>Dot_max_n</b>		Za publikacije koje ne sadrže tačkaste dijagrame, polje ostaviti prazno	Ukoliko veličine grupa nisu navedene u radu, polje ostaviti prazno
	n	Navesti veličinu najveće grupe prikazane tačkastim grafikonom	
<b>Box_plot</b>	Yes	Publikacija sadrži dijagram kutije	
	No	U suprotnom	
<b>Box_min_n</b>		Za publikacije koje ne sadrže dijagrame kutije, polje ostaviti prazno	Ukoliko veličine grupa nisu navedene u radu, polje ostaviti prazno
	n	Navesti veličinu najmanje grupe prikazane dijagramom kutije	



<b>Box_max_n</b>		Za publikacije koje ne sadrže dijagrame kutije, polje ostaviti prazno	Ukoliko veličine grupa nisu navedene u radu, polje ostaviti prazno
	n	Navesti veličinu najveće grupe prikazane dijagramom kutije	
<b>Violin</b>	Yes	Publikacija sadrži dijagram violine	
	No	U suprotnom	
<b>Violin_min_n</b>		Za publikacije koje ne sadrže dijagrame violine, polje ostaviti prazno	Ukoliko veličine grupa nisu navedene u radu, polje ostaviti prazno
	n	Navesti veličinu najmanje grupe prikazane dijagramom violine	
<b>Violin_max_n</b>		Za publikacije koje ne sadrže dijagrame violine, polje ostaviti prazno	Ukoliko veličine grupa nisu navedene u radu, polje ostaviti prazno
	n	Navesti veličinu najveće grupe prikazane dijagramom violine	
<b>combination_dot_plot</b>	Yes	Publikacija sadrži kombinaciju tačkastog sa dijagramom kutije ili violine	
	No	U suprotnom	
<b>Combination_w_dot_or_violin</b>		Ostaviti prazno ukoliko je prethodni odgovor bio „No“	
	Box	Publikacija sadrži kombinaciju tačkastog i dijagrama kutije	
	Violin	Publikacija sadrži kombinaciju tačkastog i dijagrama violine	
	Box, violin	Publikacija sadrži kombinaciju tačkastog sa dijagramima kutije i violine	

<b>Histogram</b>	Yes	Publikacija sadrži histogram ili prikaz gustine raspodele ( <i>kernel density plot</i> )
	No	U suprotnom
<b>Prop_line_graph</b>	Yes	Publikacija sadrži linijski grafikon kojim se prikazuju učestalosti ili proporcije
	No	U suprotnom
<b>Cont_Line_graph</b>	Yes	Publikacija sadrži linijski grafikon kojim se prikazuju numerički kontinuirani podaci
	No	U suprotnom
<b>LG_Error_bars</b>		Ostaviti prazno ukoliko studija ne sadrži linijski grafikon kojim se prikazuju numerički kontinuirani podaci
	SD	Linije greške predstavljaju standardnu devijaciju
	SE	Linije greške predstavljaju standardnu grešku
	CI	Linije greške predstavljaju interval poverenja
	combination	Linije greške predstavljaju kombinaciju prethodnih kategorija
	other	Linije greške predstavljaju drugu statistiku
	unknown	Nije naznačeno šta predstavljaju linije greške
	none	Linijski grafikoni ne sadrže linije greške

<b>Spaghetti plot</b>	Yes	Publikacija sadrži špageti dijagram	
	No	U suprotnom	
<b>Survival_curves</b>	Yes	Publikacija sadrži ilustraciju analize preživljavanja ili kumulativne incidencije (Kaplan-Meier)	
	No	U suprotnom	
<b>Forest_plot</b>	Yes	Publikacija sadrži „forest plot“	
	No	U suprotnom	
<b>HR_or_OR</b>	Yes	Publikacija sadrži ilustracije koje prikazuju odnos hazarda ili odnos šansi	
	No	U suprotnom	
<b>Biv_scatterplot</b>	Yes	Publikacija sadrži dijagram rasipanja	Ovo pitanje se ne odnosi na grafikone protočne citometrije, za ove dijagrame namenjena je varijabla <i>FC_FSS</i>
	No	U suprotnom	
<b>Scat_overlapping_pts</b>		Ostaviti prazno ukoliko studija ne sadrži dijagram rasipanja	
	Yes	Dijagram rasipanja u publikaciji sadrži preklapajuće tačke	
	No	U suprotnom	
<b>Scat_all_pts_visible</b>		Popuniti samo ukoliko je odgovor na prethodno pitanje „Yes“	
	Yes	Sve preklapajuće tačke u dijagramu rasipanja su učinjene vidljivim (korišćenjem poluprovidnosti, gradijenata boje i sl.)	
	No	U suprotnom	

<b>ROC</b>	Yes	Publikacija sadrži <i>ROC</i> krivu	
	No	U suprotnom	
<b>FC_FSS</b>	Yes	Publikacija sadrži dijagram protočne citometrije	
	No	U suprotnom	
<b>FC_gradient_vis</b>		Popuniti ukoliko je odgovor na prethodno pitanje „Yes“	
	Yes	Korišćene su tehnike za poboljšanje vidljivosti tačaka na dijagramu protočne citometrije	
	No	U suprotnom	
<b>Heat_map</b>	Yes	Publikacija sadrži grafikon „toplotna mapa“	
	No	U suprotnom	
<b>Heat_map_CB_safe</b>		Ostaviti prazno ukoliko publikacija ne sadrži toplotnu mapu	Testirati koristeći program <i>Color Oracle</i> [251]
	All	Sve toplotne mape koriste boje prilagođene osobama sa deuteranopijom (najčešći oblik slepila za boje)	
	Some	Neke toplotne mape koriste boje prilagođene osobama sa deuteranopijom	
	None	Nijedna toplotna mapa ne koristi boje prilagođene osobama sa deuteranopijom	
<b>Other</b>	Yes	Publikacija sadrži tipove grafikona koji nisu u listi	
	No	U suprotnom	
<b>Type</b>		Ukoliko je odgovor na prethodno pitanje „Yes“, upisati koji tipovi grafikona su korišćeni. U suprotnom, ostaviti prazno	

## **Biografija autora**

Marko Savić rođen je 13.6.1979. godine u Beogradu. Osnovne studije završio je na Elektrotehničkom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2013. godine odbranivši diplomski rad sa temom „Određivanje semantičke sličnosti kratkih tekstova upotrebom jedne tehnike mašinskog učenja“ čime je stekao zvanje diplomiranog inženjera elektrotehnike. 2014. godine upisuje master studije iz javnog zdravlja na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Iste godine započinje saradnju sa Institutom za medicinsku statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, gde se bavi istraživanjima usmerenim ka unapređenju vizuelizacije podataka i transparentnosti u biomedicinskim naukama. Master studije završio je 2016. godine odbranivši završni – master rad sa temom „Dizajn, implementacija i evaluacija registra za limfoproliferativne bolesti“. Doktorske studije iz Biomedicinske informatike na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisao je 2016. godine.

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Марко Савић

Број индекса 5026/2016

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**„Графички приказ података у биомедицинским истраживањима: систематски преглед литературе и развој интерактивног софтверског решења“**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 12.07.2022.



---

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Марко Савић

Број индекса 5026/2016

Студијски програм Биомедицинска информатика

Наслов рада Графички приказ података у биомедицинским истраживањима:  
систематски преглед литературе и развој интерактивног софтверског решења

Ментор проф. др Наташа Милић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 12.07.2022.



---

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Графички приказ података у биомедицинским истраживањима: систематски преглед литературе и развој интерактивног софтверског решења

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 12.07.2022.



---



1. **Ауторство.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.