

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
СА ПРИВРЕМЕНИМ СЕДИШТЕМ У
КОСОВСКОЈ МИТРОВИЦИ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Александра Н. Илић

**ЕВАЛУАЦИЈА МЕТОДА ЗА ОЦЕНУ
ПОВЕЗАНОСТИ ФАКТОРА РИЗИКА И
ИСХОДА ИЗ СТУДИЈА КОХОРТИ И
АНАМНЕСТИЧКИХ СТУДИЈА:
СИСТЕМАТСКИ ПРЕГЛЕД СА
МЕТА-АНАЛИЗОМ**

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2018

UNIVERSITY OF PRISTINA
TEMPORARY SETTLED IN
KOSOVSKA MITROVICA

MEDICAL FACULTY

Aleksandra N. Ilić

**EVALUATION OF THE METHODS FOR
ASSESSING THE RELATIONSHIP
BETWEEN RISK FACTORS AND
OUTCOMES FROM COHORT STUDIES
AND CASE-CONTROL STUDIES:
SYSTEMATIC REVIEW WITH
META-ANALYSIS**

Doctoral Dissertation

Kosovska Mitrovica, 2018

Ментор:

Проф. др Горан Трајковић

Медицински факултет, Универзитет у Београду

Чланови комисије:

Проф. др Јасмина Стевановић- председник комисије

Медицински факултет, Универзитет у Приштини са седиштем у Косовској
Митровици

Доц. др Зоран Букумирић- члан

Медицински факултет, Универзитет у Београду

Датум одбране: _____

Израда докторске дисертације представља једну несвакидашњу борбу мисли, осећања, расположења, жеља, истрајности и дугујем дубоку захвалност људима који су ми били велика подршка у току рада на дисертацији

Мом ментор, проф. др Горану Трајковићу, хвала на поверењу, саветима, на уложеном труду да научни рад схватим као изазов, да истрајем у свим искушењима које он доноси, и онда кад је најтеже једноставно рећи:
" Мора тако, то је наука".

Искрену захвалност на разумевању, безрезервној подршци и помоћи у изради ове дисертације дугујем најближим колегама ас. др Мирјани Костић и доц. др Зорану Букумирићу

Родитељима, сестрама, свим чланови породице, родбини и пријатељима који су били уз мене, хвала пуно на великој подршци

Докторску дисертацију посвећујем мојим највећим љубавима и животним инспирацијама

Гали и Марку

ЕВАЛУАЦИЈА МЕТОДА ЗА ОЦЕНУ ПОВЕЗАНОСТИ ФАКТОРА РИЗИКА И ИСХОДА ИЗ СТУДИЈА КОХОРТИ И АНАМНЕСТИЧКИХ СТУДИЈА: СИСТЕМАТСКИ ПРЕГЛЕД СА МЕТА-АНАЛИЗОМ

Александра Н. Илић

Сажетак

Увод: Два основна дизајна студија која се најчешће користе за оцену повезаности изложености и исхода од интереса су студије случај-контрола и кохортне студије. Студије случај-контрола су ретроспективне студије и испитаници који имају исходом од интереса (случајеви) се пореде са контролном групом испитаника који немају исход од интереса. Ретроспективно истраживач одређује који су испитаници били изложени фактору ризика. Кохортне студије су проспективне студије и посматрају једну или више група испитаника да ли развијају исход од интереса током посматраног времена. У свакој групи је могуће одредити инциденцу исхода од интереса након различитих изложености одређеном фактору. Мера повезаности изложености и исхода у студијама случај-контрола је однос шансе (*OR*) а у кохортним студијама је релативни ризик (*RR*).

Циљ: Циљеви овог истраживања су: 1) Испитати слагање оцена повезаности фактора ризика и исхода у студијама случај-контрола и кохортним студијама. 2) Проценити ваљаност примене метода за оцену повезаности фактора ризика и исхода у студијама случај-контрола и кохортним студијама.

Материјал и методе: Постављени циљеви овог истраживања су реализовани систематским прегледом литературе којим су обухваћене мета-анализе опсервационих студија (студије случај-контрола и кохортне студије). Прва фаза је обухватила претраживање базе података *MEDLINE* и идентификацију релевантних студија. У другој фази су селектоване све литературне јединице које су задовољиле укључујуће критеријуме и након тога се приступило екстаховању

података по унапред припремљеном обрасцу. Јединица анализе за испитивање првог постављеног циља је пар обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија за исту комбинацију изложености и исхода. За процену ваљаности примене мера повезаности у студијама случај-контрола и кохортним студијама прикупљени су радови који су били укључени у мета-аналитичке студије. Направљен је вишефазни кластер узорак, од мета-анализа које су задовољиле укључујуће критеријуме и методом случајног избора издвојено је 20% мета-анализа. Из сваке мета-анализе прикупљено је по 15% студија за сваки студијски дизајн посебно, за студије случај-контрола и кохортне студије. Из студија су прикупљени подаци о публикованој мери повезаности између изложености и исхода.

Резултати: Од 860 прегледаних мета-анализа, 337 (39,2%) је задовољило укључујуће критеријуме. Поједине мета-аналитичке студије су пријавиле више парова обједињених мера повезаности тако да укупан број јединица посматрања износи 508. Процена слагања мера повезаности извршена је на категоријалном и континуираном нивоу. На категоријалном нивоу постоји осредње слагање мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија, *kappa* коефицијент 0.433 (*SE*=0.03). Процент тоталног слагања износи 60.2%, делимично слагање мера повезаности има учесталост 38.8% док је тотално неслагање присутно у једном проценту случајева. За процену слагања на континуираном нивоу у погледу номиналних вредности када су обе мере, *OR* и *RR* веће од 1 и статистички значајне, *OR* има систематски веће вредности ($p<0.001$). Када су *OR* и *RR* мање од 1 и статистички значајне, *RR* има систематски веће вредности ($p<0.05$), док се номиналне вредности мера повезаности не разликују значајно када *OR* и *RR* немају статистичку значајност. Код делимичног слагања издвојене су четири категорије. 1) Када је *OR* већи од 1 и статистички значајан а *RR* нема значајност, *OR* има системски веће вредности ($p<0.001$). 2) Када је *RR* већи од 1 и статистички значајан а *OR* нема значајност, *RR* има системски веће вредности ($p<0.05$). 3) Када је *OR* мањи од 1 и статистички значајан а *RR* нема значајност, *RR* има системски веће вредности ($p<0.001$). 4) Када је *RR* мањи од 1 и статистички значајан а *OR* нема значајност, *OR* има системски веће вредности

($p < 0.05$). Учесталост примене *OR*-а као мере повезаности у студијама случај-контрола износи 87.0%, док у кохортним студијама најучесталију примену има *RR*, 38.4% и *HR*, 31.3%.

Закључци: Између студија случај-контрола и кохортних студија постоји осредње слагање мера повезаности предиктора и исхода. У 60% случајева мере повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија имају потпуно слагање док је делимично слагање присутно у близу 40% случајева. Тотално неслагање је ретко, око једног процента, али присутно. Мере односа предиктора и исхода у студијама случај-контрола, исказаних као однос шанси, дају систематски интензивније мере повезаности у односу на релативне ризике из кохортних студија. У студијама случај-контрола и кохортним студијама у високом проценту је заступљена адекватна примена мера повезаности.

Кључне речи: студије случај-контрола, кохортне студије, однос шансе, релативни ризик, мере повезаности, мета-анализа

Научна област: Медицинске науке

Ужа научна област: Медицинска статистика

EVALUATION OF THE METHODS FOR ASSESSING THE RELATIONSHIP BETWEEN RISK FACTORS AND OUTCOMES FROM COHORT STUDIES AND CASE-CONTROL STUDIES: SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS

Aleksandra N. Ilić

Abstract

Introduction: Case-control and cohort studies are the two most frequently used basic designs of study for assessing the relationship between exposure and outcome of interest. Case-control studies are retrospective studies in which the examinees who have developed the outcome of interest (cases) are compared to the examinees of the control group who have not developed the outcome of interest. The investigator determines retrospectively which examinees were exposed to the risk factor. Cohort studies are prospective studies in which one or more groups of examinees are observed to see whether they develop the outcome of interest during the observation period. The incidence of the outcome of interest can be determined in each group after exposing them to a variety of specific risk factors. The measure of association between an exposure and an outcome in case-control studies is known as the odds ratio (OR), whereas in cohort studies it is the relative risk (RR).

Aims of study: The aims of this study are: 1) to examine the inter-rater agreement (this means concurrence in statistics) of the evaluations of relationship between risk factors and outcomes in case-control and cohort studies; 2) to evaluate the validity of applied methods for assessing the relationship between the risk factors and outcomes in case-control and cohort studies.

Material and methods: The aims defined in this study were achieved by a systematic review of literature, including meta-analyses of observational studies (case-control and cohort studies). The first stage of the study included searching the *MEDLINE* database and identifying the relevant studies. In the second stage, all literature units which satisfied the inclusion criteria were selected, with data extracted based on a previously prepared scheme. The unit of analysis for examining the first aim of the study was the pair of unified measures of association from the case-control and cohort studies with the same combination of exposure and outcome. For evaluating the validity of applied measures of association in case-control and cohort studies, the studies which were included in meta-analytical studies were extracted. A multistage cluster was sampled from the meta-analyses which satisfied the inclusion criteria, whereby 20% of meta-analyses was chosen by the random sampling method. From each meta-analysis, 15% of the studies were selected for each study design - case-control and cohort. From these studies, data about the published measure of association between exposure and outcome was extracted.

Results: From the 860 reviewed meta-analyses, 337 (39.2%) satisfied the inclusion criteria. Some meta-analytical studies reported more pairs of unified measures of association, which brought the total number of observation units to 508. The assessment of inter-rater agreement between the measures of association was carried out on both the categorical and continuous level. On the categorical level, a medium inter-rater agreement was noted between the measures of association in case-control and cohort studies, *kappa* coefficient 0.433 ($SE=0.03$). The percentage of absolute inter-rater agreement frequency was 60.2%, of partial inter-rater agreement 38.8%, while the absolute inter-rater disagreement was present in 1 per cent of the cases. On the continuous level, with regard to the nominal values when both *OR* and *RR* measures were higher than 1 and statistically significant, *OR* systematically had higher values ($p<0.001$). When *OR* and *RR* were less than 1 and statistically significant, *RR* systematically had higher values ($p<0.05$), whereas the nominal values of the measures of association were not significantly different when *OR* and *RR* had no statistical significance. In partial inter-rater agreement, four categories were identified. 1) When *OR* was higher than 1 and statistically significant, and *RR* was not significant, *OR*

systematically had higher values ($p < 0.001$). 2) When *RR* was higher than 1 and statistically significant, and *OR* was not significant, *RR* systematically had higher values ($p < 0.05$). 3) When *OR* was less than 1 and statistically significant, and *RR* was not significant, *RR* systematically had higher values ($p < 0.001$). 4) When *RR* was less than 1 and statistically significant, and *OR* was not significant, *OR* systematically had higher values ($p < 0.05$). The frequency of applying OR as a measure of association in case-control studies was 87.0%, whereas in cohort studies the most frequently applied was RR, 38.4%, and HR, 31.3%.

Conclusions: There is a medium inter-rater agreement for the measures of association between the predictors and outcomes in case-control and cohort studies. In 60% of the cases, the measures of association from the case-control and cohort studies were in absolute inter-rater agreement, while partial inter-rater agreement was identified in nearly 40% of the cases. Absolute inter-rater disagreement is rare, about 1%, but nevertheless present. The measures of predictor and outcome ratios in case-control studies, expressed as odds ratio, systematically gave more intensive measures of association compared to the relative risks in cohort studies. A high percentage of adequate application of the measures of association was noted in case-control and cohort studies.

Key words: Case-control study, cohort study, odds ratio, relative risk, measures of association, meta-analysis

Scientific area: Medical sciences

Special topics: Medical statistics

Садржај

1. Увод	2
1.1. Студија случај-контрола	3
1.1.1. Предности студије случај-контрола	4
1.1.2. Недостаци студија случај-контрола	6
1.1.3. Процена ризика у студијама случај- контрола	9
1.2. Кохортна студија	11
1.2.1. Предности кохортних студија	13
1.2.2. Недостаци кохортних студија	14
1.3. Преглед литературе	18
1.4. Систематски преглед и мета- анализа	28
1.4.1. Систематски преглед	28
1.4.2. Процес спровођења систематског прегледа	29
1.4.3. Мета анализа	33
2. Циљеви истраживања	41
3. Материјал и метод истраживања	42
3.1 Претраживање литературе, селекција мета-аналитичких студија и екстракција података	42
3.2. Критеријуми за укључивање, неукључивање и искључиване мета-аналитичких студија	43
3.3. Екстракција података и кодирање карактеристика мета-аналитичких студија	44
3.4. Претраживање литературе, селекција студија и екстракција података из студија случај-контрола и кохортних студија	45
3.5. Критеријуми за укључивање, неукључивање и искључиване студија случај-контрола и кохортних студија	46
3.6. Екстракција података и кодирање карактеристика студија случај-контрола и кохортних студија	46
3.7. Анализа података	47
4. Резултати	53
4.1. Слагање на категоријалном нивоу мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија	56
4.2. Преглед примењених статистичких метода и резултата у мета-анализама које су дале неконзистентне резултате	58
4.2.1. Преглед статистичких метода и резултата из мета-анализе <i>Lenters-а</i> , 2010 и примарних студија укључених у мета-анализу	60

4.2.2. Преглед статистичких метода и резултата из мета-анализе <i>Peng-a</i> , 2013 и примарних студија укључених у мета-анализу.....	72
4.2.3. Преглед статистичких метода и резултата из мета-анализе <i>Sun-a</i> , 2006 и примарних студија укључених у мета-анализу.....	78
4.2.4. Преглед статистичких метода и резултата из мета-анализе <i>Thiele-a</i> , 2013 и примарних студија укључених у мета-анализу.....	87
4.2.5. Преглед статистичких метода и резултата из мета-анализе <i>Xie-a</i> , 2013a и примарних студија укључених у мета-анализу.....	106
4.3. Слагање на континуираном нивоу мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија- дескриптивне методе.....	124
4.3.1. Слагање на континуираном нивоу мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија према номиналној вредности мера повезаности	125
4.3.2. Слагање на континуираном нивоу мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија које имају потпуно слагање	129
4.3.3. Слагање на континуираном нивоу мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија које имају делимично слагање	134
4.3.4. Слагање на континуираном нивоу мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија које имају потпуно неслагање	140
4.4. Слагање на континуираном нивоу мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија- методе за процену слагања	142
4.4.1. Слагање мера повезаности са потпуним слагањем, када су <i>OR</i> и <i>RR</i> статистички значајне и имају вредност преко 1	142
4.4.2. Слагање мера повезаности са потпуним слагањем, када су <i>OR</i> и <i>RR</i> статистички значајне и имају вредност мању од 1	150
4.4.3. Слагање мера повезаности са потпуним слагањем, када <i>OR</i> и <i>RR</i> нису статистички значајне	156
4.4.4. Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је <i>OR</i> значајан и има вредност преко 1 а <i>RR</i> није статистички значајан	162
4.4.5. Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је <i>RR</i> значајан и има вредност преко 1 а <i>OR</i> није статистички значајан.....	171
4.4.6. Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је <i>OR</i> значајан и има вредност испод 1 а <i>RR</i> није статистички значајан.....	179
4.4.7. Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је <i>RR</i> значајно и има вредност испод 1 а <i>OR</i> није статистички значајно	185
4.5. Процена ваљаности примењених метода за оцену повезаности фактора ризика и исхода у студијама случај-контрола и кохортним студијама	191
5. Дискусија.....	194

6. Закључци	206
7. Литература.....	209
Прилог.....	225
Списак скраћеница	252

1. Увод

Ризик је присутан у свим људским активностима. Ризици могу бити они који су повезани са болешћу, са терапијом или уобичајним факторима животне средине. Израчунавање ризика помаже у многим медицинским ситуацијама, нпр. у откривању етиологије, могу да процене вероватноћу развоја исхода од интереса, да покажу ефикасност интервенције, да укажу на интервенције које ће вероватно дати највише користи (Mayer, 2010). Квантификовање повезаности између изложености и болести (исхода) представља централно питање у епидемиолошким студијама (Lee, 2015).

Подаци коришћени за процену ризика долазе из истраживачких студија. Њима обично предходе дескриптивне студије, које су често први, приступ новом догађају или стању, а епидемиолози и клиничари такве извештаје користе за тражење узрока болести и генерисање нових хипотеза и покретање ригорознијих студијских дизајна (Grimes and Schulz, 2002). Различитим дизајном истраживачких студија могу се постићи различити циљеви. Сваки дизајн студија има своје предности, недостатке и способност да докаже узрочност и очекиване потенцијалне пристрасности које су у великој мери условљене дизајном студије (Mayer, 2010).

Опсервационе студије се користе за праћење и описивање здравственог статуса становништва. Истраживачи само посматрају одређену појаву а податке прикупљају од једне или више група испитаника, на основу којих се доносе закључак о циљној популацији (Levin, 2005). Постоје три основне категорије опсервационих студија: анамнестичке студије (студије случај-контрола), кохортне студије и студије пресека.

Студије пресека су записи о догађајима који укључују истраживања која се заснивају на серији испитаника или пресеку популације у циљу тражења одређених карактеристика.

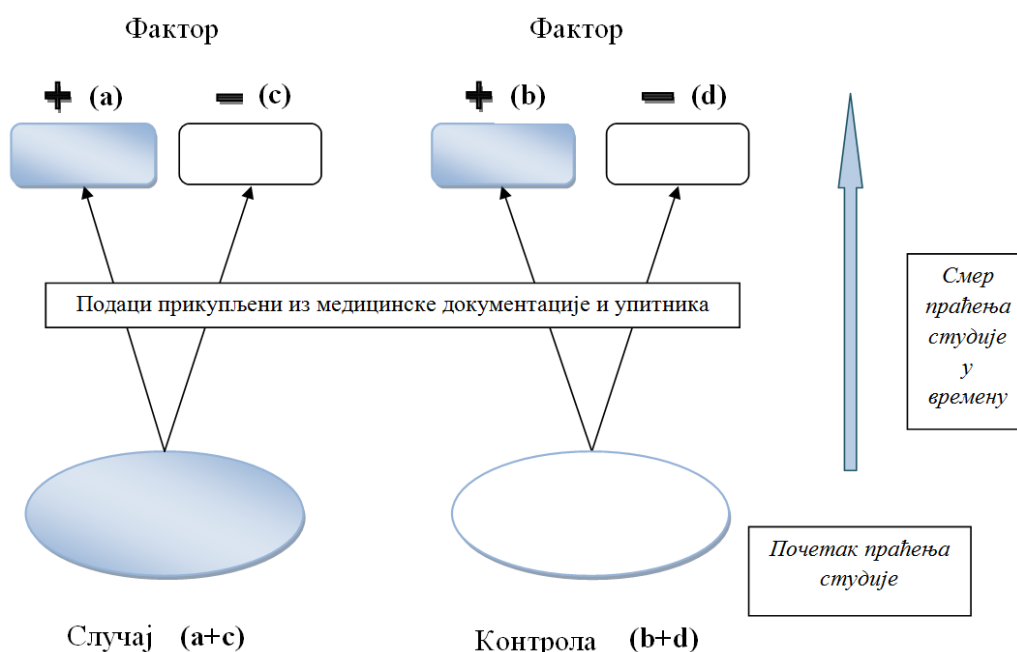
Студије случај-контрола пореде групе испитанка ретроспективно. Оне имају за циљ да идентификују могуће предикторе исхода и корисне су за проучавање ретких болести или исхода (Mann, 2003).

Кохортне студије подразумевају праћење дефинисане групе испитаника у времену. Ове студије су подељене на проспективне и ретроспективне студијске дизајне. Проспективе студије почињу у исто време у прошлости и испитаници се прате у садашњем времену. Ретроспективне студије почињу у садашњости и посматрају понашање или друге карактеристике испитаника у прошлости. У кохортне, односно лонгитудиналне студије спадају и експерименталне студије у којима се јединице посматрања опсервирају у одређеном временском периоду.

Два типична дизајна опсервационих студија за процену повезаности између исхода и одређене изложености су: ретроспективна студија (анамнестичка студија, односно студија случај-контрола) и проспективна (кохортна студија) (Sato, 1994) и две уобичајно коришћене оцене (мере повезаности), однос шансе (*OR*) и релативни ризик (*RR*) (Di Lorenzo et al., 2014).

1.1. Студија случај-контрола

Анамнестичке студије, студије случај-контрола (*case-control*) се често називају ретроспективне студије, јер истраживач прикупља податке о изложености фактору ризика ретроспективно (Sedgwick, 2013a). У тренутку узорковања испитаници су изабрани зато што имају исход од интереса–случајеви (*cases*) или немају исход од интереса-контроле (*control*) (Godwin, 2001). У даљем току студије испитује се изложеност факторима ризика међу случајевима и то пореди са изложеношћу међу контролама (Sistrom and Garvan, 2004). Однос између случајева и контрола је произвољно постављен, и не одражава прави однос у општој популацији. На слици 1. је приказан шематски опис студије случај-контрола.



Слика1. Шематски приказ студије случај-контрола

1.1.1. Предности студије случај-контрола

Студије случај-контрола су важан студијски дизајн у опсервационим истраживањима и често су први избор дизајна у студијама етиологије болести (Knol et al., 2008). Њихове предности су да се релативно лако, јефтино и брзо изводе на основу доступних података. Могу се извести помоћу тренутних пацијената од којих се узимају подаци о догађајима који су се десили у ранијем периоду.

Корисне су у ситуацијама у којима се испитује исход (болест) који има веома малу учесталост и који би захтевао огроман узорак, када је болест веома дуго у развоју, што би захтевало претерано дуго времена да се добије резултат студије (H.Riffenburgh, 2006; Wassertheil-Smoller, 2004), или када су у питању болести са дугим латентним периодом (Pandis, 2014a). Такође примењује се и у случајевима када је изложеност фактору ризика скупа (Knol et al., 2008) и у ситуацијама када је потребно брзо информисање о одређеном исходу здравственог стања у популацији у циљу организације политике јавног здравља. У

студијама случај-контрола, и случајеви и контроле се могу знатно разликовати у полазним карактеристикама и изложеностима, осим у изложености од интереса. Да би се смањила вероватноћа повезаности између изложености и исхода од интереса због разлика између случајева и контрола у погледу основних карактеристика, рпотенцијална решења су мултиваријациона анализа у фази анализе и повезивање- мечовање у фази пројектовања. Мечовање, подудараше, повезивање, упаривање се може применити на групе или на појединачном нивоу. Мечована група (група подударања) значи да је проценат испитаника у погледу неких битних карактеристика сличан између случајева и контроле. На пример, 60% случајева и 60% од контроле су жене, или 40% случајева и 40% од контроле има социо-економки виши или нижи статус. Код појединачног усклађивања, сваки случај је упарен са најмање 1 (обично до 4) сличних контрола у смислу неког важног исходног предиктора.

До 4 испитаника из контролне групе се могу користити по случају да се добије ефикасност (снага студије). Одабир превише варијабли за мечовање вероватно ће дати тешкоће да се ангажују потребне контроле. Варијабле по којима се вршило упаривање се не могу користити за процену повезаности са исходом, пошто је направљена неприродна једнака пропорција упаривањем карактеристика између случајева и контрола. Такође, превише упарених (мечованих) променљивих може да доведе до прекомерног упаривања, без повезаности изложености и исхода. Најбоље је да се мечовање параметра задржи на минимуму и ограничи на параметре повезане са исходом за које не постоји интерес за даље истраживање повезаности (Pandis, 2014a).

За извођење студије потребна величина узорка је мања, уобичајно реда величине неколико стотинама испитаника (Daly E and Bourke J, 2000).

Анамнестичке студије могу дати добар увид у више фактора ризика за један исход (Lamb, 2008) и погодне су за скрининг потенцијалних фактора ризика за болести. Резултати се могу користити за генерисање нових хипотеза које би се могле тестирати извођењем кохортних студија или клиничких испитивања чији се дизајн сматра напреднији у односу на дизајн студија случај- контрола.

1.1.2. Недостаци студија случај-контрола

Насупрот томе постоје многе потенцијалне, озбиљне слабости у анамнестичким студијама, које у целини, произилазе из извора података. Подаци се прикупљају ретроспективно из интервјуа или прегледом медицинске документације и прикупљањем анамнестичких података (Sistrom and Garvan, 2004). Предност ових података је лака доступност насупрот њиховој нижој поузданости, могућем лошем квалитету података (Mayer, 2010) и недостатку стандардизације предходно забележених података (Daly E and Bourke J, 2000). Ове студије се ослањају на субјективне описе да би утврдили изложеност и исход, и на субјективне стандарде испитивача и оних који екстрахују податаке из медицинске документације. Ово се назива имплицитни преглед медицинских докумената који носи са собом пристрасност истраживача код тумачења мера или исхода. Јаче студије случај-контрола ће укључити експлицитне прегледе. Експлицитни преглед користи само јасне објективне мере за преглед медицинске документације или се преглед садржаја документације врши према претходно утврђеним критеријумима. Ова шема прегледа је боља, али је теже изводљива (Mayer, 2010).

Као слабости анамнестичких студија треба навести и пристрасности: пристрасно присећање или извештавање (engl. *recall or reporting bias*) и пристрасно узорковање, селекција, избор, (engl. *sampling or referral bias, selection bias*) и пристрасност посматрача (engl. *observer bias*) које ограничавају могућност генерализације налаза (Pandis, 2014b).

У студијама случај-контрола, када су у питању информације о предходним изложеностима прикупљене путем интервјуа, испитаници могу бити склони да се пристрасно присете изложености (Pandis, 2014b). Када се од пацијента затражи да се сети нечега у вези са здравственим стањем у прошлости, његова меморија је предмет пристрасног присећања или извештавања. Пристрасно присећање или извештавање (eng. *recall or reporting bias*) настаје зато што је већа вероватноћа да ће се они који пате од неке болести присетити изложености многим ризичним факторима само зато што су болесни. Пристрасно присећање, обично, али не увек, доводи до недовољног извештавања, присећања претходним изложеностима у

контролној групи или већег присећања у групи случајева, што ће узроковати прекопроцену било које повезаности између изложености и исхода. Превазилажење ретроспективног пристрасног присећања може се постићи коришћењем података који се региструју, у друге сврхе, пре него што је дошло до исхода и пре него што је студија почела. Успех ове стратегије је ограничена доступност и поузданост прикупљених података. Друга техника је слепо посматрање, где ни испитаници ни истраживач не знају да ли испитаници припадају групи случајева или контролној групи, нити су упознати са хипотезом студије. Практично ово је често тешко или немогуће извести и само делимично слепо посматрање је изводљиво. Обично је могуће да се примени слепо посматрање међу испитаницима а да истраживачи студијске хипотезе постављају, супротна питања. Код посматрача се такође може применити делимично слепо посматрање у односу на статус пацијента (случајеви или контроле) где је релевантна и значајна опсервација из појединих лабораторијских тестова или снимака.

Слепо посматрање међу испитаницима, било ког статуса контрола или случајева, обично је неизводљиво јер већ знају да имају неку болест или обољење. Слично је и за испитиваче, тешко је да може да постоји слепо посматрање за присуство физичких знакова, на пример, цијанозе или отежаног дисања (Mann, 2003).

Још један проблем је тај што испитаници у узорку не морају бити репрезентативни за све пацијенте са исходом. Ово се назива пристрасно узорковање селекција, избор (engl. *sampling or referral bias, selection bias*) које се обично дешава у студијама које се раде у специјализованим референтним центрима. Овакви пацијенти са упутима могу се разликовати од оних који се могу видети у примарној здравственој заштити док се у специјализованим центрима често виде само пацијенти са озбиљним поремећајима, чиме се ограничава могућност генерализације налаза. Избор контролне групе је најважнија одлука у изради студије случај-контрола, јер неприкладан избор контролне групе може довести до пристрасности у резултатима истраживања (Pandis, 2014b). Да би се омогућило контролним групама да буду из исте популације као случајеви, може се применити једана од четири технике: 1. Пригодан узорак- контролна група се

узоркује на исти начин као и група случајева, на пример, испитаници који се јављају у исту здравствену установу. То је погодније и може смањити спољну (екстерну) валидност студије. 2. Мечовање (упаривање) где контрола може бити мечована или немечована са испитаницима у групи случајева и има предност која омогућава да мања величина узорка да статистички значајан ефекат. 3. Коришћење две или више контролних група. 4. Коришћење узорка из основне популације, за обе групе, и случајеве и контроле. Могуће је узети узорак случајева од свих пацијената са одређеном болешћу из посебних регистара. Контролна група се затим може формирати усклађивањем испитаника по старости и полу насумично изабраних из исте популације са подручја које покрива регистар болести (Mann, 2003).

Пристрасност посматрача (engl. *observer bias*) се јавља када се процењује статус изложености испитаника при чему истраживач има знања да ли је дати испитаник припада групи случајева или контролној групи. Ако истраживач прикупља информације о изложености и зна статус испитаника (случај или контрола), он може бити склон да мање пријављују изложеност међу контролама ако сматра да је изложеност повезана са исходом и обрнуто. У овој ситуацији, било би корисно да истраживач није упознат са статусом испитаника (случај/контрола), али то је често тешко (Pandis, 2014b).

Факторе које треба имати у виду када су у питању студије случај-контрола је да студије могу проучавати само једну болест или исход у датом тренутку. Такође, преваленца или инциденца се не могу израчунати, јер је однос случајева и контроле унапред изабрана од стране истраживача (Mayer, 2010).

Поред тога, студија не може да докаже допринос узрока јер није у стању да покаже да ће промена узрока изменити ефекат и да ли је узрок претходио ефекту. Тешко је утврдити и временску каузалност. Да ли је исход последица изложености или је изложеност последица исхода. Често пута, истраживачи и лекари могу предвидети узрок и последицу на основу личног знања и искуства.


1.1.3. Процена ризика у студијама случај- контрола

Мера које се користи за процену повезаности изложености и исхода у студијама случај-контрола је однос шансе (*Odds ratio- OR*).

Појединачна шанса изложености код испитаника са исходом мери се као однос испитаника са и без фактора ризика у групи испитаника са исходом (a/c).

Иста шанса се може израчунати за изложеност фактору ризика у групи испитаника без исхода (b/d) (Newcombe, 2006).

Студија случај-контрола
Смер узорковања



	Исход (+)	Исход (-)	
Фактор ризика (+)	a	b	$a+b$
Фактор ризика (-)	c	d	$c+d$
	$a+c$	$b+d$	n ($a+b+c+d$)

Слика 2. Табела 2x2 и смер узорковања код студије случај-контрола

$$\begin{aligned} \text{Шанса изложености} \\ \text{фактору ризика у} \\ \text{групи са исходом} \\ \text{(група оболелих)} &= \frac{\text{Број изложених фактору} \\ \text{ризика у групи са исходом}}{\text{Број неизложених фактору} \\ \text{ризика у групи са исходом}} = \frac{a}{c} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Шанса изложености} \\ \text{фактору ризика у} \\ \text{групи без исхода} \\ \text{(контролна група)} &= \frac{\text{Број изложених фактору ризика у} \\ \text{контролној групи}}{\text{Број неизложених фактору ризика} \\ \text{у контролној групи}} = \frac{b}{d} \end{aligned}$$

Однос шансе- *OR* је количник шансе изложености фактору ризика у групи са исходом и шансе изложености фактору ризика у контролној групи и израчунава се по формули (Di Lorenzo et al., 2014).

$$\text{Однос шансе (OR)} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

Када је вредност *OR*=1, за две варијабле се може рећи да су независне, тј. да фактор ризика и исход нису повезани. Када је *OR* већи од 1 то указује на повећани ризик од исхода код испитаника који су били изложени фактору ризика (Fitzmaurice, 2000).

OR има особине које оправдавају његову широку примену у пракси. Када су у питању ретке болести вредност *OR* је приближна вредности *RR* (Fitzmaurice, 2000; Pandis, 2012).

Вредност *OR* се не мења у односу на промену оријентација редова и колона у таблели контингенције 2x2, што *OR* чини корисним индикатором јачине везе (Bland and Altman, 2000) и то подразумева да није неопходно да се разликује која од две променљиве је исход а која предиктор процене *OR* (Fitzmaurice, 2000).

Јединствена карактеристика *OR* је да је то оцена ризика која једнако важи без обзира да ли је дизајн студија проспективан или ретроспективан (Bland and Altman, 2000; Fitzmaurice, 2000).

Последње две особине нису карактеристика и других мера повезаности између фактора ризика и исхода, на пример, релативног ризика (Fitzmaurice, 2000).

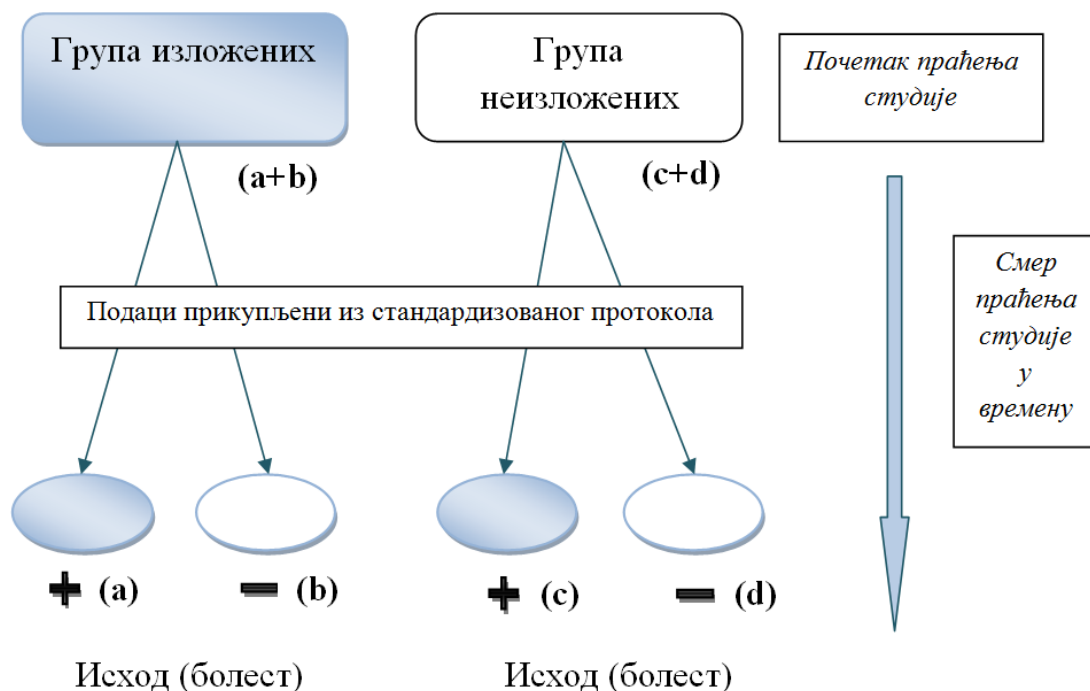
1.2. Кохортна студија

Студија кохорти је раније била позната под називом проспективна студија, јер се обично ради из прошлог у садашње време. Име потиче од латинске речи *cohort*, означава дефинисану групу праћену током одређеног временског периода (Wassertheil-Smoller, 2004). Међутим, она се може радити и ретроспективно, што се данас често користи и назива се ретроспективна студија кохорти. Студије кохорти се такође назвају студије праћења или студије инциденце (*follow-up* или *incidence studies*), (Liu et al., 2017).

Суштина студије кохорти је испитивање групе испитаника која се прати током одређеног временског периода, посматрајући развој одређених болести или исхода од интереса. На почетку испитивања, испитаници се класификују у типично две групе, група изложених и група неизложених одређеном фактору ризика (Tay and Tinmouth, 2007). Први корак је дефиниција групе узорка. Сваки испитаник мора имати потенцијал да развије исход од интереса и узорак мора да буде из опште популације уколико студија првенствено гледа инциденцу и историју природног развоја исхода (болести) и њено описивање. Међутим, ако је циљ да се анализира однос између предикторске варијабле и исхода (аналитички) онда узорак треба да садржи што већи број пацијената за које постоји могућност да развију исход, иначе много времена и трошкови ће бити потребно за прикупљање информација о ниским учесталостима (Mann, 2003).

У одређеним случајевима кохортна група може бити формирна од групе испитаника који немају исход од интереса (нпр. инфаркт од миокарда). Истраживач у даљем току мери различите варијабле које могу бити од значаја за развој датог исхода. У појединим кохортним студијама, испитаници код којих се није развио исход од интереса се користе као интерна контрола а када се користе две кохорте, где је једна група изложена а друга није, неизложена група представља спољну контролу (Mann, 2003).

Циљ истраживања је утврдити да ли постоји повезаност између изложености и исхода од интереса (Слика 3).



Слика 3. Шематски приказ кохортне студије

Изложеност у најширем смислу речи може да укључи личне карактеристике (нпр. пол), понашање (нпр. пушење) и изложености у правом смислу те речи (нпр. зрачење). Период праћења може да буде кратак, до 24 часа, као на пример у студијама које испитују постоперативну смртност, или дуже, нпр. неколико десетина година. Праћење може бити активно, где се сваки испитаник испитује периодично, у циљу утврђивања присуства или одсуства крајњег исхода. Ако је крајњи исход смрт, праћење може бити пасивно и у том случају се истраживачи обавештавају од стране надлежних органа о појави исхода тј. смрти. На крају студије, крајњи исход треба да буде познат за све испитанике (Daly E and Bourke J, 2000). Свака променљива (варијабла) која се испитује мора бити прецизно измерена. Варијабле које су релативно фиксне, на пример, висина могу се евидентирати само једном а тамо где су промене вероватније, на пример, злоупотреба или тежина дрога, поновљена мерења ће бити потребна (Mann, 2003).

Често је исход кохортне студије бинаран и означава појаву или не појаву исхода од интереса. Ако постоји могућност да се исход понови, као, на пример, други срчани удар, онда је крајњи исход обично дефинисан као прво појављивање догађаја.

Најједноставнији начин праћења испитаника је када су сви испитаници праћени истом дужином времена (фиксно време праћења). У суштини, то значи да кохортна студија почиње као студија пресека у одређеном тренутку уз накнадно праћење за дефинисани период.

1.2.1. Предности кохортних студија

Главна предност проспективних кохортних студија у односу на ретроспективне кохорте и студије случај-контрола је да је основни статус изложености исправно оцењен, а не на основу присећања (Rango, 2016) где истраживачи траже субјективне информације од испитаника укључених у студију (Mayer, 2010).

У току студије јако је битан избор и величина популације, избор и трајање изложености и да се подаци прикупљају на објективан начин и униформно а истраживач може предходно да дефинише критеријуме за улазак, која мерења треба урадити, и када и како је најбоље то урадити. Због тога се проспективне кохортне студије ослањају на пажљиво дизајниране форме образаца евиденције случајева, *CRF*, (engl. *case record forms*). Неуспех да се прикупе *CRF* подаци у реалном времену је још један разлог за забринутост, посебно ако се ради о мултицентричном или великом узорку. За смањење ризика образац евиденције случајева треба да буде јасан и недвосмислен, лако да се заврши и у формату који одговара свим корисницима и који поједностављује анализу података. Проспективне кохортне студије треба пријавити у складу са *STROBE* смерницама. Читање ових смерница пре почетка студија ће побољшати дизајн студија и повећати вероватноћу успешног завршетка студије (Rango, 2016).

Предност кохортних студија је што могу испитати више исходних варијабли (Lamb, 2008). На пример, кохортна студија пушача може истовремено

посматрати исход умрлих од плућних, кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести и израчунати ефекат за сваку варијаблу са вероватноћом исхода од интереса, односно израчунати релативни ризик (Mann, 2003).

Погодне су када су клиничка испитивање или експерименталне студије неетичне (Lamb, 2008) или непрактичне за извођење.

1.2.2. Недостаци кохортних студија

Основна слабост студије кохорти је да дуго трају и да су скупе. За покретање студије и континуирано праћења испитаника студија мора имати довољан број испитаника са исходом од интереса и у групи изложених и групи неизложених. То захтева величину узорка од више хиљада испитаника а нарочито ако је у питању исход (болест) која има малу учесталост (Daly E and Bourke J, 2000).

Основни недостатак је немогућност да се контролишу сви други фактори који могу дати разлике између контролне групе и групе изложених. Ови фактори су познати као придружене варијабле (*confounding variables*) које утичу и на фактор ризика и на исход (Mann, 2003). Оне могу да утичу на изложене и неизложене групе различито и да доведу до пристрасности у закључцима. Због тога, кохортне студије су суштински неприкладне за доказивање ефикасности терапијских интервенција или валидности дијагностичких тестова (Rango, 2016).

Појава да пацијенти напуштају студију, под називом осипање пацијената, може довести до губитка података у резултатима (Levin, 2006). Узрок осипања испитаника из студије може директно бити у вези са неким условима истраживања а у пракси је прихватљив ниво осипања мањи од 20%. Међутим ако се разлог осипања испитаника доводи у везу са фактором ризика, чак и ниво осипања мањи од 20% може довести до пристрасности у студији. Губитак у току периода праћења, треба предвидети и у складу са тим повећати величину узорка. На пример, ако је вероватно да ће 20% испитаника бити изгубљено, величину израчунатог узорак треба повесћати за фактор $1 / (1-0.20)$ или за 25 %. Ипак, прилагођена величина узорка не може у потпуности надокнадити податке који су

изгубљени (који недостају) у периоду праћења. Истражицави треба да уложе сваки напор да прикупе комплетне података у току периода праћења и треба приказати проценат изгубљених случајева у току праћења (Rango, 2016). Такође, када студије имају дугачак период праћења, код пацијената могу да се промене неки аспекти њиховог понашања или излагање фактору ризика након почетног груписања испитаника, што доводи до пристрасно погрешне класификације (*eng. misclassification bias*). Заштитне мере да се спречи ово питање треба да буду јасно наведене у методологији студије (Mayer, 2010).

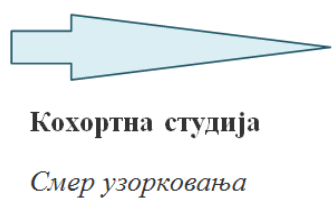
Студије кохорти имају два главна подручја примене. Први је у студијама етиологије болести где су испитаници на почетку студије без болести и праћени су унапред у времену. Ризик од развоја исхода од интереса (болест или смрт) се пореди између изложених и не изложених група.

Друга област примене студије кохорти је у проучавању прогнозе болести. У студији прогнозе, пацијенти са одређеном болешћу се прате да се виде како фактори делују на даљи морбидитет и/или морталитет. Студије прогнозе било би идеално почети у одређено време у природној историји болести и обично почињу у тренутку постављања дијагнозе одређеног стања (Daly E and Bourke J, 2000).

Посебан дизајн студије кохорти је ретроспективна студија кохорти која се такође назива „студија базе података“. У принципу, за ретроспективне студије кохорти, подаци су доступни из већ постојећих база података који треба да буду прикупљени на објективан начин без обзира на повезаност која се испитује. Она има исту снагу и слабости, као студија кохорти, али више зависи од квалитета доступних података из прошлости и може да трпи неке од слабости које се јављају код анамнестичких студија, пристрасно присећање, неуједначеност података евидентираних у бази података и субјективно тумачење записа (Sedgwick, 2013b).

1.2.3. Процена ризика у кохортним студијама

У кохортној студији, испитаници се првобитно идентификују на основу изложености фактору ризика. Изложеност узрокује исход а тиме је могуће израчунати учесталост догађаја и проценити ризике (Bangdiwala, 2010a) а као мера повезаности изложености и исход користи се **релативни ризик** (*Risk ratio-RR*). Она представља однос два апсолутна ризика (Kim et al., 2012), апсолутног ризика од исход у групи изложених испитаника у односу на апсолутни ризик од исхода у групи неизложених (Localio et al., 2007). Такође се може дефинисати као однос стопа инциденце догађаја код изложених испитаника у односу на неизложене испитанике (Hocine et al., 2007).



		Исход (+)	Исход (-)	
Фактор ризика (+)	a	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
	Фактор ризика (-)	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
		<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>n</i> <i>(a+b+c+d)</i>

Кохортна студија
Смер узорковања

Слика 4. Табела 2x2 и смер узорковања код кохортне студије

$$\text{Апсолутни ризика у групи изложених} = \frac{\text{Број изложених фактору ризика са исходом}}{\text{Укупан број изложених фактору}} = \frac{a}{a+b}$$

$$\text{Апсолутни ризика у групи неизложених} = \frac{\text{Број неизложених фактору ризика са исходом}}{\text{Укупан број неизложених фактору}} = \frac{c}{c+d}$$

$$\text{Релативни ризик (RR)} = \frac{\left[\frac{a}{a+b} \right]}{\left[\frac{c}{c+d} \right]}$$

Релативни ризик указује на снагу и правац повезаности изложености и исхода (Rango, 2016), да ли фактор ризика повећава или смањује исход од интереса и одговара јачини повезаности фактора ризика и исхода. Ако је *RR* већи од 1, већа је учесталост исхода од интереса у групи изложених у поређењу са контролном групом, фактор ризика је повезан са повећањем стопе исхода. Ако је *RR* мањи од 1, мања је учесталост исхода од интереса у групи изложених у поређењу са контролном групом, фактор ризика је повезан са смањењем стопе исхода (Breau et al., 2009) и подразумева протективни ефекат изложености на појаву исхода. Ако је 1, нема промена у ризику у односу на основни ниво ризика тј. фактор ризика не утиче на исход (Bangdiwala, 2010b). Већи релативни ризик, одговара јачој повезаност и ако *RR* има вредност 3, онда ће ризик за појаву исхода од интереса бити три пута већи у групи изложених у односу на контролну групу (неизложени) (Citrome, 2010). Релативни ризик већи од 4 обично се сматра веома јаким ризиком. Међутим, висок релативни ризик не доказује да је фактор ризика одговоран за исход: он само квантификује снагу повезаности фактора ризика и исхода. Увек је могуће да трећи фактор, непознат или придружена варијабла, буде узрок повезаности јер подједнако утиче и на фактор ризика и исход (Mayer, 2010).

Када су у питању болести које су ретке, однос *a/a+b* ће бити приближан односу *a/b*, а однос *c/c+d* приближано односу *c/d*. У том случају однос шанси (*OR*) је приближан релативном ризику (*RR*) (Fitzmaurice, 2000; Sedgwick, 2013c; Wassertheil-Smoller, 2004).

Ако предпоставимо да је у табели 2x2 учесталост одређене ретке болести представљена резултатима кохортне студије, у том случају ће однос *a/a+b* бити приближан односу *a/b*, а однос *c/c+d* приближан односу *c/d*.

Ako je: $a \lll b \rightarrow (a+b) \rightarrow b$

Ako je: $c \lll d \rightarrow (c+d) \rightarrow d$

$$\text{Релативни ризик (RR)} = \frac{\left[\frac{a}{a+b} \right]}{\left[\frac{c}{c+d} \right]} \Rightarrow \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

1.3. Преглед литературе

Однос шансе и релативни ризик су најчешће пријављене мере повезаности у литератури из области здравствене заштите. Опште смернице за избор најприкладније мере повезаности још увек нису развијене. Конзистенција, једноставна интерпретација и повољна математичка својства играју важну улогу у овом избору. OR има најбоља математичка својства и пожељну симетрију. Међутим, са стопама догађаја већим од 10 до 15%, вредност OR није апроксимација вредности RR. Две мере се не могу непосредно поредити а читаоци и истраживачи их често погрешно тумаче као RR. RR обезбеђују корисне и лако разумљиве процене ефеката, али недостаје симетрија и разликују се према израчунавању ризичног/протективног ефекта (Parageorgiou et al., 2015). Неки аутори дају већу предност релативном ризику јер пружа лакши непосредан начин тумачења резултата у односу на однос шансе. Међутим у одређеним ситуацијама релативни ризик се не може израчунавати, на пример у студијама случај-контрола или мета-аналитичким студијама и тада се као оцена повезаности користи однос шансе. Вредност односа шансе је приближна релативном ризику када преваленца исхода од интереса у једној студији тежи нули, међутим када је преваленца исхода већа од 10%, однос шансе може бити погрешно представљен и тумачен као релативни ризик (Тајеу et al., 2012).

Прегледом досадашњих истраживања аутори јасно приказују колико је важна правилна употреба, интерпретација, приказивање и тумачење оцена повезаности фактора ризика и исхода. Иако однос шансе не треба мешати са

релативним ризиком, таква грешка може лако да се направи, а то може довести до погрешних тумачења и примена резултата истраживања (Kim et al., 2012). Поједини аутори проучавајући ову област су предлагали једноставне моделе и сазнања за поређење, представљање, употребу и тумачење мера повезаности између изложености и исхода како би помогли читаоцима да лакше разумеју и процене резултате истраживања.

Однос шансе се широко користи у научним истраживањима за процену повезаности између фактора ризика (изложености) и исхода од интереса (Tajeu et al., 2012). Математички је погоднији, лако применљив и веома често се користи за приказ резултата у студијама из области медицине. У студијама случај- контрола резултати су најчешће приказани као однос шансе јер оцена има униформну (једнаку) вредност без обзира да ли је у питању ретроспективан или проспективан дизајн студије и посматра као симетричне две варијабле на основу којих се процењује оцена повезаности изложености и исхода. Однос шансе има директну везу са регресионим коефицијентом у логистичкој регресији (Wang and Shan, 2015) и може се проценити овом методом, која је широко распрострањена у статистичким софтверима (Diaz-Quijano, 2012). Вредности односа шансе су приближних вредности релативном ризику из студија кохорти и то је прихватљиво ако исход има релативно малу учесталост (<10%) (Last and Wilson, 2004). Међутим, пошто су многи здравствени исходи учестали, интерпретација односа шансе као релативног ризика је упитна јер *OR* прецењује *RR* и то нарочито у случајевима када је инциденца исхода у групи неизложених фактору ризика прилично велика. Често се врши упоређивање *OR* и *RR*, што није корисно јер се мере разликују, али то није довољан разлог да се одбија коришћење *OR* у корист *RR*, само због различитих вредности (Walter, 2000). Нееквивалентност односа шансе и релативног ризика не указује на то да је нека од мера повезаности погрешна: обе су у потпуности ваљан начин описивања ефекта изложености. Проблем се може појавити, међутим, ако се *OR* погрешно тумачи као *RR* (Norpe et al., 2017), јер је то грешка која прецењује *RR* између популација. Из ових разлога многи чланци су написани да укажу на ограничења *OR* и већина њих подржава методе за проширење употребе *RR*-а а неки иду толико далеко да позивају на потпуно напуштање употребе *OR* у научним публикацијама. *OR* је неопходан у

студијама случај-контрола и користан у мета-анализама. У студијама случај-контрола, не можете се израчунати апсолутни ризик или *RR*, јер се групе испитаника које се пореде формирају на основу исхода од интереса, а не на основу изложености (Sheldrick et al., 2017). Аутори треба да спрече погрешну употребу и погрешно тумачење односа шансе. Потребно је едуковати медицинске истраживаче на предности и ограничења *OR* што ће резултирати смањењем могућности да *OR* погрешно протумаче као *RR*. Међутим, веома често постоји и погрешно тумачење у литератури и међу читаоцима (Falagas et al., 2009). Читаоци могу и сами грешити код интерпретације (тумачења) *OR* или *RR* иако је у самом раду тумачење било исправно.

Релативни ризик је однос који се користи у извештајима медицинских истраживања и показује колико пута је учесталија појава неког догађаја у групи која је изложена фактору ризика у поређењу са групом која није изложена фактору ризика. Ако је вредност релативни ризика *X*, можемо рећи да је ризик од догађаја *X* пута већи у групи изложених фактору ризика него у групи оних који нису изложени (Kim et al., 2012).

Да би се израчунао релативни ризик тачно, инциденца неког догађаја треба да буде пропорционална општој популацији, што захтева високо репрезентативан узорак за општу популацију. Међутим, већина клиничких студија користи пригодан узорак кога чине пацијенти из здравствених установа и стога код студија мањег обима могу постојати тешкоће при израчунавању релативног ризика (Н.-У. Kim, 2017).

RR омогућава интуитивно, непосредно тумачење

(Holcomb et al., 2001) су истраживали примену односа шансе у области гинекологије и акушерства, претраживањем оригиналних радова два водећа часописа из ове области "*Obstetrics & Gynecology*" и "*American Journal of Obstetrics and Gynecology*". Прегледани су радови објављени у периоду од 1998. до 1999. године са циљем да се утврди учесталост примене *OR*, изврши процена

релативног ризика у радовима у којима су пријављени подаци то дозвољавали и оцени у ком проценту студија је разлика између објављеног односа шансе и процењеног релативног ризика више од 20%. Приказали су и учесталост погрешног тумачења резултата због конфузије између односа шансе и релативног ризика. 151 студија је у резултатима објавила однос шансе и од тога 100 (66%) су биле студије кохорти а 29 (19%) студије случај- контрола, док су остале студије биле студије пресека, рандомизоване клиничке студије и мета анализе. Пријављени резултати из 107 (71%) студија су садржали довољно информација да се израчуна релативни ризик и однос шансе је у готово свим студијама имао веће вредности у односу на процењени релативни ризик. Разлика између односа шансе и процењеног релативног ризика је била виша од 20% у 47 (44%) радова а разлика преко 50% је била у 18 (17%) радова. Погрешно тумачење односа шансе као релативног ризика је потврђено у 39 (26%) радова и од тога у 30 радова је било могуће процењен релативни ризик. У половини од тих радова однос шансе разликовао се од процењеног релативног ризика за више од 20%.

(Katz, 2006) и сарадници су указали на проблеме и грешке у тумачењу односа шансе у литератури из области дерматологије. Национална фондација за псоријазу (*NPF*) је обавила истраживање између пацијената који су чланови *NPF* и пацијената који нису чланови о њиховој информисаности о одређеном терапијском третману псоријазе у овом случају о калципотреину. У резултатима истраживања пријављен је однос шансе 24.4 и закључак је био да су чланови *NPF* више од 20 пута чешће били информисани за калципотреин. Тумачење није исправно и овај пример истраживања је навео ауторе да изложе два већа проблема када је употреба односа шансе у питању. Аутори сматрају да је однос шансе тежак за разумевање и самим лекарима, да не умеју да објасне шта вредност *OR* заправо значи и какав је његов клинички значај. Други проблем је што се однос шансе често неприкладно тумачи као да има исто значење као релативни ризик. Ове две оцене повезаности јесу суштински еквивалентне, када су ретке болести у питању са учесталашћу мањом од 10%. Међутим када се исход од интереса јавља чешће, вредност односа шансе се значајно повећава, чак и када релативни ризик остаје константан (McNutt et al., 2003).

(Knol et al., 2008) и сарадници су у свом раду изнели проблем коришћења односа шансе као апроксимације релативног ризика у кохортним студијама. Приказали су клинички пример кохортне студије где је оцењена повезаност између промена брачног статуса мајки и употреба канабиса код њихове деце. На основу података представљених у студији израчунали су оцене повезаности и добијене вредности односа шансе (2.3) и релативног ризика (1.5) су се разликовале. Тумачењем односа шансе као релативног ризика прецењује се ризик за употребу канабиса код деце. Да би проценили учесталост овог проблема у литератури, аутори су прегледали 75 кохортних студија и у 40% њих приказана је вредност односа шансе која одступа више од 20% од вредности релативног ризика. Приказали су и резултате симулационе студије којом су поредили осам различитих медела који су описани у литератури за процену прилагођеног релативног ризика и интервала поверења и поредили их са односом шансе добијеним логистичком регресијом. У свим случајевима вредност односа шансе је прецењена у односу на вредност релативног ризика и прецењивање се повећава са повећањем учесталости исхода, повећањем ефекта изложености и повећањем броја конфаундинга (придружених варијабли). Готово све методе за процену релативног ризика су дале поуздане вредности RR изузев методе *Zhang* и *Yu* (Zhang and Yu, 1998) која незнатно прецењује вредност RR у случајевима повећања инциденце. Међутим, метода коју је предложио *Austin* (Austin, 2010) подцењује вредност RR у случају ефекта велике изложености и велике инциденце исхода. *Mantel-Haenszel* метод (MANTEL and HAENSZEL, 1959), *log*-биномна регресија (Robbins et al., 2002), Poissin регресија са неприлагођеном стандардном грешком (Zou, 2004), метод дуплирања случајева са неприлагођеном стандардном грешком (Schouten et al., 1993) све су процениле тачан релативни ризик и интервал поверења у свим симулационим ситуацијама (Knol et al., 2012). Све ове методе имају потенцијалне недостатке које се односе на посебне групе података и то утиче на избор методе од стране истраживача у зависности од података са којима истраживачи располажу.

Zhang и *Yu* наводе да се логистичка регресија често користи у кохортним студијама и клинички истраживањима. Када је учесталост исхода од интереса уобичајна, >10%, прилагођена вредност односа шансе добијена логистичком регресијом нема приближне вредности релативном ризику (*Zhang and Yu, 1998*). Када је исход чешћи, однос шансе прецењује релативни ризик, када је вредност већа од 1 или потцијењује када је мања од 1. Предложена је једноставна метода за израчунавање апроксимације праве вредности релативног ризика из прилагођеног односа шансе којом се добија процена повезаности која боље представља вредност релативног ризика.

$$RR = OR[(1 - P_0) + (P_0 \times OR)]$$

RR- процена релативног ризика, *OR*- однос шансе, *P₀*- инциденца исхода од интереса у групи неекспонираних.

Ова једначина дозвољава неколико правила са могућим значајним одступањима између вредности *OR* и *RR*. 1) Када је *OR* мање од 1, *RR* не може бити подцењен за већи проценат од *P₀*. 2) Када је *OR* веће од 1, вредност *OR* не може бити виша него удвостручена вредност *RR*, све док је *P₀ × OR* мање од 1.6%, ако је *OR* мање од 5 и *P₀* мање од 5, онда *OR* неће никада преценити *RR* за више од 20%. 3) Генерално, *OR* ће се вероватно разликовати значајно од *RR* ако инциденца исхода у неекспонираним групама буде већа од 10% (тј. исход је уобичајан) и *OR* је већи од 2.5 и мањи од 0.5 (*Montreuil et al., 2005*). Такође представљена је и метода за конверзију односа шансе у релативни ризик када нису публиковани сви потребни подаци (нпр. стопа инциденце) а као истраживачки алат за ту сврху се може користити *R* пакет *orsk* (*Wang, n.d.*).

(*Kim et al., 2012*) и сарадници су користећи исти метод истраживања као *Holcomb* и сарадници представили резултате своје студије. Истраживање је обављено анализом оригиналних чланака објављених у часопису “*Korean Journal of Family Medicine*“ у периоду од 1980. до 2011. године. У периоду од нешто више од три деценије свега 128 рада је имало пријављен однос шансе с тим да је постојао растући тренд у пријављивању односа шансе, нарочито после 2005. године. Од тога 22 (18%) радова је погрешно протумачило однос шансе као

релативни ризик али потврђено је да се током времена јавља опадајући тренд у учесталости погрешног тумачења оцена повезаности фактора ризика и исхода. Од укупног броја радова, на основу пријављених података у 77 (63%) је било могуће проценити релативни ризик и у скоро свим радовима пријављени однос шансе је био прецењен. У 60% радова пријављени однос шансе је био за 20% већи од процењеног релативног ризика.

Balasubramanian и сарадници (Balasubramanian et al., 2015) су приказали употребу односа шансе и релативног ризика у рандомизованим контролисаним истраживањима, прегледом 580 *RCT* објављених у часопису "*New England Journal of Medicine*" у периоду од 2004. до 2014. године. Од тога, у 107 радова је као примарни исход пријављен *RR* или *OR*, и за студије које су публиковале *OR* израчуната је вредност *RR* и обрнуто. *OR* прецењује вредност *RR* у 62% рандомизованих клиничких истраживања. Процент прецењености већи од 50% је био у 28 радова а већи од 100% у 13 радова .

(Tajeu et al., 2012) и сарадници су у својој студији испитивали у којој мери је исправно представљен и тумачен однос шансе у водећим часописима који се баве истраживањем из области гојазности. Прегледани су сви радови објављени у 2010. години у часописима "*Obesity*" и "*International Journal of Obesity*". Од укупно 855 прегледаних чланака, 62 (7%) је представило однос шансе у резултатима истраживања. Од тога однос шансе је исправно представљен и тумачен у 77% радова. Правилна употреба односа шансе је била најучесталија у клиничким истраживањима и заступљена је у 90% студија док је учесталост мања у студијама друштвених наука (72%) и студијама базичних истраживања (60%). *Tajeu* наводи у студији да се за процену величине повезаности уместо релативног ризика могу користити статистичке технике нпр. *Poisson*-ова регресија или *Mantel- Haenszel* процена што ће умањити конфузију код тумачења резултата али као проблем наводи да велики број истраживача није упознат са овим техникама.

(Diaz-Quijano, 2012) и сарадници су указали на проблеме и ограничења везане за процену релативног ризика и у свом истраживању предложили и испитивали модел модификоване логистичке регресије за процену релативног ризика. Коришћена је база података од 1000 опсервација која је симулирала студију кохорти и одређене су вредности односа шансе и релативног ризика и њихови 95% интервали поверења применом следећих статистичких метода. Однос шансе је процењен логистичком регресијом а релативни ризик је процењен применом биномне логистичке регресије и *Cox* регресије. У логистичкој регресији веза функције је логаритам шансе, што је однос између броја испитаника са исходом и броја испитаника без исхода. Код биномне регресије веза функције је логаритам пропорције што је однос броја испитаника са исходом и збира бројева испитаника са и без исхода. За модификовану логистичку регресију коју су предложили аутори, да би се информације за испитанике са исходом укључиле у имениоц за процену логистичком регресијом, сви опсервирани случајеви су дуплирани у привремену базу података и идентификовани су као испитаници без исхода. Нова логистичка функција је представљена односом броја испитаника са исходом и броја укључених испитаника без исхода као и испитаника са исходом, иако су сви идентификовани као испитаници без исхода. Вредности оцена повезаности добијене овим методама су међусобно поређене за три исхода различите учесталости, са инциденцом од 5%, 20% и 50%. Однос шансе процењен логистичком регресијом постепено прецењује вредности релативног ризика како се учесталост исхода повећава. Вредности релативног ризика процењене *Cox* регресијом и предложеном модификованом регресијом су сличне онима процењенима биномном регресијом за сваки исход. Међутим интервали поверења су шири код предложене модификоване регресије у односу на друге примењене методе. Предложени метод може бити од користи за израчунавање релативног ризика када је логистичка регресија једини метод који је доступан.

(Parageorgiou et al., 2015) су указали да утицај оцене ефекта на резултате мета-анализе дихотомних исхода није занемарљив и да је потребан опрез при њиховом избору. Избор оцене ефекта не утиче на статистичку значајност резултата али утиче на хетерогеност и *Egger*-ов тест који методом линеарне

регресије процењује асиметрију левкастог дијаграма као меру ефекта малих студија и показатеља публикационе пристрасности у мета-анализама. Идентификована хетерогеност Q тестом незнатно варира и примена OR даје мање вредности хетерогености у односу на RR . Процена хетерогености хи-квадрат тестом има мању вредност када се за оцену ефекта користи OR , док RR повећава вредности хетерогености за 0.70. Статистичка значајност $Egger$ -ов теста благо варира између OR и RR , али је мања учесталост значајности код примене OR -а (24%) у односу на RR (32%). Замена RR за OR доводи до промене посматраног ефекта у 3% случајева, промену хетерогености између студија од 6-24% случајева и промену резултата $Egger$ -ов теста у 7% случајева. Аутори сматрају да је RR непосреднији у односу на OR и да треба дати предност употреби RR -а, како би се избегао ризик погрешне процене хетерогености, ефект малих студија и могуће погрешно тумачење резултата мета-анализе.

Поред неадекватне примене и тумачења оцена повезаности фактора ризика и исхода аутори су у својим радовима скренули пажњу и на проблеме са графичким приказивањем односа шансе и релативног ризика. За представљање односа података на осам графика се могу користити аритметичка, реципрочна или логаритамска скала. За приказ резултата аутори дају предност реципрочној или логаритамској скали наспрам аритметичке скале. (Devesa et al., 1995; Hebert JR, 1989).

(Levine et al., 2010) су у свом истраживању потврдили да је велика учесталост неодговарајуће употребе аритметичке скале у графичком приказивању односа шансе и релативног ризика. Њихово истраживање је обухватило чланке из пет високо индексираних општих медицинских часописа: *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *Journal the American Medical Association (JAMA)*, *Annals of Internal Medicine* и *British Medical Journal*. За сваки часопис је извршена процена врсте скале која се користила у графиконима у два временска периода од 2002-2003 и од 2007-2008 године. Графички прикази логаритамске и реципрочне скале су сматрани као одговарајући док је употреба аритметичке скале сматрана неприкладном. У првом периоду од 2002-2003 године, 52% чланака са графичким

приказом односа шансе и релативног ризика је користило неприкладну скалу, док је та учесталост примене аритметичке скале смањена на 25% за период од 2007-2008. Иако после петогодишњег периода постоји смањење учесталости, неадекватна примена скала у графичком приказивању оцена повезаности фактора ризика и исхода и даље постоји и може се очекивати у сваком четвртом раду. Препорука је да међународни комитет уредника медицинских часописа треба да усвоји и имплементира стандарде за графички приказ оцена повезаности фактора ризика и исхода.

На основу свега изложеног проблеми који су везани за однос шансе и релативни ризик као мере повезаности које се најчешће користе у извештајима медицинских истраживања можемо закључити да четвртина радова има неправилну употребу, четвртина има неправилно тумачење и четвртина неправилно графичко приказивање. Истраживачи морају бити упознати са учесталошћу ових неправилности и да буду опрезнији када користе и комбинују резултате студија које приказују мере повезаности изложености и исхода.

Медицина заснована на доказима захтева непристрасну интерпретацију података. Зато клиничари треба да разумеју и тумаче статистички концепти као што су *RR* и *OR* јер су то параметри процене повезаности изложености и исхода на којима се заснивају многе клиничке и одлуке из области јавног здравља. Стога је пресудно да се култура статистичке писмености промовише (Guller and Delong, 2004) како би оснажила клиничаре да развију независне и критичне погледе о тумачењу података и резултата представљених у научним извештајима.

1.4. Систематски преглед и мета- анализа

1.4.1. Систематски преглед

Систематски преглед и мета-анализа су релативно нове технике које се користе за синтезу и сумирање резултата истраживања више студија које се односе на специфично истраживачко питање (Mayer, 2010). За кратко време од њеног увођења, мета анализа се наметнула као утицајна грана клиничке епидемиологије као и у истраживањима здравствене заштите са стотинама мета-анализа објављених у медицинској литератури сваке године (Egger et al., 2002) а наводи се чак да се око 40 % објављених мета-анализа односи на систематске прегледе опсервационих студија (Petrie and Sabin, 2013).

Систематски преглед и мета анализа обезбеђују резиме медицинских извештаја о одређеном истраживачком питању, користећи експлицитне методе за претрагу, критичку процену и систематски обједињују сву светску литературу. Експлицитне методе које се користе у систематском прегледу ограничавају пристрасност и побољшавају поузданост и тачност закључака (Petrie et al., 2003). Из тих разлога, систематски прегледи се сматрају доказом који ће бити на највишем нивоу у хијерархији истраживачких пројеката за оцену ефикасности интервенција, третмана, фактора ризика. (Akobeng, 2005).

Систематским преглед има вишеструку сврху. Велику количину информација своди на количину погодну за разумевање и коришћење што омогућава лакше планирање организације здравствене заштите. Обезбеђује ефикасност јер је систематски преглед обично брже и јефтиније обавити него започети нову студију и може скратити време кашњења између медицинских достигнућа и њихове примене. Резултати често могу бити генерализовани на широј популацији пацијената у ширем окружењу него што би било могуће из једне студије. Квантитативни систематски преглед користећи већи узорак у стању је да детектује ефекат, последицу или утицај са већом снагом и да процени ове

ефекте са већом прецизношћу него било која појединачна студија (Petrie et al., 2003).

1.4.2. Процес спровођења систематског прегледа

Спровођење систематског прегледа обухвата следеће фазе:

- Дефинисање циљева прегледа, који треба да буду јасни и експлицитни
- Дефинисање критеријума за укључење и искључење студија у систематски преглед
- Идентификовање релевантних студија, извођењем ефикасног и широког литературног претраживања које ће умањити вероватноћу публикационе пристрасности
- Селектовање студија у складу са критеријумима
- Процену методолошког квалитета студија
- Екстракцију података од стране независних рецензената
- Описивање и обједињавање резултата
- Извештај о резултатима прегледа

1.4.2.1 Дефинисање циљева прегледа

Први корак када се укаже потреба за информацијом је да се сазна да ли је неко већ поставио исто истраживачко питање и произвео поуздан систематски преглед (Sauerland et al., 2005). Зато пре дефинисања циљева треба претражити изворе систематских прегледа (нпр. Cochran, Medline, Embase) и проверити већ постојеће прегледе и мета-анализе у области одређеног истраживачког питања (Green, 2005; Sauerland et al., 2005). Након тога јасно дефинисати истраживачко питање и циљ студије. Протокол прегледа је неопходан јер је мета-анализа сама ретроспективна студија где подаци на којима се заснива анализа могу да доведу до заблуде. Постоји ризик да ће аутор прегледа користити резултате да подржи хипотезу која није била намењена. На пример, ако се после анализе резултата појединих истраживања, утврди један или више неочекиваних резултата или

супротно у вези са постављеним циљем, аутор може доћи у искушење да ревидира циљ прегледа или да се искључе неке од студија (Bruce et al., 2008).

1.4.2.2. Дефинисање критеријуме за укључење и искључење студија у систематски преглед

Критеријуми за укључивање и искључивање појединих студија морају бити наведени пре литературног претраживања (Harris et al., 2014). Критеријуми за укључење треба да се односе на обавезна проучавања популације и локације појединачних студија јер су то фактори који могу да ограниче генерализацију мета-аналитичког закључка. Дати доследну дефиницију болести, интервенције, фактора ризика за опсервационе студије, исхода студије, предиктора или терапијских варијабли, дужине праћења, аспекта методолошког квалитета, врсте опсервационих студија која се укључују у преглед и које су мере код опсервационих студија (Bruce et al., 2008).

За систематски преглед, важно је одредите критеријуме које студија треба да испуни да би стекла право за укључивање. Пропуст да се то уради може да доведе до пристрасности у погледу студија које су изабране.

1.4.2.3. Идентификовање релевантних студија

Приликом вршења систематског прегледа, важно је укључити релевантне објављене и необјављене студије, а једноставно претраживање литературе коришћењем електронских база података није довољно. Један од најважнијих разлога за то је да истраживања која имају статистички значајне резултате имају већу вероватноћу да ће бити објављена од оних које нису са значајним резултатима. Ова публикациона пристрасност, значи да можемо добити превише оптимистичке или обмањујуће закључке ако систематски преглед обухвати само објављене студије (Bruce et al., 2008; Petrie and Sabin, 2013).

1.4.2.4. Претраживање литературе

Важан корак у претраживању литературе је систематско навођење и развијање претраживачке стратегије која предходи идентификацији релевантних студија. *The Cochrane website* (www.cochrane.org) садржи детаљне информације о томе како развити стратегију претраживања. Извори изабрани за претрагу студија зависе од врсте студија које треба укључити у преглед, односно, да ли су клиничка испитивања, опсервационе студије, итд. Генерално први корак су електронске базе података које су у вези са здрављем а полазна тачка за систематске прегледе опсервационих студија су *MEDLINE* и *EMBASE* (*Excerpta Medical Database*) (Murad et al., 2014). Препоручљиво је да се претраже обе електронске базе због преклапања података које износи око 34%. Поред тога, преко половине референци на *MEDLINE*-у су објављене у САД-у у односу на само трећину референци на *EMBASE*-у, који је боље покривен европским часописима. Претраживање литературе треба допунити коришћењем додатних електронских база података које објављују истраживања у вези са здрављем: *AMED*, *BIOSIS*, *CAB Health*, *CINAHL*, *PsychInfo*, *Current Contents*, *PASCAL*, *LILACS*. Да би се завршила провера претраге треба да постоји сигурност да је извршен преглед свих релевантних студија. То се постиже проверавањем референтних листа објављених радова и извештаја, ручним претраживањем референтних листа кључних часописа. Аутори треба да контактирају ауторе свих студија које су пронашли и да се информишу о другим истраживачима који раде у истој области и који могу имати необјављене студије на располагању (Bruce et al., 2008).

1.4.2.5. Процена методолошког квалитета

Квалитет студија укључен у систематски преглед одређује сигурност са којом се могу извучи закључци, на основу сумирања доказа (Crowther et al., 2010). Концепт методолошког квалитета је тешко дефинисати, али обично се користи да опише дизајн, поступке и понашања студија, како је анализа извршена,

релевантност студија у пракси и квалитет извештавања. Чак и након што смо искључили студије са лошим методолошким квалитетом, вероватно је да ће преостале студије и даље бити променљивог квалитета. Студије са лошим квалитетом могу да искриве резултате систематских прегледа и мета-анализе а лош квалитет може да буде критеријум за искључивање студије из прегледа. С обзиром на делимично субјективну природу у процесу одлучивања о томе да ли студије испуњавају минимум укључујућих критеријума у односу на квалитет, добра је пракса да два рецензента (оцењивача) самостално провере и изаберу потенцијално релевантне студије кандидате (Mayer, 2010; Sauerland et al., 2005). Све преузете студије се поново процењују независно за укључујуће и искључујуће критеријуме. Искључивање студија треба да буде документовано тако да читаоци могу да разумеју суштински процес селекције. Када је скуп студија изабран, све студије морају бити детаљно критички оцењене. Пожељно је да се сва неслагања решавају кроз дискусију са трећим рецензентом.

За детаљну критичку оцену и процену методолошког квалитета опсервационих студија, потребно је обезбедити детаљне информације о врстама студијских дизајна који су изабрани за преглед. Такође, неопходно је узети у обзир методолошка питања од значаја за квалитет сваке врсте студијског дизајна. На пример, обе, кохортна студије и студија случај-контрола су подложне конфоундингу, међутим, с обзиром на типично ретроспективну природу прикупљања података о изложености, студије случај-контрола имају тенденцију да буду више подложне пристрасности. Осим тога, важно је да се процени колико добро је и конфоундинг обрађен у фази пројектовања, или прилагођен за анализу (Bruce et al., 2008).

Инструмент за унапред утврђену процену квалитета опсервационих студија је Newcastle-Ottawa skala (NOS) која има одвојене скале за процену квалитета за различите студијске дизајне на основу релевантних карактеристика за сваки тип опсервационих студија (Brusselaers, 2015).

Иако је процена квалитета веома важан корак, недавни докази сугеришу да употреба скала квалитета може бити проблематична. Процена квалитета студије а тиме и потенцијално укључивање студије у преглед, варира у зависности од скале

која се користи па се на закључке мета-анализе стога може утицати избором скале квалитета (Bruce et al., 2008).

1.4.2.6. Екстракција података и описивање резултата

Процес екстракције података треба да се обавља пажљиво и важно је да два независна посматрача екстрахују податке и да се тиме обезбеди свођење грешке на минимум. Екстракција података захтева да се за ту сврху користи једнообразна форма за све студија које су одабране за преглед. То би требало да буде пажљиво дизајниран, испробан и ако је потребно прерађен образац (Bruce et al., 2008).

Дескриптивно представљање резултата систематског прегледа обично обухвата три фазе. Прво, важно је да се јасно наведе број студија укључених и искључених из прегледа. Друго, резултати радова укључених у систематски преглед се табеларно представљају са прегледом главних особина студија. Табела прегледа треба да представи дизајн студија (ако је више дизајна опсервационих студија укључено) и оцене квалитета треба навести по скали која је коришћена. Трећа фаза је описивање нацрта главних резултата прегледа (Bruce et al., 2008).

Након спровођења пажљивог и темелјног систематског прегледа, потребно је пружити квантитативни резиме резултата спровођењем мета-анализе.

1.4.3. Мета анализа

Мета-анализа је квантитативни систематски преглед и представља ригорознију примену истраживачких техника и статистичких анализа које се користе за синтезу и сумирање резултата истраживања више студија које се односе на специфично истраживачко питање.

У основи спровођења мета-анализе постоје четири главна корака.

- Процена публикационе пристрасности помоћу левкастог дијаграма, или статистичка процена постојања асиметрије у левкастом дијаграму
- Процена статистичке хетерогености резултата студија укључених у мета-анализу помоћу “forest” дијаграма или статистичког теста хетерогености између изабраних студија (*Cochran Q*-тест и I^2 статистика)
- Процена укупног ефекта са 95% интервалом поверења користећи одговарајући статистички приступ у зависности од тога да ли је између изабраних студија присутна статистичка хетерогеност или није
- Хипотеза тест да ли је интервенција, ефекат, статистички значајна или не

1.4.3.1. Публикациона пристрасност

Тенденција часописа је да фаворизују прихватање студија које показују позитивне резултате (статистички значајне резултате) у односу на оне са негативним резултатима. Студије са позитивним резултатима имају бољу шансу да буду идентификоване у процесу претраживања зато што је већа вероватноћа да ће бити објављене, објављене у часопису на енглеском језику, цитиране од стране других аутора, објављене у више од једног часописа (Bowers, 2014; Milicic et al., 1999).

Проблем публикационе пристрасност, утиче на ваљаност медицинске литературе јер комплетно добијени резултати могу бити обмањујући. Мада исцрпне литературне претраге могу делимично надокнадити проблем, међутим необјављене студије се не могу идентификовати и кроз најбоља претраживања литературе. Стога, свако ускраћивање студијских резултата треба забранити као научно и етичко понашања. Колико озбиљно резултати мета-анализе утичу на публикациону пристрасност може се приказати левкастим дијаграмом који се користи као графички алат који су *Egger* и сарадници допунили статистичким тестом. (Вах et al., 2009).

Левкасти дијаграм се користи за идентификацију постојања публикационе пристрасности у избору студија за систематски преглед. Ако дијаграм има облик обрнутог симетричног левка то сугерише на одсуство публикационе пристрасности. Међутим, ако је левак асиметричан нпр. ако делови левка недостају или нису довољно представљени, то указује на присуство публикационе пристрасности (Bowers, 2014).

Ако је идентификована значајна публикациона пристрасност резултати студија не би требало да буде обједињени у мета-анализу. Међутим, да би смо елиминисали субјективност код визуелне интерпретације левкастог дијаграма могућа је примена статистичких метода које се користе за детекцију асиметрије. Два главна статистичка приступа укључују метод корелације ранга који је предложен од стране Vegg and Mazumdar (1994) и метод линеарне регресије који је предложио Egger и сарадници (1997). Оба приступа процењују везу између оцене ефекта студије и њене стандардне грешке и они се могу сматрати статистичким аналозима левкастог дијаграма (Bruce et al., 2008).

За оба метода, доказ о могућој публикационој пристрасности (што одговара асиметрији дијаграма) је $p < 0.05$. Међутим, пронађено је да је осетљивост оба метода ниска у мета-анализе које имају мање од 20 студија. То може да доведе до обмањујућих закључка да публикациона пристрасности недостаје, тј. добија се лажно негативан резултат теста (грешка II типа). Из тог разлога се често узима виши ниво значајности (нпр. $p < 0.1$ $p < 0.2$) за процену статистичке значајности. Повећавајући ниво значајности постоји већа вероватноћа откривања лажно позитивних резултата (грешка I типа) - лажно идентификовање публикационе пристрасности.

1.4.3.2. Хетерогеност

Сваки систематски преглед неизбежно укључује студије које су по некој мери хетерогене. Хетерогеност је мера разлике између студија и обично је подељена на клиничку и статистичку хетерогеност. Клиничка хетерогеност се односи на разлике у дизајну и начину спровођења студије, факторима изложености, исходима, које нису математички процењене. Статистичка хетерогеност је присутна када се оцене ефекта разликују између студија и могу се детектовати ако су варијације између студија изнад оног што се очекује на нивоу случајности .

За скуп потенцијално сличних студија које су идентификоване, аутори треба да буду сигурни да ли су сличне или довољно хомогене да се комбинују (Ioannidis et al., 2007). На пример оне треба да имају сличну тему (предмет), исту врсту и степен интервенције, исте излазне мере, исти третмански ефекат и тако даље. Само ако су студије хомогене на овај начин могу бити правилно комбиноване. Студије које немају тај квалитет каже се да су хетерогене (Bowers, 2014).

Главни аргумент против мета-анализе тврди да су веома неједнаке студије приморане на заједнички третман процене. Због тога веома је важно проценити у којој мери се стварни резултати појединачних студија разликују и свака мета-анализа треба да обухвати формално испитивање хетерогености (Sauerland et al., 2005).

Хетерогеност студија се може графички испитати а графичка техника за процену хетерогености а уједно и најчешћи начин графичког приказа резултата мета-анализе је "*forest*" дијаграм (Mattos and Ruellas, 2015) (Mattos 2015). Други начин за испитивање хетерогености је спровођење теста хетерогености за процену постојања доказа о статистички значајној хетерогености у резултатима истраживања. Могуће је користити критичну вредност теста хетерогености да статистички одредимо количину хетерогености између студија укључених у мета-анализу.

Тест хетерогености за процену постојања статистички значајне хетерогености између студија укључених у мета-анализу је верзија *Cochran* хи-квадрат тест познат као - Q тест (Higgins and Thompson, 2002). Тестом се испитује да ли се појединачни ефекти разликују од збирног ефекта више него што би смо очекивали на бази случајности. p -вредност за Q статистику се често наводи као показатељ степена варијабилности између студија, али Q статистика показује ниску осетљивост када је мали број студија укључен у мета-анализу (нпр. $n < 20$), па тест не може да открије чак ни умерени степен хетерогености. Због тога се обично узима виши ниво за статистичку значајност (нпр. $p < 0.1$, $p < 0.2$). Ако је тест хетерогености статистички значајан ($p < 0.1$, $p < 0.2$), студије ће вероватно бити хетерогене. Међутим, непостојање статистичке значајности се не може тумачити као директан доказ за хомогеност резултата свих изабраних студија, већ хетерогеност може бити присутна због мале снаге статистичког теста хетерогености (Mayer, 2010).

Количину статистичке хетерогености између студија је могуће квантификовати помоћу Q теста. Тестира се да ли се појединачни ефекти разликују од збирног ефекта више него што би смо очекивали на бази случајности. То се ради израчунавањем I^2 статистике по формули (Petrie and Sabin, 2013):

$$I^2 = 100 \times \frac{[Q - df]}{Q}$$

Q - статистика за тест хетерогености и df -степен слободе ($df = k-1$, k - број студија укључених у мета-анализу). Вредности статистике I^2 се налазе у опсегу између 0 и 100 % (Higgins et al., 2003). За интерпретацију резултата, вредност 0% показује да не постоји посматрана хетерогеност а вредностима I^2 статистике од 25%, 50% и 75% (Huedo-Medina et al., 2006) одговара ниска, средња и висока хетерогеност.

У извесној мери морамо и сами да одлучујемо да ли су разлике између студија описане у овом тесту прихватљиве и од практичног значаја. I^2 статистика

ће нам помоћи да донесемо одлуку али морамо покушати да разумемо које методолошке и друге карактеристике студија доводе до посматране хетерогености. Процена I^2 може бити посебно непоуздана, нарочито у мета-анализама које укључују мали број студија (нпр. мање од 10), због недостатка снаге студија (Thorlund et al., 2012) (Thorlund 2012).

Присуство хетерогености међу анализираним студијама ће довести до погрешног тумачења статистичких резултата. Ако постоје докази статистичке хетерогености, треба истражити разлоге за њено присуство и мењати свој приступ сходно томе. Стратегије које се могу предузети су: да се студије поделе на подгрупе са сличним методолошким карактеристикама, да се уклони најекстремнија студија (*outlier*- студија изван интервала који постоји) и поново урадити статистика (Mayer, 2010). Ако статистика више није статистички значајна, може се претпоставити да је усамљена студија била одговорна за сву или већи део хетерогености. Ту студију би требало испитати ближе, одредити шта је у дизајну студије могло да изазове посматрана екстремне резултате. То може бити због разлике у популацији обухваћене студијом или систематске пристрасности у току спровођења истраживања (Mayer, 2010).

1.4.3.3. Процена укупног ефекта

Квантитативни преглед резултата студија се генерално сматра најважнијим закључком мета-анализе. За бинарни исход, три најчешће коришћене мере су однос шансе (*OR*), релативни ризик (*RR*) и разлика ризика (*RD*). (Papageorgiou et al., 2015). Однос однос (*OR*) је најчешћи начин комбиновања резултата у мета-анализи опсервационих студија. Унакрсни однос се може израчунати за сваку студију и када су у питању опсервационе студије показује да ли предиктор делује као фактор ризика или има протективно деловање. *OR* свих студија укључених у мета-анализу се статистички комбинују и рачуна се 95% интервали поверења за

сваки однос шансе (*OR*). Ако је $OR > 1$ предиктор делује као фактор ризика, или ако је $OR < 1$ предиктор има протективно деловање.

Избор метода за израчунавање укупног ефекта ће зависити углавном о тога да ли је идентификована значајна хетерогеност.

Модел фиксног ефекта- Ако је потврђено да између студија укључених у преглед не постоји значајна хетерогеност, онда можемо да израчунамо укупну оцену свих података. Ово је познато као модел фиксног ефекта мета-анализе. Обједињена мера коришћена у фиксном ефекту мета-анализа ће зависити од исхода интереса, као што је *PP*, *OR* или разлика средњих вредности.

Оцена укупног ефекта је основа прегледа, мера резултата изабраних студија у прегледу. То није само просечна вредност, јер различите студије не пружају све информације о датој вредности па се користе тежински коефицијенти (пондери) који се додељују свакој студији (Akobeng, 2005; Bruce et al., 2008; Mayer, 2010). То значи да модел више води рачуна о прецизнијим студијама (веће величине узорака, више информација) од студија са ниским прецизношћу (мањи узорак, мање информација). Постоји велики број различитих метода за израчунавање укупног ефекта од стране модела фиксног-ефекта а метод који се обично примењује је *Mantel-Haenszel*, *Peto* (Bowers, 2014; Bruce et al., 2008; Mayer, 2010).

Модел случајног ефекта- Ако између студија постоји умерена или значајна хетерогеност потребан је алтернативни приступ да се добије укупна оцена ефекта а то је модел случајног ефекта мета-анализе. Овај приступ подразумева у основи различиту снагу за сваку студију која је укључена у мета-анализу а то се узима у обзир као додатни извор варијације (DerSimonian and Kacker, 2007). Предпоставља се да су ефекти расути, а централна тачка ове дистрибуције је тачка комбинованих оцена ефекта. За ефекте појединачних студија се претпоставља да варирају око одређеног укупног просечног ефекта. Модел случајног ефекта предпоставља да појединачни ефекат величине има нормалну расподелу са средњом вредношћу и варијансом (одступање се означава-

τ^2 (тау)). Ова варијанса (τ^2) се узима у обзир приликом додељивања тежинског коефицијента (пондера) свакој студији појединачно, са резултатом да су мањи коефицијенти (пондери) сличнији једни другима него пондери у моделу фиксног-ефекта који је заснован на величини узорка појединачних студија. То значи да ће модел случајног ефекта мета-анализе бити више конзервативан (интервал поверења ће бити шири) од модела фиксног-ефекта. Модел случајног ефекта даје релативно већи тежински пондер мањим студијама од модела фиксног ефекта.

За спровођење модела случајног ефекта мета-анализа најчешће се користи приступ – метод од Der Simonian и Laird (1986) (Bruce et al., 2008).

Резултати мета-анализе могу бити приказани у табелама које приказују резултате за сваку појединачну студије, укупну оцену ефекта и интервал поверења и резултате тестова за хетерогеност и публикациону пристрасност. Оцену ефекта и интервал поверења за сваку студију укључену у мета анализу као и укупну оцену ефекта треба графички приказати ”*forest*” дијаграмом.

2. Циљеви истраживања

Студије случај-контрола и студије кохорти су два студијска дизајна која се веома често користе у епидемиолошким истраживањима. Ова два дизајна студија процењују повезаност изложености и исхода од интереса, користећи мере повезаности, однос шансе (*OR*) и релативни ризик (*RR*) (Simon, 2001). Постојање значајне разлике у вредностима оцена повезаности фактора ризика и исхода, правилно рачунање и тумачење ових оцена ризика има велики значај у пракси јер су то мере на основу којих доносимо програме у даљем развоју здравствене заштите и политике здравственог система.

На основу прегледане лиературе и непостојања стандарда за тумачење и приказивање ових резултата, уз неразумевање од стране читалаца циљеви ове студије су:

1. Испитати слагање оцена повезаности фактора ризика и исхода у студијама случај-контрола и кохортним студијама.
2. Проценити ваљаност примене метода за оцену повезаности фактора ризика и исхода у студијама случај-контрола и кохортним студијама.

3. Материјал и метод истраживања

3.1 Претраживање литературе, селекција мета-аналитичких студија и екстаркција података

Постављени циљеви овог истраживања су реализовани систематским прегледом литературе којим су обухваћене мета-анализе опсервационих студија (студије случај-контрола и кохортних студија). У свим мета-аналитичким студијама су биле публиковане обједињене мере повезаности изложености и исхода, посебно за студије случај-контрола и посебно за кохортне студије. Овакав узорак студија у систематском прегледу омогућава директно поређење оцена, из студија случај-контрола и кохортних студија, које се односе на исту комбинацију изложености и исхода.

Јединице посматрања су литературне јединице, односно публиковани систематски прегледи, које су добијене систематским прегледом литературе у циљу евалуације метода за оцену повезаности изложености и исхода из студија случај-контрола и кохортних студија.

Претраживање литературе је спроведено у две фазе.

Прва фаза је обухватила претраживање библиографске (индексно-абстрактне) базе података: *MEDLINE* (izdavač: *U.S. National Library of Medicine*) коришћењем кључних речи „*meta-analysis*“ у наслову, и „*case control*“ и „*cohort*“ у наслову и сажетку:

(meta analysis[Title]) AND case control[Title/Abstract] AND cohort[Title/Abstract]

Претраживање је обављено са захтевом да се издвоје све јединице у којима су наведене обједињене мере повезаности изложености и исхода, посебно за студије случај-контрола и посебно за кохортне студије. Примарно претраживање, без језичких ограничења на коме је публикација објављена је спроведено у периоду од 1. јануара 2014. до 1. јуна 2014. године.

Временски период који је обухватио претраживање протеже се од првих објављених мета-анализа које су обухватиле студије случај-контрола и кохортне студије у анализу- од 1990. године до краја децембра 2013. године. По завршеном претраживању библиографске базе података приступило се лоцирању и прикупљању радова у целини (*In extenso*).

Извођењем ефикасног и широког литературног претраживања идентификоване су релевантне студије. Број мета-анализа које су обухватиле студије случај-контрола и кохортне студије у анализу у периоду између 1990. и краја 2013. године је био 893. Од тог броја, 860 (96.3%) литературних јединица је било доступно у форми пуног текста. Студије које нису лоциране као радови објављени у целини су углавном биле ван енглеског говорног подручја, публиковане пре 15 и више година или нису постојале у библиотекама и електронским базама података.

У другој фази је извршено претраживање мера повезаности изложености и исхода из студија случај-контрола и анамнестичких студија у прикупљеним радовима у целини.

3.2. Критеријуми за укључивање, неукључивање и искључиване мета-аналитичких студија

Студије су сматране подесним за укључење у даљу анализу ако задовољавају следеће услове:

1. саопштена мера повезаности изложености и исхода посебно за студије случај-контрола и посебно за кохортне студије
2. саопштен број студија случај-контрола и број кохортних студија укључених у дату мета-анализу
3. саопштен број испитаника у студијама случај-контрола и број испитаника у кохортним студијама које су обухваћене мета-анализом

Из анализе су искључене све оне студије које нису испуниле горе наведене критеријуме за укључивање.

Извршено је селектовање студија у складу са укључујућим критеријумима и 337 (39.2%) студија је задовољило укључујуће критеријуме.

3.3. Екстракција података и кодирање карактеристика мета-аналитичких студија

Примарне студије су прегледане од стране два независна истраживача (АИ и ГТ) који су екстраховали податке по унапред припремљеном и дизајнираном обрасцу. Екстраховани подаци су се односили на мере повезаности изложености и исхода за студије случај-контрола и кохортне студије. Поред тога екстраховани су и подаци који су се потенцијално могли употребити у анализи варијабли модератора:

- година публикавања,
- број студија случај-контрола и број кохортних студија укључених у одређену мета-анализу,
- број испитаника посебно у студијама случај-контрола и посебно у студијама кохорти,
- вредност односа шансе или релативног ризика,
- ознака коју је користио аутор за однос шансе или релативни ризик,
- 95% интервал поверења
- присуство/одсуство статистичке значајности
- да ли је процењена хетерогеност студија укључених у мета-анализу
- коришћен метод за процену хетерогености Q и/или I^2
- вредност p за Q методу процене хетерогености
- вредност I^2
- коришћени модел за процену укупне мере повезаности (модел случајног ефекта или модел фиксног ефекта).

У случају неслагања истраживачи су поново прегледали спорне публикације да би неслагања разрешили консензусом.

У појединим мета-анализама није постојао комплетан податак о броју испитаника који су укључени у студије случај-контрола или кохортне студије. За студије случај-контрола у случају да је недостајао податак за број испитаника у једној од две групе, било у групи случајева или контролној групи а податак о броју испитаника је постојао за једну од тих група, узета је иста вредност и за групу испитаника којој је податак недостајао. За некомплетан податак о броју испитаника у кохортним студијама, за студију са непознатим бројем испитаника узета је просечна вредност броја испитаника из студија истог дизајна које су укључене у мета-анализу.

3.4. Претраживање литературе, селекција студија и екстракција података из студија случај-контрола и кохортних студија

За процену ваљаности примене метода за оцену повезаности изложености и исхода у студијама случај-контрола и кохортним студијама, јединице посматрања су биле студије случај-контрола и кохортне студија обухваћене мета-аналитичким студијама. Приступило се прикупљању радова публикованих студија случај-контрола и кохортних студија које су биле укључене у мета-анализе.

Са циљем прикупљања студија случај-контрола и кохортних студија направљен је вишефазни кластер узорак. У првој фази од 337 мета-анализа које су задовољиле укључујуће критеријуме методом случајног избора издвојено је 20%, односно 70 публикованих мета-аналитичких студија.

У другој фази у зависности од броја опсервационих студија које су укључене у мета-анализу, из сваке мета-анализе прикупљено је по 15% студија за сваки студијски дизајн посебно, за студије случај-контрола и кохортне студије. У

случајевима када је мета-анализа обухватала мали број студија, за одређени дизајн студије подразумевало је укључивање једне опсервационе студије.

У трећој фази је извршено претраживање података који се односе на величину група, број изложених испитаника и број испитаника са исходом од интереса, за сваки студијски дизајн посебно. Из студија су прикупљени и подаци о публикованој мери повезаности између изложености и исхода: која је мера повезаности саопштена у објављеним студијама, вредност саопштене мере повезаности и реконструисане су табеле 2x2 из којих су накнадно израчунате мере повезаности.

3.5. Критеријуми за укључивање, неукључивање и искључивање студија случај-контрола и кохортних студија

Студије случај-контрола и кохортне студије су биле сматране подесним за укључење у даљу анализу ако су задовољавале следеће услове:

1. саопштена мера повезаности (однос шансе или релативни ризик) у студијама случај-контрола и кохортним студијама
2. саопштене учесталости на основу којих је могуће реконструисати табелу контингенције 2x2 и израчунати одговарајућу меру повезаности
3. саопштена ознака коју је аутор користио за меру повезаности изложености и исхода (однос шансе или релативни ризик)

Из анализе су биле искључене оне студије које нису испуниле горе наведене критеријуме за укључивање.

3.6. Екстракција података и кодирање карактеристика студија случај-контрола и кохортних студија

Стусије случај-контрола и кохортне студије су прегледане од стране два независна истраживача (АИ и ГТ) који су екстраховали податке по унапред припремљеном протоколу. Екстраховани подаци су се односили на вредност мере

повезаности за студије случај-контрола (однос шансе- *OR*) и за кохортне студије (релативни ризик- *RR*). Поред тога екстраховани су и следећи подаци:

- година публикавања,
- величина група и учесталости испитаника са исходом од интереса у групи случајева и контролној групи за студије случај-контрола,
- величина група и учесталости испитаника у групи изложених и групи неизложених за кохортне студије
- ознака коју је истраживач користио за мере повезаности (*OR* или *RR*),

У случају неслагања истраживачи су поново прегледали спорне публикације да би неслагања разрешили консензусом.

3.7. Анализа података

Од 860 лоцираних литературних јединица, 337 (39.2%) мета-анализа је задовољило укључујуће критеријуме. Поједине мета-аналитичке студије су пријављивале више мера повезаности тако да укупан број пријављених парова обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија износи 508.

Јединица анализе за испитивање првог постављеног циља је била пар обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија за исту комбинацију изложености и исхода. Пре анализе података обједињене мере повезаности (однос шансе и релативни ризик) су биле логаритамски трансформисане. Од публикованих и логаритамски трансформисаних вредности формиране су следеће варијабле:

- разлика публикованих вредности односа шансе и релативног ризика
- разлика логаритамски трансформисаних вредности односа шансе и релативног ризика
- однос публикованих вредности односа шансе и релативног ризика и
- однос логаритамски трансформисаних вредности односа шансе и релативног ризика

Приликом израчунавања односа $\ln OR$ и $\ln RR$ (логаритамски трансформисаних вредности односа шансе и релативног ризика), да би био избегнут проблем недефинисаног дељења нулом на логаритамски трансформисане вредности односа шансе и релативног ризика додата је вредност 0.01. Таквих вредности је било 3 за $\ln OR$ и 11 за $\ln RR$.

У оквиру прелиминарног прегледа података, приступило се откривању екстремних вредности (*outlier*-а) а затим се приступило анализи података. Прво је изведена анализа са свим подацима а затим је анализа понављена без екстремних вредности. Екстремним вредностима су сматране све вредности односа шансе и релативног ризика које су биле веће од 5.

Све искључене студије са екстремним вредностима су прегледане како би се идентификовао разлог екстремно високих вредности односа шансе и релативног ризика. Могући разлози високе вредности релативног ризика наспрам вредности односа шансе ($RR > OR$) могу бити:

- мали број кохортних студија,
- неадекватан избор контролне групе у студији случај-контрола у којој је такође присутан фактор ризика више него у општој популацији и добија се мања вредност OR ,
- могућа пристрасност у формирању узорка за студије случај- контрола

Разлози високе вредности односа шансе наспрам вредности релативног ризика ($RR < OR$) могу бити:

- недовољно трајање односно дужина кохортне студије, што је и главни недостатак кохортних студија, да дуго трају,
- методолошки недостаци (неки облик пристрасности, селекција испитаника).

Када су вредности RR много мање од OR , процењено је колико је трајање кохортне студије и да ли је било довољно времена да се ризик развије.

У циљу испитивања слагања мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија анализа је обављена на два начина: (1) процена слагања на категоријалном нивоу мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних

студија (2) процена слагања на континуираном нивоу мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија. За потребе анализе на категоријалном нивоу обједињене мере повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија из мета-анализа сврстане су у три категорије: (1) статистички значајна мера повезаности мања од 1; (2) мера повезаности која није статистички значајна; (3) статистички значајна мера повезаности већа од 1. За потребе анализе на континуираном нивоу коришћене су оригиналне или логаритамски трансформисане вредности, као и њихова разлика и однос.

За процена слагања на категоријалном нивоу коришћене су апсолутне и релативне учесталости, укључујући проценат тоталног слагања, хи-квадрат тест и каппа коефицијент.

За процену слагања на континуираном нивоу коришћене су методе дескриптивне статистике и *Bland-Altman* графикон.

1983. године *Bland* и *Altman* су предложили анализу засновану на квантификацији слагања између две квантитативне мере процењујући средњу разлику и дефинисање граница слагања (*Altman and Bland, 1983*). Графички приказ у оквиру анализе омогућава лаку интерпретацију и процену средње разлике и интервала слагања.

Добијени графикон је дијаграм растурања и даје визуелни приказ разлике два упарена мерења у односу на просечну вредност два мерења. Положај сваке тачке је одређен разликом вредности за сваки пар мерења, приказано на *y*- оси (*A-B*), и њиховом просечном вредношћу приказаној на *x*- оси (*A+B/2*). (*Smith et al., 2010*)

Средња разлику између упарених података, се одређује на основу формуле:

$$\bar{d} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n d_k$$

n- укупан број опсервација, мерења; $d_k = (A_1 - B_1)$ за $k=1,2,3...n$

Средња разлика процењује пристрасност, односно систематску разлику између метода мерења а S_d разлике је мерило случајних варијација око средње вредности.

Границе слагања формирају интервал слагања који нам говори у ком опсегу ће највероватније бити раширене разлике мерења између две методе (Bland and Altman, 1995) и у оквиру тог интервала треба да буде укључено 95% разлика између две методе мерења.

95% границе слагања које се одређује на основу формуле (Bland and Altman, 1995):

$$\bar{d} \pm 1.96 S_d$$

\bar{d} - средња разлика, S_d - стандардна девијација разлике

Стандардна девијација разлике се израчунава по формули:

$$S_d = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n (d_k - \bar{d})^2}$$

n - укупан број опсервација, мерења; $d_k = (A_I - B_I)$ за $k=1,2,3\dots n$, \bar{d} – средња разлика

Ако је циљ оценити слагање између два квантитативна мерења, статистички треба проценити понашање разлика између једног и другог мерења. Код идеалног модела, и једна и друга метода мерења би дала исте резултате и све разлике би биле једнаке нули.

95% интервал поверења средње разлике објашава величину систематске разлике. Ако 95% интервал поверења не обухвата линију једнакости, постоји значајна систематска разлика тј. друга метода мерења је константно испод или изнад процене у односу на прву методу мерења (Giavarina, 2015).

95% интервал поверења за средњу разлику се израчунава на основу формуле:

$$\bar{d} \pm t \times \left(\sqrt{\frac{3 S_d^2}{n}} \right)$$

t - t расподела за одговарајући степен слободe, $df=n-1$; n - укупан број опсервација, \bar{d} - средња разлика, S_d - стандардна девијација разлике

За доношење закључка о слагању две мерне методе треба узети у обзир и интервале поверења граница слагања, јер су оне одраз варијабилности у процењеним границама слагања (Bland and Altman, 1986). Ове границе су много шире од самих граница слагања и имају тенденцу да пруже мање оптимистичну слику слагања између две методе (Hamilton and Stamey, 2007).

95% интервал поверења за границе слагања се израчунава на основу формула (Ludbrook, 2010; Mantha et al., 2000):

за доњу граница слагања:

$$(\bar{d} - 1.96 S_d) \pm t \times \left(\sqrt{\frac{3 S_d^2}{n}} \right)$$

за горња граница слагања:

$$(\bar{d} + 1.96 S_d) \pm t \times \left(\sqrt{\frac{3 S_d^2}{n}} \right)$$

t - t расподела за одговарајући степен слободe, $df=n-1$; n - укупан број опсервација, \bar{d} - средња разлика, S_d - стандардна девијација разлике

Bland- Altman метода за процену слагања две методе мерења се најчешће приказује графиконом разлике, али за процену слагања се може користити и процентуални графикон разлике где је на y - оси приказана мера (А-В/просечна вредност- (%)) или као графикон односа- на y - оси је мера А/В.

Јединице анализе за други постављени циљ су биле публиковане студије случај-контрола и кохортне студије које су обухваћене систематским прегледима који су испунили наведене дефинисане критеријуме за укључење. У циљу испитивања адекватности примене метода за меру повезаности изложености и исхода, из студија случај-контрола и кохортних студије реконструисане су табеле контингенције, са учесталостима које су саопштене у примарним студијама, а затим секундарном анализом добијене су вредности релативног ризика и односа шанси. Вредности добијене секундарном анализа су упоређене са публикованим вредностима мера повезаности. Сматрали смо да је у конкретној студији примењен адекватан метод ако поређење ове две вредности указује на однос шанси у студији случај-контрола, односно релативни ризик у студији кохорте.

За статистичку обраду података коришћени су софтверски програми SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и R.

Критеријум за статистичку значајност је био 0.05.

4. Резултати

Претраживањем библиографске базе података *MEDLINE* по кључним речима „*meta-analysis*“ у наслову, и „*case control*“ и „*cohort*“ у наслову и сажетку, обухваћен је период од 1990. године до краја 2013. године. У том периоду идентификовано је 893 мета-анализа које су обухватиле студије случај-контрола и кохортне студије у анализу.

Укупан број радова који су били прикупљени у форми пуног текста је био 860 (96.3% од укупног броја идентификованих студија). Радови који нису били доступни у комплетном тексту су углавном били ван енглеског говорног подручја, публиковани пре 15. и више година или нису постојали у библиотекама и електронским базама података.

Лоциране мета-анализичке студије су прегледане од стране два независна истраживача (АИ и ГТ) са циљем да се издвоје све мета-аналитичке студије у којима су наведене обједињене мере повезаности фактора ризика и исхода и које задовољавају укључујуће критеријуме.

Од 860 прегледаних студија, 337 (39.2%) студија је задовољило укључујуће критеријуме. Поједине мета-аналитичке студије су пријављивале више парова обједињених мера повезаности тако да укупан број парова пријављених обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија износи 508. Истраживачи су екстраховали податаке по унапред припремљеном обрасцу и сви независно екстраховани подаци су верификовани за подударност а сва неслагања су решена консензусом.

Мета-аналитичке студије из којих су екстраховани подаци за даљу анализу су публиковане у периоду од 1992. до 2014. године. Укупан број студија случај-контрола које су обухваћене мета анализама је 4292, док је број кохортних студија мањи и износи 2901. Број испитаника обухваћен анамнестичким студијама је нешто преко 31 милиона, док је у кохортним студијама укључен знатно већи број испитаника, преко 684 милиона (Табела 1).

Табела 1. Карактеристике мета-аналитичких студија које су ушле у анализу

Параметри	Број
Период публикавања мета-анализа	1992-2014
Укупан број студија случај-контрола	4292
Укупан број испитаника у студијама случај-контрола	31501905
Укупан број кохортних студија	2901
Укупан број испитаника у кохортним студијама	684022228

Карактеристике студија случај-контрола које су укључене у мета-анализу приказане су у Табели 2. Просечан број студија случај-контрола које су биле укључене у мета-анализу је био нешто више од 8, најмањи број укључених студија случај-контрола је био 1 а највећи 50. Просечан број испитаника који је био укључен у мета-анализу кроз студије случај-контрола је износио близу 62000, минимални број испитаника је био 70 а максимални нешто мање од два милиона испитаника (1890829.0). Средња обједињена вредност односа шансе је износила 1.55 а распон у коме су се кретале вредности *OR* је био 0.27 до 62.2. Све обједињене вредности односа шансе су логаритамски трансформисане и просечна вредност *ln OR* је износила 0.2.

Табела 2. Карактеристике студија случај-контрола које су укључене у мета-аналитичке студије

Параметри	\bar{x}	<i>SD</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
Број студија укључених у мета-анализу	8.4	6.5	7.0	1.0	50.0	4.0	10.0
Број испитаника	62011.6	187269.0	11165.0	70.0	1890829.0	3622.5	30951.0
Вредност обједињене <i>OR</i>	1.55	2.9	1.2	0.27	62.2	0.9	1.6
Вредност <i>lnOR</i>	0.2	0.5	0.2	-1.3	4.1	-0.1	0.5

OR- однос шансе, *LnOR*- логаритамска трансформација вредности *OR*, \bar{x} - аритметичка средина, *SD*- стандардна девијација, *Med*- медијана, *Min*- минимална вредност, *Max*- максимална вредност, *Q1*- први квантил, *Q3*- трећи квантил

Карактеристике кохортних студија које су укључене у мета-анализу приказане су у Табели 3. Просечан број кохортних студија које су биле укључене у мета-анализу је био нешто мањи од 6, најмањи број кохортних студија које су укључене у мета-анализу је био 1 а највећи 29. Број испитаника укључених у мета-анализу кроз кохортне студије у просеку је износио више од милион, минимални број испитаника је био 71 а максимални више од 70 милиона испитаника (76985248.0). Средња обједињена вредност релативног ризика је износила 1.85 а распон у коме су се кретале обједињене вредности RR је био 0.21 до 73. Све обједињене вредности релативног ризика су логаритамски трансформисане и просечна вредност $\ln RR$ је износила 0.2

Табела 3. Карактеристике кохортних студија које су укључене у мета-аналитичке студије

Параметри	\bar{x}	<i>SD</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
Број студија укључених у мета-анализу	5.7	4.5	4.0	1.0	29.0	3.0	7.0
Број испитаника	1346500.5	5339986.4	188888.0	71.0	76985248.0	23286.0	818046.0
Вредност обједињене <i>RR</i>	1.85	4.6	1.1	0.21	73.0	0.9	1.5
Вредност $\ln RR$	0.2	0.6	0.1	-1.6	4.3	-0.1	0.4

RR- релативни ризик, *LnRR*- логаритамска трансформација вредности *RR*, \bar{x} - аритметичка средина, *SD*- стандардна девијација, *Med*- медијана, *Min*- минимална вредност, *Max*- максимална вредност, *Q1*- први квантил, *Q3*- трећи квантил

4.1. Слагање на категоријалном нивоу мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија

У циљу процене слагања мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија на категоријалном нивоу, мере повезаности су приказане у зависности од величине ефекта и статистичке значајности на следећи начин и по следећем редоследу:

1. За мере повезаности из студија случај контрола- 1) *OR* мање од 1 и статистички значајно, 2) *OR* нема статистичку значајност и 3) *OR* веће од 1 и статистички значајно

2. За мере повезаности из кохортних студија- 1) *RR* мање од 1 и статистички значајно, 2) *RR* нема статистичку значајност и 3) *RR* веће од 1 и статистички значајно.

У табели 4. су приказане учесталости мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија подељених према закључку о величини ефекта. Табела је формирана тако што су у колонама табеле представљене категорије закључака о величини ефекта *OR*-а као мере повезаности из студија случај-контрола и по редоследу који је већ поменут. По редовима табеле су приказане категорије закључака о величини ефекта *RR*-а као мере повезаности из кохортних студија по поменутом редоследу.

Табела бр. 4

Дистрибуција мера повезаности према закључку о величини ефекта у студијама случај-контрола и кохортним студијама

Вредност <i>RR</i> -а у кохортним студијама	Вредност <i>OR</i> -а у студијама случај-контрола			Укупно
	<1 n (%)	- n (%)	>1 n (%)	
<1	33 (6.5)	18 (3.5)	1(0.2)	52
-	54 (10.6)	143 (28.1)	77 (15.2)	274
>1	4 (0.8)	48 (9.4)	130 (25.6)	182
Укупно	91	209	208	508

OR- однос шансе; *RR*- релативни ризик; <1- мање од 1 и статистички значајно; >1- веће од 1 и статистички значајно; - нема статистичке значајности,

На основу комбинација мера повезаности приказаних у табели из студија случај-контрола и кохортних студија парови обједињених мера повезаности за исту комбинацију изложености и исхода су подељени у три категорије: 1) мере повезаности са потпуним слагањем; 2) мере повезаности са делимичним слагањем и 3) мере повезаности са тоталним неслагањем.

Мере повезаности са потпуним слагањем су у табели 4. приказане у дијагоналном распореду и њихове учесталости су следеће: када су *OR* и *RR* статистички значајни и имају вредност испод 1, учесталост је износила 33 (6.5%), 2) када и *OR* и *RR* нису статистички значајни, учесталост је била, 143 (28.1%) и 3) када су *OR* и *RR* статистички значајни и имају вредност преко 1, учесталост је била 130 (25.6%).

Из приложених учесталости, проценат тоталног слагања износи 60.2%

На категоријалном нивоу постоји осредње слагање мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија, *kappa* коефицијент 0.433 (*SE*=0.03).

Мере повезаности са делимичним слагањем су имале учесталост од 38.8% и имају две могуће комбинације мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија за исту комбинацију изложености и исхода.

1. Када је једна мера повезаности (*OR* или *RR*) мања од 1 и статистички значајна а друга мера повезаности нема статистичку значајност. У овом случају *OR* мањи од 1 и статистички значајан (10.6%) има статистички значајно већу учесталост у односу на статистички значајну вредност *RR* мању од 1 (3.5%) (хи-квадрат=18.00, $p < 0.001$).

2. Када је једна мера повезаности (*OR* или *RR*) већа од 1 и статистички значајна а друга мера повезаности нема статистичку значајност. У овом случају *OR* већи од 1 и статистички значајан (15.2%) има статистички значајно већу учесталост у односу на статистички значајну вредност *RR* већу од 1 (9.4%) (хи-квадрат=6.728, $p = 0.009$).

Већа је вероватноћа да ће бити статистички значајна повезаност предиктора и исхода у студијама случај-контрола него у кохортним студијама.

Учесталост мера повезаности са тоталним неслагањем је износила 1%. Неконзистентност мера повезаности према закључку о величини ефекта је идентификована у 5 студија. Са циљем детаљне анализе неконзистентности резултата у наредном поглављу биће приказан преглед примењених статистичких метода и резултата у мета-анализама које су дале неконзистентне резултате.

4.2. Преглед примењених статистичких метода и резултата у мета-анализама које су дале неконзистентне резултате

Од 337 студија које су задовољиле укључујуће критеријуме и 508 пријављених парова обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија издвојено је 5 парова обједињених мера повезаности из 5 мета-аналитичких студија које су имале неконзистентне резулте. Аутори, година публиковања и наслови тих студија су:

1. *Lenters*, 2010, Изложеност ендотоксинима и ризик за карцином плућа: систематски преглед и мета-анализа публикованих радова код пољопривредника и текстилних радника са памуком

2. *Peng*, 2013, Повезаност између трансформишућег фактора раста $\beta_1 T869C$ полиморфизам и исхемијског možданог удара: мета-анализа
3. *Sun*, 2006а, Зелени чај, црни чај и карцином дојке: мета-анализа епидемиолошких студија
4. *Thiele*, 2013, Антивирусна терапија за превенцију хепатоцелуларног карцинома и смртности код хроничног хепатитиса Б: систематски преглед и мета-анализа
5. *Xie*, 2013а, Мета-анализа: ерадикација Хеликобактер пилори инфекције и повезаност са развојем ендоскопске гастроесофагеалне рефлуксне болести

У наредним поглављима биће приказане мета-аналитичке студије које су дале неконзистентне резултате и објашњења о неконзистентности резултата од стране самих аутора мета-анализа. Преглед ће обухватити и примарне студије укључене у мета-анализу са прегледом статистичких метода које су примењене у самим студијама.

Све лоциране примарне студије, су детаљно анализиране по следећим критеријумима:

- да ли је у студији јасно дефинисано испитивање изложености ризика и исхода,

- да ли су у студијама случај- контрола јасно дати број случајева и број контрола као и број испитаника који су били изложени фактору ризика у тим групама и у кохортним студијама број изложених и неизложених као и број оболелих у тим групама

- да ли је израчуната оцена ризика, која је ознака коришћена, колика је њена вредност и 95% интервал поверења и да ли постоји статистичка значајност

- ако је студија имала све податке на основу којих је било могуће реконструисати табелу 2x2, на основу тих података израчунате су обе оцене ризика, *OR* и *RR* и њихове вредности поредиле са публикованим вредностима.

- поређење података из примарних студија, мета-аналитичких студија и добијених података након реконструкције табеле 2x2 по свим наведеним критеријумима

- евалуација дизајна студије, да ли заиста дизајн студије одговара студији случај-контрола и кохортној студији као што је наведено у мета-анализи
- евалуација адекватног избора контролне групе
- оцена о могућој пристрасности приликом формирања узорка

4.2.1. Преглед статистичких метода и резултата из мета-анализе *Lenters-a*, 2010 и примарних студија укључених у мета-анализу

У мета-анализи *Lenters-a*, 2010 (Lenters et al., 2010) под насловом- **"Изложеност ендотоксинима и ризик за карцином плућа: систематски преглед и мета-анализа публикованих радова код пољопривредника и текстилних радника са памуком"** за оцену ефекта о изложености ендотоксинима као ризику за карцином плућа код пољопривредних радника добијени су неконзистентни резултати са вредностима из студија случај-контрола $RR= 1.32$, $95\% CI= 1.00-1.74$ и из кохортних студија $RR= 0.57$, $95\% CI= 0.47-0.69$. У мета-анализи за оцену ефекта обједињени су резултати две студије случај-контрола и 15 кохортних студија. Детаљном анализом студије аутор указује да упркос ограничењима која су присутна у мета-аналитичкој студији професионална изложеност органској прабини са високим нивоом ендотоксина смањује ризик од развоја карцинома плућа код пољопривредника, што говори у прилог закључку из кохортних студија. Предпоставка којом аутор објашњава резултате мета-анализе је и то што је у раније публикованим кохортним студијама била знатно мања учесталост карцинома плућа у поређењу са новијим кохортним студијама због више изложености ендотоксину у прошлости насупрот побољшању услова рада и смањењу кумулативне праине и изложености ендотоксину у новијим кохортним студијама. Од 15 кохортних студија њих 10 је било публиковано пре 2000. године. Ограничења која је аутор навео у студији а која су могла да утичу на укупну оцену ефекта су: хетерогеност укључених студија где је I^2 већа од 82%, чињеница да се већина кохортних студија заснива на административним подацима, као што су регистри, и стога често немају информације о факторима ризика и проценама изложености ендотоксину,

конфаундинг фактори као што је начин живота и/или друге професионалне изложености, недостатак квантификовања изложености органској прабини и ендотоксину. Прилагођавање фактору ризика као што је пушење незнатно мења процену ефекта, али две од три студије прилагођене пушењу су биле студије случај-контрола, стога није могуће навести да ли су фактори везани за дизајн студије или прилагођавање пушењу највише утицали на укупне оцене ризика.

Примарне студије које су укључене у мета анализу су:

2 студије случај-контрола: *Jahn, 1999; Levin, 1988* и 15 кохортних студија: *Burmeister, 1981; Wiklund, 1988; Stark, 1990; Gunnardottir, 1991; Alberghini, 1991; Ronco, 1992; Faustini, 1993; Wiklund, 1994; Mastrangelo, 1996; Sperati, 1999; Wang, 2002; Alavanja, 2005; Mastrangelo, 2005; Lee, 2006; Laakkonen, 2008.*

Све лоциране студије, сем две кохортне студије *Gunnardottir, 1991* и *Faustini, 1993* су детаљно анализирани по наведеним критеријумима.

4.2.1.1. Анализа примарних студија случај-контрола укључених у мета-анализу Lenters-a, 2010

1. ***Jahn, 199.*** У студији није јасно дефинисано испитивање утицаја ендотоксина на карцином плућа код пољопривредних радника. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 686 и контролној групи 712 и број испитаника који су били пољопривредници али се не наводи да су били изложени ендотоксину. Број пољопривредних радника у групи случајева је био 128 а у контролној групи 125. Оцена ефекта је приказана као $OR= 1.2$ (95% $CI=0.88-1.72$), (*Jahn et al., 1999*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 1.08$ (95% $CI=0.82-1.41$) и $RR= 1.04$ (95% $CI=0.91-1.19$).

Закључак: У студији није јасно дефинисано испитивање повезаности изложености ендотоксина и карцинома плућа, вредност публиковане оцена ризика

се разликује од израчунате вредности *OR*, али и публикована и израчуната оцена ризика иду у прилог да је занимање пољопривредног радника ризично за развој карцинома плућа, без навођења изложености ендотоксину и не показују статистичку значајност. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Jahn, 1999* о величини група и броју изложених као и публиковану оцену ризика.

2. *Levin, 1988*. У студији је испитивана повезаност занимања пољопривредних радника са карцином плућа, без јасно дефинисаног утицаја ендотоксина на развој карцинома плућа. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 733 и контролној групи 760 а број пољопривредних радника у групи случајева је био 57 а у контролној групи 39. Оцена ефекта је приказана као $OR= 1.6$ (95% $CI=1.0-2.6$), (*Levin et al., 1988*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 1.56$ (95% $CI=1.02-2.4$) и $RR= 1.23$ (95% $CI=1.03-1.46$).

Закључак: У студији није јасно дефинисано испитивање повезаности изложености ендотоксина и карцинома плућа. Вредност публиковане оцене ризика је једнака израчунатој вредности *OR*, али и публикована и израчуната оцена ризика говоре у прилог да је занимање пољопривредних радника статистички значајан ризични фактор за развој карцинома плућа не наводећи изложености ендотоксину. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Levin, 1988* о величини група и броју изложених као и публиковану оцену ризика.

4.2.1.2. Анализа примарних кохортних студија укључених у мета-анализу *Lentersa-a, 2010*

1. **Burmeister, 1981.** У студији је испитивана повезаност занимања пољопривредних радника са карцином плућа, без јасно дефинисаног утицаја ендотоксина на развој карцинома плућа. Дати су подаци о броју испитаника у групи пољопривредника 6402 и контролној групи 13809, број оболелих од карцинома плућа у групи пољопривредних радника износи 1466, а у групи неизложених је 4828. Оцена ефекта је приказана као стандардизована стопа морталитета (*SMR*) 0.84 и као однос пропорционалног морталитета (*PMR*) 0.78, (Burmeister, 1981).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.55$ (95% $CI=0.52-0.59$) и $RR= 0.65$ (95% $CI=0.63-0.69$).

Закључак: Студија није јасно дефинисала испитивање повезаности ендотоксина и карцинома плућа. Примарна студија није приказала оцену ефекта као *OR* или *RR*, али израчунате оцене ризика говоре да је бављење пољопривредом статистички значајан протективан фактор за карцином плућа. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Burmeister, 1981* о величини група и броју оболелих у групама али не и публиковану оцену ризика.

2. **Wiklund, 198.** У студији није дефинисано испитивање експозиције ендотоксина на карцином плућа. Дати су подаци о броју изложених испитаника тј. броју пољопривредника 254417, броју неизложених испитаника 1725845 и укупан број оболелих од карцинома плућа 1155, без дистрибуције оболелих по групама. Оцена ефекта је приказана као $RR= 0.36$ (95% $CI=0.34-0.38$), (Wiklund and Steineck, 1988).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: Студија није дефинисала испитивање повезаности ендотоксина и карцинома плућа. Недостају подаци о броју оболелих по групама али аутор мета-анализе је из оригиналног рада могао преузети оцену ефекта која је имала статистичку значајност и говори у прилог смањењу ризика за карцином плућа код пољопривредника.

3. *Stark, 1990*. У студији није јасно дефинисано испитивање утицаја ендотоксина на карцином плућа код пољопривредника. Дати су подаци о броју изложених испитаника тј. броју пољопривредника 18811, броју неизложених испитаника 747128 и укупан број оболелих од карцинома плућа 103, али није дата дистрибуција оболелих по групама. Није дата укупна оцена ефекта већ је израчуната стандардизована стопа инциденце (*SCIR*), која је износила 52.4, $p < 0.01$, (Stark et al., 1990)

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: У студији није јасно дефинисано испитивање повезаности ендотоксина и карцинома плућа. Недостају подаци о дистрибуцији оболелих по групама изложених и неизложених и не постоји податак о укупној оцени ефекта. Аутору мета-анализе у оригиналном раду су били доступни само подаци о укупног броја испитаника по групама.

4. *Gunnardottir, 1991*. Није лоцирана

5. *Alberghini, 1991*. У студији није јасно дефинисано испитивање ендотоксина и карцинома плућа. Пријављени су подаци о укупном броју испитаника, 4580 и укупан број оболелих од карцинома плућа, 65. Није пријављена укупна оцена ефекта већ је приказана стандардизована стопа морталитета (*SMR*), која је износила 61.0 (95% *CI*= 47.0-77.0), (Alberghini et al., 1991).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: Студија не испитује повезаност ендотоксина и карцинома плућа. Аутор мета-анализе није имао доступне податке из примарне студије *Alberghini, 1991* о броју оболелих у групама као ни публиковану оцену ризика.

6. **Ronco, 1992.** Студија не дефинише јасно испитивање ендотоксина и карцинома плућа. Пријављени су подаци о укупном броју оболелих од карцинома плућа који износи 998. Није пријављена укупна оцена ефекта већ је приказана стандардизована стопа инциденце (*SIR*) и однос шанси морталитета (*MOR*), према полу и регији где испитаници живе, (Ronco et al., 1992).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: Студија не испитује повезаност ендотоксина и карцинома плућа. Аутор мета-анализе није имао доступне податке из примарне студије о укупном броју испитаника по групама, ни дистрибуцију оболелих по групама као ни публиковану оцену ризика.

7. **Faustini, 1993.** Није лоцирана

8. **Wiklund, 1994.** Студија приказује ризик од канцера међу женама пољопривредницима у Шведској. Подаци који су пријављени у студији су: број испитаница које су обухваћене кохортном студијом и износи 50682, укупан број испитаница са карциномом, њих 94 и стандардизована стопа инциденце (*SIR*) 0.46 (95% *CI*= 0.37-0.57), (Wiklund and Dich, 1995).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: Студија не дефинише јасно испитивање повезаности ендотоксина и карцинома плућа. Аутор мета-анализе није имао доступне податке из примарне студије о броју испитаника по групама, ни дистрибуцију оболелих по групама као ни публиковану оцену ризика.

9. **Mastrangelo, 1996.** У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја ендотоксина на карцином плућа. Дати су подаци о укупном броју испитаника који износи 2283, број испитаника у групи изложених износи 1561 а у групи неизложених фактору ризика 722. Пријављен је број оболелих од карцинома плућа у групи изложених и износи 23, а у групи неизложених је 16. Оцена ефекта је приказана као стандардизована стопа морталитета (*SMR*), за групу изложених износи 0.49 (95% *CI*= 0.31-0.74) и за групу неизложених 0.81 (95% *CI*= 0.46-1.31), (Mastrangelo et al., 1996).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле *OR*= 0.66 (95% *CI*= 0.35-1.26) и *RR*= 0.66 (95% *CI*= 0.35-1.25).

Закључак: Студија испитује повезаност изложености ендотоксина и карцинома плућа. Примарна студија није приказала оцену ефекта као *OR* или *RR*, али израчуната оцена ризика говори у прилог да је експозиција ендотоксина заштитни фактор за карцином плућа али без статистичке значајности. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије Mastrangelo, 1996 о величини група и броју оболелих у групама али не и публиковану оцену ризика.

10. **Sperati, 1999.** У студији није јасно дефинисано испитивање утицаја ендотоксина на карцином плућа, већ учесталост карцинома плућа код пољопривредника. Дат је податак о броју испитаника који се баве пољопривредом и износи 2978 као и број испитаника који немају то занимање, 2586. Пријављен је број оболелих од карцинома код пољопривредника и износи 41, а у групи где нису пољопривредници (њихове супруге) износи 5. Оцена ефекта је приказана као стандардизована стопа морталитета (*SMR*), за групу изложених (пољопривредника) износи 0.54 (95% *CI*= 0.39-0.74) и за групу неизложених (супруге пољопривредника) 0.67 (95% *CI*= 0.22-1.57), (Sperati et al., 1999).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле *OR*= 7.21 (95% *CI*= 2.84-18.26) и *RR*= 7.12 (95% *CI*= 2.82-17.99).

Закључак: Студија не дефинише јасно испитивање повезаности између изложености ендотоксина и карцинома плућа. Примарна студија није приказала оцену ефекта као *OR* или *RR*, али израчуната оцена ризика говори у прилог да је занимање пољопривредника фактор ризика за карцином плућа без статистичке значајности. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије Sperati, 1999 о величини група и броју оболелих у групама али не и публиковану оцену ризика.

11. **Wang, 2002.** Студија приказује ризик од канцера међу женама пољопривредницима у држави Њујорк. Подаци који су пријављени у студији су: број испитаница које су обухваћене кохортном студијом и износи 6310, укупан број испитаница са карциномом, њих 21 и стандардизована стопа инциденце (*SIR*) 0.33 (95% *CI*= 0.20-0.51), (Wang et al., 2002).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: Студија не дефинише јасно испитивање повезаности ендотоксина и карцинома плућа. Аутор мета-анализе није имао доступне податке из примарне студије о броју испитаника по групама, ни дистрибуцију оболелих по групама као ни публиковану оцену ризика.

12. **Alavanja, 2005.** Студија приказује ризик од канцера код пољопривредних радника у државама Ајова и Северна Каролина, али истраживање не обухвата утицај ендотоксина. Подаци који су пријављени у студији су: број испитаника који су обухваћени кохортном студијом и износи 89658, укупан број испитаника са карциномом, њих 346 и стандардизоване стопе инциденце (*SIR*) по групама пољопривредника у зависности од њиховог контакта са пестицидима, (Alavanja et al., 2005).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: У студији није јасно дефинисано испитивање утицаја ендотоксина на карцином плућа. Аутор мета-анализе није имао доступне податке

из примарне студије о броју испитаника по групама, ни дистрибуцију оболелих по групама као ни публиковану оцену ризика.

13. *Mastrangelo, 2005*. У студији је дефинисано испитивање утицаја ендотоксина на развој карцином плућа код пољопривредника из области млекарства. Дати су подаци о укупном броју испитаника који износи 2916, број испитаника који су оболелих од карцинома плућа који износи 75 и стандардизована стопа морталитета (*SMR*) 0.64 (95% *CI*= 0.51-0.81), (Mastrangelo et al., 2005).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: У студији је дефинисано испитивање утицаја ендотоксина на карцином плућа. Аутор мета-анализе није имао доступне податке из примарне студије о броју испитаника по групама, ни дистрибуцију оболелих по групама као ни публиковану оцену ризика.

14. *Lee, 2006*. Студија је проистекла из националног истраживања здравственог стања становништва Америке са циљем процене повезаности различитих занимања и морталитета рака плућа. Подаци који су пријављени у студији су: број испитаника који су обухваћени кохортном студијом и износи 143863, укупан број пољопривредника 2641, број оболели од карцинома плућа, њих 26 и дат је однос хазарда 1.19 (95% *CI*= 0.74-1.89), (Lee et al., 2006) .

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле *OR*= 1.23 (95% *CI*=0.83-1.82) и *RR*= 1.23 (95% *CI*=0.83-1.81).

Закључак: Студија не дефинише јасно испитивање повезаности ендотоксина и карцинома плућа. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије о броју испитаника по групама као и дистрибуцију оболелих по групама али није имао публиковану оцену ризика.

15. *Laakkonen, 2008.* Студија приказује ризик од канцера код пољопривредних радника у Финској, али истраживање не обухвата јасно дефинисан утицај ендотоксина. Подаци који су пријављени у студији су: број испитаника који су обухваћени кохортном студијом и износи 163086, број пољопривредних радника оболелих од карцинома плућа, њих 1975 и стандардизоване стопа инциденце (*SIR*) по групама у зависности да ли су 1990. и 1994. године престали да се баве тим занимањем 0.73 (95% *CI*= 0.69-0.76) или су наставили да се баве пољопривредном делатношћу 0.60 (95% *CI*= 0.54-0.66), (Laakkonen and Pukkala, 2008).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: У студији није јасно дефинисано испитивање утицаја ендотоксина на карцином плућа. Аутор мета-анализе није имао доступне податке из примарне студије о броју испитаника по групама, ни дистрибуцију оболелих по групама као ни публиковану оцену ризика.

Табела 5. Приказ статистичких метода и резултата примарних студија укључених у мета-анализу *Lenters, 2010*.

	Критеријуми за анализу примарни студија				
	1	2	3	4	5
Студије случај контрола					
<i>Jahn, 1999</i>	-	+	+	-	-
<i>Levin, 1988</i>	-	+	+	+	+
Кохортне студије					
<i>Burmeister, 1981</i>	-	+	-	-	-
<i>Wiklund, 1988</i>	-	-	+	+	-
<i>Stark, 1990</i>	-	-	-	-	-
<i>Gunnardottir, 1991</i>			Није лоцирана		
<i>Alberghini, 1991</i>	-	-	-	-	-
<i>Ronco, 1992</i>	-	-	-	-	-
<i>Faustini, 1993</i>			Није лоцирана		
<i>Wiklund, 1994</i>	-	-	-	-	-
<i>Mastrangelo, 1996</i>	+	+	-	-	-
<i>Sperati, 1999</i>	-	+	-	-	-
<i>Wang, 2002</i>	-	-	-	-	-
<i>Alavanja, 2005</i>	-	-	-	-	-
<i>Mastrangelo, 2005</i>	+	-	-	-	-
<i>Lee, 2006</i>	-	+	-	-	+
<i>Laakkonen, 2008</i>	-	-	-	-	-

1-Студија испитује повезаност између ендотоксина и карцинома плућа- да (+), не (-)

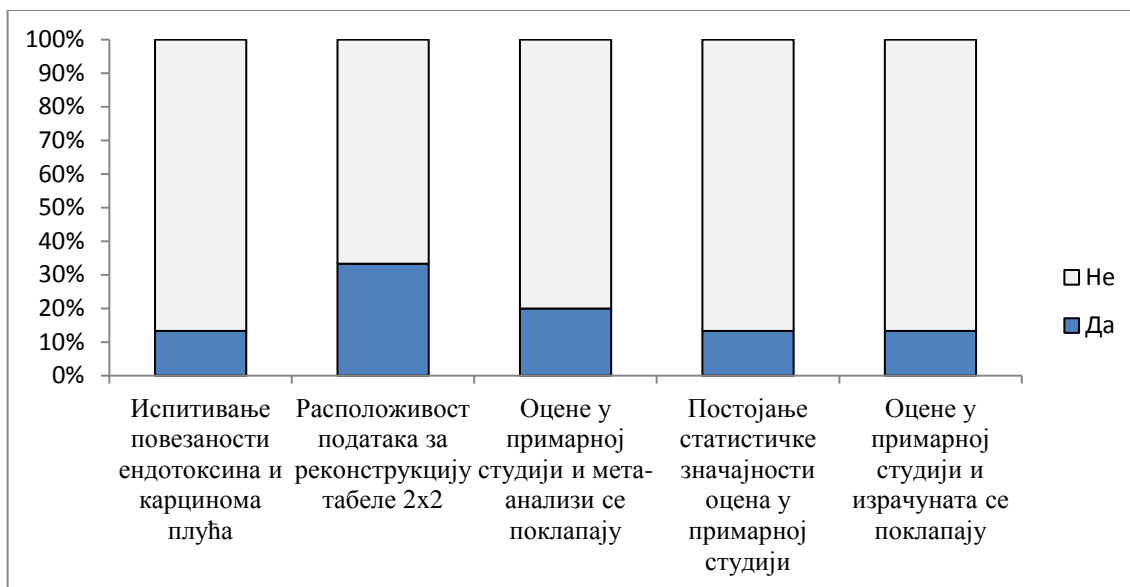
2- Распоживост података за реконструкцију табеле 2x2- да (+), не (-)

3- Оцена у примарној студији се поклапа са оценом у мета анализи- да (+), не (-)

4- Постојање статистичке значајности оцене у примарној студији- да (+), не (-)

5- Оцена у примарној студији се поклапа са израчунатом оценом- да (+), не (-)

Графикон 1. Дистрибуција одговора на критеријуме за анализу примарних студија укључених у мета-анализу *Lenters, 2010*.



Од 15 прегледаних студија, само 1/7 студија је јасно дефинисала испитивање повезаности експозиције ендотоксина са карциномом плућа код пољопривредних радника, 1/3 студија је имала комплетне податке за реконструкцију табеле 2x2. 20% примарних студија су имале једнаку оцену ризика са мета-анлитичком студијом а код 13% студија израчуната оцена ризика се поклапа се оценом у примарној студији. 1/7 примарних студија је имала статистички значајну оцену ефекта. Аутор је у обједињавање резултата примарних студија за оцену ефекта користио *RR* и за студије случај- контрола и кохортне студије. У мета-анализи је навео да студије случај-контрола нису показале хетерогеност ($p=0.334$), $I^2=0\%$, док су кохортне студије имале статистички значајну хетерогеност ($p<0.001$), квантификовану $I^2=98\%$ а за обједињавање резултата примарних студија применио је модел случајног ефекта.

4.2.1.3. Закључак на основу прегледа статистичких метода и закључака из примарних студија укључених у мета-анализу *Lenters-a*, 2010

Налази у прегледу статистичких метода и резултата у мета-анализи *Lenters-a* и сарадника (2010), као и примарних студија укључених у ту мета-анализу указују да не постоји статистичка основа за закључак о постојању повезаности између експозиције ендотоксина и карцинома плућа, нарочито када је у питању закључак који се односи на протективни ефекат ендотоксина. Закључак из мета-анализе *Lenters-a* и сарадника је изведен на основу неадекватне методологије, неадекватног избора кохортних студија у поступку мета-анализе и неадекватно примењених статистичких техника.

4.2.2. Преглед статистичких метода и резултата из мета-анализе *Peng-a*, 2013 и примарних студија укључених у мета-анализу

У мета-анализи *Peng-a*, 2013 под насловом- "**Повезаност између трансформишућег фактора раста β_1 *T869C* полиморфизам и исхемијског možданог удара: мета-анализа**" за оцену ефекта о повезаности трансформишућег фактора раста β_1 *T869C* полиморфизам и исхемијског možданог удара добијени су неконзистентни резултати са вредностима из студија случај-контрола $OR= 0.72$, $95\% CI= 0.57-0.92$ и из кохортних студија $OR= 1.23$, $95\% CI= 1.01-1.51$. У мета-анализи за оцену ефекта обједињени су резултати четри студије случај-контрола и две кохортне студије. Аутор наводи да је ово прва мета-анализа која је испитивала повезаност полиморфизма *T869C* трансформишућег фактора раста и исхемијског možданог удара и сугерише да тренутне епидемиолошке студије нису доследне за доношење закључка о повезаности *T869C* полиморфизма, *TGF β 1* и исхемијског možданог удара. Ограничења која наводи у студији су: мала величина узорка, могућност да нису идентификоване све студије, тзв. сива литература, језичко ограничење на студије публиковане на енглеском и кинеском језику (публикациона пристрасност). За обједињену меру повезаности и код студија случај-контрола и кохортних студија коришћен је модел фиксног ефекта, (Peng et al., 2013).

Примарне студије које су укључене у мета анализу су:

4 студије случај-контрола: *Kim, 2006; Liang, 2011; Peng, 2011; Tao, 2010* и 2 кохортне студије: *Katakami, 2011* и *Sie, 2006*.

Све лоциране студије, сем једне студије случај-контрола *Liang, 2011* су детаљно анализиране по наведеним критеријумима.

4.2.2.1. Анализа примарних студија случај-контрола укључених у мета-анализу Peng-a, 2013

1. Kim, 2006. У студији је дефинисано испитивање повезаности између гена који кодира трансформишући фактор раста β_1 и исхемијски мождани удар. У студији нису публиковани подаци о броју испитаника у групи случајева и контролној групи као ни број хетерозигота трансформишућег фактора раста β_1 у групи случајева и контролној групи. Оцена ефекта није публикована, (*Kim and Lee, 2006*).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: Студија испитује повезаност трансформишућег фактора раста β_1 и исхемијског можданог удара. Оцена ефекта није публикована, као ни подаци на основу којих можемо реконструисати табелу 2x2. Аутор мета-анализе није имао доступне податке из примарне студије *Kim, 2006* о величини група и броју испитаника са хетерозиготним генотипом трансформишући фактор раста β_1 T869C, као ни оцену ефекта.

2. Liang, 2011. Није лоцирана

3. **Peng, 2011.** У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности између трансформишућег фактора раста β_1 *T869C* полиморфизам и исхемијског možданог удара. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева са možданим инфарктом 104 и контролној групи 132 и број пацијената са генетским моделом хетерозигота *CT* у групи случајева 70 и контролној групи 86. Оцена ефекта није публикована, (Peng et al., 2011).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 1.10$ (95% $CI=0.64-1.90$) и $RR= 1.06$ (95% $CI=0.78-1.44$).

Закључак: Студија испитује повезаност трансформишућег фактора раста β_1 *T869C* полиморфизам и исхемијског možданог удара код хетерозигота. Оцена ефекта није публикована, али оцена ефекта добијена након реконструкције табеле указује да трансформишући фактор раста β_1 *T869C* није статистички значајан фактор ризика за појаву исхемијског možданог удара. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Peng, 2011* о величини група и броју испитаника са хетерозиготним генотипом трансформишућег фактора раста β_1 *T869C* и израчуната вредност OR је једнака оцени ефекта из мета-анализе.

4. **Tao, 2010.** У студији је дефинисано испитивање повезаности између трансформишућег фактора раста β_1 *T869C* полиморфизам и исхемијског možданог удара. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева са možданим инфарктом 345 и контролној групи 328 и број пацијената са *CT* генотипом у групи случајева 193 и контролној групи 217. Оцена ефекта није публикована.

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.65$ (95% $CI=0.48-0.89$) и $RR= 0.81$ (95% $CI=0.70-0.94$), (Tao et al., 2010).

Закључак: Студија испитује повезаност трансформишућег фактора раста β_1 *T869C* полиморфизам и исхемијског možданог удара код хетерозиготног генског модела. Оцена ефекта није публикована, али оцена ефекта добијена након реконструкције табеле указује да трансформишући фактор раста β_1 *T869C* има статистички значајан протективни ефекат за појаву исхемијског možданог удара.

Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Tao, 2010* о величини група и броју хетерозиготних испитаника са трансформишућим фактором раста $\beta_1 T869C$ и израчуната вредност *OR* је једнака оцени ефекта из мета-анализе.

4.2.2.2. *Анализа примарних кохортних студија укључених у мета-анализу Peng-a, 2013*

1. ***Katakami, 2011.*** У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности између трансформишућег фактора раста $\beta_1 T869C$ полиморфизам и исхемијског možданог удара. Дати су подаци о број испитаника, у групи изложених (са хетерозиготним генотипом (*CT*) трансформишућег фактора раста $\beta_1 T869C$) је било 1859 а у групи неизложених (са хомозиготним генотипом (*TT*) трансформишућег фактора раста $\beta_1 T869C$) је било 1003. Пријављен је број оболелих од исхемијског možданог удара у групи изложених 170, а у групи неизложених је 68. Оцена ефекта није публикована, (*Katakami et al., 2011*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 1.38$ ($95\% CI=1.03-1.85$) и $RR= 1.35$ ($95\% CI=1.03-1.77$).

Закључак: Студија испитује утицај трансформишућег фактора раста $\beta_1 T869C$ полиморфизам на развој исхемијског možданог удара. Оцена ефекта није публикована, али оцена ефекта добијена након реконструкције табеле указује да је хетерозиготни генотип трансформишући фактор раста $\beta_1 T869C$ статистички значајан ризичан фактор за појаву исхемијског možданог удара. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Katakami, 2011* о величини група и броју хетерозиготних испитаника са трансформишућим фактором раста $\beta_1 T869C$ и израчуната вредност *OR* је једнака оцени ефекта из мета-анализе.

2. ***Sie, 2006.*** У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности између трансформишућег фактора раста $\beta_1 T869C$ полиморфизам и исхемијског удара. Дати су подаци о број испитаника, у групи изложених (са хетерозиготним

генотипом (*CT*) трансформишућег фактора раста $\beta_1 T869C$) је било 2597 а у групи неизложених (са хомозиготним генотипом (*TT*) трансформишућег фактора раста $\beta_1 T869C$) је било 581. Пријављен је број оболелих од исхемијског možданог удара у групи изложених 140, а у групи неизложених је 31. Оцена ефекта није публикована, (Sie et al., 2006).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 1.01$ ($95\% CI=0.68-1.51$) и $RR= 1.01$ ($95\% CI=0.69-1.48$).

Закључак: Студија испитује утицај трансформишућег фактора раста $\beta_1 T869C$ полиморфизам на развој исхемијског možданог удара. Оцена ефекта није публикована, али оцена ефекта добијена након реконструкције табеле указује да хетерозиготни генотип трансформишући фактор раста $\beta_1 T869C$ није статистички значајан фактор ризика за појаву исхемијског možданог удара. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије Sie, 2006 о величини група и броју хетерозиготних испитаника са трансформишућим фактором раста $\beta_1 T869C$ али није преузео одговарајуће податке из примарне студије и израчуната вредност OR није једнака оцени ефекта из мета-анализе.

Табела 6. Приказ статистичких метода и резултата примарних студија укључених у мета-анализу Peng-a, 2013

	Критеријуми за анализу примарни студија				
	1	2	3	4	5
Студије случај контрола					
<i>Kim, 2006</i>	+	-	-	-	-
<i>Liang, 2011</i>			Није лоцирана		
<i>Peng, 2011</i>	+	+	-	-	-
<i>Tao, 2010</i>	+	+	-	-	-
Кохортне студије					
<i>Katakami, 2011</i>	+	+	-	-	-
<i>Sie, 2006</i>	+	+	-	-	-

1- Студија испитује повезаност између $\beta_1 T869C$ полиморфизам и исхемијског možданог удар - да (+), не (-)

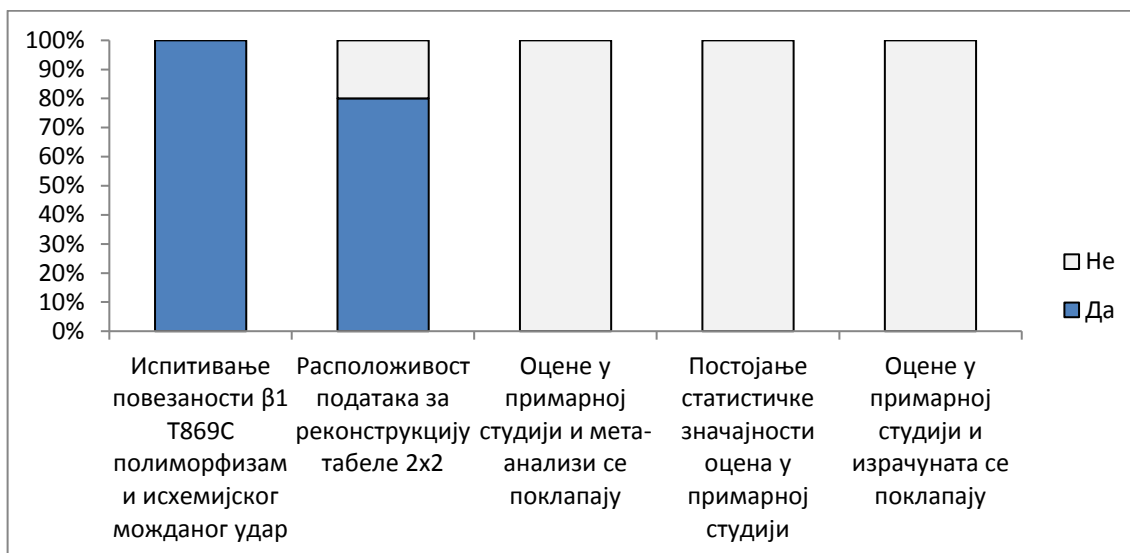
2- Распоживост података за реконструкцију табеле 2x2- да (+), не (-)

3- Оцена у примарној студији се поклапа са оценом у мета анализи- да (+), не (-)

4- Постојање статистичке значајности оцене у примарној студији- да (+), не (-)

5- Оцена у примарној студији се поклапа са израчунатом оценом- да (+), не (-)

Графикон 2. Дистрибуција одговора на критеријуме за анализу примарних студија укључених у мета-анализу Peng-a, 2013.



Од 5 прегледаних студија, све студије су јасно дефинисале испитивање повезаности трансформишућег фактора раста β_1 T869C полиморфизам са са исхемијским možданим ударом, 80% студија је имало комплетне податке за реконструкцију табеле 2x2. Ни једна студија није дала оцену ефекта између изложености и исхода тако да сви остали критеријуми који су посматрани за анализу примарних студија а односе се на оцену ефекта нису били процењени.

4.2.2.3. Закључак на основу прегледа статистичких метода и закључака из примарних студија укључених у мета-анализу Peng-a, 2013

На основу прегледаних примарних студија из мета-анализе аутор је примарну студију класификовао као кохортну, међутим сами аутори примарне студије своју студију класификују као студију пресека ("*since the present analysis was performed based on cross-sectional data*"), а друга преостала кохортна студија није довољна за доношење закључка.

4.2.3. Преглед статистичких метода и резултата из мета-анализе *Sun-a, 2006* и примарних студија укључених у мета-анализу

У мета-анализи Sun-a, 2006 под насловом- "**Зелени чај, црни чај и карцином дојке: мета-анализа епидемиолошких студија**" за оцену ефекта црног чаја на карцином дојке добијени су неконзистентни резултати са вредностима из студија случај-контрола $OR= 0.91$, $95\%CI =0.84-0.98$ и из кохортних студија $RR= 1.15$, $95\%CI =1.02-1.31$. У мета-анализи за оцену ефекта обједињени су резултати 8 студија случај-контрола и 5 кохортних студија. Студија је детаљно анализирана и аутор неконзистентност резултата објашњава биолошком основом посматране појаве на основу предходних истраживања и сматра да је прихватљив закључак из кохортних студија али не и закључак из студија случај-контрола. Биолошку основу посматране појаве поткрепљује цитирањем публикованих радова где су аутори добили податке да је већа концентрација циркулишућих естрогена код оних који пију црни чај а естроген поспешује канцерогенезу дојке. Унос црног чаја има закаснили подстицајни ефекат на рак дојке, највероватније тиме што утиче на ниво естрогена. Студије случај-контрола које нису биле прилагођене менструалним (менарха и менопауза) и репродуктивним (рађање, године старости првог порођаја) факторима ризика за карцином дојке показале су јачу повезаност између црног чаја и карцинома дојке наспрам студија-случај контрола које су биле прилагођене факторима ризика. Аутор биолошку основу објашњава и знатно нижим нивоом катехина, чак 10х нижи ниво код конзументата црног чаја у поређењу са онима који користе зелени чај који делује протективно. Црни чај је мање моћан инхибитор туморске прогресије хормон зависних хуманих карцинома дојке приказано на моделу експерименталних животиња (мишева) и постојање позитивне корелације између конзумирања црног чаја и циркулисућег нивоа пролактина који је други хормон у канцерогенези дојке су такође претпоставке којима аутор објашњава добијене резултате ове мета-анализе, (Sun et al., 2006).

Примарне студије које су укључене у мета анализу су:

8 студија случај-контрола: *Wu, 2003; Mannisto, 1999; Mc Laughlin 1992; Ewertz, 1990; Scharier, 1987; Lubin, 1985; Tavani, 1998; Rosenberg, 1985* и 5 кохортних студија: *Suzuki, 2004; Michels, 2002; Key, 1999; Goldbohm, 1996; Zheng, 1996.*

Све лоциране студије, сем студије случај-контрола *Tavani, 1998* су детаљно анализиране по наведеним критеријумима.

4.2.3.1. Анализа примарних студија случај-контрола укључених у мета-анализу Sun-a, 2006

1. **Wu, 2003.** У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја црног чаја на карцином дојке. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 501 и контролној групи 593 и број конзумента црног чаја (више од 87.5 ml/дневно) у групи случајева 110 и контролној групи 230. Оцена ефекта је приказана као $OR=0.81$ (95% $CI=0.49-1.34$), (Wu et al., 2003).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR=0.8961$ (95% $CI=0.6051-1.3270$) и $RR=0.9411$ (95% $CI=0.7543-1.1743$).

Закључак: Студија испитује повезаност црног чаја и карцинома дојке, вредност публиковане оцена ризика се минимално разликује од израчунате вредности OR , али и публикована и израчуната оцена ризика иду у прилог протективном деловању црног чаја на карцином дојке и не показују статистичку значајност. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Wu, 2013* о величини група и броју изложених као и публиковану оцену ризика.

2. **Mannisto, 1999.** У студији се не помиње израз црни чај "*black tea*" већ само израз чај. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 310 и контролној групи 454 али није дат број конзумента чаја у групи случајева и контролној групи. Оцена ефекта такође није приказана, (Mannisto et al., 1999).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: Студија није јасно дефинисала испитивање повезаности црног чаја и карцинома дојке, недостају подаци о броју изложених у групама и није дата вредност оцене ризика. Аутор мета-анализе није могао наћи у оригиналном раду пријављене податке осим броја испитаника у групи случајева и контролној групи.

3. **McLaughlin, 1992.** У студији није јасно дефинисано испитивање утицаја црног чаја на карцином дојке, јер претраживањем текста самог рада појам "*black*" није лоциран. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 1617 и контролној групи 1617 и број конзумента чаја (конзумирање чаја икад у животу) у групи случајева 1267 и контролној групи 1281. Оцена ефекта је приказана као $OR= 0.97$ (95% $CI= 0.81-1.16$), (McLaughlin et al., 1992).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.9495$ (95% $CI=0.8022-1.1239$) и $RR= 0.9746$ (95% $CI=0.8969-1.0590$).

Закључак: Студија није јасно дефинисала испитивање повезаности црног чаја и карцинома дојке, вредност публиковане оцене ризика је једнака израчунатој вредности RR (разликује се CI), али и публикована и израчуната оцена ризика говоре у прилог протективном деловању чаја на карцином дојке али без статистичке значајности. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *McLaughlin, 1992* о величини група и броју изложених као и публиковану оцену ризика, али студија није испитивала повезаност црног чаја и карцином дојке.

4. **Ewertz, 1990.** У студији претраживањем текста у самом раду појам "*black*" није лоциран тако да студија не испитује утицаја црног чаја на карцином дојке. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 1486 и контролној групи 1336 и број конзумента чаја (више од 5 шоља дневно) у групи случајева 95 и контролној групи 81. Оцена ефекта је приказана као $RR= 0.99$ (95% $CI=0.69-1.42$), (Ewertz and Gill, 1990).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 1.0494$ ($95\% CI=0.7709-1.4285$) и $RR= 1.0227$ ($95\% CI=0.8871-1.1790$).

Закључак: Студија није јасно дефинисала испитивање повезаности црног чаја и карцинома дојке. Вредност публиковане оцене ризика се односи на протективно деловање чаја без статистичке значајности док се вредности изачунатих оцена ризика (OR и RR) разликују од публиковане и указују да чај делује као фактор ризика на карцином дојке али без статистичке значајности. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Ewertz, 1990* о величини група и броју изложених као и публиковану оцену ризика, али студија није испитивала повезаност црног чаја и карцином дојке. Аутор је у мета-анализу преузео погрешне податке о величини испитиваних група али је оцена ефекта исправно преузета.

5. *Scharier, 1987*. У студији није јасно дефинисано испитивање утицаја црног чаја на карцином дојке, јер претраживањем текста самог рада појам "*black*" није лоциран. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 1510 и контролној групи 1882 и број конзумента чаја (више од 5 шоља дневно) у групи случајева 6 и контролној групи 11. Оцена ефекта је приказана као $OR= 0.6$ ($95\% CI=0.2-1.9$), (*Schairer et al., 1987*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.68$ ($95\% CI=0.2520-1.8514$) и $RR= 0.80$ ($95\% CI=0.42-1.51$).

Закључак: Студија није јасно дефинисала испитивање повезаности црног чаја и карцинома дојке. Вредност публиковане оцена ризика се минимално разликује од израчунате вредности OR , али и публикована и израчуната оцена ризика иду у прилог протективном деловању чаја на карцином дојке и не показују статистичку значајност. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Scharier, 1987* о величини група и броју изложених као и публиковану оцену ризика, али студија није испитивала повезаност црног чаја и карцином дојке.

6. **Lubin, 1985.** У студији није јасно дефинисано испитивање утицаја црног чаја на карцином дојке, јер претраживањем текста у раду појам "black tea" није лоциран. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 818 али не постоји податак о броју испитаника контролне групе из популације као ни број изложених у датим групама. Оцена ефекта коју је аутор мета-анализе преузео је нејасно израчуната (за више од 4 шоља дневно) и приказана је као $OR= 0.8$ ($95\%CI=0.4-1.8$), (Lubin et al., 1985).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: Студија није јасно дефинисала испитивање повезаности црног чаја и карцинома дојке, недостају подаци о броју изложених у групама и нејасно је на који начин је израчуната пријављена оцена ризика. Аутор мета-анализе је преузео публиковану оцену ефекта али број испитаника у групи случајева и контролној групи које је навео нису садржани у оригиналном раду.

7. **Tavani, 1998.** Студија није лоцирана

8. **Rosenberg, 1985.** У студији није јасно дефинисано испитивање утицаја црног чаја на карцином дојке, јер претраживањем текста у раду појам "black" није лоциран. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 2651 и контролној групи 1501 и број конзумента чаја (више од 5 шоља дневно) у групи случајева 110 и контролној групи 95. Оцена ефекта је приказана као $RR= 0.6$ ($95\%CI=0.5-0.9$), (Rosenberg et al., 1985).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.64$ ($95\%CI=0.48-0.85$) и $RR= 0.83$ ($95\%CI=0.73-0.95$).

Закључак: Студија није јасно дефинисала испитивање повезаности црног чаја и карцинома дојке, вредност публиковане оцене ризика која је означена као RR је једнака израчунатој вредности OR , али и публикована и израчуната оцена ризика говоре у прилог статистички значајног протективног деловању чаја на карцином дојке. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне

студије *Rosenberg, 1985* о величини група и броју изложених као и публиковану оцену ризика коју је преузео, али се број испитаника у испитиваним групама у примарној студији и мета-анализи разликује. Студија није испитивала повезаност црног чаја и карцином дојке.

4.2.3.2. *Analiza primarnih kohortnih studija uključenih u meta-analizu Sun-a, 2006*

1. *Suzuki, 2004*. У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја црног чаја на карцином дојке. Дати су подаци о укупном броју испитаника из две кохортне студије 35004, али није пријављен податак о броју изложених и неизложених фактору ризика. Пријављен је укупан број оболелих од карцинома дојке, 222 с тим што није дата дистрибуција по групама. Оцена ефекта је дата за коришћење црног чаја у количини од више шоља дневно и приказана као $RR=1.44$ (95% $CI=0.77-2.69$), (Suzuki et al., 2004).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности црног чаја и карцинома дојке. Недостају подаци о броју испитаника у групи изложених и неизложених и број оболелих у тим групама, али постоји податак о укупној оцени ефекта. Аутор мета-анализе није могао наћи у оригиналном раду пријављене податке осим укупног броја испитаника и укупне оцене ризика.

2. *Michels, 2002*. У студији није дефинисано испитивање утицаја црног чаја на карцином дојке. Дати су подаци о укупном броју испитаника 59036 али није пријављен податак о броју изложених и неизложених фактору ризика. Дат је податак о броју оболелих од карцинома дојке, 110 али не и дистрибуција по групама. Оцена ефекта је дата за коришћење чаја (4 и више шоља дневно) и приказана као однос хазарда- $HR=1.13$ (95% $CI=0.91-1.40$), (Michels et al., 2002).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: Студија није дефинисала испитивање повезаности црног чаја и карцинома дојке. Недостају подаци о броју испитаника по групама и

дистрибуција оболелих у тим групама и укупној оцени ефекта је *HR*. Аутор мета-анализе није могао наћи у оригиналном раду пријављене податке осим укупног броја испитаника и укупног броја оболелих.

3. **Key, 1999.** У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја црног чаја на карцином дојке. Дати су подаци о укупном броју испитаника 34759, али није пријављен податак о броју изложених и неизложених фактору ризика. Пријављен је податак о броју оболелих од карцинома дојке, 55 али не и дистрибуција по групама. Оцена ефекта је дата за коришћење чаја (више од 5 недељно) и приказана као $RR= 1.10$ ($95\% CI=0.82-1.48$), (Key et al., 1999).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности црног чаја и карцинома дојке. Недостају подаци о броју испитаника у групи изложених и неизложених и број оболелих у тим групама, али постоји податак о укупној оцени ефекта. Аутор мета-анализе није могао наћи у оригиналном раду пријављене податке осим укупног броја испитаника и укупне оцене ризика.

4. **Goldbohm, 1996.** У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја црног чаја на карцином дојке. Дати су подаци о укупном броју испитаника који износи 1883, број испитаника у групи изложених износи 376 а у групи неизложених фактору ризика 1507. Пријављен је број оболелих од карцинома дојке у групи изложених (више од 5 шоља дневно) и износи 107, а у групи неизложених је 400. Оцена ефекта је приказана као $RR= 1.31$ ($95\% CI=0.86-1.99$), (Goldbohm et al., 1996).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 1.10$ ($95\% CI=0.86-1.42$) и $RR= 1.10$ ($95\% CI=0.90-1.28$).

Закључак: Студија испитује повезаност црног чаја и карцинома дојке, вредност публиковане оцене ризика није једнака израчунатој вредности *PP*, али и публикована и израчуната оцена ризика говоре у прилог да је конзумирање чаја

фактор ризика за карцином дојке али без статистичке значајности. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Goldbohm, 1996* о величини група и броју оболелих у групама као и публиковану оцену ризика.

5. **Zheng, 1996.** У студији није јасно дефинисано испитивање утицаја црног чаја на карцином дојке. Дати су подаци о укупном броју испитаника који износи 35369, али податак о дистрибуција испитаника према групама изложених и неизложених није пријављен. Пријављен је број оболелих од карцинома дојке у групи изложених (више од 2 шоље дневно) и износи 97, а у групи неизложених је 918. Оцена ефекта је приказана као $RR= 1.14$ ($95\%CI=0.92-1.41$), (Zheng et al., 1996).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: Студија не испитује повезаност црног чаја и карцинома дојке. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Zheng, 1996* о броју оболелих у групама као и публиковану оцену ризика.

Табела 7. Приказ статистичких метода и резултата примарних студија укључених у мета-анализу *Sun-a, 2006*

	Критеријуми за анализу примарни студија				
	1	2	3	4	5
Студије случај контрола					
<i>Wu, 2003</i>	+	+	+	-	+
<i>Mannisto, 1999</i>	-	-	-	-	-
<i>Mc Laughlin 1992</i>	-	+	+	-	+
<i>Ewertz, 1990</i>	-	+	+	-	-
<i>Scharier, 1987</i>	-	+	+	-	+
<i>Lubin, 1985</i>	-	-	-	-	-
<i>Tavani, 1998</i>			Није лоцирана		
<i>Rosenberg, 1985</i>	-	+	+	+	+
Кохортне студије					
<i>Suzuki, 2004</i>	+	-	+	-	-
<i>Michels, 2002</i>	-	-	+	-	-
<i>Key, 1999</i>	+	-	+	-	-
<i>Goldbohm, 1996</i>	+	+	+	-	-
<i>Zheng, 1996</i>	-	-	+	-	-

1-Студија испитује повезаност између црног чаја и карцинома дојке- да (+), не (-)

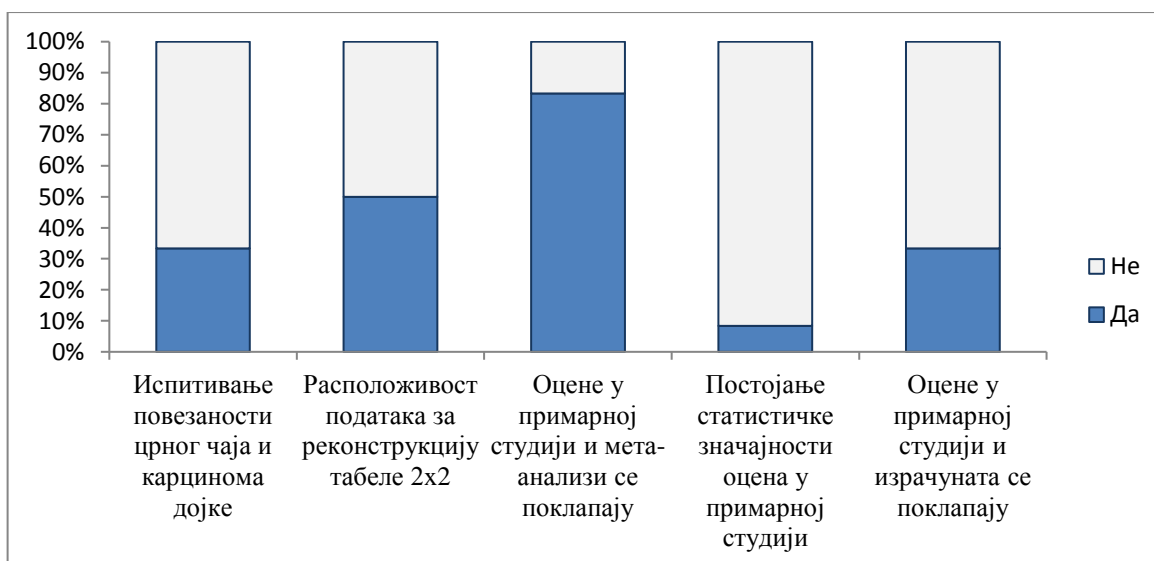
2- Распоживост података за реконструкцију табеле 2x2- да (+), не (-)

3- Оцена у примарној студији се поклапа са оценом у мета анализи- да (+), не (-)

4- Постојање статистичке значајности оцене у примарној студији- да (+), не (-)

5- Оцена у примарној студији се поклапа са израчунатом оценом- да (+), не (-)

Графикон 3. Дистрибуција одговора на критеријуме за анализу примарних студија укључених у мета-анализу *Sun, 2006*.



Од 12 прегледаних студија, 2/3 студија није испитивало повезаност црног чаја са карциномом дојке, 1/2 студија није имала комплетне податке за реконструкцију табеле 2x2, аутор мета-анализе је из свих примарних студија у којима је дата оцена ризика преузео тај податак и оцена ризика у 91% случајева није имала статистичку значајност. У 1/3 студија израчуната оцена ризика се поклапа са оценом у примарној студији.

Аутор мета-анализе је за обједињавање резултата примарних студија применио модел фиксног ефекта.

4.2.3.3. Закључак на основу прегледа статистичких метода и закључака из примарних студија укључених у мета-анализу Sun-a, 2006

Налази у прегледу статистичких метода и резултата у мета-анализи *Sun-a* и сарадника (2006), као и примарних студија укључених у ту мета-анализу указују да не постоји статистичка основа за закључак о постојању повезаности између конзумирања црног чаја и карцинома дојке, односно да је закључак из мета-анализе *Sun-a* и сарадника изведен на основу неадекватне методологије у поступку мета-анализе и неадекватно примењених статистичких техника.

4.2.4. Преглед статистичких метода и резултата из мета-анализе Thiele-a, 2013 и примарних студија укључених у мета-анализу

У мета-анализи Thiele-a, 2010 под насловом- " **Антивирусна терапија у превенцији хепатоцелуларног карцинома и смртности код хроничног хепатитиса Б: систематски преглед и мета-анализа** " за оцену ефекта о повезаности антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома добијени су неконзистентни резултати са вредностима из студија случај-контрола $RR= 0.69$, $95\% CI= 0.54-0.88$ и из кохортних студија $RR= 1.43$, $95\% CI= 1.06-1.95$. У мета-анализи за оцену ефекта обједињени су резултати 17 студија случај-контрола и 5 кохортних студија. Аутор мета-аналитичке студије наводи да налази студије нису довољно уверљиви и сам има критички приступ према закључцима који су

публиковани. Сматра да терапија не доводи до отклањања ризика од хепатоцелуларног карцинома (*HCC*-а), али вероватно смањује инциденцу *HCC* у поређењу са испитаницима који немају одговор или имају делимичан одговор на терапију, што говори у прилог подршке налаза из студија случај-контрола. Оцена из кохортних студија указује на повећани ризик од *HCC*-а и аутор сматра да је такав налаз одраз биолошке основе, постојања разлике у вирусном оптерећењу, генотипу и степену болести јетре. Ограничења која су наведена у студији а која су могла да утичу на укупну оцену ефекта су: кратак период праћења, пристрасност, конфаундинг фактори, карактеристике пацијената (пропорција мушког пола, старосна доб пацијената са терапијом и без терапије, пропорција пацијената са цирозом) нису укључене у анализу. Хетерогеност укључених студија је процењена и за студије случај-контрола је износила $I^2=63\%$ а за кохортне студије $I^2=63\%$, за процену укупне оцене ефекта коришћен је модел случајног ефекта, (Thiele et al., 2013).

Примарне студије које су укључене у мета анализу су:

17 студије случај-контрола: Das, 2010; Fattovich, 1997; IHCSG, 1998; Ikeda, 1998; Lin, 2001; Lin, 2007; Mahmood, 2005; Manolakopoulos, 2004; Matsumoto, 2005; Romeo, 2009; Tangkijvanich, 2001; Tong, 2009; Truong, 2005; Yuen, 2001; Yuen, 2004; Yuen, 2007; Zampino, 2009 и 5 кохортних студија: Benvegnu, 1998; Chan, 2012; Mazzella, 1996; Papatheodoridis, 2001; Tong, 2006.

Све студије су лоциране и детаљно анализирани по наведеним критеријумима.

4.2.4.1. Анализа примарних студија случај-контрола укључених у мета-анализу Thiele-a, 2013

1. **Das, 2010.** У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја антивирусне терапије на развој *HCC-a* код пацијената који имају почетак декомпензоване цирозе јетре повезе са Хепатитисом *B*. Истраживање је спроведено као ретроспективно- проспективна кохортна студија са групама: третирана група која прима антивирусну терапију и има 151 испитаника и нетретирана група без терапије која има 102 испитаника. Дати су подаци о броју испитаника код којих се развио *HCC*, у третираној групи 3 и нетретираној групи 3. Оцена ефекта није приказана, (Das et al., 2010).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.67$ ($95\% CI=0.13-3.38$) и $RR= 0.68$ ($95\% CI=0.14-3.28$).

Закључак: У студији је дефинисано испитивање повезаности између антивирусне терапије и развоја *HCC-a* код испитаника који имају декомпензовану цирозу јетре повезану са *HBV* инфекцијом. Израчуната оцена ефекта показује да антивирусна терапија нема статистички значајни протективни ефекат на развој *HCC-a*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Das, 2010* о величини група и броју оболелих а израчуната оцена *RR* је једнака оцени *RR* у мета-анализи.

2. **Fattovich, 1997.** У студији је испитивана повезаност антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома (*HCC*) код пацијената који имају компензовану цирозу јетре узроковану Хепатитисом *B*. Аутор наводи да је истраживање урађено у оквиру кохортне студије са групама: третирана група која прима антивирусну терапију и има 40 испитаника и нетретирана група без терапије која има 50 испитаника. Дати су подаци о броју испитаника код којих се развио *HCC*, у третираној групи 4 и нетретираној групи 6. Оцена ефекта није публикована, (Fattovich et al., 1997).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.81$ ($95\%CI=0.21-3.11$) и $RR= 0.83$ ($95\%CI=0.25-2.75$).

Закључак: У студији је дефинисано испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC-a*. Реконструкцијом табеле 2×2 , израчунате оцене ризика, OR и RR , говоре у прилог да антивирусна терапија нема статистички значајно протективно деловање на развој *HCC-a*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије Fattovich, 1997 о величини група и броју оболелих а израчуната оцена RR је једнака оцени RR у мета-анализи.

3. *IIHCSG, 1998*. У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја антивирусне терапије на развој хепатоцелуларног карцинома код испитаника који имају цирозу јетре повезану са HBV инфекцијом. Истраживање је спроведено у оквиру ретроспективне кохортне студије и дати су подаци о броју третираних пацијената антивирусном терапијом, њих 49 и број нетретираних пацијената, 97. Број пацијената са хепатоцелуларним карциномом у групи третираних је био 8 а у групи нетретираних 18. Оцена ефекта је приказана као $RR= 0.98$ ($95\%CI= 0.33-2.92$), (IIHCSG, 1998) .

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.86$ ($95\%CI=0.34-2.14$) и $RR= 0.88$ ($95\%CI=0.41-1.88$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома, вредност публиковане оцене ризика није једнака израчунатој вредности RR , али и публикована и израчуната оцена ризика говоре у прилог томе да протективно деловање антивирусне терапије нема статистичку значајност. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије IIHCSG, 1998 о величини група и броју оболелих по групама као и публиковану оцену ризика. Израчуната оцена ризика, RR и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

4. *Ikeda, 1998*. У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома код пацијената који имају цирозу јетре узроковану *HBV* инфекцијом. То је кохортна студија и дати су подаци о броју третираних пацијената антивирусном терапијом, њих 94 и број нетретираних пацијената, 219. Број пацијената са хепатоцелуларним карциномом у групи третираних је био 10 а у групи нетретираних 51. Оцена ефекта није публикована, (Ikeda et al., 1998).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.39$ ($95\%CI=0.19-0.81$) и $RR= 0.46$ ($95\%CI=0.24-0.86$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC-a*. Оцена ефекта није публикована док вредности изачунатих оцена ризика (OR и RR) говоре у прилог статистички значајном протективном деловању антивирусне терапије на хепатоцелуларни карцином. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Ikeda, 1998* о величини група и броју оболелих по групама. Израчуната оцена ризика, RR и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

5. *Lin, 2001*. У студији је дефинисано испитивање повезаности антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома код пацијената који су *HBsAg* позитивни. То је кохортна студија и дати су подаци о броју третираних пацијената антивирусном терапијом, њих 30 и број нетретираних пацијената, 29. У групи третираних ни код једног пацијента се није развио *HCC* док је у групи нетретираних било њих 2 који су имали *HCC*. Оцена ефекта није публикована, (Lin et al., 2001).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.17$ ($95\%CI=0.01-3.78$) и $RR= 0.19$ ($95\%CI=0.01-3.74$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC-a*. Оцена ефекта није публикована а вредности изачунатих оцена ризика (OR и RR) указују да антивирусна терапија нема

статистички значајан протективни ефекат. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Lin, 2001* о величини група и броју оболелих по групама. Израчуната оцена ризика, *RR* и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

6. **Lin, 2007.** У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја антивирусне терапије на развој хепатоцелуларног карцинома код пацијената хроничним хепатитисом који је повезан са *HBV* инфекцијом. То је кохортна студија и у групи третираних и нетретираних пацијената је било по 233 испитаника. У групи третираних *HCC* се развио код 5 пацијената док је у групи нетретираних било 16 испитаника који су имали *HCC*. Оцена ефекта није приказана, (Lin et al., 2007).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.30$ (95% $CI=0.11-0.83$) и $RR= 0.31$ (95% $CI=0.12-0.84$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома. Оцена ефекта није публикована али вредности изачунатих оцена ризика (*OR* и *RR*) указују да је антивирусна терапија статистички значајан протективни фактор за развој *HCC*-а. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Lin, 2007* о величини група и броју оболелих по групама. Израчуната оцена ризика, *RR* и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

7. **Mahmood, 2005.** У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја антивирусне терапије на *HCC*. Истраживање је спроведено као студија случај-контрола и дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 23 и контролној групи 68 и број испитаника који су у групи случајева користили антивирусну терапију, њих 5 и у контролној групи, њих 18. Оцена ефекта није приказана.

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.77$ ($95\%CI=0.25-2.38$) и $RR= 0.82$ ($95\%CI=0.34-1.96$), (Mahmood et al., 2005).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC*-а. Оцена ефекта није публикована али вредности изачунатих оцена ризика (OR и RR) указују да антивирусна терапија нема статистички значајан протективни ефекат за развој *HCC*-а. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије Mahmood, 2005 о величини група и броју оболелих по групама. Израчуната оцена ризика, RR и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

8. **Manolakopoulos, 2004.** У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја антивирусне терапије на *HCC*. Истраживање је спроведено као студија случај-контрола и дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 23 и контролној групи 68 и број испитаника који су у групи случајева користили антивирусну терапију, њих 5 и у контролној групи, њих 18. Оцена ефекта није приказана, (Manolakopoulos et al., 2004).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.77$ ($95\%CI=0.25-2.38$) и $RR= 0.82$ ($95\%CI=0.34-1.96$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC*-а. Оцена ефекта није публикована али вредности изачунатих оцена ризика (OR и RR) указују да антивирусна терапија нема статистички значајан протективни ефекат за развој *HCC*-а. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије Manolakopoulos, 2004 о величини група и броју оболелих по групама. Израчуната оцена ризика, RR и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

9. **Matsumoto, 2005.** У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја антивирусне терапије на развој хепатоцелуларног карцинома код пацијената са хроничним хепатитисом који је повезан са *HBV* инфекцијом. То је кохортна студија и у групи третираних и нетретираних пацијената је било по 377 испитаника. У групи третираних *HCC* се развио код 4 пацијената док је у групи нетретираних било 50 пацијената који су имали *HCC*. Оцена ефекта није публикована, (Matsumoto et al., 2005).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.07$ ($95\%CI=0.23-0.20$) и $RR= 0.08$ ($95\%CI=0.03-0.22$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома. Оцена ефекта није публикована али вредности изачунатих оцена ризика (OR и RR) указују да је антивирусна терапија статистички значајан протективни фактор за развој *HCC*-а. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Matsumoto, 2005* о величини група и броју оболелих по групама, али није преузео одговарајуће податке. Израчуната оцена ризика, RR и оцена ризика из мета-анализе немају једнаку вредност.

10. **Romeo, 2009.** У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја антивирусне терапије на *HCC* код пацијената који имају *HDV* инфекцију, јер се сматра да приближно 5% *HBV* инфицираних су инфицирани и *HDV*-ом. Истраживање је спроведено као ретроспективна кохортна студија и дати су подаци о броју третираних пацијената антивирусном терапијом, њих 102 и број нетретираних пацијената, 135. У групи третираних *HCC* се развио код 22 пацијента док је у групи нетретираних било њих 24 који су имали *HCC*. Оцена ефекта није публикована, (Romeo et al., 2009).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 1.27$ ($95\%CI=0.67-2.43$) и $RR= 0.19$ ($95\%CI=0.72-2.04$).

Закључак: Студија није јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC-a* код испитаника са хроничним хепатитисом *B*. Оцена ефекта није публикована а вредности изачунатих оцена ризика (*OR* и *RR*) указују да антивирусна терапија није статистички значајан фактор ризика. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Romeo, 2009* о величини група и броју оболелих по групама. Израчуната оцена ризика, *RR* и оцена ризика из мета-анализе немају једнаку вредност.

11. *Tangkijvanich, 2001*. У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома код пацијената који имају хронични хепатитис *B*. То је кохортна студија и дати су подаци о броју третираних пацијената антивирусном терапијом, њих 67 и број нетретираних пацијената, 72. Број пацијената са хепатоцелуларним карциномом у групи третираних је био 2 а у групи нетретираних 9. Оцена ефекта није публикована, (*Tangkijvanich et al., 2001*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.22$ ($95\% CI=0.04-1.04$) и $RR= 0.24$ ($95\% CI =0.05-1.07$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC-a*. Оцена ефекта није публикована док вредности изачунатих оцена ризика (*OR* и *RR*) указују да антивирусна терапија нема статистички значајан протективни ефекат. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Tangkijvanich, 2001* о величини група и броју оболелих по групама. Израчуната оцена ризика, *RR* и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

12. *Tong, 2009*. У студији је испитивана повезаност антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома код пацијената који имају цирозу јетре узроковану Хепатитисом *B*. У студији су дати подаци о броју третираних пацијената антивирусном терапијом, њих 27 и број нетретираних пацијената, 101. Број

пацијената са хепатоцелуларним карциномом у групи третираних је био 7 а у групи нетретираних 21. Оцена ефекта није публикована, (Tong et al., 2009).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 1.33$ (95% $CI=0.50-3.57$) и $RR= 1.25$ (95% $CI=0.59-2.62$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC-a*. Оцена ефекта није публикована али вредности изачунатих оцена ризика (OR и RR) указују да антивирусна терапија није статистички значајан фактор ризика за развој *HCC-a*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије Tong, 2009 о величини група и броју оболелих по групама а израчуната оцена ризика, RR и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

13. *Truong, 2005*- У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја антивирусне терапије на развој хепатоцелуларног карцинома код пацијената са хроничним хепатитисом *B*. То је кохортна студија и у групи третираних антивирусном терапијом је било 27 пацијената а у групи нетретираних, њих 35. Хепатоцелуларни карцином се развио само код једног пацијента који је био у групи која је примала терапију. Оцена ефекта није публикована, (Truong et al., 2005).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 4.02$ (95% $CI=0.16-102.61$) и $RR= 3.86$ (95% $CI=0.16-91.13$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC-a*. Оцена ефекта није публикована док вредности изачунатих оцена ризика (OR и RR) указују да антивирусна терапија нијеа статистички значајан фактор ризика за развој *HCC-a*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије Truong, 2005 о величини група и броју оболелих по групама. Израчуната оцена ризика, RR и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

14. **Yuen, 2001.** У студији је дефинисано испитивање повезаности антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома код пацијената који хронични хепатитис *B*. Дати су подаци о броју третираних пацијената антивирусном терапијом, њих 208 и број нетретираних пацијената, 203. Број пацијената са хепатоцелуларним карциномом није приказан и оцена ефекта није публикована, (Yuen et al., 2001).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC-a*. Оцена ефекта није публикована а због недостатка података реконструкција табеле 2x2 није била могућа. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Yuen, 2001* само о величини група, третираних и нетретираних.

15. **Yuen, 2004.** У студији је дефинисано испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC-a* код пацијената који имају хронични хепатитис *B*. Дати су подаци о броју третираних пацијената антивирусном терапијом, њих 6 и број нетретираних пацијената, 86. Број пацијената са хепатоцелуларним карциномом у групи третираних је био 1 а у групи нетретираних 4. Оцена ефекта није публикована, (Yuen et al., 2004).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 4.10$ (95% $CI=0.38-43.86$) и $RR= 3.58$ (95% $CI=0.47-27.26$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC-a*. Оцена ефекта није публикована док вредности изачунатих оцена ризика (OR и RR) указују да антивирусна терапија није статистички значајан фактор ризика. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Yuen, 2004* о величини група и броју оболелих по групама. Израчуната оцена ризика, RR и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

16. *Yuen, 2007.* У студији је дефинисано испитивање повезаности антивирусне терапије и цирозе и/или хепатоцелуларног карцинома код пацијената који имају хронични хепатитис *B*. Дати су подаци о броју третираних пацијената антивирусном терапијом, њих 142 и број нетретираних пацијената, 124. Број пацијената са хепатоцелуларним карциномом није приказан, већ је приказан укупан број оболелих са цирозом и/или *HCC*-ом и оцена ефекта није публикована, (Yuen et al., 2007).

Реконструкција табеле није била могућа због недостатка података.

Закључак: Студија није јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC*-а. Оцена ефекта није публикована а због недостатка података реконструкција табеле 2x2 није била могућа. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Yuen, 2007* само о величини група, третираних и нетретираних.

17. *Zampino, 2009.* У студији је дефинисано испитивање повезаности антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома код пацијената који имају хронични хепатитис *B* и *C*. Дати су подаци о броју третираних пацијената антивирусном терапијом, њих 41 и број нетретираних пацијената, 13. Само један пацијент је био са хепатоцелуларним карциномом и то у групи третираних. Оцена ефекта није публикована, (Zampino et al., 2009).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 1.0$ (95% $CI=0.38-26.03$) и $RR= 1.0$ (95% $CI=0.04-23.17$).

Закључак: Студија није јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC*-а код испитаника са хроничним хепатитисом *B*, јер су укључени и испитаници са *HCV* инфекцијом. Оцена ефекта није публикована али вредности изачунатих оцена ризика (OR и RR) указују да антивирусна терапија нема ефекта на развој *HCC*-а. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Zampino, 2009* о величини група и броју оболелих по групама а израчуната оцена ризика, RR и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

4.2.4.2. Анализа примарних кохортних студија укључених у мета-анализу Thiele-a, 2013

1. **Benvegnu, 1998.** У студији је дефинисано испитивање повезаности антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома код пацијената са HBV инфекцијом. Дати су подаци о броју изложених испитаника који су примали терапију, 13 и броју неизложених испитаника, њих 24. НСС се развио код 1 пацијента у групи изложених и код 7 пацијената у групи неизложених. Оцена ефекта није приказана, (Benvegnù et al., 1998).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.20$ (95% $CI=0.02-1.87$) и $RR= 0.26$ (95% $CI=0.04-1.92$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC-a* код пацијената са *HBV* инфекцијом. Оцена ефекта није публикована али вредности израчунатих оцена ризика (OR и RR) указују да антивирусна терапија нема статистички значајан протективни ефекат за развој *HCC-a*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Benvegnu, 1998* о величини група и броју оболелих по групама а израчуната оцена ризика, RR и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

2. **Chan, 2012 и Wong 2010.** У мета-анализи ја приказана једна оцена ефекта која обједињује студије *Chan, 2012* и *Wong, 2010*. У студији *Chan, 2012* је био циљ испитати утицај антивирусне терапије код пацијената који су већ развили *HCC* који је повезан са хроничним хепатитисом *B*. 148 пацијената је имало *HCC* а антивирусну терапију је користило 29 пацијената. Подаци за групу пацијената без *HCC-a* и податак о коришћењу антивирусне терапије није приказан у студији као ни оцена ефекта. У студији *Wong 2010* дати су подаци о броју пацијената који имају *HCC*, 45 и број пацијената који немају хепатоцелуларни карцином, 379. Антивирусну терапију је користило у групи

пацијената са *HCC*-ом 16 пацијената а у групи пацијената који немају *HCC* њих 90. Ни у једној од ових две студије групе нису формиране на начин како налажу истраживачки критеријуми за кохортне студије, (Chan et al., 2012; Wong et al., 2010).

Реконструкција табеле није била могућа за студију *Chan, 2012* због недостатка података.

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података у студији *Wong 2010* израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 1.77$ (95% $CI=0.92-3.41$) и $RR= 1.66$ (95% $CI=0.94-2.93$).

Закључак: У студијама није јасно дефинисано испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC*-а код пацијената са *HBV* инфекцијом. Начин како су приказане групе и недостатак података из примарних студија није дозвољавао да се обједине подаци из ове две студије и израчуна једна оцену ефекта као што је приказано у мета-анализи. Израчунате оцена ефекта (OR и RR) из студије *Wong, 2010* указује да антивирусна терапија није статистички значајан фактор ризика за развој *HCC*-а. Аутор мета-анализе није имао доступне комплетне податке из примарних студија *Chan, 2012* и *Wong 2010* и није постојала основа да се те две студије прикажу обједињено.

3. *Mazzella, 1996*. У студији је дефинисано испитивање повезаности антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома код пацијената са цирозом јетре узрокованом *HBV* инфекцијом. Дати су подаци о броју изложених испитаника који су примали терапију, 34 и броју неизложених испитаника, њих 28. *HCC* се развио код 2 пацијента у групи изложених и код 4 пацијената у групи неизложених. Оцена ефекта није публикована, (Mazzella et al., 1996).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.38$ (95% $CI=0.06-2.22$) и $RR= 0.41$ (95% $CI=0.08-2.08$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC-a* код пацијената са *HBV* инфекцијом. Оцена ефекта није публикована али вредности изачунатих оцена ризика (*OR* и *RR*) указују да антивирусна терапија нема статистички значајан протективни ефекат за развој *HCC-a*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Mazzella, 1996* о величини група и броју оболелих по групама а израчуната оцена ризика, *RR* и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

4. *Papathodoridis, 2001*. У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома. Пријављени су подаци о броју изложених испитаника који су примали терапију, 209 и броју неизложених испитаника, њих 154. *HCC* се развио код 9 пацијента у групи изложених и код 8 пацијената у групи неизложених. Оцена ефекта није публикована, (*Papathodoridis et al., 2001*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.81$ ($95\% CI=0.31-2.15$) и $RR= 0.82$ ($95\% CI=0.32-2.10$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC-a* код пацијената са *HBV* инфекцијом. Оцена ефекта није публикована али вредности изачунатих оцена ризика (*OR* и *RR*) указују да антивирусна терапија нема статистички значајан протективни ефекат за развој *HCC-a*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Papathodoridis, 2001* о величини група и броју оболелих по групама а израчуната оцена ризика, *RR* и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

5. *Tong, 2006*. У студији је дефинисано испитивање повезаности антивирусне терапије и хепатоцелуларног карцинома код пацијената са *HBV* инфекцијом. Дати су подаци о броју изложених испитаника који су примали терапију, 22 и броју неизложених испитаника, њих 378. *HCC* се развио код 2

пацијента у групи изложених и код 29 пацијената у групи неизложених. Оцена ефекта није приказана, (Tong et al., 2006).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 1.20$ ($95\% CI=0.27-5.40$) и $RR= 1.18$ ($95\% CI=0.30-4.65$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности антивирусне терапије и *HCC-a* код пацијената са *HBV* инфекцијом. Оцена ефекта није публикована али вредности израчунатих оцена ризика (OR и RR) указују да антивирусна терапија није статистички значајан фактор ризика за развој *HCC-a*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије Tong, 2006 о величини група и броју оболелих по групама а израчуната оцена ризика, RR и оцена ризика из мета-анализе имају једнаку вредност.

Табела 8. Приказ статистичких метода и резултата примарних студија укључених у мета-анализу *Thiele, 2013*.

	Критеријуми за анализу примарни студија				
	1	2	3	4	5
Студије случај контрола					
<i>Das, 2010</i>	+	+	-	-	-
<i>Fattovich, 1997</i>	+	+	-	-	-
<i>IHCSCG, 1998</i>	+	+	-	-	-
<i>Ikeda, 1998</i>	+	+	-	-	-
<i>Lin, 2001</i>	+	+	-	-	-
<i>Lin, 2007</i>	+	+	-	-	-
<i>Mahmood, 2005</i>	+	+	-	-	-
<i>Manolakopoulos, 2004</i>	+	+	-	-	-
<i>Matsumoto, 2005</i>	+	+	-	-	-
<i>Romeo, 2009</i>	-	+	-	-	-
<i>Tangkijvanich, 2001</i>	+	+	-	-	-
<i>Tong, 2009</i>	+	+	-	-	-
<i>Truong, 2005</i>	+	+	-	-	-
<i>Yuen, 2001</i>	+	-	-	-	-
<i>Yuen, 2004</i>	+	+	-	-	-
<i>Yuen, 2007</i>	+	-	-	-	-
<i>Zampino, 2009</i>	+	+	-	-	-
Кохортне студије					
<i>Benvegnu, 1998</i>	+	+	-	-	-
<i>Chan, 2012 i Wong 2010</i>	-	-	-	-	-
<i>Mazzella, 1996</i>	+	+	-	-	-
<i>Papatheodoridis, 2001</i>	+	+	-	-	-
<i>Tong, 2006</i>	+	+	-	-	-

1- Студија испитује повезаност између антивирусне терапије и *HCC-a*- да (+), не (-)

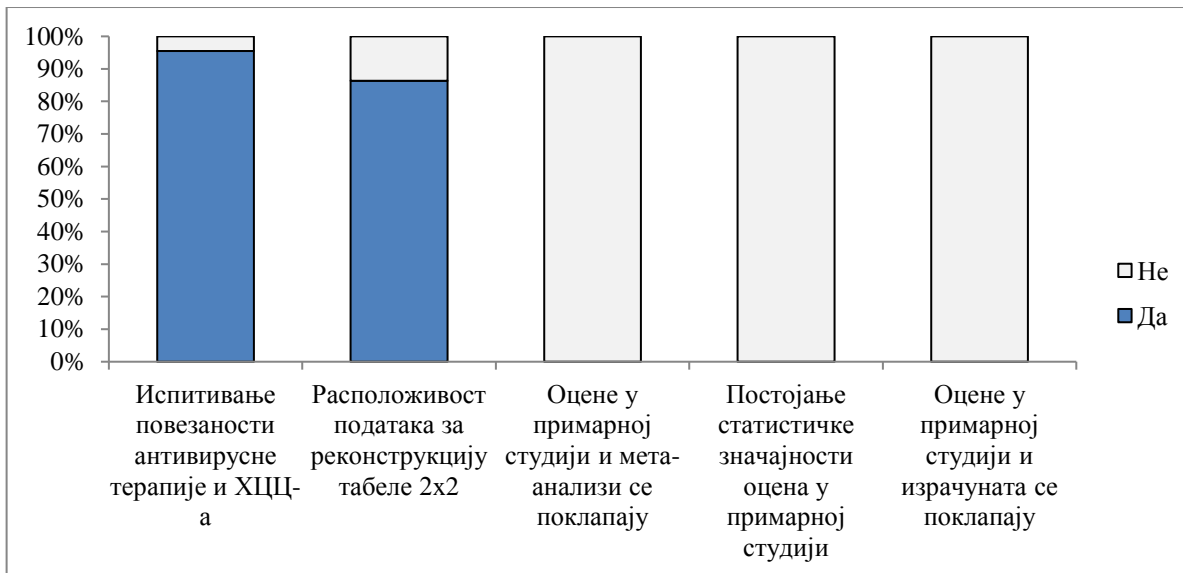
2- Распоживост података за реконструкцију табеле 2x2- да (+), не (-)

3- Оцена у примарној студији се поклапа са оценом у мета анализи- да (+), не (-)

4- Постојање статистичке значајности оценом у примарној студији- да (+), не (-)

5- Оцена у примарној студији се поклапа са израчунатом оценом- да (+), не (-)

Графикон 4. Дистрибуција одговора на критеријуме за анализу примарних студија укључених у мета-анализу *Thiele, 2013*.



Од 22 прегледане студије, 5% студија није јасно дефинисало испитивање повезаност антивирусне терапије са хепатоцелуларним карциномом код пацијената који имају хронични хепатитис *B*. 86% студија су имале публиковане податке на основу којих је могло да се реконструише табела 2x2. Све студије су повезаност између антивирусне терапије и *HCC-a* оцењивале користећи непараметарске тестове базиране на учесталости и анализу преживљавања. Ни једна студија није публиковала оцену ефекта као *OR* или *RR* а самим тим и остали критеријуми за анализу примарних студија који се односе на оцену ефекта (постојање статистичке значајности оцене ефекта и поређење вредности оцене ефекта са вредношћу оцене израчунате реконструкцијом табеле 2x2) нису могли бити анализирани. За 86% студија које су имале публиковане податке, након реконструкције табеле 2x2 израчунате оцене ефекта су поређене са оценама у мета-анализи и 4/5 примарних студија су имале једнаке вредности са вредношћу у мета-анализи.

Аутор је у обједињавање резултата примарних студија за оцену ефекта користио *RR* и за студије случај- контрола и кохортне студије. Студије случај- контрола и кохортне студије које су укључене у мета-анализу су имале статистички

значајну хетерогеност, квантификовану I^2 око 60 а за обједињавање резултата примарних студија применио је модел случајног ефекта.

Једно од ограничења која је аутор мета-анализе навео у студији а које је могло да утичу на укупну оцену ефекта је и пропорција пацијената са цирозом која. Трећина студија је на самом почетку истраживања имала групе пацијента који су већ имали развијену цирозу јетре која је била узрокована хепатитисом *B* а самим тим код таквих пацијената је била и бржа прогресија болести и развој *HCC-a* а уједно и већи проценат примене антивирусне терапије због тежине болести.

Прегледом студија случај-контрола које су укључене у мета-анализу уочено је да све студије на почетку имају дефинисану кохорту са групом пацијената који примају терапију и групом пацијената који не примају терапију док је једна студија била студија пресека.

4.2.4.3. Закључак на основу прегледа статистичких метода и закључака из примарних студија укључених у мета-анализу Thiele-a, 2013

Одабир студија је неадекватан, у групи кохортних студија аутор сврстава студије које су у старту имале две дефинисане кохорте а највероватније у оној групи где су тежи пацијенти је и већи проценат примања антивирусне терапије (због теже болести), што за последицу има $RR > 1$. У дизајну студија случај-контрола погрешно су сврстане готово све кохортне студије са једном дефинисаном кохортом, што је еквивалент студији пресека.

4.2.5. Преглед статистичких метода и резултата из мета-анализе *Xie-a, 2013a* и примарних студија укључених у мета-анализу

У мета-анализи *Xie-a, 2006* под насловом- "Мета-анализа: ерадикација Хеликобактер пилори инфекције и повезаност са развојем ендоскопске гастроесофагеалне рефлуксне болести" за оцену ефекта Хеликобактер пилори инфекције на гастроесофагеалну рефлуксну болест добијени су неконзистентни резултати са вредностима из студија случај-контрола $OR= 0.64$, $95\% CI =0.49-0.83$ и из кохортних студија $RR= 1.70$, $95\% CI =1.30-2.23$. У мета-анализи за оцену ефекта обједињени су резултати 19 студија случај-контрола и 3 кохортних студија. Студија је детаљно анализирана и аутор доноси закључак да је инфекција Хеликобактер пилори заштитни фактор у патогенези гастроесофагеалне рефлуксне болести и тиме сматра да је прихватљив закључак из студија случај-контрола. У кохортним студијама учесталост ендоскопски дијагностикованог гастроесофагеалног рефлукса је процењена између испитаника код којих је инфекција Хеликобактер пилори ерадицирана и испитаника који су имали инфекцију. Након одређеног периода праћења процењено је колико је ерадикација инфекције повезана са развојем гастроесофагеалног рефлукса. Аутор истиче да је управо снаге ове мета-аналитичке студије у томе сто су укључене добро дизајниране студије случај-контрола поред кохортних студија. Коа ограничења мета-анализе аутор наводи елиминисање утицаја географског региона и расне припадности, где различите животне навике и исхрана могу имати значајан утицај на исход. У студији је приказана статистички значајна хетерогеност међу студијама случај-контрола ($p<0.001$), $I^2=91\%$, а код кохортних студија је износила ($p=0.11$), $I^2=55\%$. За обједињену меру повезаности код студија случај-контрола коришћен је модел случајног ефеката док је код кохортних студија коришћен модел фиксног ефекта, (Xie et al., 2013)

Примарне студије које су укључене у мета анализу су:

19 студија случај-контрола: *Abdollahi, 2011; Ashktorab, 2012; Chung, 2011; EI-Serag, 1999; Garrido Serrano, 2003; Goldblum, 1998; Hackelsberger, 1998; Haruma, 2000; Higgins, 2003; Koike, 1999; Lai, 2005; Liston, 1996; Loffeld, 2004;*

Mahdi, 2011; Masjedizadeh, 2006; Newton, 1997; Varanasi, 1998; Werdmuller, 1997; Yerra, 1999 и 3 кохортних студија: *Kawanishi, 2005; Labenz, 1997; Vaira, 2003.*

Све лоциране студије, сем студије случај-контрола *Hackelsberger, 1998* су детаљно анализирани по наведеним критеријумима.

4.2.5.1. *Анализа примарних студија случај-контрола укључених у мета-анализу Xie-a, 2013a*

1. ***Abdollahi, 2011.*** У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и гастроесофагеалне рефлуксне болести (*GORD- gastro-oesophageal reflux disease*). Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 83 и контролној групи 180 и број испитаника који су имали инфекцију Хеликобактер пилори у групи случајева 13 и у контролној групи 46. Оцена ефекта је приказана као $OR= 0.54$ ($95\% CI=0.27-0.93$), (*Abdollahi et al., 2011*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.54$ ($95\% CI=0.27-1.07$) и $RR= 0.64$ ($95\% CI=0.38-1.08$).

Закључак: Студија испитује повезаност инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*, вредност публиковане оцена ризика је једнака израчунатој вредности *OR*, али се $95\% CI$ разликује. Публикована и израчуната оцена ризика иду у прилог протективном деловању инфекције Хеликобактер пилори на *GORD* с тим да публикована *OR* показује статистичку значајност за разлику од израчунате вредности *OR*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Abdollahi, 2011* о величини група и броју изложених као и публиковану оцену ризика.

2. ***Ashktorab, 2012.*** Студија јасно дефинише испитивање повезаност инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 421 и контролној групи 1599 и број испитаника који су имали

инфекцију Хеликобактер пилори у групи случајева 110 и у контролној групи 507. Оцена ефекта није приказана, (Ashktorab et al., 2012).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.76$ ($95\%CI=0.60-0.97$) и $RR= 0.80$ ($95\%CI=0.66-0.98$).

Закључак: Студија испитује повезаност инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*, али у студији није публикована оцена ефекта. Дати су подаци на основу којих је било могуће реконструисати табелу 2x2 и израчунати оцене ризика. Израчуната оцена ризика иду у прилог протективном деловању инфекције Хеликобактер пилори и статистички је значајна. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Ashktorab, 2012* о величини група и броју изложених али је преузео погрешне податке и у мета-анализи публикована оцена ризика указује на заштитну улогу инфекције Хеликобактер пилори на *GORD* али оцена ефекта није статистички значајна.

3. **Chung, 2011.** У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева који имају *GORD*, 2808 и контролној групи 2808 и преваленца Хеликобактер инфекције код испитаника са *GORD*-ом 38.4% и у контролној групи 58.2%. Оцена ефекта је приказана као $OR= 0.44$ ($95\%CI= 0.39-0.49$), (Chung et al., 2011).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.45$ ($95\%CI=0.40-0.50$) и $RR= 0.67$ ($95\%CI=0.63-0.71$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*, вредност публиковане оцене ризика је једнака израчунатој вредности *OR*, и публикована и израчуната оцена ризика говоре у прилог статистички значајном протективном деловању Хеликобактер инфекције на *GORD*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Chung, 2011* о величини група и броју изложених као и публиковану оцену

ризика. Све три оцене, публикована оцена из примарне студије, израчуната оцена и оцена ефекта из мета-анализе имају једнаку вредност.

4. *EI-Serag, 1999*. У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и рефлузног есофагитиса. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 270 и контролној групи 148 и број испитаника са Хеликобактер инфекцијом у групи случајева 113 и контролној групи 64. Оцена ефекта није публикована, (EI-Serag et al., 1999).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.94$ ($95\% CI=0.63-1.42$) и $RR= 0.98$ ($95\% CI=0.85-1.13$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и рефлузног есофагитиса али није публикована оцена ризика. Вредности израчунатих оцена ризика (OR и RR) указују да Хеликобактер инфекција делује као заштитни фактор на рефлузни есофагитис али без статистичке значајности. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *EI-Serag, 1999* о величини група и броју изложених и оцена ефекта из мета-анализе је једнака са израчунатом вредношћу OR .

5. *Garrido Serrano, 2003*. У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева који имају *GORD*, 692 и контролној групи 200 и преваленца Хеликобактер инфекције код испитаника са *GORD*-ом 40% и у контролној групи 66%. Оцена ефекта није приказана, (Garrido Serrano et al., 2003).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.34$ ($95\% CI=0.25-0.48$) и $RR= 0.79$ ($95\% CI=0.73-0.85$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*, али у студији није публикована оцена ефекта. Дати су подаци на основу којих је било могуће реконструисати табелу 2x2 и

израчунати оцене ризика чија вредност говори у прилог статистички значајном протективном деловању инфекције Хеликобактер пилори на *GORD*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Garrido Serrano, 2003* о величини група и броју изложених испитаника и израчуната вредност *OR* је једнака оцени ефекта из мета-анализе.

6. *Goldblum, 1998*. У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја инфекције Хеликобактер пилори на *GORD*. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева који имају *GORD*, 58 и контролној групи, 27 и број испитаника који су имали инфекцију Хеликобактер пилори у групи случајева 24 и у контролној групи 13. Оцена ефекта није публикована, (Goldbohm et al., 1996).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.76$ ($95\% CI=0.30-1.90$) и $RR= 0.92$ ($95\% CI=0.68-1.23$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности Хеликобактер инфекције и *GORD-a*, али у студији није приказана оцена ефекта. На основу публикованих података било је могуће реконструисати табелу 2x2 и израчунати оцене ризика чија вредност говори у прилог протективном деловању инфекције Хеликобактер пилори на *GORD* али без статистичке значајности. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Goldblum, 1998* о величини група и броју изложених испитаника и оцена ефекта из мета-анализе је једнака са израчунавом вредношћу *OR*.

7. *Hackelsberger, 1998*. Није лоцирана

8. *Haruma, 2000*. У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја инфекције Хеликобактер пилори на *GORD*. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 95 и контролној групи 190 и број испитаника са Хеликобактер пилори инфекцијом у групи случајева 39 и контролној групи 145. Оцена ефекта није приказана, (Haruma et al., 2000).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.22$ ($95\%CI=0.13-0.37$) и $RR= 0.38$ ($95\%CI=0.28-0.53$).

Закључак: Студија је јасно дефинисала испитивање повезаности Хеликобактер пилори инфекције и *GORD-a*, али студија није публиковала оцену ефекта. На основу публикованих података било је могуће реконструисати табелу 2x2 и израчунати оцене ефекта чија вредност говори у прилог статистички значајном протективном деловању инфекције Хеликобактер пилори на *GORD*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Haruma, 2000* о величини група и броју изложених али је преузео погрешан податак о броју испитаника у групи случајева (65 уместо 95) тако да се израчуната вредност OR и вредност оцене ефекта у мета-анализи разликује.

9. *Higgins, 2003*. Наслов студије је "Мере неконзистентности у мета-анализама", где је описано колики је значај конзистентности резултата студија које се обједињују и колика је неопходност тестирања хетерогености пре обједињавања резултата. Препорука је да се за тестирање хетерогености користи I^2 . Постоји могућност да је студија грешком цитирана али и даљом провером није установљено која студија је укључена у мета-анализу, (*Higgins et al., 2003*).

10. *Koike, 1999*. У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева који имају *GORD*, 175 и контролној групи 175 и број испитаника са Хеликобактер пилори инфекцијом у групи случајева 59 и контролној групи 126. Оцена ефекта није публикована, (*Koike et al., 1999*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.20$ ($95\%CI=0.13-0.31$) и $RR= 0.45$ ($95\%CI=0.36-0.57$).

Закључак: У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*, али у студији није публикована оцена

ефекта. Дати су подаци на основу којих је било могуће реконструисати табелу 2x2 и израчунати оцене ризика чија вредност говори у прилог статистички значајном протективном деловању инфекције Хеликобактер пилори на *GORD*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Koike, 1999* о величини група и броју изложених испитаника и израчуната вредност *OR* је једнака оцени ефекта из мета-анализе.

11. *Lai, 2005*. У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја инфекције Хеликобактер пилори на *GORD*. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 276 и контролној групи 378 и број испитаника са Хеликобактер пилори инфекцијом у групи случајева 91 и контролној групи 255. Оцена ефекта није публикована, (*Lai et al., 2005*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR = 0.24$ ($95\% CI = 0.17-0.33$) и $RR = 0.44$ ($95\% CI = 0.36-0.53$).

Закључак: У студији је јасно дефинисано испитивање утицаја Хеликобактер пилори инфекције на *GORD*, али у студији није публикована оцена ефекта. На основу публикованих података било је могуће реконструисати табелу 2x2 и израчунати оцене ефекта чија вредност говори у прилог статистички значајном протективном деловању инфекције Хеликобактер пилори на *GORD*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Lai, 2005* о величини група и броју изложених испитаника и израчуната вредност *OR* је једнака оцени ефекта из мета-анализе.

12. *Liston, 1996*. У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности Хеликобактер пилори инфекције са *GORD*-ом. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 37 и контролној групи 33 и број испитаника са Хеликобактер пилори инфекцијом у групи случајева 16 и контролној групи 16. Оцена ефекта није публикована, (*Liston et al., 1996*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.81$ ($95\%CI=0.32-2.08$) и $RR= 0.90$ ($95\%CI=0.58-1.42$).

Закључак: У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности Хеликобактер пилори инфекције и *GORD-a*, али у студији није публикована оцена ефекта. На основу публикованих података било је могуће реконструисати табелу 2x2 и израчунати оцене ефекта чија вредност говори у прилог протективном деловању инфекције Хеликобактер пилори на *GORD* али без статистичке значајности. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Liston, 1996* о величини група и броју изложених испитаника и израчуната вредност *OR* је једнака оцени ефекта из мета-анализе.

13. *Loffeld, 2004*. У студији је дефинисано испитивање утицаја Хеликобактер пилори инфекције на *GORD*. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 1535 и контролној групи 5341 и број испитаника са Хеликобактер пилори инфекцијом у групи случајева 312 и контролној групи 1550. Оцена ефекта није приказана, (*Loffeld and van der Putten, 2004*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.62$ ($95\%CI=0.54-0.72$) и $RR= 0.69$ ($95\%CI=0.61-0.77$).

Закључак: У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности Хеликобактер пилори инфекције и *GORD-a*, али у студији није публикована оцена ефекта. На основу публикованих података реконструисана је табела 2x2 и израчуната оцена ефекта чија вредност говори у прилог статистички значајном протективном деловању инфекције Хеликобактер пилори на *GORD*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Loffeld, 2004* о величини група и броју изложених испитаника и израчуната вредност *OR* је једнака оцени ефекта из мета-анализе.

14. **Mahdi, 2011.** У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и гастроесофагеалне рефлуксне болести. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 60 и контролној групи 30 и број испитаника који су имали инфекцију Хеликобактер пилори у групи случајева 42 и у контролној групи 11. Оцена ефекта је приказана као $OR= 0.80$ ($95\% CI=0.32-2.01$) и $RR=1.35$, (Mahdi, 2011).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 4.03$ ($95\% CI=1.60-10.17$) и $RR= 1.63$ ($95\% CI=1.14-2.33$).

Закључак: Студија испитује повезаност инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*, вредност публиковане оцена ризика није једнака израчунатој вредности *OR*. Публикована оцена ризика иду у прилог протективном деловању инфекције Хеликобацтер пилори на *GORD* не показујући статистичку значајност док је израчуната оцена противречна и указује да је Хеликобактер инфекција статистички значајан фактор ризика за *GORD*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Mahdi, 2011* о величини група и броју изложених као и публиковану оцену ризика која није једнака са израчунатом оценом али је зато израчуната оцена једнака са оценом из мета-анализе.

15. **Masjedizadeh, 2006.** У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и гастроесофагеалне рефлуксне болести. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 51 и контролној групи 49 и број испитаника који су имали инфекцију Хеликобактер пилори у групи случајева 45 и у контролној групи 38. Оцена ефекта је приказана као $OR= 2.2$ ($95\% CI=0.7-7.4$), (Masjedizadeh et al., 2006).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 2.17$ ($95\% CI=0.73-6.42$) и $RR= 1.54$ ($95\% CI=0.78-3.01$).

Закључак: Студија испитује повезаност инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*, вредност публиковане оцена ризика је једнака израчунатој вредности *OR*. Публикована оцена ризика и израчуната оцена ризика указују да инфекција

Хеликобактер пилори делује као фактор ризика на *GORD* не показујући статистичку значајност. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Masjedizadeh, 2006* о величини група и броју изложених као и публиковану оцену ризика која је једнака са израчунавом оценом и оценом из мета-анализе.

16. *Newton, 1997*. У студији је дефинисано испитивање утицаја Хеликобактер пилори инфекције на *GORD*. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 67 и контролној групи 41 и број испитаника са Хеликобактер пилори инфекцијом у групи случајева 25 и контролној групи 24. Оцена ефекта није приказана, (*Newton et al., 1997*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.42$ ($95\%CI=0.19-0.93$) и $RR= 0.72$ ($95\%CI=0.52-0.99$).

Закључак: У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности Хеликобактер пилори инфекције и *GORD-a*, али у студији није приказана оцена ефекта. На основу публикованих података реконструисана је табела 2x2 и израчуната оцена ефекта која говори у прилог статистички значајног протективног деловања инфекције Хеликобактер пилори на *GORD*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Newton, 1997* о величини група и броју изложених испитаника и израчуната вредност OR је једнака оцени ефекта из мета-анализе.

17. *Varanasi, 1998*. У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и гастроесофагеалне рефлуксне болести. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 114 и контролној групи 400 и број испитаника који су имали инфекцију Хеликобактер пилори у групи случајева 35 и у контролној групи 168. Оцена ефекта није публикована, (*Varanasi et al., 1998*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.62$ ($95\%CI=0.39-0.95$) и $RR= 0.68$ ($95\%CI=0.47-0.97$).

Закључак: Студија испитује повезаност инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*, али у студији није публикована оцена ефекта. На основу публикованих података реконструисана је табела 2x2 и оцене ефекта указује да инфекција Хеликобацтер пилори делује као статистички значајан заштитни фактор на развој *GORD-a*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Varanasi, 1998* о величини група и броју изложених али је преузео погрешан податак о броју испитаника у контролној групи (440 уместо 400) тако да се израчуната вредност OR и вредност оцене ефекта у мета-анализи разликује.

18. *Werdmuller, 1997*. У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности Хеликобактер пилори инфекције са *GORD*-ом. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 131 и контролној групи 399 и број испитаника са Хеликобактер пилори инфекцијом у групи случајева 37 и контролној групи 204. Оцена ефекта није публикована, (Werdmuller and Loffeld, 1997).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 0.38$ ($95\%CI=0.25-0.58$) и $RR= 0.47$ ($95\%CI=0.34-0.66$).

Закључак: У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности Хеликобактер пилори инфекције и *GORD-a*, али у студији није публикована оцена ефекта. На основу публикованих података било је могуће реконструисати табелу 2x2 и израчунати оцене ефекта чија вредност говори у прилог статистички значајном протективном деловању инфекције Хеликобактер пилори на *GORD*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Werdmuller, 1997* о величини група и броју изложених испитаника али је све податке преузео погрешно: за групу случајева 249/71 уместо (131/37) и контролну групу 508/242 уместо (399/195) и самим тиме израчуната вредност OR се разликује од оцене ефекта из мета-анализе.

19. *Yerra, 1999*. У студији је јасно дефинисано испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и гастроесофагеалне рефлуксне болести. Дати су подаци о броју испитаника у групи случајева 30 и контролној групи 30 и број испитаника који су имали инфекцију Хеликобактер пилори у групи случајева 20 и у контролној групи 19. Оцена ефекта није публикована.

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 1.16$ ($95\% CI=0.40-3.35$) и $RR= 1.08$ ($95\% CI=0.63-1.85$).

Закључак: Студија испитује повезаност инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*, али у студији није публикована оцена ефекта. На основу публикованих података реконструисана је табела 2x2 и оцене ефекта указује да инфекција Хеликобацтер пилори делује као фактор ризика на развој *GORD-a* али без статистичке значајности. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Yerra, 1999* о величини група и броју изложених испитаника и израчуната вредност OR је једнака оцени ефекта из мета-анализе.

4.2.5.2. *Анализа примарних кохортних студија укључених у мета-анализу Хие-а, 2013а*

1. *Kawanishi, 2005*. У студији није јасно дефинисано испитивање развоја гастроесофагеалног рефлукса код пацијената који имају Хеликобактер пилори инфекцију. Дати су подаци о броју испитаника који су ерадицирали инфекцију 326, број испитаника који имају Хеликобактер пилори инфекцију, њих 199, број испитаника који су имали *GORD* у групи са ерадицираном инфекцијом, њих 74 и у групи са Хеликобактер инфекцијом, 16 испитаника. У студији је процењено колико је ерадикација Хеликобактер пилори инфекције фактор ризика за појаву *GORD-a* и дата је оцена ефекта $RR= 2.43$ ($p<0.01$), (*Kawanishi, 2005*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 3.36$ (95% $CI=1.89-5.96$) и $RR= 2.82$ (95% $CI=1.69-4.71$).

Закључак: Студија није дефинисала испитивање повезаности Хеликобактер пилори инфекције и *GORD-a*. На основу публикованих података било је могуће реконструисати табелу 2x2 и израчунати оцене ефекта и израчуната вредност RR је била приближно једнака вредности RR из примарне студије што говори у прилог да је ерадикација Хеликобактер пилори инфекције статистички значајан фактор ризика за развој *GORD-a*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Kawanishi, 2005* о величини група и броју испитаника са позитивним исходом по групама као и укупну оцену ефекта. Израчуната оцена ефекта, RR је имала исту вредност као и вредност RR публикована у мета-анализи.

2. **Labenz, 1997.** У студији није дефинисано испитивање утицаја Хеликобактер пилори инфекцију на гастроесофагеални рефлукс. Дати су подаци о броју испитаника који су ерадицирали инфекцију 244, број испитаника који имају Хеликобактер пилори инфекцију, њих 216, број испитаника који су имали *GORD* у групи са ерадицираном инфекцијом, њих 32 и у групи са Хеликобактер инфекцијом, 7 испитаника. Оцена ефекта није публикована, (Labenz et al., 1997).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 4.51$ (95% $CI=1.95-10.44$) и $RR= 4.05$ (95% $CI=1.82-8.98$).

Закључак: Студија није јасно дефинисала испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*. У студији је процењено колики ефекат има ерадикација Хеликобактер пилори инфекције на развој гастроесофагеалног рефлукса у поредјењу са испитаницима који имају Хеликобактер инфекцију. На основу публикованих података било је могуће реконструисати табелу 2x2 и израчунати оцене ефекта и израчуната вредност RR

говори у прилог да је ерадикација Хеликобактер пилори инфекције статистички значајан фактор ризика за развој *GORD-a*. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Labenz, 1997* о величини група и броју испитаника са позитивним исходом по групама али укупна оцена ефекта није публикована. Израчуната оцена ефекта, *RR* је имала исту вредност као и вредност *RR* публикована у мета-анализи.

3. *Vaira, 2003*. У студији није јасно дефинисано испитивање утицаја Хеликобактер пилори инфекцију на развој *GORD-a*. Дати су подаци о броју испитаника који су ерадицирали инфекцију 73, број испитаника који имају Хеликобактер пилори инфекцију, њих 74, број испитаника који су имали *GORD* у групи са ерадицираном инфекцијом, њих 21 и у групи са Хеликобактер инфекцијом, 14 испитаника. Оцена ефекта није публикована, (*Vaira et al., 2003*).

Реконструкцијом табеле на основу публикованих података израчунате су оцене ризика и оне су износиле $OR= 1.73$ ($95\% CI=0.80-3.74$) и $RR= 1.52$ ($95\% CI=0.84-2.75$).

Закључак: Студија није јасно дефинисала испитивање повезаности инфекције Хеликобактер пилори и *GORD-a*. На основу приказаних података било је могуће реконструисати табелу 2x2 и израчунати оцене ефекта и израчуната вредност *RR* говори у прилог да је ерадикација Хеликобактер пилори инфекције фактор ризика за развој *GORD-a*, али без статистичке значајности. Аутор мета-анализе је имао доступне податке из примарне студије *Vaira, 2003* о величини група и броју испитаника са позитивним исходом по групама али укупна оцена ефекта није публикована. Израчуната оцена ефекта, *RR* је имала исту вредност као и вредност *RR* публикована у мета-анализи.

Табела 9. Приказ статистичких метода и резултата примарних студија укључених у мета-анализу *Xie-a, 2013a*

	Критеријуми за анализу примарни студија				
	1	2	3	4	5
Студије случај контрола					
<i>Abdollahi, 2011</i>	+	+	+	+	+
<i>Ashktorab, 2012</i>	+	+	-	-	-
<i>Chung, 2011</i>	+	+	+	+	+
<i>EI-Serag, 1999</i>	+	+	-	-	-
<i>Garrido Serrano, 2003</i>	+	+	-	-	-
<i>Goldblum, 1998</i>	+	+	-	-	-
<i>Hackelsberger, 1998</i>			Није лоцирана		
<i>Haruma, 2000</i>	+	+	-	-	-
<i>Higgins, 2003</i>	-	-	-	-	-
<i>Koike, 1999</i>	+	+	-	-	-
<i>Lai, 2005</i>	+	+	-	-	-
<i>Liston, 1996</i>	+	+	-	-	-
<i>Loffeld, 2004</i>	+	+	-	-	-
<i>Mahdi, 2011</i>	+	+	-	-	-
<i>Masjedizadeh, 2006</i>	+	+	+	-	+
<i>Newton, 1997</i>	+	+	-	-	-
<i>Varanasi, 1998</i>	+	+	-	-	-
<i>Werdmuller, 1997</i>	+	+	-	-	-
<i>Yerra, 1999</i>	+	+	-	-	-
Кохортне студије					
<i>Kawanishi, 2005</i>	-	+	-	+	-
<i>Labenz, 1997</i>	-	+	-	-	-
<i>Vaira, 2003</i>	-	+	-	-	-

1-Студија испитује повезаност између инфекције Хеликобацтер пилори и *GORD-a* - да (+), не (-)

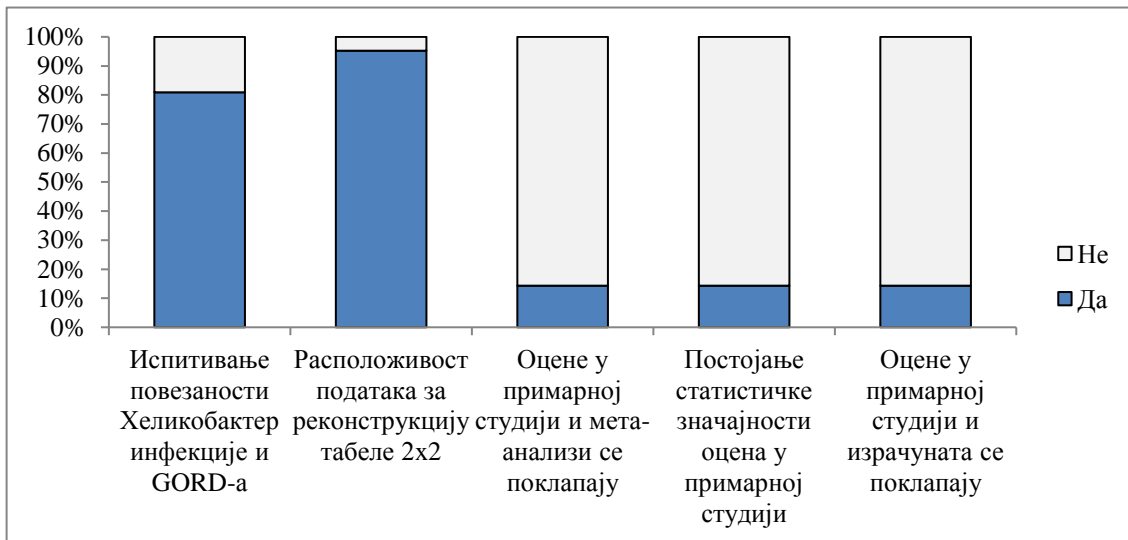
2- Распољивост података за реконструкцију табеле 2x2- да (+), не (-)

3- Оцена у примарној студији се поклапа са оценом у мета анализи- да (+), не (-)

4- Постојање статистичке значајности оцене у примарној студији- да (+), не (-)

5- Оцена у примарној студији се поклапа са израчунатом оценом- да (+), не (-)

Графикон 5. Дистрибуција одговора на критеријуме за анализу примарних студија укључених у мета-анализу *Xie, 2013a*.



Од 21 прегледане студије, 1/5 студија није испитивала повезаност Хеликобактер пилори инфекције са гастроесофагеалним рефлуксом, и то су биле све кохортне студије и једна студија случај-контрола за коју постоји могућност да је грешком цитирана, *Higgins, 2003*; "Мере неконзистентности у мета-анализама". Што се тиче кохортних студија оне су испитивале повезаност ерадикације Хеликобактер пилори инфекције са развојем гастроезофагеалног рефлука. Групу изложених су чинили испитаници који су успешно ерадицирали инфекцију Хеликобактер пилори, у групи неизложених су били испитаници који су без ерадикације инфекције а исходни ефекат је појава гастроесофагеалног рефлука. У свим кохортним студијама добијена је позитивна оцена ефекта, која говори у прилог томе да је ерадикација Хеликобактер пилори инфекције фактор ризика за појаву *GORD-a*.

Међутим када би кодирали групе тако да групу изложених чине испитаници који нису ерадицирали инфекцију тј. испитаници који су изложени инфекцији Хеликобактер пилори а групу неизложених да чине испитаници који су ерадицирали инфекцију, оцена ефекта би се односила на утицај Хеликобактер

пилори инфекције на развој гастроесофагеалног рефлукса. Овакав начин би оцену ефекта приближио процени која је добијена из студија случај- контрола.

Анализом података и израчунавањем оцене ризика из публикованих података са кодирањем група како је предходно објашњено добијене су следеће оцене ризика из кохортних студија:

- *Kawanishi, 2005*; $OR= 0.30$ (95% $CI=0.17-0.53$) и $RR= 0.35$ (95% $CI=0.21-0.59$).
- *Labenz, 1997*; $OR = 0.22$ (95% $CI=0.10-0.51$) и $RR= 0.25$ (95% $CI=0.11-0.55$).
- *Vaira, 2003*; $OR= 0.58$ (95% $CI=0.27-1.25$) и $RR= 0.66$ (95% $CI=0.36-1.19$).

У свим студијама смо добили оцену ризика која указује да присуство инфекције има заштитну улогу у развоју гастроесофагеалног рефлукса и у две од три студије је постојала статистичка значајност.

Све студије су имале публиковане податке на основу којих је могло да се реконструише табела 2x2, сем студије *Higgins, 2003*.

14% студија, је приказало оцену ефекта као *OR*, док су све остале студије повезаност између Хеликобактер пилори инфекције и *GORD-a* оцењивале користећи непараметарске тестове базиране на учесталости. 86% студија није публиковало оцену ефекта а самим тим и остали критеријуми за анализу примарних студија који се односе на оцену ефекта (постојање статистичке значајности оцене ефекта и поређење вредности оцене ефекта са вредношћу оцене израчунате реконструкцијом табеле 2x2) нису могли бити анализирани. Пошто су све студије имале публиковане податке, након реконструкције табеле 2x2 израчунате оцене ефекта су поређене са оценама у мета-анализи и све су имале једнаке вредности. Од тога четири студије су преузеле погрешне податке из примарних студија, тако да се њихова оцена не поклапа са оценом у мета-анализи.

4.2.5.3. Закључак на основу прегледа статистичких метода и закључака из примарних студија укључених у мета-анализу *Xie-a*, 2013a

Неконзистентност *OR* из студија случај-контрола и *RR* из кохортних студија потиче од неконзистентног кодирања фактора изложености (ризика) и исхода у примарним студијама које су биле укључене у мета-анализу. Док су у студијама случај-контрола изложеност и исход усаглашено кодирани у смислу присуства односно одсуства појаве (изложености и исхода) у кохортним студијама изложеност је инверзно кодирана, односно као ризик посматрано је одсуство Хеликобактер инфекције. Услед тога добијене мере повезаности изложености и исхода у студијама случај-контрола биле су мање од 1, односно у кохортним студијама веће од 1. Без обзира на то тумачење *Xie* и сарадника било је исправно, односно и студије случај-контрола и кохортне студије указују да је одсуство Хеликобактер инфекције повезано са ризиком за гастроесофагеални рефлукс. Из разлога користи и бољег разумевања од стране крајњих корисника, читаоца, у мета-аналитичком процесу кодирање обавити на другачији начин па би и комбиноване вредности биле директно упоредиве са оним из студија случај-контрола. Саопштена *RR* из студије *Xie* износи 2.50 а њена реципрочна вредност би износила 0.4.

4.3. Слагање на континуираном нивоу мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија- дескриптивне методе

За процену слагања мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија на континуираном нивоу, подела студија је извршена на два начина. Прва подела је извршена према номиналној вредности мера повезаности тј. да ли је вредност мере повезаности испод или изнад 1. Вредност мере повезаности изнад 1 значи да изложеност утиче као фактор ризика на појаву исхода док вредност испод 1 указује да изложеност делује као протективни фактор на исхода. На овај начин формиране су три групе:

1. Вредности *OR* и *RR* су веће од 1;
2. Вредности *OR* и *RR* су мање од 1;
3. Вредности *OR* и *RR* се разликују у односу на вредност 1.

Друга подела се односи на комбинације категорија које су формиране према закључку о величини ефекта за мере повезаности у студијама случај-контрола и кохортним студијама. На тај начин групе су формиране тако да се могу поредити мере повезаности код којих постоји потпуно слагање, делимично слагање и тотално неслагање

Потпуно слагање

1. Оба ефекта су статистички значајна и оба имају вредност преко 1
2. Оба ефекта су статистички значајна и оба имају вредност испод 1
3. Оба ефекта нису статистички значајна

Делимично слагање

4. *OR* значајна и има вредност преко 1 а *RR* није значајна
5. *RR* значајна и има вредност преко 1 а *OR* није значајна

6. *OR* значајна и има вредност испод 1 а *RR* није значајна

7. *RR* значајна и има вредност испод 1 а *OR* није значајна

Тотално неслагање

8. Оцене ефекта се разликују у односу на вредност 1 (један ефекат је изнад а други испод 1) и разликују се у односу на статистичку значајност (један ефекат је значајан а други ефекат није значајан)

4.3.1. Слагање на континуираном нивоу мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија према номиналној вредности мера повезаности

Укупан број парова обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија, код којих су обе мере повезаности (*OR* и *RR*) имале вредности веће од 1 је износио 281, (Табела 10). Просечна вредност односа шансе (*OR*) износи 2.1 ± 3.8 (опсег 1.0-62.2), док је вредност релативног ризика (*RR*) нешто већа и износи 2.4 ± 5.9 (опсег 1.0-73.0). Просечне вредности мера повезаности након логаритамске трансформације су износиле за *OR* 0.5 ± 0.5 (опсег 0.01-4.1) а за *RR* 0.5 ± 0.6 (опсег 0.01-4.3). Просечна вредност разлике мера повезаности износи -0.3 ± 5.9 (опсег -69.6-35.0), док је разлика логаритмованих вредности износила 0.04 ± 0.5 (опсег -3.5-2.0). Средња вредност односа *OR* и *RR* износи 1.1 ± 0.5 (опсег 0.03-7.3), док је разлика логаритмованих вредности износила 2.3 ± 4.1 (опсег 0-39.5).

Код мера повезаности, где су и *OR* и *RR* имале вредности преко 1, просечан број студија случај-контрола које су биле укључене у мета-анализу је износио 8.9 ± 7.4 (опсег 1-50) док је број кохортних студија био нешто нижи и износио је 5.87 ± 4.51 (опсег 1-25). Просечан број испитаника који је обухваћен студијама случај-контрола је био 75422.2 ± 217676.2 (опсег 70.0-1890829.0) док је број испитаника у кохортним студијама знатно већи 1766282.1 ± 6971149.3 (опсег 71.0-76985248.0).

Табела 10. Дескриптивни параметри за мере повезаности, *OR* и *RR*, када су обе вредности веће од 1

Параметри	\bar{x}	<i>SD</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
<i>OR</i>	2.1	3.8	1.5	1.0	62.2	1.3	2.0
<i>RR</i>	2.4	5.9	1.34	1.0	73.0	1.2	1.8
<i>LnOR</i>	0.5	0.5	0.4	0.01	4.1	0.2	0.7
<i>LnRR</i>	0.5	0.6	0.3	0.01	4.3	0.1	0.6
<i>OR-RR</i>	-0.3	5.9	0.1	-69.6	35.0	-0.06	0.4
<i>LnOR-LnRR</i>	0.04	0.5	0.07	-3.5	2.0	-0.05	0.2
<i>OR/RR</i>	1.1	0.5	1.1	0.03	7.3	1.0	1.3
<i>LnOR/LnRR</i>	2.3	4.1	1.2	0	39.5	0.8	1.9
Број студија случај-контрола	8.9	7.4	7.0	1	50	4.0	11.0
Број кохортних студија	5.9	4.5	4.0	1	25	3.0	8.0
Број испитаника у студијама случај-контрола	75422.2	217676.2	12041.0	70.0	1890829.0	3188.0	35124.0
Број испитаника у кохортним студијама	1766282.1	6971149.3	173614.0	71	76985248.0	12933.8	11444808.0

OR- однос шансе, *RR*- релативни ризик, *LnOR*- логаритамска трансформација вредности *OR*, *LnRR*- логаритамска трансформација вредности *RR*, *OR-RR*- разлика вредности *OR* и *RR*, *LnOR-LnRR*- разлика логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, *OR/RR*- однос вредности *OR* и *RR*, *LnOR/LnRR*- однос логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, \bar{x} - аритметичка средина, *SD*- стандардна девијација, *Med*- медијана, *Min*- минимална вредност, *Max*- максимална вредност, *Q1*- први квантил, *Q3*- трећи квантил

Укупан број парова обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија, код којих су обе мере повезаности (*OR* и *RR*) имале вредности мање од 1 је износио 131, (Табела 11). Просечна вредности односа шансе и релативног ризика су једнаке, *OR* износи 0.8 ± 0.1 (опсег 0.3-0.99) а вредност *RR* је 0.8 ± 0.1 (опсег 0.2-0.98). Просечне вредности мера повезаности након логаритамске трансформације су износиле за *OR* -0.3 ± 0.2 (опсег -1.3-(-0.01)) а за *RR* -0.2 ± 0.2 (опсег -1.6-(-0.02)). Просечна вредност разлике мера повезаности износи -0.05 ± 0.2 (опсег -0.50-0.4), док је разлика логаритмованих вредности износила -0.1 ± 0.2 (опсег -0.7-0.7). Средња вредност односа мера повезаности износи 1.0 ± 0.2 (опсег 0.5-1.9), док је разлика логаритмованих вредности износила 2.6 ± 3.2 (опсег 0.03-19.0).

Код мера повезаности, где су и *OR* и *RR* имале вредности испод 1, просечан број студија случај-контрола које су биле укључене у мета-анализу је износио 8.0 ± 4.9 (опсег 1.0-27.0) док је број кохортних студија био нешто нижи и износио је 6.0 ± 4.9 (опсег 1.0-29.0). Просечан број испитаника који је обухваћен студијама случај-контрола је био 48116.8 ± 145706.5 (опсег 146.0-1013735.0) док је број испитаника у кохортним студијама знатно већи 1010721.8 ± 2177879.7 (опсег 159.0-11459687.0).

Табела 11. Дескриптивни параметри за мере повезаности, *OR* и *RR*, када су обе вредности мање од 1

Параметри	\bar{x}	<i>SD</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
<i>OR</i>	0.8	0.1	0.8	0.3	0.99	0.7	0.9
<i>RR</i>	0.8	0.1	0.9	0.2	0.98	0.8	0.9
<i>LnOR</i>	-0.3	0.2	-0.2	-1.3	-0.01	-0.4	-0.1
<i>LnRR</i>	-0.2	0.2	-0.1	-1.6	-0.02	-0.2	-0.1
<i>OR-RR</i>	-0.05	0.2	-0.05	-0.5	0.4	-0.1	0.05
<i>LnOR-LnRR</i>	-0.1	0.2	-0.1	-0.7	0.7	-0.2	0.1
<i>OR/RR</i>	1.0	0.2	1.0	0.5	1.9	0.8	1.1
<i>LnOR/LnRR</i>	2.6	3.2	1.5	0.03	19.0	0.8	3.0
Број студија случај-контрола	8.0	4.9	8.0	1	27	5.0	10.0
Број кохортних студија	6.0	4.9	5.0	1	29	3.0	7.0
Број испитаника у студијама случај-контрола	48116.8	145706.5	11039.0	146.0	1013735.0	4760.2	26251.2
Број испитаника у кохортним студијама	1010721.8	2177879.7	220104.0	159.0	11459687.0	44394.7	730637.0

OR- однос шансе, *RR*- релативни ризик, *LnOR*- логаритамска трансформација вредности *OR*, *LnRR*- логаритамска трансформација вредности *RR*, *OR-RR*- разлика вредности *OR* и *RR*, *LnOR-LnRR*- разлика логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, *OR/RR*- однос вредности *OR* и *RR*, *LnOR/LnRR*- однос логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, \bar{x} - аритметичка средина, *SD*- стандардна девијација, *Med*- медијана, *Min*- минимална вредност, *Max*- максимална вредност, *Q1*- први квантил, *Q3*- трећи квантил

Укупан број парова обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија, код којих се вредности разликују у односу на вредност 1 је 96, (Табела 12). Просечна вредност односа шансе (*OR*) износи 1.1 ± 0.4 (опсег 0.4-3.1), док је вредност релативног ризика (*RR*) већа и износи 1.6 ± 3.0 (опсег 0.5-24.0). Просечне вредности мера повезаности након логаритамске трансформације су износиле за *OR* -0.003 ± 0.3 (опсег -0.8-1.1) а за *RR* 0.1 ± 0.43 (опсег -0.7-3.2). Просечан број студија случај-контрола које су биле обухваћене мета-анализом је износио 7.7 ± 5.6 (опсег 1.0-32.0) док је број кохортних студија био мањи и износио је 4.9 ± 4.0 (опсег 1-19). Просечан број испитаника који је обухваћен студијама случај-контрола је био 41718.5 ± 10933.5 (опсег 146.0-1019510.0) док је број испитаника у кохортним студијама знатно већи 575962.0 ± 1087254.9 (опсег 354.0-8026686.0).

Табела 12. Дескриптивни параметри за мере повезаности, *OR* и *RR* када се вредности разликују у односу на вредност 1

Параметри	\bar{x}	<i>SD</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
<i>OR</i>	1.1	0.4	1.0	0.4	3.1	0.8	1.1
<i>RR</i>	1.6	3.0	1.0	0.5	24.0	0.9	1.2
<i>LnOR</i>	-0.003	0.3	-0.05	-0.8	1.1	-0.2	0.1
<i>LnRR</i>	0.1	0.5	0.01	-0.7	3.2	-0.1	0.2
Број студија случај-контрола	7.7	5.6	7.0	1.0	32.0	4.0	9.0
Број кохортних студија	4.9	4.0	4.0	1.0	19.0	2.0	6.0
Број испитаника у студијама случај-контрола	41718.5	131301.0	10933.5	146.0	1019510.0	3850.5	24649.0
Број испитаника у кохортним студијама	575962.6	1087254.9	179375.5	354.0	8026686.0	51600.0	618255.5

OR- однос шансе, *RR*- релативни ризик, *LnOR*- логаритамска трансформација вредности *OR*, *LnRR*- логаритамска трансформација вредности *RR*, \bar{x} - аритметичка средина, *SD*- стандардна девијација, *Med*- медијана, *Min*- минимална вредност, *Max*- максимална вредност, *Q1*- први квартил, *Q3*- трећи квартил

4.3.2. Слагање на континуираном нивоу мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија које имају потпуно слагање

Мере повезаности са потпуним слагањем, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност преко 1 су биле присутне у 130 парова обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија, (Табела 13). Просечна вредност односа шансе (*OR*) износи 2.6 ± 5.5 (опсег 1.1-62.2), док је вредност релативног ризика (*RR*) нешто мања и износи 2.3 ± 3.0 (опсег 1.1-27.2). Просечне вредности мера повезаности након логаритамске трансформације су износиле за *OR* 0.7 ± 0.5 (опсег 0.1-4.1) а за *RR* 0.6 ± 0.5 (опсег 0.1-3.3). Просечна вредност разлике мера повезаности износи 0.4 ± 3.5 (опсег -13.2-35.0), док је разлика логаритмованих вредности износила 0.1 ± 0.4 (опсег -1.9-2.0). Средња вредност односа *OR* и *RR* износи 1.2 ± 0.6 (опсег 0.1-7.3), док је разлика логаритмованих вредности износила 1.4 ± 0.8 (опсег 0.2-5.8).

Код мера повезаности, где су *OR* и *RR* биле статистички значајне и имале вредности преко 1, просечан број студија случај-контрола које су биле укључене у мета-анализу је износио 9.4 ± 7.2 (опсег 1.0-50.0) док је број кохортних студија био нешто нижи и износио је 7.1 ± 5.1 (опсег 1.0-25.0). Просечан број испитаника који је обухваћен студијама случај-контрола је био 111842.5 ± 12947.5 (опсег 70.0-1890829.0) док је број испитаника у кохортним студијама знатно већи 2607574.2 ± 169799.0 (опсег 194.0-76985248.0).

Табела 13. Дескриптивни параметри за мере повезаности, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност преко 1

Параметри	\bar{x}	<i>SD</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
<i>OR</i>	2.6	5.5	1.7	1.1	62.2	1.4	2.3
<i>RR</i>	2.3	3.0	1.5	1.1	27.2	1.3	2.1
<i>LnOR</i>	0.7	0.5	0.5	0.1	4.1	0.3	0.8
<i>LnRR</i>	0.6	0.5	0.4	0.1	3.3	0.2	0.7
<i>OR-RR</i>	0.4	3.5	0.1	-13.2	35.0	-0.02	0.4
<i>LnOR-LnRR</i>	0.1	0.4	0.1	-1.9	2.0	-0.01	0.2
<i>OR/RR</i>	1.2	0.6	1.1	0.1	7.3	1.0	1.3
<i>LnOR/LnRR</i>	1.4	0.8	1.2	0.2	5.8	1.0	1.7
Број студија случај-контрола	9.4	7.2	8.0	1.0	50.0	5.0	11.0
Број кохортних студија	7.1	5.1	6.0	1.0	25.0	3.0	10.0
Број испитаника у студијама случај-контрола	111842.5	266440.2	12947.5	70.0	1890829.0	4091.0	63150.0
Број испитаника у кохортним студијама	2607574.2	9459658.9	169799.0	194.0	76985248.0	23808.0	1877030.0

OR- однос шансе, *RR*- релативни ризик, *LnOR*- логаритамска трансформација вредности *OR*, *LnRR*- логаритамска трансформација вредности *RR*, *OR-RR*- разлика вредности *OR* и *RR*, *LnOR-LnRR*- разлика логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, *OR/RR*- однос вредности *OR* и *RR*, *LnOR/LnRR*- однос логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, \bar{x} - аритметичка средина, *SD*- стандардна девијација, *Med*- медијана, *Min*- минимална вредност, *Max*- максимална вредност, *Q1*- први квантил, *Q3*- трећи квантил

Потпуно слагање где су обе мере повезаности, *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност мању од 1 је биле идентификовано код 33 пара обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија, (Табела 14). Просечна вредност односа шансе (*OR*) износи 0.4 ± 0.1 (опсег 0.4-0.9), док је вредност релативног ризика (*RR*) нешто већа и износи 0.7 ± 0.1 (опсег 0.4-1.0). Просечне вредности мера повезаности након логаритамске трансформације су износиле за *OR* -0.4 ± 0.2 (опсег -1.0-(-0.1)) а за *RR* -0.3 ± 0.2 (опсег -1.0-(-0.04)). Просечна вредност разлике мера повезаности износи -0.1 ± 0.2 (опсег -0.5-0.2), док је разлика логаритмованих вредности износила -0.1 ± 0.3 (опсег -0.7-0.4). Средња

вредност односа *OR* и *RR* износи 1.0 ± 0.2 (опсег 0.5-1.4), док је разлика логаритмованих вредности износила 2.3 ± 3.4 (опсег 0.3-19.0).

Код мера повезаности, где су *OR* и *RR* биле статистички значајне и имале вредности мање од 1, просечан број студија случај-контрола које су укључене у мета-анализу је износио 9.5 ± 5.4 (опсег 2.0-27.0) док је број кохортних студија био нижи и износио је 7.2 ± 5.1 (опсег 1.0-29.0). Просечан број испитаника који је обухваћен студијама случај-контрола је био 35359.2 ± 67777.7 (опсег 372.0-373847.0) док је број испитаника у кохортним студијама знатно већи 947274.4 ± 2147173.8 (опсег 159.0-9389425.0).

Табела 14. Дескриптивни параметри за мере повезаности *OR* и *RR* чије се обе вредности биле значајне и обе имају вредност мању од 1

Параметри	\bar{x}	<i>SD</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
<i>OR</i>	0.4	0.1	0.7	0.4	0.9	0.6	0.8
<i>RR</i>	0.7	0.1	0.8	0.4	1.0	0.6	0.8
<i>LnOR</i>	-0.4	0.2	-0.3	-1.0	-0.1	-0.6	0.2
<i>LnRR</i>	-0.3	0.2	-0.2	-1.0	-0.04	-0.4	-0.2
<i>OR-RR</i>	-0.1	0.2	-0.03	-0.5	0.2	-0.1	0.04
<i>LnOR-LnRR</i>	-0.1	0.3	-0.04	-0.7	0.4	-0.2	0.1
<i>OR/RR</i>	1.0	0.2	1.0	0.5	1.4	0.8	1.1
<i>LnOR/LnRR</i>	2.3	3.4	1.2	0.3	19.0	0.9	2.4
Број студија случај-контрола	9.5	5.4	8.0	2.0	27.0	5.7	11.5
Број кохортних студија	7.2	6.0	5.0	1.0	29.0	3.7	9.0
Број испитаника у студијама случај-контрола	35359.2	67777.7	13513.0	372.0	373847.0	3625.7	34343.7
Број испитаника у кохортним студијама	947274.4	2147173.8	162066.0	159.0	9389425.0	3286.5	491544.7

OR- однос шансе, *RR*- релативни ризик, *LnOR*- логаритамска трансформација вредности *OR*, *LnRR*- логаритамска трансформација вредности *RR*, *OR-RR*- разлика вредности *OR* и *RR*, *LnOR-LnRR*- разлика логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, *OR/RR*- однос вредности *OR* и *RR*, *LnOR/LnRR*- однос логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, \bar{x} - аритметичка средина, *SD*- стандардна девијација, *Med*- медијана, *Min*- минимална вредност, *Max*- максимална вредност, *Q1*- први квантил, *Q3*- трећи квантил

Потпуно слагање где обе мере повезаности, *OR* и *RR* немају статистичку значајност је биле идентификовано код 143 пара обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија, (Табела 15). Просечна вредност односа шансе и релативног ризика је једнака, за *OR* износи 1.1 ± 0.6 (опсег 0.4-4.3) а за *RR* 1.1 ± 0.8 (опсег 0.5-9.3). Просечне вредности мера повезаности након логаритамске трансформације су износиле за *OR* 0.1 ± 0.3 (опсег -0.8-1.5) а за *RR* 0.04 ± 0.3 (опсег -0.7-0.04). Просечна вредност разлике мера повезаности износи 0.002 ± 0.8 (опсег -7.4-2.6), док је разлика логаритмованих вредности износила 0.02 ± 0.4 (опсег -1.6-1.7). Средња вредност односа *OR* и *RR* износи 1.1 ± 0.6 (опсег 0.2-5.5), док је разлика логаритмованих вредности износила 0.3 ± 4.8 (опсег -15.3-34.6).

Код мера повезаности, где *OR* и *RR* нису статистички значајне, просечан број студија случај-контрола које су биле укључене у мета-анализу је износио 7.4 ± 5.5 (опсег 1.0-31.0) док је број кохортних студија био нижи и износио је 5.3 ± 4.5 (опсег 1.0-25.0). Просечан број испитаника који је обухваћен студијама случај-контрола је износио 45218.4 ± 127095.9 (опсег 146.0-988565.0) док је број испитаника у кохортним студијама знатно већи 919532.4 ± 1889999.5 (опсег 354.0-11459687.0).

Табела 15. Дескриптивни параметри када обе мере повезаности *OR* и *RR* немају статистичку значајност

Параметри	\bar{x}	<i>SD</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
<i>OR</i>	1.1	0.6	1.0	0.4	4.3	0.9	1.2
<i>RR</i>	1.1	0.8	1.0	0.5	9.3	0.9	1.1
<i>LnOR</i>	0.1	0.3	-0.01	-0.8	1.5	-0.1	0.2
<i>LnRR</i>	0.04	0.3	0.01	-0.7	0.04	-0.1	0.1
<i>OR-RR</i>	0.002	0.8	0.01	-7.4	2.6	-0.1	0.1
<i>LnOR-LnRR</i>	0.02	0.4	0.01	-1.6	1.7	-0.1	0.1
<i>OR/RR</i>	1.1	0.6	1.0	0.2	5.5	0.9	1.1
<i>LnOR/LnRR</i>	0.3	4.8	0.4	-15.3	34.6	-1.0	1.5
Број судија случај-контрола	7.4	5.5	7.0	1.0	31.0	4.0	9.7
Број кохортних студија	5.3	4.5	4.0	1.0	25.0	2.2	6.0
Број испитаника у студијама случај-контрола	45218.4	127095.9	12821.0	146.0	988565.0	4268.0	28439.0
Број испитаника у кохортним студијама	919532.4	1889999.5	226455.0	354.0	11459687.0	65187.7	826118.7

OR- однос шансе, *RR*- релативни ризик, *LnOR*- логаритамска трансформација вредности *OR*, *LnRR*- логаритамска трансформација вредности *RR*, *OR-RR*- разлика вредности *OR* и *RR*, *LnOR-LnRR*- разлика логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, *OR/RR*- однос вредности *OR* и *RR*, *LnOR/LnRR*- однос логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, \bar{x} - аритметичка средина, *SD*- стандардна девијација, *Med*- медијана, *Min*- минимална вредност, *Max*- максимална вредност, *Q1*- први квантил, *Q3*- трећи квантил

4.3.3. Слагање на континуираном нивоу мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија које имају делимично слагање

Мере повезаности са делимичним слагањем, када је *OR* статистички значајна и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајна су биле присутне у 77 парова обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија, (Табела 16). Просечна вредност односа шансе (*OR*) износи 1.8 ± 0.8 (опсег 1.1-5.2), док је вредност релативног ризика (*RR*) нешто мања и износи 1.6 ± 1.6 (опсег 0.8-1.6). Просечне вредности мера повезаности након логаритамске трансформације су износиле за *OR* 0.5 ± 0.3 (опсег 0.1-1.6) а за *RR* 0.3 ± 0.5 (опсег -0.2-2.6). Просечна вредност разлике мера повезаности износи 0.2 ± 1.4 (опсег -9.2-3.9), док је разлика логаритмованих вредности износила 0.2 ± 0.4 (опсег -1.1-1.4). Средња вредност односа *OR* и *RR* износи 1.3 ± 0.6 (опсег -1.1-1.4), док је разлика логаритмованих вредности износила 2.9 ± 7.3 (опсег -19.8-39.5).

Код мера повезаности, где је *OR* статистички значајна и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајна, просечан број студија случај-контрола које су биле укључене у мета-анализу је износио 10.8 ± 9.0 (опсег 1.0-44.0) док је број кохортних студија био знатно мањи и износио је 4.0 ± 2.9 (опсег 1.0-15.0). Просечан број испитаника који је обухваћен студијама случај-контрола је био 69972.6 ± 218583.6 (опсег 200.0-1287514.0) док је број испитаника у кохортним студијама знатно већи 543885.7 ± 1060382.5 (опсег 71.0-7293089.0).

Табела 16. Дескриптивни параметри код делимичног слагања када је *OR* статистички значајно и има вредност преко 1 а *RR* нема статистичку значајност

Параметри	\bar{x}	<i>SD</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
<i>OR</i>	1.8	0.8	1.5	1.1	5.2	1.4	1.9
<i>RR</i>	1.6	1.6	1.1	0.8	1.6	1.0	1.5
<i>LnOR</i>	0.5	0.3	0.4	0.1	1.6	0.3	0.6
<i>LnRR</i>	0.3	0.5	0.1	-0.2	2.6	0.04	0.4
<i>OR-RR</i>	0.2	1.4	0.3	-9.2	3.9	0.1	0.6
<i>LnOR-LnRR</i>	0.2	0.4	0.2	-1.1	1.4	0.1	0.4
<i>OR/RR</i>	1.3	0.6	1.3	0.3	4.0	1.1	1.5
<i>LnOR/LnRR</i>	2.9	7.3	1.8	-19.8	39.5	0.8	4.1
Број судија случај-контрола	10.8	9.0	9.0	1.0	44.0	4.7	13.0
Број кохортних студија	4.0	2.9	3.0	1.0	15.0	2.0	4.0
Број испитаника у студијама случај-контрола	69972.6	218583.6	13936.0	200.0	1287514.0	4212.5	29455.5
Број испитаника у кохортним студијама	543885.7	1060382.5	167408.0	71.0	7293089.0	6061.5	625461.8

OR- однос шансе, *RR*- релативни ризик, *LnOR*- логаритамска трансформација вредности *OR*, *LnRR*- логаритамска трансформација вредности *RR*, *OR-RR*- разлика вредности *OR* и *RR*, *LnOR-LnRR*- разлика логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, *OR/RR*- однос вредности *OR* и *RR*, *LnOR/LnRR*- однос логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, \bar{x} - аритметичка средина, *SD*- стандардна девијација, *Med*- медијана, *Min*- минимална вредност, *Max*- максимална вредност, *Q1*- први квантил, *Q3*- трећи квантил

Мере повезаности са делимичним слагањем, када је *RR* статистички значајна и има вредност преко 1 а *OR* није статистички значајна су биле присутне у 48 парова обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија, (Табела 17). Просечна вредност односа шансе (*OR*) износи 1.3 ± 0.7 (опсег 0.6-5.0), док је вредност релативног ризика (*RR*) знатно већа и износи 5.5 ± 13.4 (опсег 1.03-73.0). Просечне вредности мера повезаности након логаритамске трансформације су износиле за *OR* 0.2 ± 0.4 (опсег -0.6-1.6) а за *RR* 0.7 ± 1.0 (опсег 0.03-4.3). Просечна вредност разлике мера повезаности износи -4.2 ± 13.1 (опсег -69.6-1.9), док је разлика логаритмованих вредности износила -0.6

± 1.0 (опсег -3.5-0.5). Средња вредност односа *OR* и *RR* износи 0.7 ± 0.3 (опсег -1.4-2.4), док је разлика логаритмованих вредности износила 0.4 ± 0.7 (опсег -1.4-2.4).

Код мера повезаности, где је *RR* статистички значајна и има вредност преко 1 а *OR* нема статистичку значајност, просечан број студија случај-контрола које су биле укључене у мета-анализу је износио 5.4 ± 3.4 (опсег 1.0-19.0) док је број кохортних студија био 5.3 ± 3.3 (опсег 1.0-14.0). Просечан број испитаника који је обухваћен студијама случај-контрола је износио 11242.3 ± 17146.0 (опсег 187.0-87987.0) док је број испитаника у кохортним студијама знатно већи 2024862.3 ± 6042158.6 (опсег 7619.0-1831311.0).

Табела 17. Дескриптивни параметри код делимичног слагања када је *RR* статистички значајно и има вредност преко 1 а *OR* нема статистичку значајност

Параметри	\bar{x}	<i>SD</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
<i>OR</i>	1.3	0.7	1.1	0.6	5.05	1.0	1.4
<i>RR</i>	5.5	13.4	1.4	1.03	73.0	1.3	1.9
<i>LnOR</i>	0.2	0.4	0.1	-0.6	1.6	-0.00005	0.3
<i>LnRR</i>	0.7	1.0	0.3	0.03	4.3	0.2	0.6
<i>OR-RR</i>	-4.2	13.1	-0.4	-69.6	1.9	-0.7	-0.04
<i>LnOR-LnRR</i>	-0.6	1.0	-0.3	-3.5	0.5	-0.6	-0.04
<i>OR/RR</i>	0.7	0.3	0.8	0.03	1.6	0.6	1.0
<i>LnOR/LnRR</i>	0.4	0.7	0.3	-1.4	2.4	-0.01	0.7
Број студија случај-контрола	5.4	3.4	5.0	1.0	19.0	3.0	7.5
Број кохортних студија	5.3	3.3	5.0	1.0	14.0	3.0	7.5
Број испитаника у студијама случај-контрола	11242.3	17146.0	3423.5	187.0	87987.0	836.5	13670.5
Број испитаника у кохортним студијама	2024862.3	6042158.6	196452.5	610.0	40788523.0	7619.5	1831311.0

OR- однос шансе, *RR*- релативни ризик, *LnOR*- логаритамска трансформација вредности *OR*, *LnRR*- логаритамска трансформација вредности *RR*, *OR-RR*- разлика вредности *OR* и *RR*, *LnOR-LnRR*- разлика логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, *OR/RR*- однос вредности *OR* и *RR*, *LnOR/LnRR*- однос логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, \bar{x} - аритметичка средина, *SD*- стандардна девијација, *Med*- медијана, *Min*- минимална вредност, *Max*- максимална вредност, *Q1*- први квантил, *Q3*- трећи квантил

Мере повезаности са делимичним слагањем, када је *OR* статистички значајна и има вредност мању од 1 а *RR* није статистички значајна су биле присутне у 54 парова обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија, (Табела 18). Просечна вредност односа шансе (*OR*) износи 0.7 ± 0.1 (опсег 0.3-1.0), док вредност релативног ризика (*RR*) износи 0.9 ± 0.2 (опсег 0.2-1.7). Просечне вредности мера повезаности након логаритамске трансформације су износиле за *OR* -0.3 ± 0.2 (опсег -1.3-(-0.04)) а за *RR* -0.1 ± 0.3 (опсег -1.6-0.5). Просечна вредност разлике мера повезаности износи -0.2 ± 0.2 (опсег -1.0-0.3) а разлика логаритмованих вредности је била једнака са оригиналним вредностима и износи -0.2 ± 0.2 (опсег -0.9-0.7). Средња вредност односа *OR* и *RR* износи 0.8 ± 0.2 (опсег 0.4-1.9), док је разлика логаритмованих вредности износила 0.5 ± 13.4 (опсег -83.4-16.8).

Код мера повезаности, где је *OR* статистички значајна и има вредност мању од 1 а *RR* нема статистичку значајност, просечан број студија случај-контрола које су биле укључене у мета-анализу је износио 8.1 ± 5.1 (опсег 1.0-25.0) док је број кохортних студија био мањи и износи 5.2 ± 4.4 (опсег 1.0-22.0). Просечан број испитаника који је обухваћен студијама случај-контрола је износио 39151.4 ± 138544.7 (опсег 678.0-1013735.0) док је број испитаника у кохортним студијама знатно већи 526359.0 ± 1190036.8 (опсег 931.0-7763266.0).

Табела 18. Дескриптивни параметри код делимичног слагања када је *OR* статистички значајно и има вредност мање од 1 а *RR* нема статистичку значајност

Параметри	\bar{x}	<i>SD</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
<i>OR</i>	0.7	0.1	0.8	0.3	1.0	0.7	0.8
<i>RR</i>	0.9	0.2	0.9	0.2	1.7	0.8	1.0
<i>LnOR</i>	-0.3	0.2	-0.3	-1.3	-0.04	-0.4	-0.2
<i>LnRR</i>	-0.1	0.3	-0.1	-1.6	0.5	-0.2	-0.03
<i>OR-RR</i>	-0.2	0.2	-0.2	-1.0	0.3	-0.2	-0.07
<i>LnOR-LnRR</i>	-0.2	0.2	-0.2	-0.9	0.7	-0.3	-0.1
<i>OR/RR</i>	0.8	0.2	0.8	0.4	1.9	0.7	0.9
<i>LnOR/LnRR</i>	0.5	13.4	2.2	-83.4	16.8	0.8	5.0
Број судија случај-контрола	8.1	5.1	7.0	1.0	25.0	5.0	9.0
Број кохортних студија	5.2	4.4	4.0	1.0	22.0	2.0	7.0
Број испитаника у студијама случај-контрола	39151.4	138544.7	10804.0	678.0	1013735.0	6563.0	19085.0
Број испитаника у кохортним студијама	526359.0	1190036.8	201973.5	931.0	7763266.0	32298.0	492323.0

OR- однос шансе, *RR*- релативни ризик, *LnOR*- логаритамска трансформација вредности *OR*, *LnRR*- логаритамска трансформација вредности *RR*, *OR-RR*- разлика вредности *OR* и *RR*, *LnOR-LnRR*- разлика логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, *OR/RR*- однос вредности *OR* и *RR*, *LnOR/LnRR*- однос логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, \bar{x} - аритметичка средина, *SD*- стандардна девијација, *Med*- медијана, *Min*- минимална вредност, *Max*- максимална вредност, *Q1*- први квантил, *Q3*- трећи квантил

Мере повезаности са делимичним слагањем, када је *RR* статистички значајна и има вредност мању од 1 а *OR* нема статистичку значајност су биле присутне у 18 парова обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија, (Табела 19). Просечна вредност односа шансе (*OR*) износи 0.9 ± 0.1 (опсег 0.7-1.1), а вредност релативног ризика (*RR*) износи 0.8 ± 0.1 (опсег 0.6-0.9). Просечне вредности мера повезаности након логаритамске трансформације су износиле за *OR* -0.1 ± 0.2 (опсег -0.4-0.1) а за *RR* -0.2 ± 0.1 (опсег -0.4-0.07). Просечна вредност разлике мера повезаности износи 0.1 ± 0.1 (опсег -0.1-0.3), док је разлика логаритмованих вредности износила 0.09 ± 0.2 (опсег -0.2-

0.3). Средња вредност односа *OR* и *RR* износи 1.1 ± 0.2 (опсег 0.8-1.4), док је разлика логаритмованих вредности износила 0.7 ± 1.1 (опсег -0.8-3.0).

Код мера повезаности, где је *RR* статистички значајна и има вредност мању од 1 а *OR* нема статистичку значајност, просечан број студија случај-контрола које су биле укључене у мета-анализу је износио 6.7 ± 4.8 (опсег 1.0-23.0) док је број кохортних студија био 6.6 ± 3.8 (опсег 2.0-12.0). Просечан број испитаника који је обухваћен студијама случај-контрола је износио 68543.0 ± 7574.5 (опсег 430.0-1019510.0) док је број испитаника у кохортним студијама био већи и износи 776649.8 ± 1171786.2 (опсег 3334.0-4086861.0).

Табела 19. Дескриптивни параметри код делимичног слагања када је *RR* статистички значајно и има вредност мање од 1 а *OR* нема статистичку значајност

Параметри	\bar{x}	<i>SD</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
<i>OR</i>	0.9	0.1	0.9	0.7	1.1	0.8	1.0
<i>RR</i>	0.8	0.1	0.8	0.6	0.9	0.7	0.9
<i>LnOR</i>	-0.1	0.2	-0.1	-0.4	0.1	-0.2	-0.02
<i>LnRR</i>	-0.2	0.1	-0.2	-0.4	-0.07	-0.3	-0.09
<i>OR-RR</i>	0.1	0.1	0.1	-0.1	0.3	0.0	0.2
<i>LnOR-LnRR</i>	0.09	0.2	0.09	-0.2	0.3	0.0	0.3
<i>OR/RR</i>	1.1	0.2	1.1	0.8	1.4	1.0	1.3
<i>LnOR/LnRR</i>	0.7	1.1	0.6	-0.8	3.0	0.8	3.0
Број студија случај-контрола	6.7	4.8	5.5	1.0	23.0	4.0	7.0
Број кохортних студија	6.6	3.8	5.0	2.0	12.0	3.0	11.0
Број испитаника у студијама случај-контрола	68543.0	237824.6	7574.5	430.0	1019510.0	3528.0	16778.0
Број испитаника у кохортним студијама	776649.8	1171786.2	166832.0	3334.0	4086861.0	61681.0	1136990.0

OR- однос шансе, *RR*- релативни ризик, *LnOR*- логаритамска трансформација вредности *OR*, *LnRR*- логаритамска трансформација вредности *RR*, *OR-RR*- разлика вредности *OR* и *RR*, *LnOR-LnRR*- разлика логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, *OR/RR*- однос вредности *OR* и *RR*, *LnOR/LnRR*- однос логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, \bar{x} - аритметичка средина, *SD*- стандардна девијација, *Med*- медијана, *Min*- минимална вредност, *Max*- максимална вредност, *Q1*- први квантил, *Q3*- трећи квантил

4.3.4. Слагање на континуираном нивоу мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија које имају потпуно неслагање

Потпуно неслагање мере повезаности, где се *OR* и *RR* разликују у односу на вредност 1 и у односу на статистичку значајност било је присутно код 5 пара обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија, (Табела 20). Просечна вредност односа шансе (*OR*) износи 0.9 ± 0.3 (опсег 0.7-1.3), док је вредност релативног ризика (*RR*) већа и износи 1.4 ± 0.7 (опсег 0.6-2.5). Просечне вредности мера повезаности након логаритамске трансформације су износиле за *OR* -0.2 ± 0.3 (опсег -0.4-0.3) а за *RR* 0.2 ± 0.5 (опсег -0.6-0.09). Просечна вредност разлике мера повезаности износи -0.5 ± 0.9 (опсег -1.9-0.7), док је разлика логаритмованих вредности износила -0.4 ± 0.8 (опсег -1.4-0.8). Средња вредност односа *OR* и *RR* износи 0.9 ± 0.8 (опсег 0.3-2.3), док је разлика логаритмованих вредности износила -0.9 ± 0.8 (опсег -1.6-(-0.5)).

Код мера повезаности, где постоји потпуно неслагање, просечан број студија случај-контрола које су укључене у мета-анализу износи 10.0 ± 7.6 (опсег 2.0-19.0) док је број кохортних студија био нижи и износио је 6.0 ± 5.2 (опсег 2.0-15.0). Просечан број испитаника који је обухваћен студијама случај-контрола је био 10763.0 ± 12636.9 (опсег 349.0-28290.0) док је број испитаника у кохортним студијама већи 161747.2 ± 283121.8 (опсег 1018.0-656737.0).

Табела 20. Дескриптивни параметри када се оцене ефекта разликују у односу на вредност 1 и у односу на значајност

Параметри	\bar{x}	<i>SD</i>	<i>Med</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
<i>OR</i>	0.9	0.3	0.7	0.7	1.3	0.7	1.0
<i>RR</i>	1.4	0.7	1.2	0.6	2.5	1.0	1.7
<i>LnOR</i>	-0.2	0.3	-0.3	-0.4	0.3	-0.4	-0.001
<i>LnRR</i>	0.2	0.5	0.2	-0.6	0.9	-0.04	0.5
<i>OR-RR</i>	-0.5	0.9	-0.5	-1.9	0.7	-1.0	0.007
<i>LnOR-LnRR</i>	-0.4	0.8	-0.5	-1.4	0.8	-0.9	0.03
<i>OR/RR</i>	0.9	0.8	0.6	0.3	2.3	0.4	1.2
<i>LnOR/LnRR</i>	-0.9	0.5	-0.7	-1.6	-0.5	-1.2	-0.5
Број студија случај-контрола	10.0	7.6	8.0	2.0	19.0	3.5	17.5
Број кохортних студија	6.0	5.2	5.0	2.0	15.0	2.7	7.5
Број испитаника у студијама случај-контрола	10763.0	12636.9	3605.0	349.0	28290.0	1223.5	22114.5
Број испитаника у кохортним студијама	161747.2	283121.8	8181.0	1018.0	656737.0	1103.5	270435.25

OR- однос шансе, *RR*- релативни ризик, *LnOR*- логаритамска трансформација вредности *OR*, *LnRR*- логаритамска трансформација вредности *RR*, *OR-RR*- разлика вредности *OR* и *RR*, *LnOR-LnRR*- разлика логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, *OR/RR*- однос вредности *OR* и *RR*, *LnOR/LnRR*- однос логаритамски трансформисаних вредности *OR* и *RR*, \bar{x} - аритметичка средина, *SD*- стандардна девијација, *Med*- медијана, *Min*- минимална вредност, *Max*- максимална вредност, *Q1*- први квантил, *Q3*- трећи квантил

4.4. Слагање на континуираном нивоу мера повезаности између студија случај-контрола и кохортних студија- методе за процену слагања

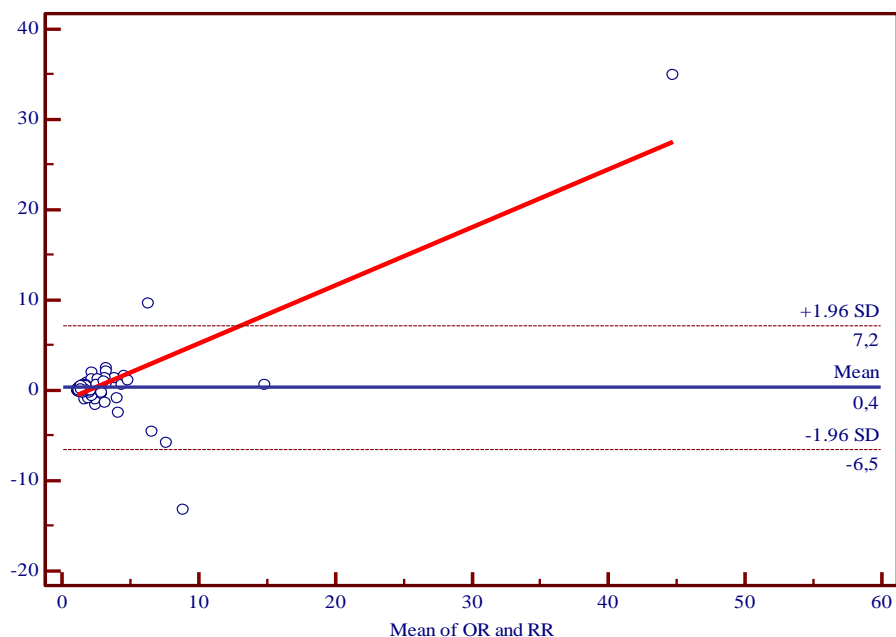
За процена слагања мера повезаности на континуираном нивоу поред методе дескриптивне статистике коришћена је и метода за процену слагања, *Bland-Altman* анализа. Анализом су обухваћени парови обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија који су имали потпуно слагање и делимично слагање и анализа је примењена на оригиналне и логаритамски трансформисане вредности мера повезаности. Свака анализа је приказана графиконом разлике и графиконом односа мера повезаности.

4.4.1. Слагање мера повезаности са потпуним слагањем, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност преко 1

Слагање мера повезаности са потпуним слагањем, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност преко 1 је приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 6). Средња разлика мера повезаности износи 0.4, 95% *CI* (-0.3 до 1.0). Између вредности односа шансе и релативног ризика не постоји статистички значајна систематска разлика ($p= 0.26$). За ниже средње вредности, вредности *OR* и *RR* су ближе једне другима, мања је разлика између оцена ефекта. Међутим разлика постаје израженија када су средње вредности преко 5. Постоји статистички значајан позитивни тренд са коефицијентом нагиба ($b= 0.6$), 95% *CI* (0.5 до 0.7), где са повећањем просечних вредности *OR* и *RR* постоји тенденца повећања њихове разлике ($p<0.001$).

Доња граница интервала слагања износи -6.5, 95% *CI* (-7.6 до -5.5) а горња граница је 7.2, 95% *CI* (6.2 до 8.3), што указује да *OR* може бити за вредност 6.5 испод и за вредност 7.2 изнад вредности *RR*.

Графикон 6. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када су обе вредности значајне и веће од 1, приказано графиконом разлике



Табела 21. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања мера повезаности, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност преко 1

Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност $\pm SD$	130	0.4 \pm 3.6	-0.3	1.0	0.26
Интервал слагања					
Доња граница	130	-6.5	-7.6	-5.5	
Горња граница	130	7.2	6.2	8.3	
Регресиона линија					
Одсечак		-1.2	-1.7	-0.8	<0.001*
Коефицијент нагиба		0.6	0.5	0.7	<0.001*

*- статистичка значајност

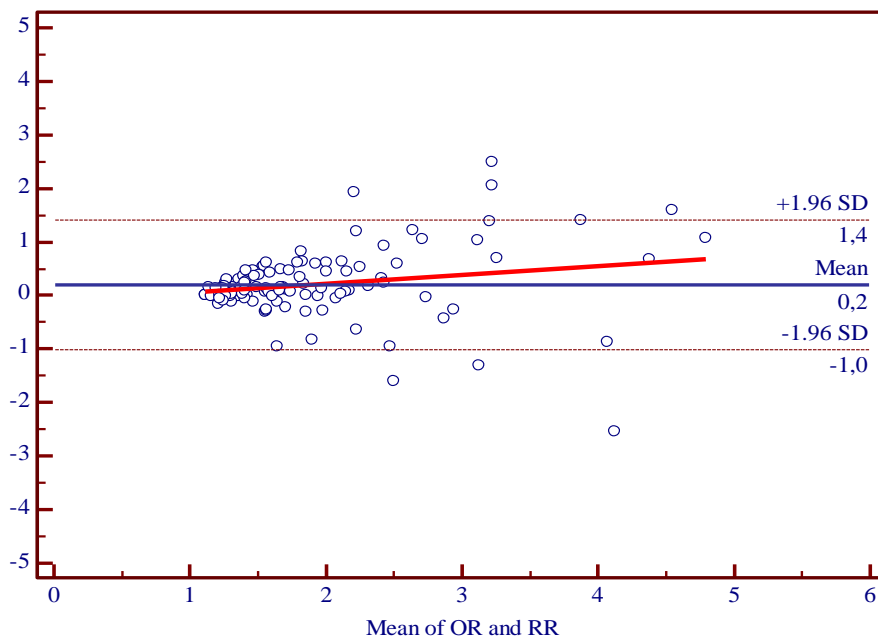
С обзиром да су позитиван тренд и широк интервал слагања условљени пар екстремним вредностима мера повезаности, све средње вредности разлика *OR* и *RR* које су биле веће од 5 су елиминисане и поновљена је анализа. Елиминисано је

6 пара мера повезаности, које су имале следеће вредности (1. $OR= 4.73$ а $RR= 10.59$; 2. $OR= 4.29$ а $RR= 8.85$; 3. $OR= 15.17$ а $RR= 14.57$; 4. $OR= 62.2$ а $RR= 27.2$; 5. $OR= 11.12$ а $RR= 1.52$; 6. $OR= 2.24$ а $RR= 15.49$)

Након поновљене анализе, средња разлика мера повезаности је имала мању вредност и износила је 0.2, 95% CI (0.1 до 0.3), (Графикон 7). Између вредности односа шансе и релативног ризика постоји статистички значајна систематска разлика ($p < 0.001$). За ниже средње вредности, вредности OR и RR су ближе једне другима, мања је разлика између мера повезаности али са повећањем средње вредности разлика постаје израженија. Постоји статистички значајан позитивни тренд са коефицијентом нагиба ($b = 0.2$), 95% CI (0.02 до 0.3), где са повећањем просечних вредности OR и RR постоји тенденца повећања њихове разлике ($p = 0.024$), тј. OR ће имати веће вредности.

Доња граница интервала слагања износи -1.0, 95% CI (-1.2 до -0.8) а горња граница је 1.4, 95% CI (1.2 до 1.6), што указује да OR може бити за вредност 1.0 испод и за вредност 1.4 изнад вредности RR .

Графикон 7. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када су обе вредности значајне и веће од 1, након елиминације средњих вредности преко 5, приказано графиконом разлике



Табела 22. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања мера повезаности, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност преко 1, након елиминације средњих вредности преко 5.

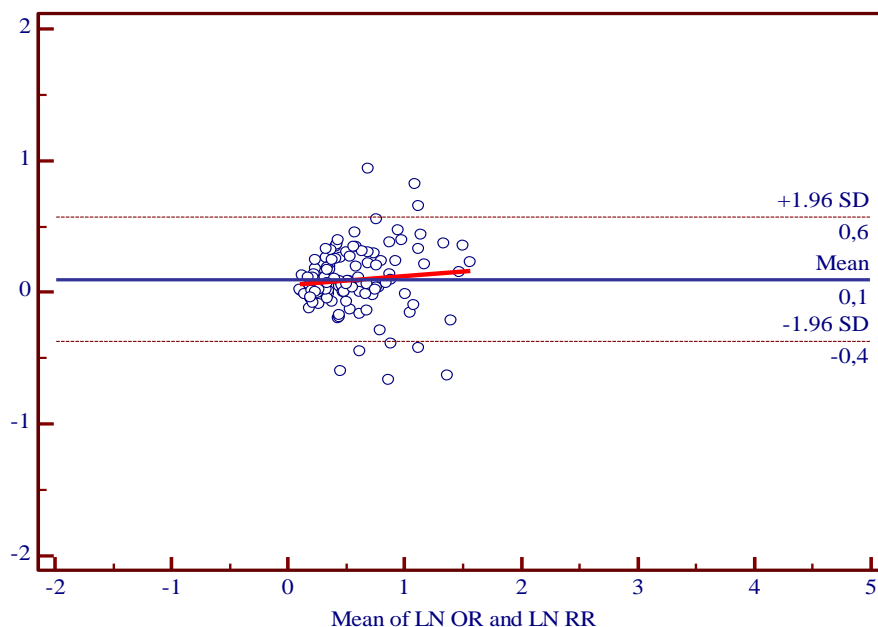
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност $\pm SD$	124	0.2 \pm 0.6	0.1	0.3	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	124	-1.0	-1.2	-0.8	
Горња граница	124	1.4	1.2	1.6	
Регресиона линија					
Одсечак		-0.1	-0.4	-0.2	0.448
Коефицијент нагиба		0.2	0.02	0.3	0.024*

*- статистичка значајност

Слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са потпуним слагањем, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност преко 1 је приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 8). Средња разлика $\ln OR$ и $\ln RR$ износи 0.1, 95% *CI* (0.05 до 0.1). Између вредности $\ln OR$ и $\ln RR$ постоји статистички значајна систематска разлика ($p < 0.001$). Позитивни тренд није статистички значајан и коефицијент нагиба износи ($b = 0.07$), 95% *CI* (-0.06 до 0.2).

Доња граница интервала слагања износи -0.4, 95% *CI* (-0.4 до -0.3) а горња граница је 0.6, 95% *CI* (0.5 до 0.6), што указује да $\ln OR$ може бити за вредност 0.4 испод и за вредност 0.6 изнад вредности $\ln RR$.

Графикон 8. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када су обе вредности значајне и веће од 1, након елиминације средњих вредности преко 5, приказано графиконом разлике



Табела 23. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања логаритмованих вредности мера повезаности, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност преко 1, након елиминације средњих вредности преко 5

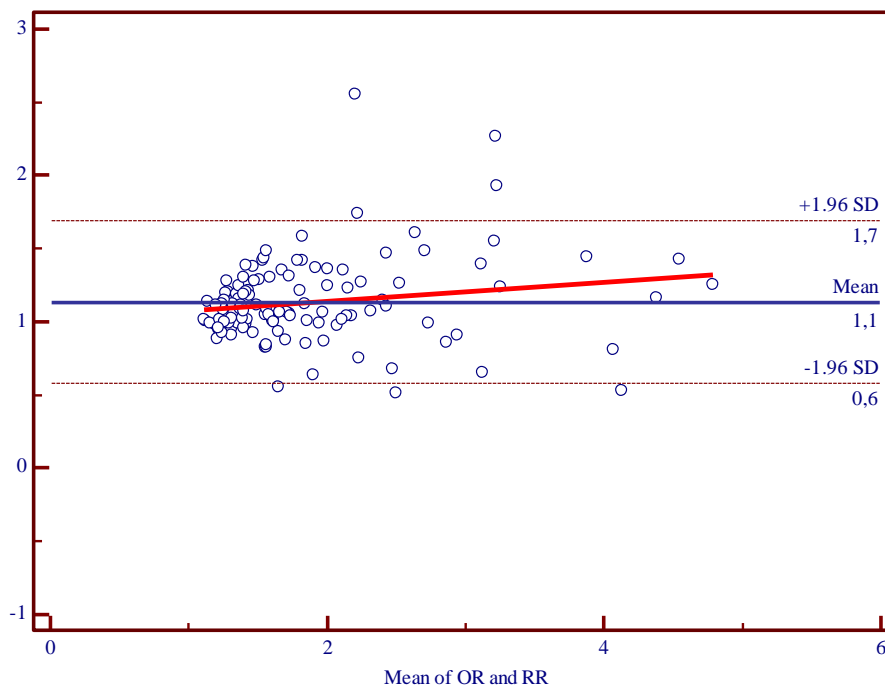
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност \pm <i>SD</i>	124	0.1 \pm 0.2	0.05	0.1	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	124	-0.4	-0.4	-0.3	
Горња граница	124	0.6	0.5	0.6	
Регресиона линија					
Одсечак		0.06	-0.02	0.14	0.158
Коефицијент нагиба		0.07	-0.06	0.2	0.300

*- статистичка значајност

Слагање мера повезаности са потпуним слагањем, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност преко 1 је приказано *Bland-Altman* графиконом односа, (Графикон 9). Средња вредност односа мера повезаности износи 1.1, 95%*CI* (1.1 до 1.2). Између вредности односа шансе и релативног ризика постоји статистички значајна систематски однос ($p < 0.001$). Са променом просечних вредности *OR* и *RR* не постоји тенденца промене њиховог односа, коефицијент нагиба износи ($b = 0.1$), 95%*CI* (-0.001 до 0.1) и није статистички значајан ($p = 0.054$).

Доња граница интервала слагања износи 0.6, 95%*CI* (0.5 до 0.7) а горња граница је 1.7, 95%*CI* (1.6 до 1.8), што указује да *OR* може бити за 0.6 пута мање и за вредност 1.7 пута веће од вредности *RR*.

Графикон 9. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када су обе вредности значајне и веће од 1, након елиминације средњих вредности преко 5, приказано графиконом односа



Табела 24. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон односа) за процену слагања мера повезаности, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност преко 1, након елиминације средњих вредности преко 5.

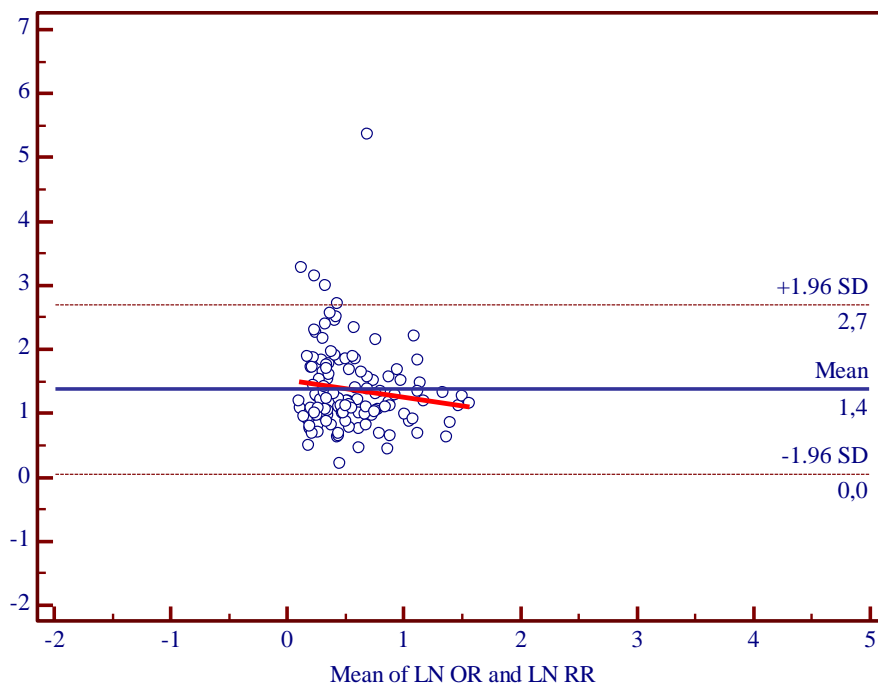
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	124	1.1±0.3	1.1	1.2	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	124	0.6	0.5	0.7	
Горња граница	124	1.7	1.6	1.8	
Регресиона линија					
Одсечак		1.0	0.9	1.1	<0.001*
Коефицијент нагиба		0.1	-0.001	0.1	0.054

*- статистичка значајност

Слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са потпуним слагањем, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност преко 1 је приказано *Bland-Altman* графиконом односа, (Графикон 10). Средња вредност односа $\ln OR$ и $\ln RR$ износи 1.4, 95%*CI* (1.3 до 1.5). Између вредности $\ln OR$ и $\ln RR$ постоји статистички значајан систематски однос ($p < 0.001$). Са променом просечних вредности *OR* и *RR* не постоји тенденца промене њиховог односа, коефицијент нагиба износи ($b = -0.3$), 95%*CI* (-0.6 до 0.1) и није статистички значајан ($p = 0.140$).

Доња граница интервала слагања износи 0.05, 95%*CI* (-0.2 до 0.3) а горња граница је 2.7, 95% *CI* (2.5 до 2.9), што указује да $\ln OR$ може бити за 0.05 пута мање и за вредност 2.7 пута веће од вредности $\ln RR$.

Графикон 10. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када су обе вредности значајне и веће од 1, након елиминације средњих вредности преко 5, приказано графиконом односа



Табела 25. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон односа) за процену слагања логаритмованих вредности мера повезаности, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност преко 1, након елиминације средњих вредности преко 5

Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност \pm <i>SD</i>	124	1.4 \pm 0.7	1.3	1.5	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	124	0.05	-0.2	0.3	
Горња граница	124	2.7	2.5	2.9	
Регресиона линија					
Одсечак		1.5	1.3	1.8	<0.001*
Коефицијент нагиба		-0.3	-0.6	0.1	0.140

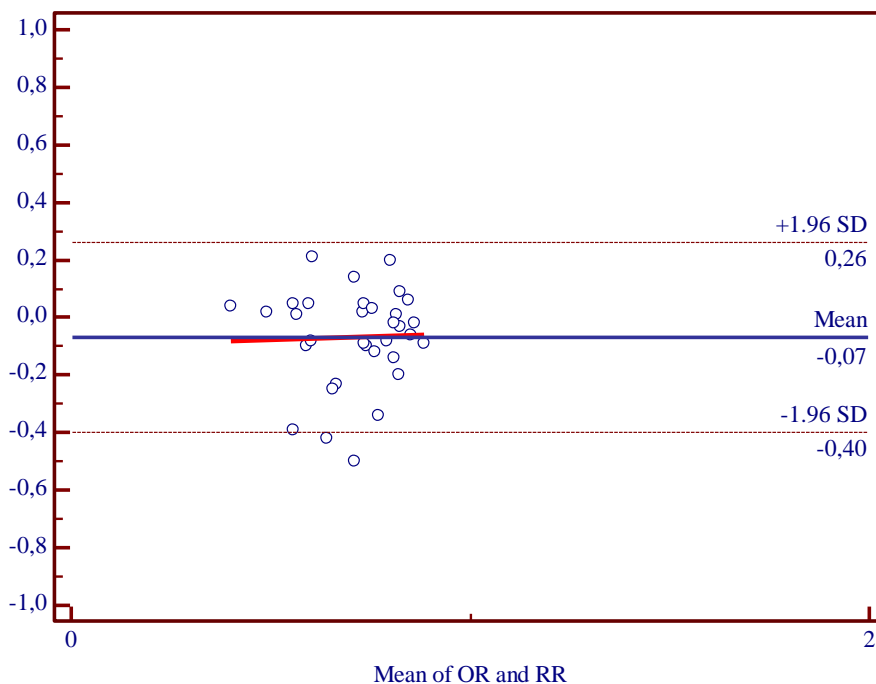
*- статистичка значајност

4.4.2. Слагање мера повезаности са потпуним слагањем, када су OR и RR статистички значајне и имају вредност мању од 1

Слагање мера повезаности са потпуним слагањем, када су OR и RR статистички значајне и имају вредност испод 1 је приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 11). Средња разлика мера повезаности износи -0.07, 95% *CI* (-0.1 до -0.01). Између вредности односа шансе и релативног ризика постоји статистички значајна систематска разлика ($p= 0.025$). Са променом просечних вредности OR и RR не постоји тенденца промене њихове разлике, коефицијент нагиба износи ($b= 0.04$), 95% *CI* (-0.5 до 0.6) и није статистички значајан ($p=0.870$).

Доња граница интервала слагања износи -0.4, 95% *CI* (-0.5 до -0.3) а горња граница је 0.3, 95% *CI* (0.2 до 0.4), што указује да OR може бити за вредност 0.4 испод и за вредност 0.3 изнад вредности RR .

Графикон 11. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када су обе вредности значајне и испод 1, приказано графиконом разлике



Табела 26. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања мера повезаности, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност испод 1

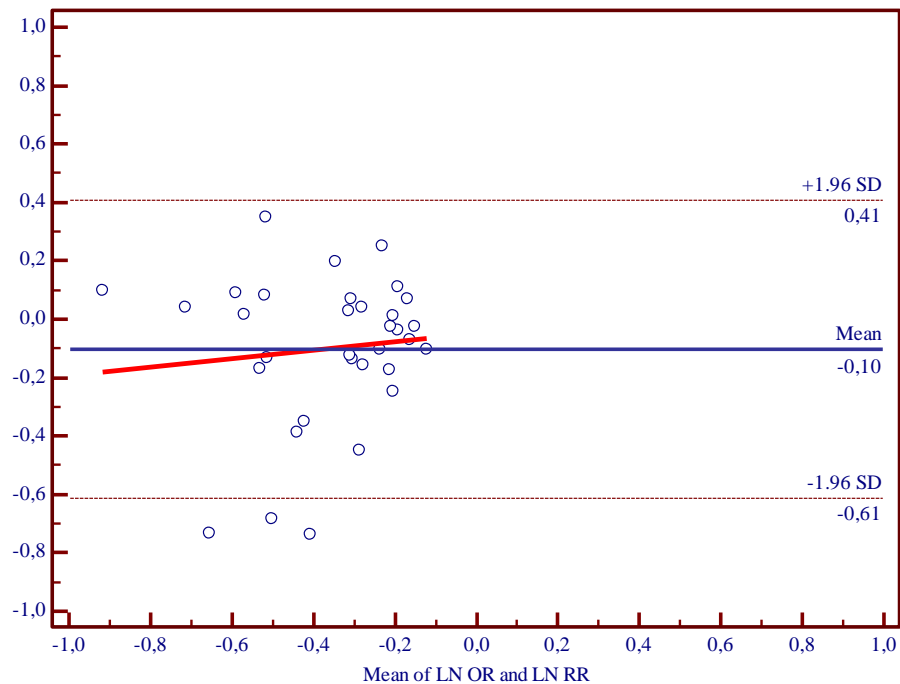
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност $\pm SD$	33	-0.07 \pm 0.2	-0.1	-0.01	0.025*
Интервал слагања					
Доња граница	33	-0.4	-0.5	-0.3	
Горња граница	33	0.3	0.2	0.4	
Регресиона линија					
Одсечак		-0.1	-0.5	0.3	0.591
Коефицијент нагиба		0.04	-0.5	0.6	0.870

*- статистичка значајност

Слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са потпуним слагањем, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност испод 1 је приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 12). Средња разлика *lnOR* и *lnRR* износи -0.1, 95% *CI* (-0.2 до -0.01). Између вредности *lnOR* и *lnRR* постоји статистички значајна систематска разлика ($p= 0.031$). Позитивни тренд није статистички значајан ($p=0.568$) и коефицијент нагиба износи ($b= 0.14$), 95% *CI* (-0.4 до 0.6).

Доња граница интервала слагања износи -0.6, 95% *CI* (-0.8 до -0.5) а горња граница је 0.4, 95% *CI* (0.2 до 0.6), што указује да *lnOR* може бити за вредност 0.6 испод и за вредност 0.4 изнад вредности *lnRR*.

Графикон 12. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када су обе вредности значајне и испод 1, приказано графиконом разлике



Табела 27. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања логаритмованих вредности мера повезаности, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност испод 1

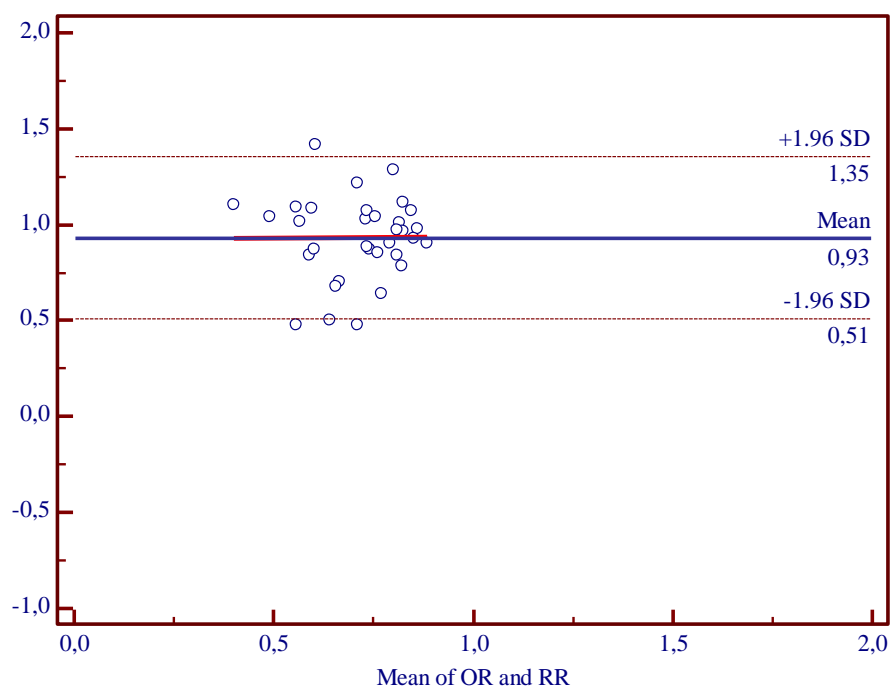
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност \pm <i>SD</i>	33	-0.1 \pm 0.3	-0.2	-0.01	0.031*
Интервал слагања					
Доња граница	33	-0.6	-0.8	-0.5	
Горња граница	33	0.4	0.2	0.6	
Регресиона линија					
Одсечак		-0.1	-0.3	0.2	0.622
Коефицијент нагиба		0.14	-0.4	0.6	0.568

*- статистичка значајност

Слагање мера повезаности са потпуним слагањем, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност испод 1 је приказано *Bland-Altman* графиконом односа, (Графикон 13). Средња вредност односа мера повезаности износи 0.9, 95% *CI* (0.9 до 1.0). Између вредности односа шансе и релативног ризика постоји статистички значајан систематски однос ($p < 0.001$). Са променом просечних вредности *OR* и *RR* не постоји тенденца промене њиховог односа, коефицијент нагиба износи ($b = 0.01$), 95% *CI* (-0.7 до 0.7) и није статистички значајан ($p = 0.977$).

Доња граница интервала слагања износи 0.5, 95% *CI* (0.4 до 0.6) а горња граница је 1.4, 95% *CI* (1.2 до 1.5), што указује да *OR* може бити за 0.5 пута мање и за вредност 1.4 пута веће од вредности од *RR*.

Графикон 13. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када су обе вредности значајне испод 1, приказано графиконом односа



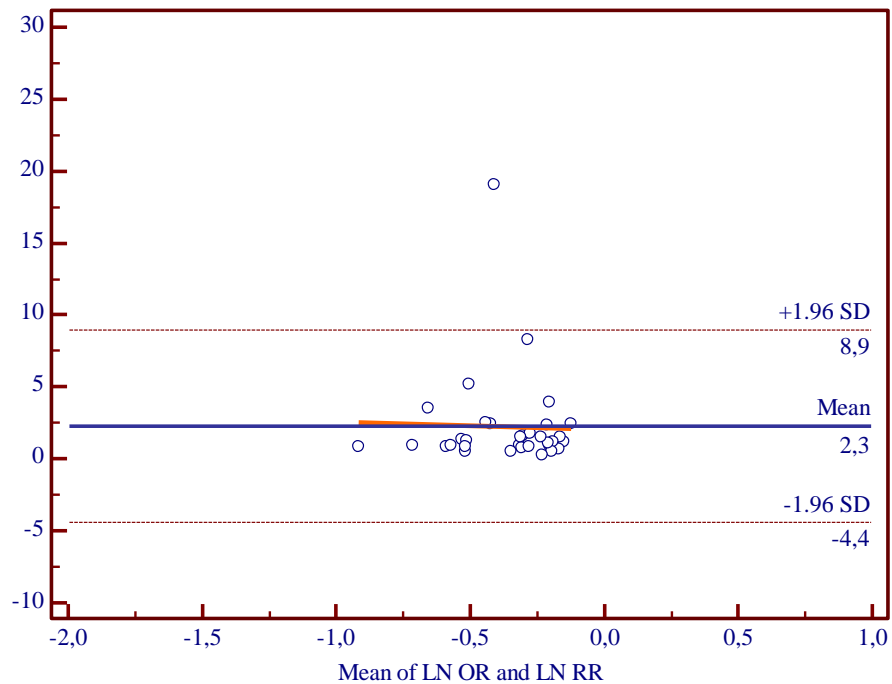
Табела 28. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон односа) за процену слагања мера повезаности, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност испод 1

Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност $\pm SD$	33	0.9 \pm 0.2	0.9	1.0	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	33	0.5	0.4	0.6	
Горња граница	33	1.4	1.2	1.5	
Регресиона линија					
Одсечак		0.9	0.4	1.4	<0.001*
Коефицијент нагиба		0.01	-0.7	0.7	0.977

Слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са потпуним слагањем, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност испод 1 је приказано *Bland-Altman* графиконом односа, (Графикон 14). Средња вредност односа $\ln OR$ и $\ln RR$ износи 2.3, 95% *CI* (1.0 до 3.5). Између вредности $\ln OR$ и $\ln RR$ постоји статистички значајан систематски однос ($p < 0.001$). Са променом просечних вредности *OR* и *RR* не постоји тенденца промене њиховог односа, коефицијент нагиба износи ($b = -0.4$), 95% *CI* (-0.6 до 0.1) и није статистички значајан ($p = 0.891$).

Доња граница интервала слагања износи -4.4, 95% *CI* (-6.5 до -2.3) а горња граница је 8.9, 95% *CI* (6.8 до 11.0), што указује да $\ln OR$ може бити за 4.4 пута мање и за вредност 8.9 пута веће од вредности од $\ln RR$.

Графикон 14. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када су обе вредности значајне и испод 1, приказано графиконом односа



Табела 29. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон односа) за процену слагања логаритмованих вредности мера повезаности, када су *OR* и *RR* статистички значајне и имају вредност испод 1

Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	33	2.3±3.4	1.0	3.5	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	33	-4.4	-6.5	-2.3	
Горња граница	33	8.9	6.8	11.0	
Регресиона линија					
Одсечак		2.1	-0.6	4.8	0.124
Коефицијент нагиба		-0.4	-7.0	6.2	0.891

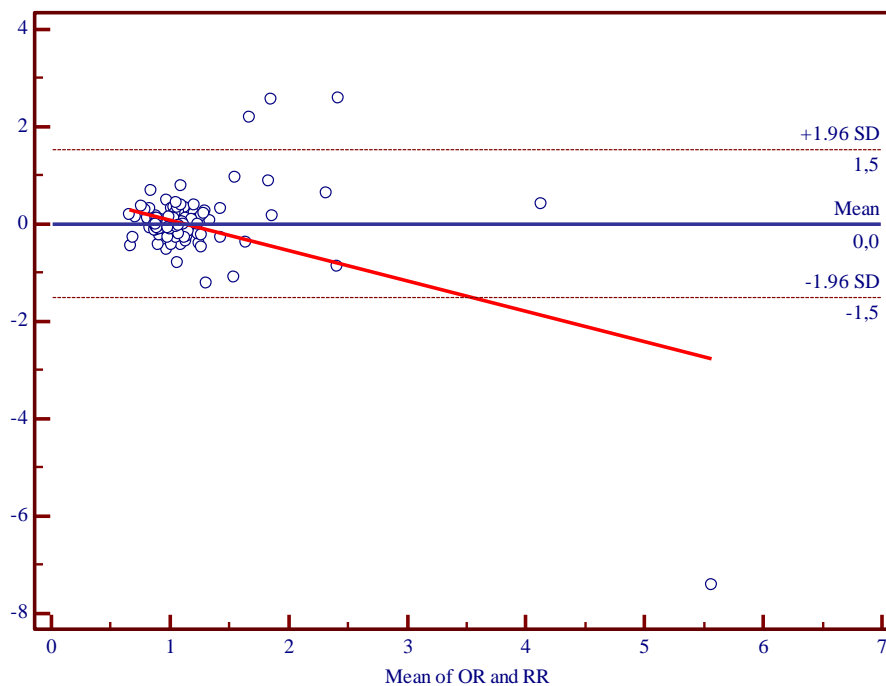
*- статистичка значајност

4.4.3. Слагање мера повезаности са потпуним слагањем, када OR и RR нису статистички значајне

Слагање мера повезаности са потпуним слагањем, када OR и RR нису статистички значајне је приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 15). Средња разлика мера повезаности износи 0.002, 95% CI (-0.1 до -0.01). Између вредности односа шансе и релативног ризика не постоји статистички значајна систематска разлика ($p= 0.977$). Са повећањем просечних вредности OR и RR разлика мера повезаности постаје израженија и то на рачун повећања вредности RR , коефицијент нагиба износи ($b= -0.6$), 95% CI (-0.8 до 0.4) и статистички је значајан ($p<0.001$).

Доња граница интервала слагања износи -1.5, 95% CI (-1.7 до -1.3) а горња граница је 1.5, 95% CI (1.3 до 1.7), што указује да OR може бити за вредност 1.5 испод или изнад вредности RR .

Графикон 15. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када обе мере нису статистички значајне, приказано графиконом разлике



Табела 30. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања мера повезаности, када *OR* и *RR* нису статистички значајне

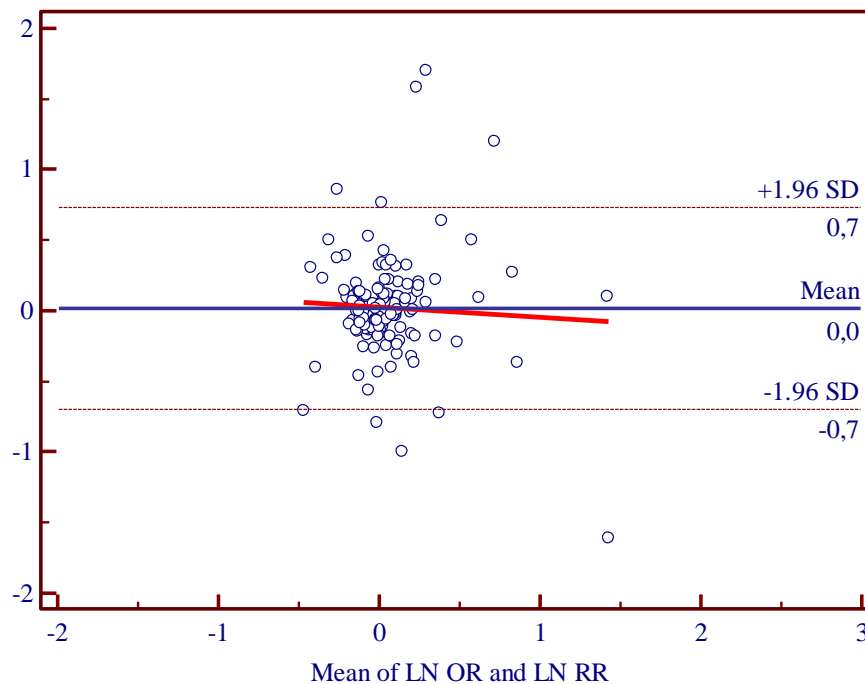
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	143	0.002±0.8	-0.1	0.1	0.977
Интервал слагања					
Доња граница	143	-1.5	-1.7	-1.3	
Горња граница	143	1.5	1.3	1.7	
Регресиона линија					
Одсечак		0.7	0.4	1.0	<0.001*
Коефицијент нагиба		-0.6	-0.8	-0.4	<0.001*

*- статистичка значајност

Слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са потпуним слагањем, када *OR* и *RR* нису статистички значајне, приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 16). Средња разлика *lnOR* и *lnRR* износи 0.02, 95% *CI* (-0.04 до 0.1). Између вредности *lnOR* и *lnRR* не постоји статистички значајна систематска разлика ($p= 0.509$). Негативни тренд није статистички значајан ($p=0.560$) и коефицијент нагиба износи ($b= -0.07$), 95% *CI* (-0.3 до -0.2).

Доња граница интервала слагања износи -0.7, 95% *CI* (-0.8 до -0.6) а горња граница је 0.7, 95% *CI* (0.6 до 0.8), што указује да *lnOR* може бити за вредност 0.6 испод и за вредност 0.7 изнад вредности *lnRR*.

Графикон 16. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када обе мере нису статистички значајне, приказано графиконом разлике



Табела 31. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања логаритмованих вредности мера повезаности, када *OR* и *RR* нису статистички значајне

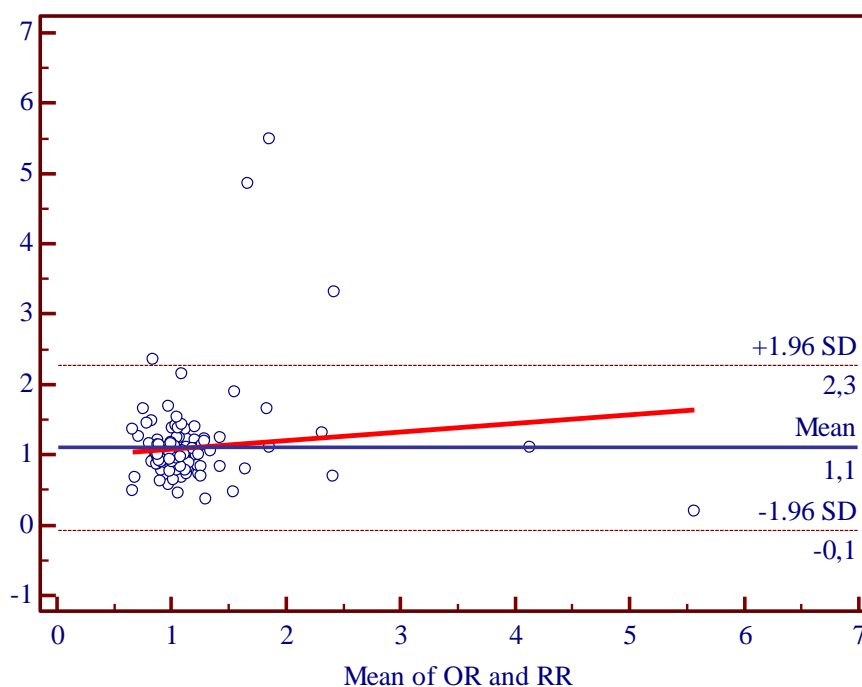
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	143	0.02±0.5	-0.04	0.1	0.509
Интервал слагања					
Доња граница	143	-0.7	-0.8	-0.6	
Горња граница	143	0.7	0.6	0.8	
Регресиона линија					
Одсечак		0.02	-0.04	0.1	0.446
Коефицијент нагиба		-0.07	-0.3	-0.2	0.560

*- статистичка значајност

Слагање мера повезаности са потпуним слагањем, када *OR* и *RR* нису статистички значајне је приказано *Bland-Altman* графиконом односа, (Графикон 17). Средња вредност односа мера повезаности износи 1.1, 95%*CI* (1.0 до 1.2). Између вредности односа шансе и релативног ризика постоји статистички значајан систематски однос ($p < 0.001$). Са променом просечних вредности *OR* и *RR* не постоји тенденца промене њиховог односа, коефицијент нагиба износи ($b = 0.1$), 95%*CI* (-0.1 до 0.3) и није статистички значајан ($p = 0.199$).

Доња граница интервала слагања износи -0.1, 95%*CI* (-0.2 до 0.1) а горња граница је 2.3, 95%*CI* (2.1 до 2.4), што указује да *OR* може бити за 0.1 пут мање и за вредност 2.3 пута веће од вредности од *RR*.

Графикон 17. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када обе вредности нису статистички значајне, приказано графиконом односа



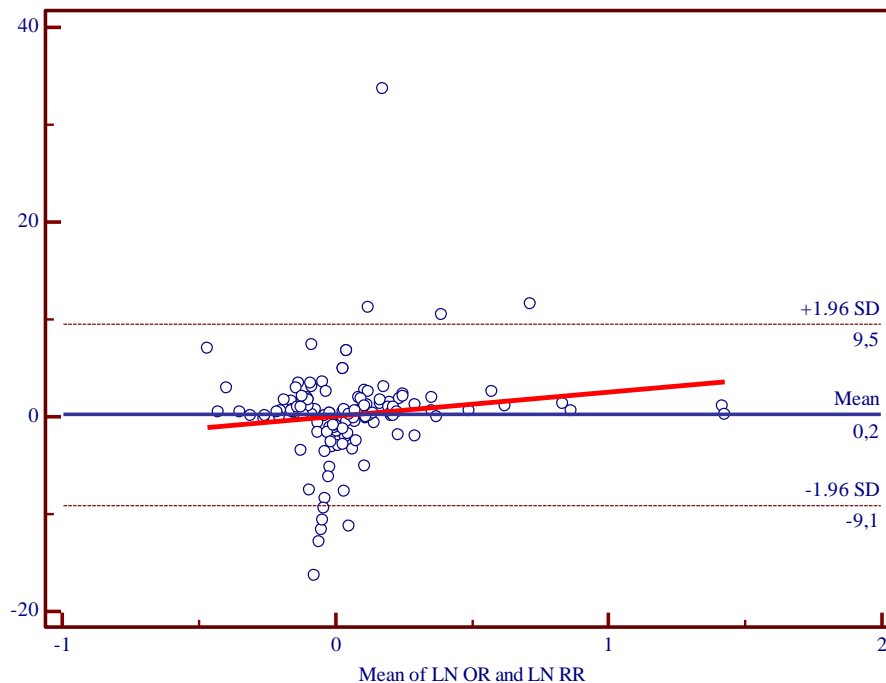
Табела 32. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон односа) за процену слагања мера повезаности, када *OR* и *RR* нису статистички значајне

Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	143	1.1±0.6	1.0	1.2	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	143	-0.1	-0.2	0.1	
Горња граница	143	2.3	2.1	2.4	
Регресиона линија					
Одсечак		1.0	0.7	1.2	<0.001*
Коефицијент нагиба		0.1	-0.1	0.3	0.199

Слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са потпуним слагањем, када *OR* и *RR* нису статистички значајне је приказано *Bland-Altman* графиконом односа, (Графикон 18). Средња вредност односа *lnOR* и *lnRR* износи 0.2, 95% *CI* (-0.6 до 1.0). Између вредности *lnOR* и *lnRR* не постоји статистички значајна систематска разлика ($p= 0.631$). Са променом просечних вредности *OR* и *RR* не постоји тенденца промене њиховог односа, коефицијент нагиба износи ($b= 2.5$), 95% *CI* (-0.6 до 5.5) и није статистички значајан ($p=0.109$).

Доња граница интервала слагања износи -9.1, 95% *CI* (-10.5 до -7.8) а горња граница је 9.5, 95% *CI* (8.2 до 10.9), што указује да *lnOR* може бити за 9.1 пут мање и за вредност 9.5 пута веће од вредности од *lnRR*.

Графикон 18. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када обе вредности нису статистички значајне, приказано графиконом односа



Табела 33. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон односа) за процену слагања логаритмованих вредности мера повезаности, када *OR* и *RR* нису статистички значајне

Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност $\pm SD$	143	0.2 \pm 4.8	-0.6	1.0	0.631
Интервал слагања					
Доња граница	143	-9.1	-10.5	-7.8	
Горња граница	143	9.5	8.2	10.9	
Регресиона линија					
Одсечак		0.1	-0.7	0.9	0.878
Коефицијент нагиба		2.5	-0.6	5.5	0.109

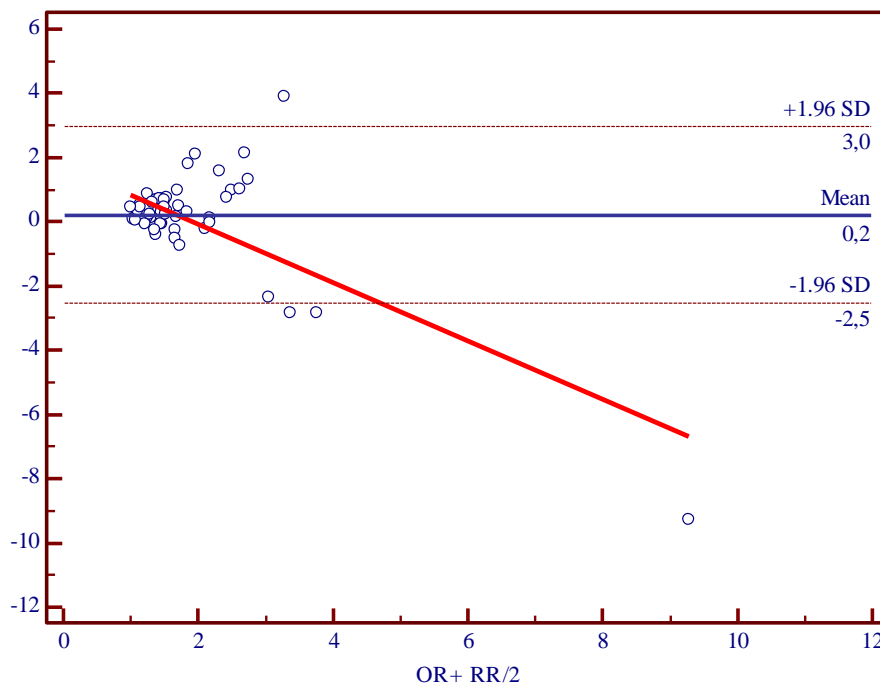
*- статистичка значајност

4.4.4. Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је OR значајан и има вредност преко 1 а RR није статистички значајан

Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је OR значајно и има вредност преко 1 а RR није статистички значајно је приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 19). Средња разлика мера повезаности износи 0.2, 95% CI (-0.1 до 0.5). Између вредности односа шансе и релативног ризика не постоји статистички значајна систематска разлика ($p= 0.191$). Са повећањем просечних вредности OR и RR разлика мера повезаности постаје израженија и то на рачун повећања вредности RR , коефицијент нагиба износи ($b= -0.9$), 95% CI (-1.1 до -0.7) и статистички је значајан ($p<0.001$).

Доња граница интервала слагања износи -2.5, 95% CI (-3.1 до -2.0) а горња граница је 3.0, 95% CI (2.4 до 3.5), што указује да OR може бити за вредност 2.5 испод и за вредност 3.0 изнад вредности RR .

Графикон 19. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када је OR значајно и има вредност преко 1 а RR није статистички значајно, приказано графиконом разлике



Табела 34. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања мера повезаности, када је *OR* значајно и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајно

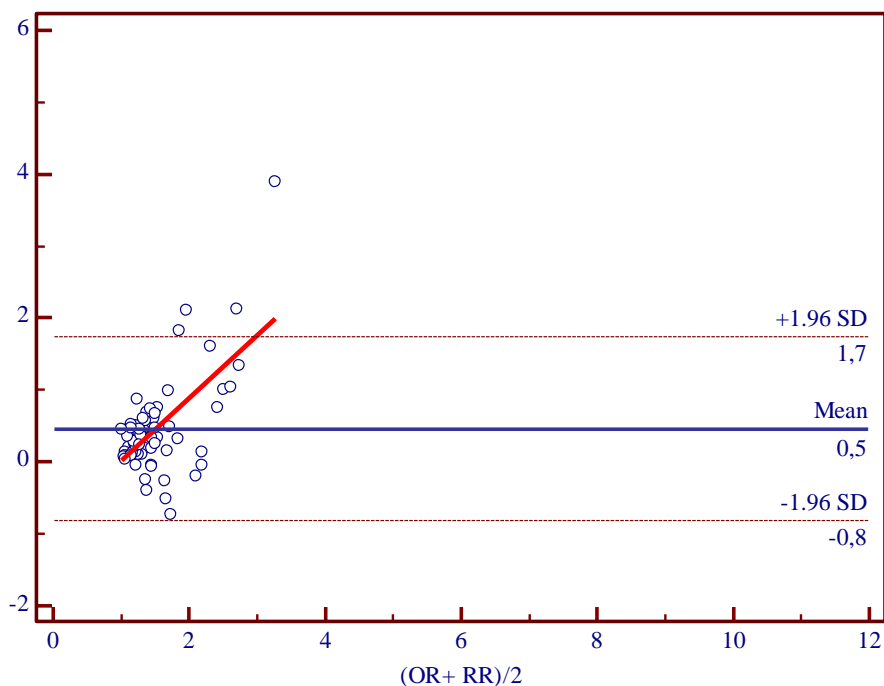
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	77	0.2±1.4	-0.1	0.5	0.191
Интервал слагања					
Доња граница	77	-2.5	-3.1	-2.0	
Горња граница	77	3.0	2.4	3.5	
Регресиона линија					
Одсечак		1.7	1.3	2.2	<0.001*
Коефицијент нагиба		-0.9	-1.1	-0.7	<0.001*

*- статистичка значајност

Шири интервал слагања и присуство значајног негативног тренда где са повећањем просечних вредности *OR* и *RR* разлика мера повезаности постаје израженија и то на рачун повећања вредности *RR*, упућује на екстремне вредности *RR*, које смо идентификовали и елиминисали. Елиминисано је 4 пара мера повезаности, које су имале следеће вредности (1. *OR*= 2.34 а *RR*= 5.17; 2. *OR*= 4.65 а *RR*= 13.9; 3. *OR*= 1.94 а *RR*= 4.79; 4. *OR*= 2.34 а *RR*= 5.17) и након тога урађена је поновна анализа.

Након елиминације екстремних вредности, слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је *OR* значајно и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајно је приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 20). Средња разлика мера повезаности износи 0.5, 95%*CI* (0.3 до 0.6). Између вредности односа шансе и релативног ризика постоји статистички значајна систематска разлика ($p < 0.001$). Са повећањем просечних вредности *OR* и *RR* разлика мера повезаности постаје израженија и то на рачун повећања вредности *OR*, коефицијент нагиба износи ($b = 0.8$), 95%*CI* (0.6 до 1.1) и статистички је значајан ($p < 0.001$). Доња граница интервала слагања износи -0.8, 95%*CI* (-1.1 до -0.6) а горња граница је 1.7, 95%*CI* (1.5 до 2.0), што указује да *OR* може бити за вредност 0.8 испод и за вредност 1.7 изнад вредности *RR*.

Графикон 20. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када је OR значајно и има вредност преко 1 а RR није статистички значајно, након елиминације екстремних вредности, приказано графиконом разлике



Табела 35. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања мера повезаности, када је OR значајно и има вредност преко 1 а RR није статистички значајно, након елиминације екстремних вредности

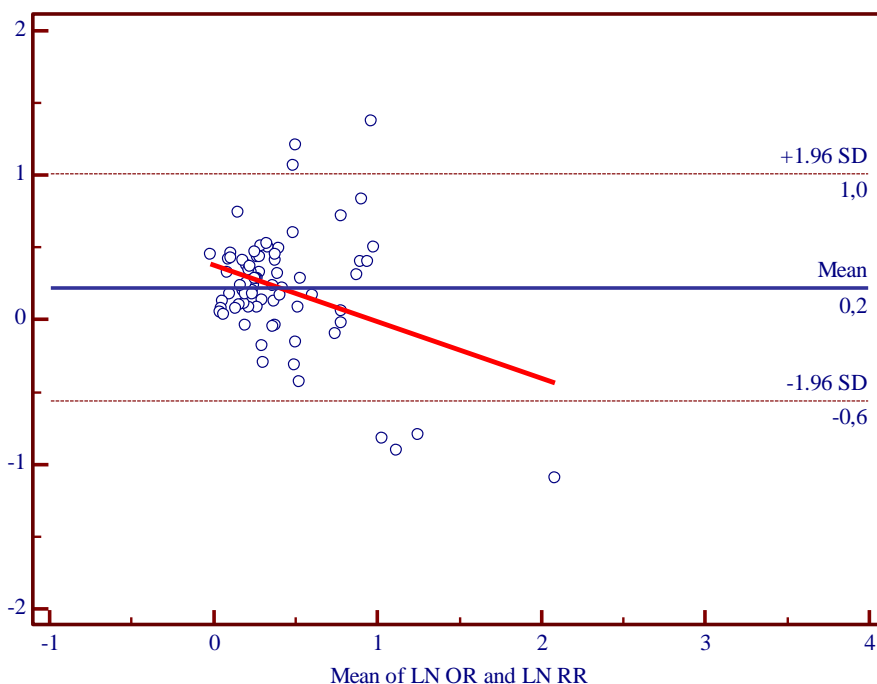
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност $\pm SD$	73	0.5 ± 0.7	0.3	0.6	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	73	-0.8	-1.1	-0.6	
Горња граница	73	1.7	1.5	2.0	
Регресиона линија					
Одсечак		-0.8	-1.3	-0.4	0.001*
Коефицијент нагиба		0.9	0.6	1.1	<0.001*

*- статистичка значајност

Слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са делимичним слагањем, када је OR значајно и има вредност преко 1 а RR није статистички значајно, приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 21). Средња разлика $\ln OR$ и $\ln RR$ износи 0.2, 95% CI (0.1 до 0.3). Између вредности $\ln OR$ и $\ln RR$ постоји статистички значајна систематска разлика ($p < 0.001$). Негативни тренд је статистички значајан ($p = 0.003$) и коефицијент нагиба износи ($b = -0.4$), 95% CI (-0.6 до -0.1).

Доња граница интервала слагања износи -0.6, 95% CI (-0.7 до -0.4) а горња граница је 1.0, 95% CI (0.9 до 1.2), што указује да $\ln OR$ може бити за вредност 0.6 испод и за вредност 1.0 изнад вредности $\ln RR$.

Графикон 21. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када је OR значајно и има вредност преко 1 а RR није статистички значајно, приказано графиконом разлике



Табела 36. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања логаритмованих вредности мера повезаности, када је *OR* значајно и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајно

Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	77	0.2±0.4	0.1	0.3	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	77	-0.6	-0.7	-0.4	
Горња граница	77	1.0	0.9	1.2	
Регресиона линија					
Одсечак		0.4	0.2	0.5	<0.001*
Коефицијент нагиба		-0.4	-0.6	-0.1	0.003*

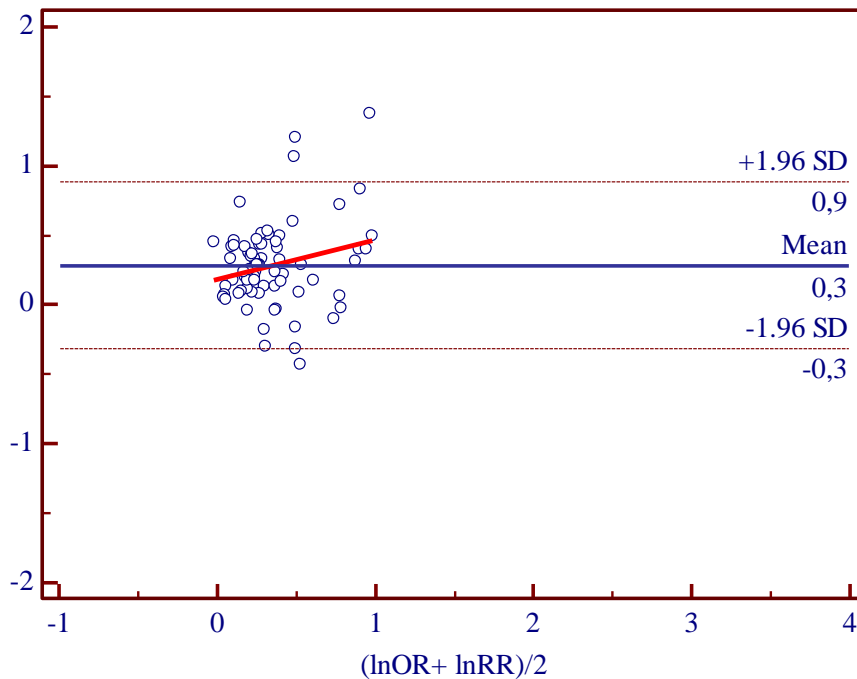
*- статистичка значајност

Код процене слагања логаритмованих вредности мера повезаности, када је *OR* значајно и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајно присуство значајног негативног тренда је захтевало да се понови анализа без екстремних вредности.

Након елиминације екстремних вредности, слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са делимичним слагањем, када је *OR* значајно и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајно, приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 22). Средња разлика *lnOR* и *lnRR* износи 0.3, 95% *CI* (0.2 до 0.4). Између вредности *lnOR* и *lnRR* постоји статистички значајна систематска разлика ($p < 0.001$). Позитиван тренд није статистички значајан ($p = 0.056$) и коефицијент нагиба износи ($b = 0.3$), 95% *CI* (-0.007 до 0.6).

Доња граница интервала слагања износи -0.3, 95% *CI* (-0.4 до -0.2) а горња граница је 0.9, 95% *CI* (0.8 до 1.0), што указује да *lnOR* може бити за вредност 0.3 испод и за вредност 0.9 изнад вредности *lnRR*.

Графикон 22. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када је *OR* значајно и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајно, након елиминације екстремних вредности, приказано графиконом разлике



Табела 37. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања логаритмованих вредности мера повезаности, када је *OR* значајно и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајно, након елиминације екстремних вредности

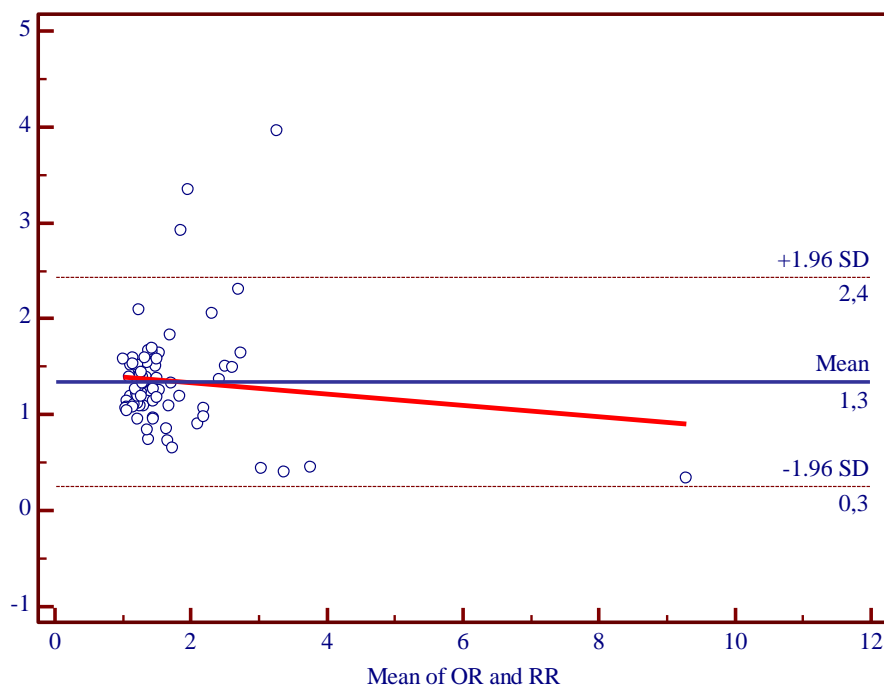
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	73	0.3±0.3	0.2	0.4	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	73	-0.3	-0.4	-0.2	
Горња граница	73	0.9	0.8	1.0	
Регресиона линија					
Одсечак		0.2	0.1	0.3	0.004*
Коефицијент нагиба		0.3	-0.007	0.6	0.056

*- статистичка значајност

Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је OR значајно и има вредност преко 1 а RR није статистички значајно је приказано *Bland-Altman* графиканом односа, (Графикон 23). Средња вредност односа мера повезаности износи 1.3, 95% CI (1.2 до 1.4). Између вредности односа шансе и релативног ризика постоји статистички значајан систематски однос ($p < 0.001$). Са променом просечних вредности OR и RR не постоји тенденца промене њиховог односа, коефицијент нагиба износи ($b = -0.06$), 95% CI (-1.2 до 0.1) и није статистички значајан ($p = 0.334$).

Доња граница интервала слагања износи 0.3, 95% CI (0.02 до 0.5) а горња граница је 2.4, 95% CI (2.2 до 2.7), што указује да OR може бити за 0.3 пута мање и за вредност 2.4 пута веће од вредности од RR .

Графикон 23. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када је OR значајна и има вредност преко 1 а RR није статистички значајна, приказано графиканом односа



Табела 38. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон односа) за процену слагања мера повезаности, када је *OR* значајна и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајна

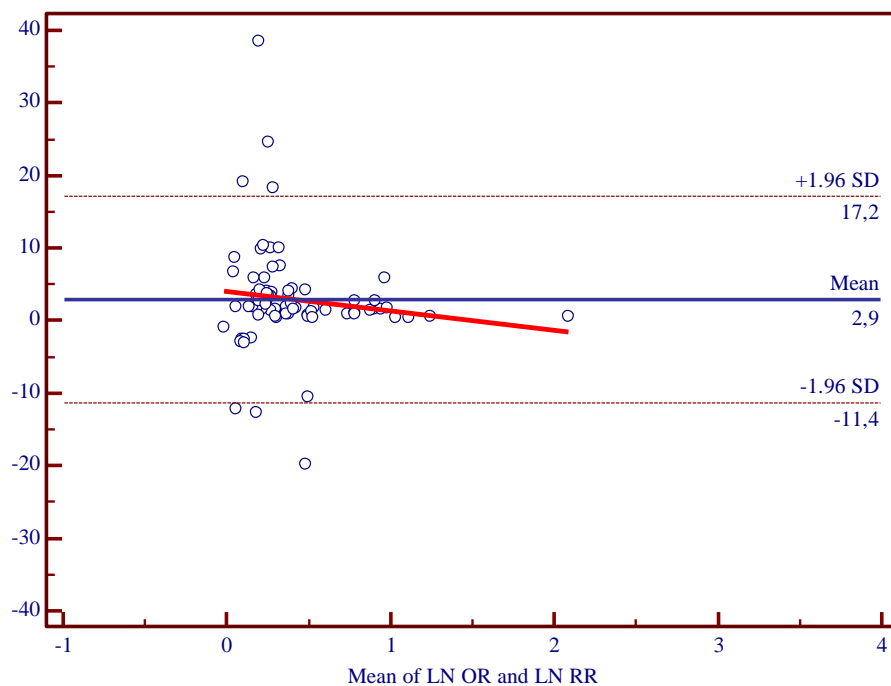
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	77	1.3±0.6	1.2	1.4	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	77	0.3	0.04	0.5	
Горња граница	77	2.4	2.2	2.7	
Регресиона линија					
Одсечак		1.4	1.2	1.7	<0.001*
Коефицијент нагиба		-0.06	-1.2	0.1	0.334

*- статистичка значајност

Слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са делимичним слагањем, када је *OR* значајно и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајно, приказано *Bland-Altman* графиконом односа, (Графикон 24). Средња разлика *lnOR* и *lnRR* износи 2.9, 95% *CI* (1.2 до 4.5). Између вредности *lnOR* и *lnRR* постоји статистички значајан систематски однос ($p < 0.001$). Са променом просечних вредности *lnOR* и *lnRR* не постоји тенденца промене њиховог односа, коефицијент нагиба износи ($b = -2.6$), 95% *CI* (-7.4 до 2.2) и није статистички значајан ($p = 0.285$).

Доња граница интервала слагања износи -11.4, 95% *CI* (-14.2 до -8.5) а горња граница је 17.2, 95% *CI* (14.3 до 20.0), што указује да *lnOR* може бити за 11.4 пута мање и за вредност 17.2 пута веће од вредности од *lnRR*.

Графикон 24. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када је *OR* значајно и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајно, приказано графиконом односа



Табела 39. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон односа) за процену слагања логаритмованих вредности мера повезаности, када је *OR* значајно и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајно

Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност \pm <i>SD</i>	77	2.9 \pm 7.3	1.2	4.5	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	77	-11.4	-14.2	-8.5	
Горња граница	77	17.2	14.3	20.0	
Регресиона линија					
Одсечак		4.0	1.4	6.5	<0.001*
Коефицијент нагиба		-2.6	-7.4	2.2	0.285

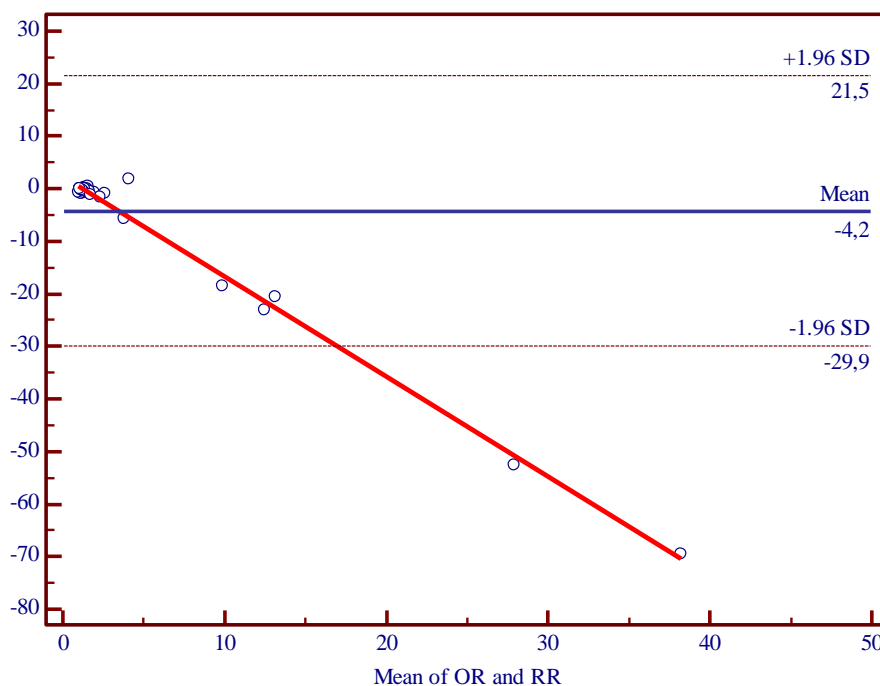
*- статистичка значајност

4.4.5. Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је RR значајан и има вредност преко 1 а OR није статистички значајан

Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је *RR* значајно и има вредност преко 1 а *OR* није статистички значајно је приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 25). Средња разлика мера повезаности износи -4.2, 95% *CI* (-8.0 до -0.4). Између вредности односа шансе и релативног ризика постоји статистички значајна систематска разлика ($p= 0.031$). Са повећањем просечних вредности *OR* и *RR* разлика мера повезаности постаје израженија и то на рачун повећања вредности *RR*, коефицијент нагиба износи ($b= -1.9$), 95% *CI* (-2.0 до -1.8) и статистички је значајан ($p<0.001$).

Доња граница интервала слагања износи -29.9, 95% *CI* (-36.5 до -23.4) а горња граница је 21.5, 95% *CI* (15.0 до 28.1), што указује да *OR* може бити за вредност 29.9 испод и за вредност 21.5 изнад вредности *RR*.

Графикон 25. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када је *RR* значајно и има вредност преко 1 а *OR* није статистички значајно, приказано графиконом разлике



Табела 40. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања мера повезаности, када је *RR* значајно и има вредност преко 1 а *OR* није статистички значајно

Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	48	-4.2±13.1	-8.0	-0.4	0.031*
Интервал слагања					
Доња граница	48	-29.9	-36.5	-23.4	
Горња граница	48	21.5	15.0	28.1	
Регресиона линија					
Одсечак		2.3	1.9	2.7	<0.001*
Коефицијент нагиба		-1.9	-2.0	-1.8	<0.001*

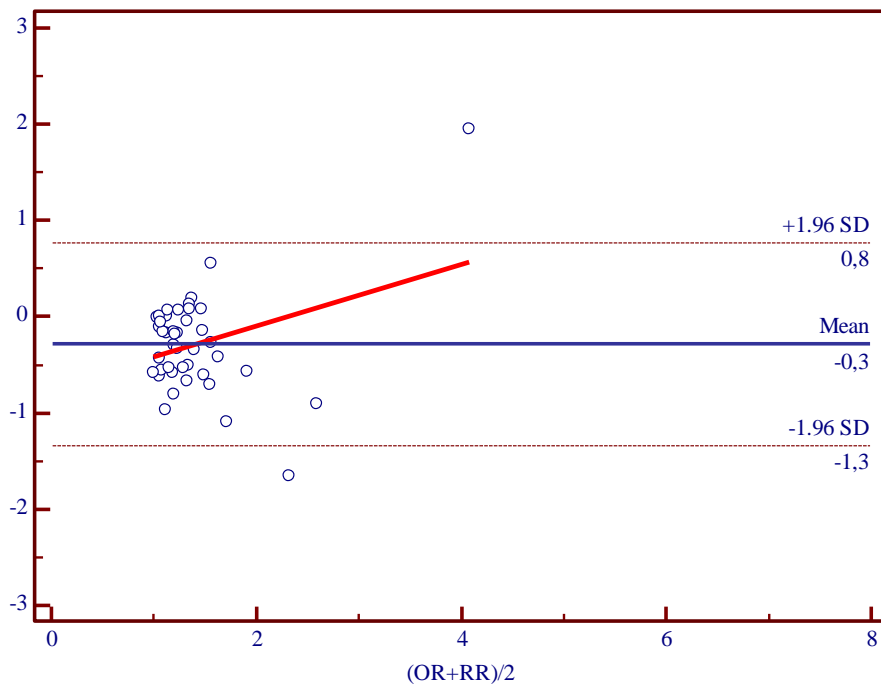
*- статистичка значајност

С обзиром да су негативан тренд и изрзито широк интервал слагања условљени пар екстремним вредностима мера повезаности, све средње вредности разлика *OR* и *RR* које су биле веће од 5 су елиминисане и урађена је анализа. Елиминисано је 6 пара мера повезаности, које су имале следеће вредности (1. *OR*= 1.64 а *RR*= 54.18; 2. *OR*= 0.57 а *RR*= 19.14; 3. *OR*= 0.87 а *RR*= 24.0; 4. *OR*= 3.43 а *RR*= 73.0; 5. *OR*= 2.83 а *RR*= 23.46; 6. *OR*= 0.88 а *RR*= 6.66). Првих пет пара мера повезаности потиче из исте студије, *Abou-Nassar*, 2011 под називом: "Повезаност између антифосфолипидних антитела и посредовање у компликацијама плаценте: систематски преглед и мета-анализа"

Након елиминације урађена је анализа и средња разлика мера повезаности износила је -0.3, 95% *CI* (-0.5 до -0.1), (Графикон 26). Између вредности односа шансе и релативног ризика постоји статистички значајна систематска разлика (*p*= 0.0013). За ниже средње вредности, вредности *OR* и *RR* су ближе једне другима, мања је разлика између мера повезаности али са повећањем средње вредности разлика постаје израженија, на рачун повећања *OR*. Постоји статистички значајан позитивни тренд са коефицијентом нагиба (*b*= 0.3), 95% *CI* (0.01 до 0.6), (*p*=0.041).

Доња граница интервала слагања износи -1.3 , $95\% CI$ (-1.6 до -1.0) а горња граница је 0.8 , $95\% CI$ (0.5 до 1.1), што указује да OR може бити за вредност 1.3 испод и за вредност 0.8 изнад вредности RR .

Графикон 26. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када је RR значајно и има вредност преко 1 а OR није статистички значајно, након елиминације екстремних вредности, приказано графиконом разлике,



Табела 41. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања мера повезаности, када је *RR* значајно и има вредност преко 1 а *OR* није статистички значајно, након елиминације екстремних вредности

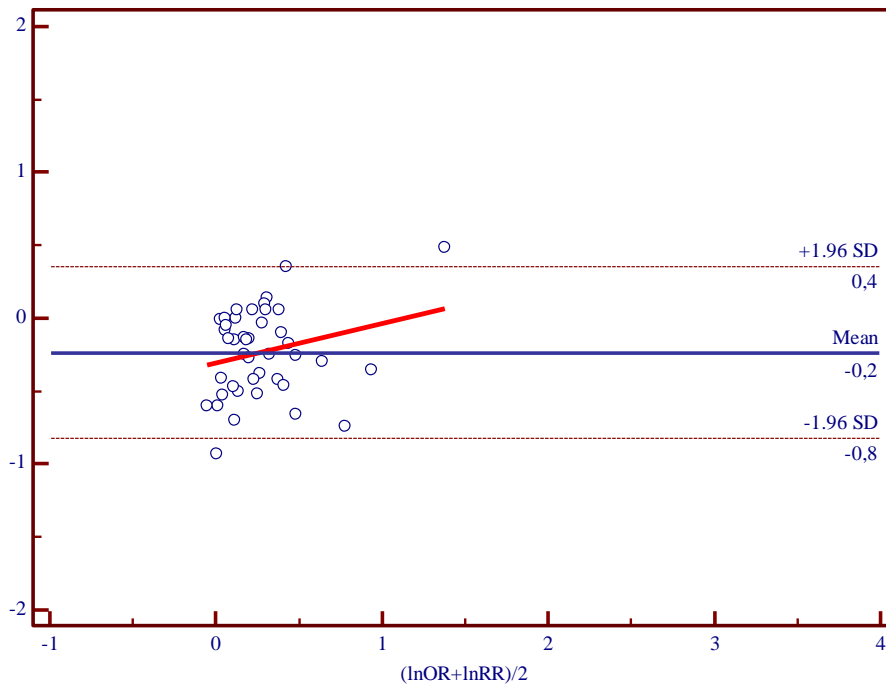
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	42	-0.3±0.5	-0.5	-0.1	0.0013*
Интервал слагања					
Доња граница	42	-1.3	-1.6	-1.0	
Горња граница	42	0.8	0.5	1.1	
Регресиона линија					
Одсечак		-0.7	-1.2	-0.3	0.003*
Коефицијент нагиба		0.3	0.01	0.6	0.041*

*- статистичка значајност

Слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са делимичним слагањем, када је *RR* значајно и има вредност преко 1 а *OR* није статистички значајно, након елиминације екстремних вредности, приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 27). Средња разлика *lnOR* и *lnRR* износи -0.2, 95% *CI* (-0.3 до -0.1). Између вредности *lnOR* и *lnRR* постоји статистички значајна систематска разлика ($p < 0.001$). Са променом просечних вредности *lnOR* и *lnRR* не постоји тенденца промене њиховог односа, коефицијент нагиба износи ($b = 0.3$), 95% *CI* (-0.07 до 0.6) и није статистички значајан ($p = 0.114$).

Доња граница интервала слагања износи -0.8, 95% *CI* (-1.0 до -0.7) а горња граница је 0.4, 95% *CI* (0.2 до 0.5), што указује да *lnOR* може бити за вредност 0.8 испод и за вредност 0.4 изнад вредности *lnRR*.

Графикон 27. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када је *RR* значајно и има вредност преко 1 а *OR* није статистички значајно, након елиминације екстремних вредности, приказано графиконом разлике



Табела 42. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања мера повезаности, када је *RR* значајно и има вредност преко 1 а *OR* није статистички значајно, након елиминације екстремних вредности

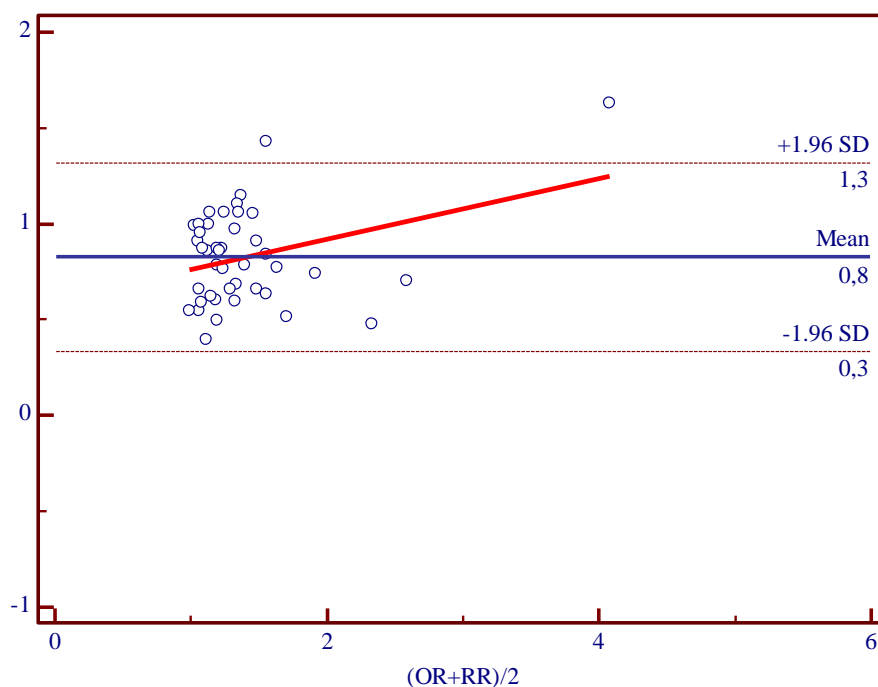
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност $\pm SD$	42	-0.2 \pm 0.3	-0.3	-0.1	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	42	-0.8	-1.0	-0.7	
Горња граница	42	0.4	0.2	0.5	
Регресиона линија					
Одсечак		-0.3	-0.4	-0.2	<0.001
Коефицијент нагиба		0.3	-0.1	0.6	0.114

*- статистичка значајност

Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је RR значајно и има вредност преко 1 а OR није статистички значајно, након елиминације екстремних вредности је приказано *Bland-Altman* графиконом односа, (Графикон 28). Средња вредност односа мера повезаности износи 0.8, 95% CI (0.7 до 0.9). Између вредности односа шансе и релативног ризика постоји статистички значајан систематски однос ($p < 0.001$). Са повећањем просечних вредности OR и RR однос мера повезаности постаје израженији и то на рачун повећања вредности OR , коефицијент нагиба износи ($b = 0.2$), 95% CI (0.02 до 0.3) и статистички је значајан ($p = 0.028$).

Доња граница интервала слагања износи 0.3, 95% CI (0.2 до 0.5) а горња граница је 1.3, 95% CI (1.2 до 1.5), што указује да OR може бити за 0.3 пута мање и за вредност 1.3 пута веће од вредности RR .

Графикон 28. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када је RR значајна и има вредност преко 1 а OR није статистички значајна, након елиминације екстремних вредности, приказано графиконом односа



Табела 43. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон односа) за процену слагања мера повезаности, када је *RR* значајна и има вредност преко 1 а *OR* није статистички значајна, након елиминације екстремних вредности

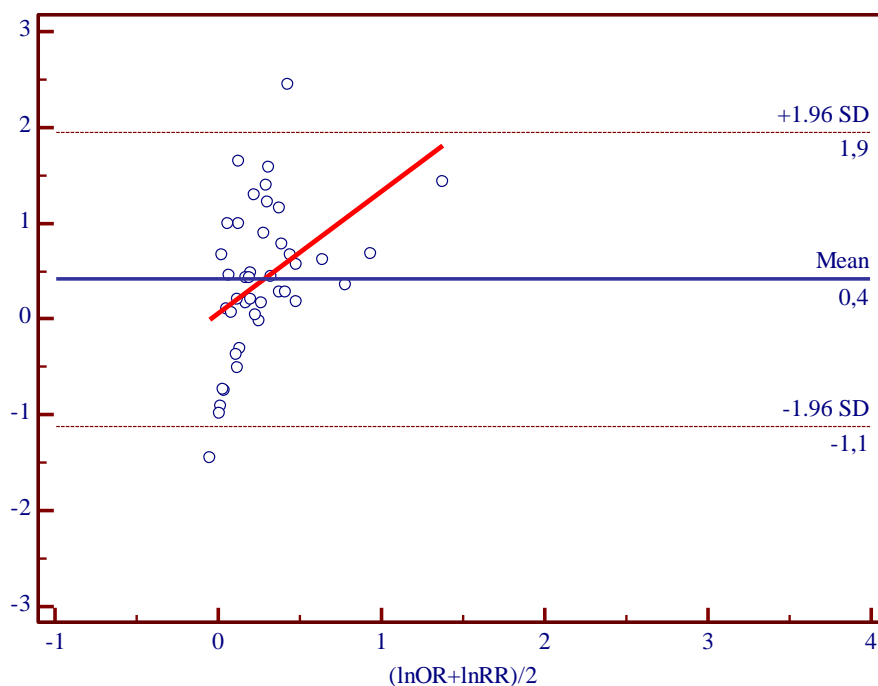
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	42	0.8±0.3	0.7	0.9	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	42	0.3	0.2	0.5	
Горња граница	42	1.3	1.2	1.5	
Регресиона линија					
Одсечак		0.6	0.4	0.8	<0.001*
Коефицијент нагиба		0.2	0.02	0.3	0.028*

*- статистичка значајност

Слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са делимичним слагањем, када је *RR* значајно и има вредност преко 1 а *OR* није статистички значајно, након елиминације екстремних вредности, приказано *Bland-Altman* графиконом односа, (Графикон 29). Средња разлика *lnOR* и *lnRR* износи 0.4, 95% *CI* (0.2 до 0.7). Између вредности *lnOR* и *lnRR* постоји статистички значајан систематски однос ($p=0.0014$). Са повећањем просечних вредности *OR* и *RR* однос мера повезаности постаје израженији и то на рачун повећања вредности *OR*, коефицијент нагиба износи ($b= 1.3$), 95% *CI* (0.4 до 2.1) и статистички је значајан ($p=0.004$).

Доња граница интервала слагања износи -1.1, 95% *CI* (-1.5 до -0.7) а горња граница је 1.9, 95% *CI* (1.5 до 2.4), што указује да *lnOR* може бити за 1.1 пут мање и за вредност 1.9 пута веће од вредности од *lnRR*.

Графикон 29. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када је RR значајно и има вредност преко 1 а OR није статистички значајно, након елиминације екстремних вредности, приказано графиконом односа



Табела 44. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон односа) за процену слагања логаритмованих вредности мера повезаности, када је RR значајно и има вредност преко 1 а OR није статистички значајно, након елиминације екстремних вредности

Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		p
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност $\pm SD$	42	0.4 ± 0.8	0.2	0.7	0.0014*
Интервал слагања					
Доња граница	42	-1.1	-1.5	-0.7	
Горња граница	42	1.9	1.5	2.4	
Регресиона линија					
Одсечак		0.1	-0.3	0.4	0.678
Коефицијент нагиба		1.3	0.4	2.1	0.004*

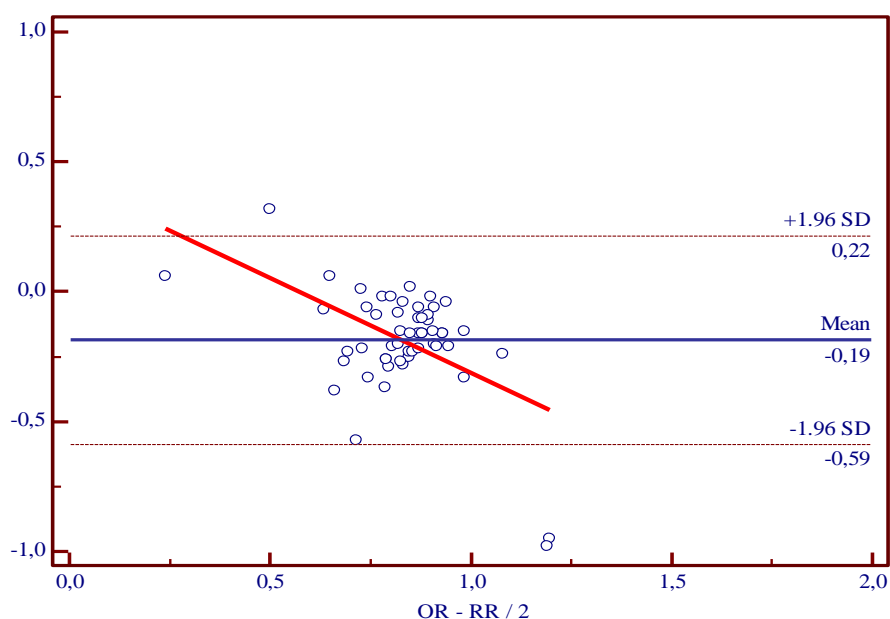
*- статистичка значајност

4.4.6. Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је OR значајан и има вредност испод 1 а RR није статистички значајан

Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је OR значајно и има вредност испод 1 а RR није статистички значајно је приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 30). Средња разлика мера повезаности износи -0.2, 95% CI (-0.2 до 0.2). Између вредности односа шансе и релативног ризика постоји статистички значајна систематска разлика ($p < 0.001$). Са повећањем просечних вредности OR и RR разлика мера повезаности постаје израженија и то на рачун повећања вредности RR , коефицијент нагиба износи ($b = -0.7$), 95% CI (-1.1 до -0.4) и статистички је значајан ($p < 0.001$).

Доња граница интервала слагања износи -0.6, 95% CI (-0.7 до -0.5) а горња граница је 0.2, 95% CI (0.1 до 0.3), што указује да OR може бити за вредност 0.6 испод и за вредност 0.2 изнад вредности RR .

Графикон 30. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када је OR значајно и има вредност испод 1 а RR није статистички значајно, приказано графиконом разлике



Табела 45. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања мера повезаности, када је *OR* значајно и има вредност испод 1 а *RR* није статистички значајно

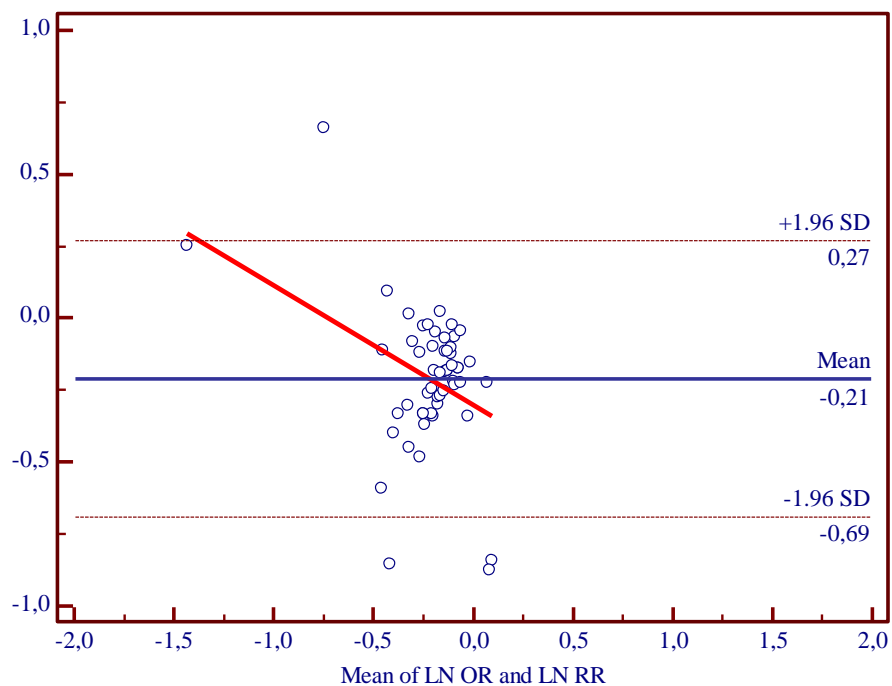
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	54	-0.2±0.2	-0.2	-0.1	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	54	-0.6	-0.7	-0.5	
Горња граница	54	0.2	0.1	0.3	
Регресиона линија					
Одсечак		0.4	0.2	0.7	0.004*
Коефицијент нагиба		-0.7	-1.1	-0.4	<0.001*

*- статистичка значајност

Слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са делимичним слагањем, када је *OR* значајно и има вредност испод 1 а *RR* није статистички значајно, приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 31). Средња разлика *lnOR* и *lnRR* износи -0.2, 95% *CI* (-0.3 до -0.1). Између вредности *lnOR* и *lnRR* постоји статистички значајна систематска разлика ($p < 0.001$). Негативни тренд је статистички значајан ($p = 0.005$) и коефицијент нагиба износи ($b = -0.4$), 95% *CI* (-0.7 до -0.1).

Доња граница интервала слагања износи -0.7, 95% *CI* (-0.8 до -0.6) а горња граница је 0.3, 95% *CI* (0.2 до 0.4), што указује да *lnOR* може бити за вредност 0.2 испод и за вредност 0.4 изнад вредности *lnRR*.

Графикон 31. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када је *OR* значајно и има вредност испод 1 а *RR* није статистички значајно, приказано графиконом разлике



Табела 46. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања логаритмованих вредности мера повезаности, када је *OR* значајно и има вредност испод 1 а *RR* није статистички значајно

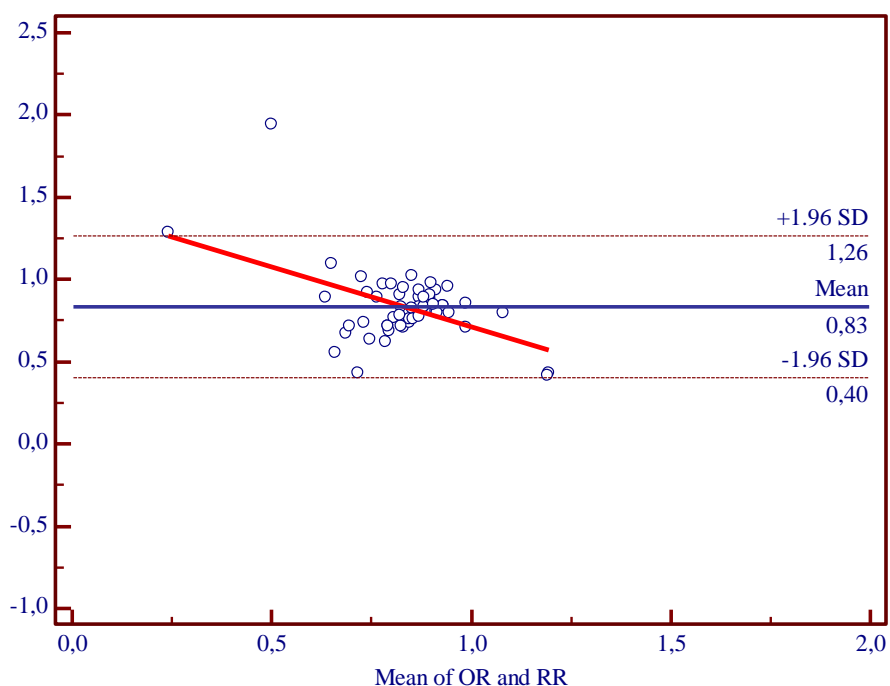
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност $\pm SD$	54	-0.2 \pm 0.2	-0.3	-0.1	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	54	-0.7	-0.8	-0.6	
Горња граница	54	0.3	0.2	0.4	
Регресиона линија					
Одсечак		0.3	-0.4	-0.2	<0.001*
Коефицијент нагиба		-0.4	-0.7	-0.1	0.005*

*- статистичка значајност

Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је OR значајно и има вредност испод 1 а RR није статистички значајно је приказано *Bland-Altman* графиканом односа, (Графикон 32). Средња вредност односа мера повезаности износи 0.8, 95% CI (0.8 до 0.9). Између вредности односа шансе и релативног ризика постоји статистички значајан систематски однос ($p < 0.001$). Негативни тренд је статистички значајан ($p < 0.001$) и коефицијент нагиба износи ($b = -0.7$), 95% CI (-1.1 до -0.4).

Доња граница интервала слагања износи 0.4, 95% CI (0.3 до 0.5) а горња граница је 1.3, 95% CI (1.2 до 1.4), што указује да OR може бити за 0.4 пута мање и за вредност 1.3 пута веће од вредности од RR .

Графикон 32. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када је OR значајна и има вредност испод 1 а RR није статистички значајна, приказано графиканом односа



Табела 47. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон односа) за процену слагања мера повезаности, када је *OR* значајна и има вредност испод 1 а *RR* није статистички значајно

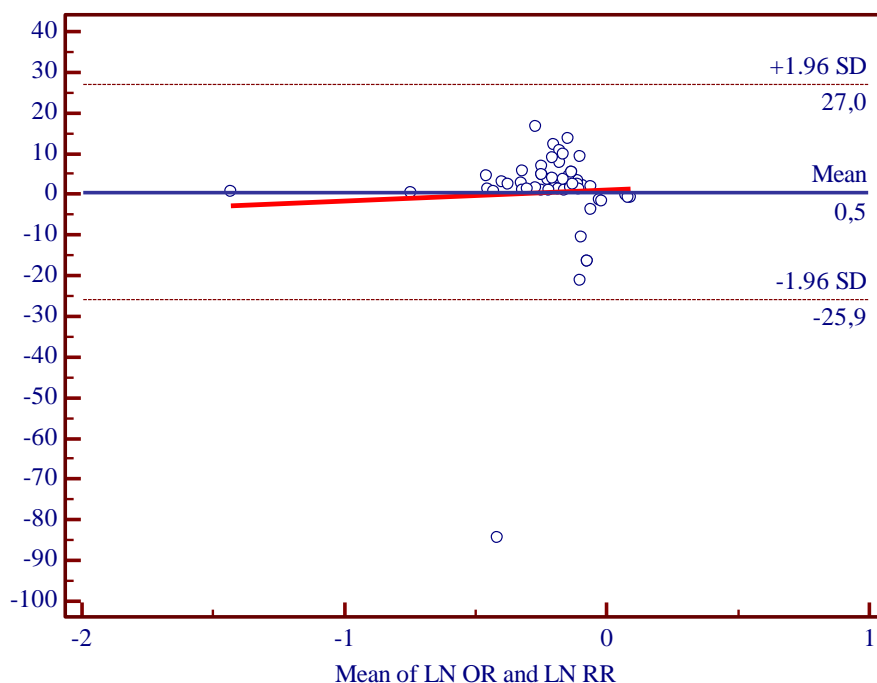
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	54	0.8±0.2	0.8	0.9	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	54	0.4	0.3	0.5	
Горња граница	54	1.3	1.2	1.4	
Регресиона линија					
Одсечак		1.4	1.1	1.7	<0.001*
Коефицијент нагиба		-0.7	-1.1	-0.4	<0.001*

*- статистичка значајност

Слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са делимичним слагањем, када је *OR* значајно и има вредност испод 1 а *RR* није статистички значајно, приказано *Bland-Altman* графиконом односа, (Графикон 33). Средња разлика *lnOR* и *lnRR* износи 0.5, 95% *CI* (-3.2 до 4.2). Између вредности *lnOR* и *lnRR* не постоји статистички значајан систематски однос ($p=0.774$). Са променом просечних вредности *lnOR* и *lnRR* не постоји тенденца промене њиховог односа, коефицијент нагиба износи ($b= 2.8$), 95% *CI* (-13.9 до 19.6) и није статистички значајан ($p=0.736$).

Доња граница интервала слагања износи -25.9, 95% *CI* (-32.2 до -19.6) а горња граница је 27.0, 95% *CI* (20.6 до 33.3), што указује да *lnOR* може бити за 25.9 пута мање и за вредност 27.0 пута веће од вредности од *lnRR*.

Графикон 33. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када је *OR* значајно и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајно, приказано графиконом односа



Табела 48. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон односа) за процену слагања логаритмованих вредности мера повезаности, када је *OR* значајно и има вредност преко 1 а *RR* није статистички значајно

Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност \pm <i>SD</i>	54	0.5 \pm 13.5	-3.2	4.2	0.774
Интервал слагања					
Доња граница	54	-25.9	-32.2	-19.6	
Горња граница	54	27.0	20.6	33.3	
Регресиона линија					
Одсечак		1.1	-4.1	6.4	0.660
Коефицијент нагиба		2.8	-13.9	19.6	0.736

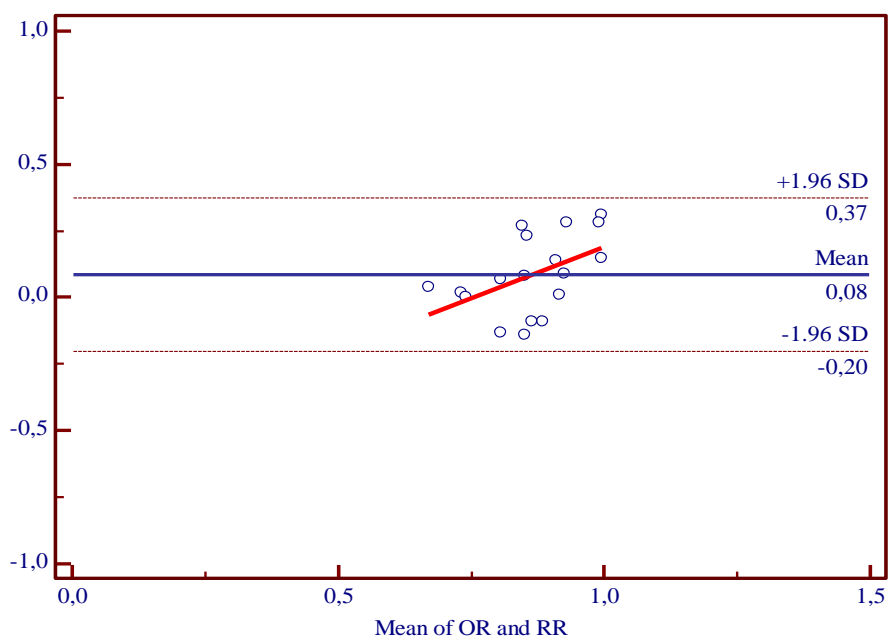
*- статистичка значајност

4.4.7. Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је RR значајно и има вредност испод 1 а OR није статистички значајно

Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је *RR* значајно и има вредност испод 1 а *OR* није статистички значајно је приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 34). Средња разлика мера повезаности износи -0.1, 95% *CI* (0.01 до 0.2). Између вредности односа шансе и релативног ризика постоји статистички значајна систематска разлика ($p= 0.026$). Са повећањем просечних вредности *OR* и *RR* разлика мера повезаности постаје израженија и то на рачун повећања вредности *OR*, коефицијент нагиба износи ($b= 0.8$), 95% *CI* (0.03 до 1.5) и статистички је значајан ($p=0.042$).

Доња граница интервала слагања износи -0.2, 95% *CI* (-0.3 до -0.1) а горња граница је 0.4, 95% *CI* (0.2 до 0.5), што указује да *OR* може бити за вредност 0.2 испод и за вредност 0.4 изнад вредности *RR*.

Графикон 34. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када је *RR* значајно и има вредност испод 1 а *OR* није статистички значајно, приказано графиконом разлике



Табела 49. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања мера повезаности, када је *RR* значајно и има вредност испод 1 а *OR* није статистички значајно

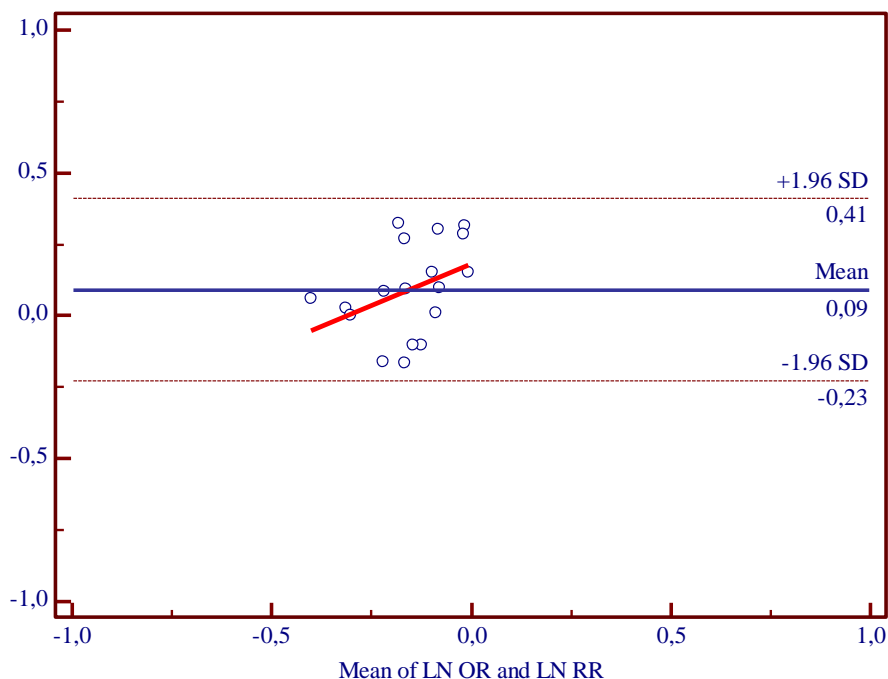
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	18	0.1±0.1	0.01	0.2	0.026*
Интервал слагања					
Доња граница	18	-0.2	-0.3	-0.1	
Горња граница	18	0.4	0.2	0.5	
Регресиона линија					
Одсечак		-0.6	-1.2	0.1	0.072
Коефицијент нагиба		0.8	0.03	1.5	0.042*

*- статистичка значајност

Слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са делимичним слагањем, када је *RR* значајно и има вредност испод 1 а *OR* није статистички значајно, приказано *Bland-Altman* графиконом разлике, (Графикон 35). Средња разлика *lnOR* и *lnRR* износи 0.1, 95%*CI* (0.01 до 0.2). Између вредности *lnOR* и *lnRR* постоји статистички значајна систематска разлика ($p=0.029$). Са променом просечних вредности *lnOR* и *lnRR* не постоји тенденца промене њихове разлике, коефицијент нагиба износи ($b=0.6$), 95%*CI* (-0.2 до 1.3), ($p=0.113$).

Доња граница интервала слагања износи -0.2, 95%*CI* (-0.4 до -0.1) а горња граница је 0.4, 95%*CI* (0.3 до 0.6), што указује да *lnOR* може бити за вредност 0.2 испод и за вредност 0.4 изнад вредности *lnRR*.

Графикон 35. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када је *RR* значајно и има вредност испод 1 а *OR* није статистички значајно, приказано графиконом разлике



Табела 50. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон разлике) за процену слагања мера повезаности, када је *RR* значајно и има вредност испод 1 а *OR* није статистички значајно

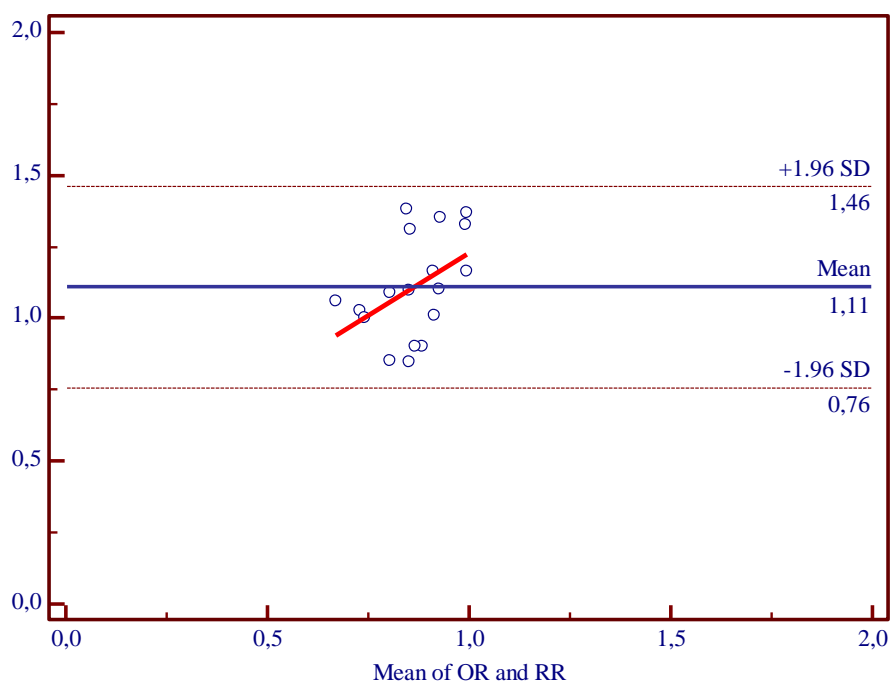
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност \pm <i>SD</i>	18	0.1 \pm 0.2	0.01	0.2	0.029*
Интервал слагања					
Доња граница	18	-0.2	-0.4	-0.1	
Горња граница	18	0.4	0.3	0.6	
Регресиона линија					
Одсечак		0.2	0.04	0.3	0.013*
Коефицијент нагиба		0.6	-0.2	1.3	0.113

*- статистичка значајност

Слагање мера повезаности са делимичним слагањем, када је RR значајно и има вредност испод 1 а OR није статистички значајно је приказано *Bland-Altman* графиканом односа, (Графикон 36). Средња вредност односа мера повезаности износи 1.1, 95% CI (1.0 до 1.2). Између вредности односа шансе и релативног ризика постоји статистички значајан систематски однос ($p < 0.001$). Са променом просечних вредности OR и RR не постоји тенденца промене њиховог односа, коефицијент нагиба износи ($b = 0.9$), 95% CI (-0.1 до 1.8), ($p = 0.064$).

Доња граница интервала слагања износи 0.8, 95% CI (0.6 до 0.9) а горња граница је 1.5, 95% CI (1.3 до 1.6), што указује да OR може бити за 0.8 пута мање и за вредност 1.5 пута веће од вредности од RR .

Графикон 36. Слагање вредности односа шансе и релативног ризика када је RR значајна и има вредност испод 1 а OR није статистички значајно, приказано графиканом односа



Табела 51. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон односа) за процену слагања мера повезаности, када је *RR* значајан и има вредност испод 1 а *OR* није статистички значајан

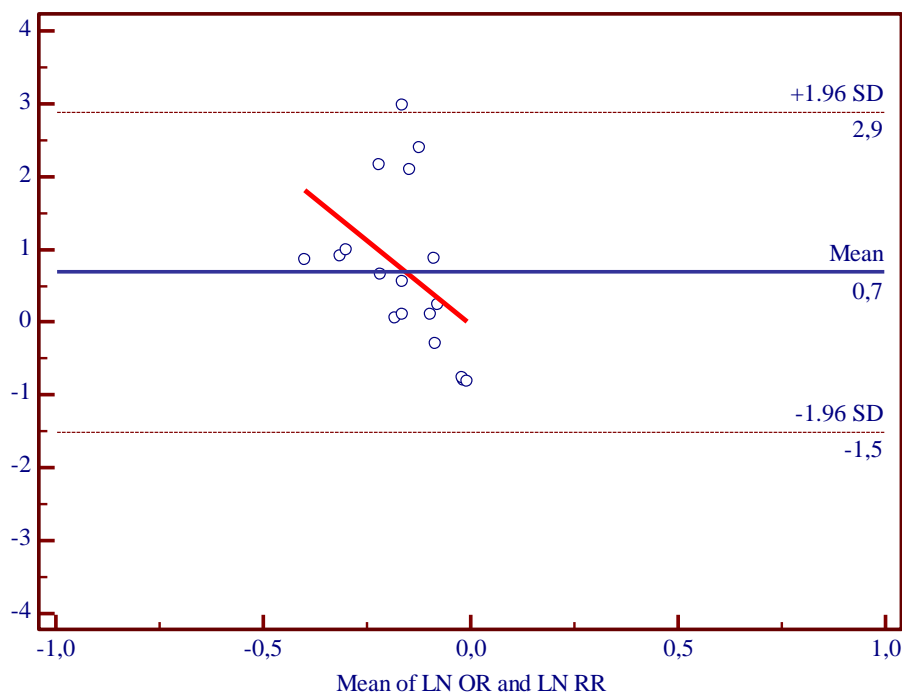
Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		<i>p</i>
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност ± <i>SD</i>	18	1.1±0.2	1.0	1.2	<0.001*
Интервал слагања					
Доња граница	18	0.8	0.6	0.9	
Горња граница	18	1.5	1.3	1.6	
Регресиона линија					
Одсечак		0.4	-0.5	1.2	0.370
Коефицијент нагиба		0.9	-0.1	1.8	0.064

*- статистичка значајност

Слагање логаритамски трансформисаних мера повезаности са делимичним слагањем, када је *RR* значајно и има вредност испод 1 а *OR* није статистички значајно, приказано *Bland-Altman* графиконом односа, (Графикон 37). Средња разлика *lnOR* и *lnRR* износи 0.7, 95% *CI* (0.1 до 1.2). Између вредности *lnOR* и *lnRR* постоји статистички значајан систематски однос ($p=0.018$). Са променом просечних вредности *lnOR* и *lnRR* не постоји тенденца промене њиховог односа, коефицијент нагиба износи ($b= -4.6$), 95% *CI* (-9.6 до 0.4) и није статистички значајан ($p=0.068$).

Доња граница интервала слагања износи -1.5, 95% *CI* (-2.5 до 0.5) а горња граница је 2.9, 95% *CI* (1.9 до 3.9), што указује да *lnOR* може бити за 1.5 пута мање и за вредност 2.9 пута веће од вредности од *lnRR*.

Графикон 37. Слагање логаритмованих вредности односа шансе и релативног ризика када је RR значајно и има вредност испод 1 а OR није статистички значајно, приказано графиконом односа



Табела 52. Параметри *Bland-Altman* анализе (графикон односа) за процену слагања логаритмованих вредности мера повезаности, када је RR значајно и има вредност испод 1 а OR није статистички значајно

Параметри <i>Bland-Altman</i> анализе	Број	Вредност	95% интервал поверења		p
			Доња граница	Горња граница	
Средња вредност $\pm SD$	18	0.7 ± 1.1	0.1	1.2	0.018*
Интервал слагања					
Доња граница	18	-1.5	-2.5	0.5	
Горња граница	18	2.9	1.9	3.9	
Регресиона линија					
Одсечак		-0.03	-1.0	0.9	0.952
Коефицијент нагиба		-4.6	-9.6	0.4	0.068

*- статистичка значајност

4.5. Процена ваљаности примењених метода за оцену повезаности фактора ризика и исхода у студијама случај-контрола и кохортним студијама

Од 337 мета-анализа које су задовољиле критеријуме, направљен је вишефазни кластер узорак за процену ваљаности примене мера повезаности у студијама случај-контрола и кохортним студијама. Од укупног броја мета-анализа методом случајног избора издвојено је 20% студија. Од издвојених 70 мета-аналитичких студија у зависности од броја опсервационих студија које су укључене у мета-анализу, из сваке мета-анализе прикупљено је по 15% студија за сваки студијски дизајн посебно, за студије случај-контрола и кохортне студије.

У узорку од 186 опсервационих студија, 100 (53.8%) су биле студије случај-контрола и 86 (46.2%) су биле кохортне студије. Просечна година публикавања студија случај контрола је била 2002. година, опсег (1969- 2012) а за кохортних студија 2004. година, опсег (1987- 2013).

Анализом дизајна студија случај-контрола, 71 студија је била студија случај-контрола, 18 су биле популационе студије случај-контрола (*population based case-control study*), 10 болничке студије случај-контрола (*hospital based case-control study*) и 1 је била угњеждена студија случај-контрола (*nested case-control*), (Табела 53)

Табела 53. Учесталост дизајна студија у студијама случај-контрола

Дизајн студија	Број
Студије случај-контрола	71
Популационе студије случај-контрола	18
Болничке студије случај-контрола	10
Угњеждена студија случај-контрола	1
Укупно	100

Најучесталија мера повезаности која је коришћена у студијама случај-контрола је била однос шансе, која је пријављена у 87 студија. У 9 студија повезаност изложености и исхода је приказана релативним ризиком, једна студија је користила однос инциденцијских стопа и три студије нису приказале повезаност већ само апсолутне и релативне учесталости (Табела 54).

Табела 54. Учесталост пријављених мера повезаности у студијама случај-контрола

Пријављена мера повзаности	Број
Однос шансе (<i>OR</i>)	87
Релативни ризик (<i>RR</i>)	9
Однос инциденцијских стопа (<i>IRR</i>)	1
Остале мере	3
Укупно	100

За анализу података највећи број студија случај-контрола су користиле регресиони модел, тј. логистичку регресију, у 90.0% случајева.

Анализом дизајна кохортних студија, 64 (74.4%) студија су биле кохортне студије, 16 (18.6%) су биле популационе кохортне студије и 6 (7.0%) студија су аутори пријавили као ретроспективне кохортне студије. (Табела 55)

Табела 55. Учесталост дизајна студија у кохортним студијама

Дизајн студија	Број	%
Кохортне студије	64	74.4
Популационе кохортне студије	16	18.6
Ретроспективне кохортна студија	6	7.0
Укупно	86	100.0

Најучесталија мера повезаности која је коришћена у кохортним студијама је била релативни ризик, која је пријављена у 33 (38.4%) студија. Трећина студија, 27 (31.4%) је повезаност изложености и исхода приказала односом хазарда (*HR*). Однос шанси је као мера повезаности коришћен у 16 (18.6%) студија, стандардизована стопа морталитета (*SMR*) у 6 (7.0%) студија и 4 (4.6%) студије су користиле остале мере: однос инциденцијских стопа (*IRR*), стандардизовану стопу инциденце (*SIR*) и апсолутне и релативне учесталости (Табела 56).

Табела 56. Учесталост пријављених мера повезаности у кохортним студијама

Пријављена мера повзаности	Број	%
Релативни ризик (<i>RR</i>)	33	38.4
Однос хазарда (<i>HR</i>)	27	31.4
Однос шансе (<i>OR</i>)	16	18.6
Стандардизована стопа морталитета (<i>SMR</i>)	6	7.0
Остале мере	4	4.6
Укупно	86	100.0

5. Дискусија

Евалуација метода за процену повезаности фактора ризика и исхода из студија случај-контрола и кохортних студија је први систематски преглед мета-аналитичких студија које су приказале саопштен пар обједињених мера за исту комбинацију изложености и исхода. Како систематски преглед има за циљ да обједини резултате истраживања из више студија по одговарајућим критеријумима (Honig, 2010), укључујуће критеријуме задовољава 337 мета-анализа које су саопштиле 508 обједињених мера повезаности. Анализом је обухваћено преко седам хиљада студија случај-контрола и кохортних студија и преко 715 милиона испитаника.

Истраживање односа између изложености и исхода је важно у етиолошким и прогностичким истраживањима. За оцену снаге повезаности изложености и исхода користимо мере, релативни ризик и однос шансе, а избор мера зависи од дизајна и циља студије (Tipton et al., 2010). Неутрална вредност за мере повезаности (OR и RR), која указује да нема повећања или смањења ризика, је вредност 1 и у том случају изложеност нема ефекат на исход од интереса (Campbell, 2004). Када је вредност OR већа од 1 то показује да су шансе исхода (болести) веће код изложених особа и да тада изложеност делује као фактор ризика. Вредност OR мања од 1 указује да су шансе исхода мање у групи изложених испитаника (Tipton et al., 2010) и изложеност има протективни утицај. Вредност RR већа од 1 говори у прилог томе да је ризик од исхода већи код изложених (исход је учесталији у групи изложених) и обрнуто ако је вредност RR мања од 1, ризик од исхода је мањи код изложених у односу на оне који нису изложени (Hancock M, 2016) и да изложеност делује као протективни фактор. p вредност и 95% CI треба користити за процену да ли су разлике између група у одређеном узорку одраз основне појаве или се заснивају на нивоу случајности (A'Court et al., 2012). Присуство позитивне OR за исход који има одређену изложеност не мора нужно да показује да је ова повезаност статистички значајна. 95% интервал поверења се користи за процену прецизности мере повезаности (OR

и RR), шири CI означава нижи ниво прецизности док ужи CI указује на већу прецизност мера повезаности. Важно је напоменути да, за разлику од вредности p , 95% CI не пријављује статистичку значајност мера повезаности. У пракси, 95% CI означава присуство статистичке значајности података ако се не преклапа са нултом вредношћу (нпр. $OR = 1$). Ипак, није прикладно тумачити OR са 95% CI који обухвата нулту вредност као показатељ недостатка повезаности између изложености и исхода (Szumilas, 2010).

Узевши у обзир ставове о величини ефекта (номинална вредност мера повезаности, да ли је већа или мања од 1 и присуству статистичке значајности, мере повезаности у овом истраживању које се односе на исту комбинацију изложености и исхода су подељене на осам група. Три групе чине мере повезаности са потпуним слагањем, четри групе имају делимично слагање и једна група је са потпуним неслагањем. У оквиру ове поделе извршена је процена слагања мера повезаности на категоријалном и квантитативном нивоу.

Процене слагања обједињених парова мера повезаности, указује да на категоријалном нивоу постоји осредње слагање мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија за исту комбинацију исхода и изложености. Међутим, томе треба додати да се учесталост појединих врста слагања разликује. Мере повезаности са потпуним слагањем су најучесталије, и у 60% случајева очекујемо да је изложеност значајан фактор ризика или значајан протективни фактор и у студијама случај-контрола и кохортним студијама или да обе мере повезаности немају статистички значајан утицај на исход од интереса. Скоро трећина мера повезаности има конзистентност у смислу да мере повезаности из оба дизајна студија немају статистичку значајност, а четвртина мера повезаности има вредност OR и RR веће од 1 и статистички значајне. Само мали проценат студија, 7%, има вредности OR и RR мање од 1 и статистички значајне. Ово се може објаснити да су такве мере повезаности из студија које испитују повезаност изложености и исхода (болести) које имају уједначене учесталости или када је учесталост јако ниска да мере повезаности немају статистичку значајност (Bangdiwala, 2010a).

Делимично слагање мера повезаности је присутно у случајевима када је изложеност у једном дизајну студије значајан фактор ризика или значајан протективни фактор док у другом дизајну студије иста изложености нема значајни утицај на исход од интереса. Парови обједињених мера повезаности који имају делимично слагање у овом истраживању су присутни код две четвртине публикованих парова мера повезаности.

Мере повезаности за исту комбинацију изложености и исхода када је изложеност у студијама случај-контрола значајан фактор ризика ($OR > 1$) а у кохортним студијама нема значајност (RR -) су заступљене код 15% парова обједињених мера повезаности. Код 9% парова је обрнута ситуација где је значајан фактор ризика добијен у кохортним студијама ($RR > 1$) док исти предиктор нема значајан утицај на исход у студијама случај-контрола (OR -). Када је предиктор значајан фактор ризика за одређени исход од интереса, већа је вероватноћа да ће на ту повезаност указати OR из студија случај-контрола у односу на RR из кохортних студија.

Делимично слагање на категоријалном нивоу за ситуације када изложеност делује као значајан протективни фактор у једном дизајну студије а у другом дизајну нема значајне повезаности са исходом од интереса има мању учесталост у односу на ситуацију када изложеност делује као фактор ризика. Када је исход значајан протективни фактор у студијама случај-контрола ($OR < 1$) а у кохортним студијама нема значајност (RR -), таква комбинација је присутна у 11% случајева. У свега четири процента парова мера повезаности била је супротна ситуација, када је исход значајан протективни фактор у кохортним студијама ($RR < 1$) а у студијама случај-контрола нема значајности (OR -). Са већом вероватноћом можемо очекивати да ће на предиктор као значајан протективни фактор за одређени исход од интереса, указати OR из студија случај-контрола у односу на RR из кохортних студија.

Обједињене мере повезаности које имају тотално неслагање се јављају са учесталošћу од 1%. Код таквог пара мера повезаности постоји неконзистентност

у смислу да за исту комбинацију предиктора и исхода, мера повезаности је различита у односу на дизајн студије. Мера повезаности из студија случај-контрола исказана као однос шанси, указује да је дата изложеност значајн фактор ризика док за исту комбинацију изложености и исхода, мера повезаности из кохортних студија указује да је изложеност значајан протективни фактор, и обрнуто. Такве мета-аналитичке студије као и њихове примарне студије су детаљно анализирани по одређеним критеријумима који се односе на процену дизајна студија, избора контролне групе, оцене пристрасности приликом формирања узорка, дефинисања изложености и исхода, публиковане мера повезаности, доступности података за реконструкцију табеле контингенције 2x2. Најчешћи узроци неслагања мера повезаности су: неадекватност методолошког приступа, неадекватна евалуација дизајна студије, недовољан број студија за оцену ефекта, неодговарајући избор контролне групе, пристрасност приликом формирања узорка, неусаглашено кодирање изложености и исхода и неадекватно примењене статистичке технике. Учесталост грешке при означавању студијског дизајна, студија случај-контрола у публикованим радовима из области гинекологије и акушерства је износила 30% где се ретроспективне кохортне студије често погрешно означавају као студије случај-контрола. Такође публикавање студија случај-контрола се повећава током посматраног периода а тиме и неправилна употреба термина "студија случај-контрола", која је у периоду од 1970. до 1980. године износила 9%, док злоупотреба термина 1990-тих и 2000-тих износи 34% (Grimes, 2009). Погрешна класификација студија случај-контрола је заступљена и у области неурохирургије, где је истраживањем обухваћено 224 литературних јединица од којих је њих 91 (40%) погрешно класификовало овај дизајн студије. Од тога, 76 (34%) погрешно класификованих студија су кохортне студије а од њих су 57 (25.5%) ретроспективне кохортне студије. Погрешна класификација студија случај контрола се смањује после 2007. године са увођењем *STROBE* извештаја (Esene et al., 2018). Такође и студије пресека могу бити замењене дизајном случај-контрола, када студија пресека укључи контролну групу али одређује учесталост исхода од интереса за дате испитанике са одређеном изложеношћу. При томе је потпуно занемарена основа студија случај-контрола да оне почињу од исхода и ретроспективно посматрају изложеност у

групи случајева и контролној групи (Harmanli et al., 2012). Постоји потреба за побољшањем методологије и веће јасноће извештавања и у области стоматолошких клиничких испитивања, како би се омогућила процена квалитета и боља употреба истраживачких налаза. Активно усвајање смерница за методологију и клиничка истраживања као и већи допринос уредништва часописа у идентификовању злоупотребе, гарантоваће побољшање извештавања и у области клиничких истраживања (Koletsi et al., 2016).

Квантитативна анализа је урађена на нивоу дескрипције и анализом за процену слагања мера повезаности. Више од половине парова обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија је имало вредност обе мере повезаности веће од један. Могући распон OR је од нуле до бесконачности (Sainani, 2011), а насупротив томе опсег RR почиње од нуле али има и горњу границу која зависи од ризика у референтној групи (групи која није изложена), (Hancock M, 2016). Истраживањем је у примарној анализи просечна вредност OR нешто мања у односу на RR , због екстремних вредности (*outlier*- а) у кохортним студијама, што потврђује и разлика оригиналних вредности OR и RR . Три пара обједињених мера повезаности су имале значајне разлике у вредностима OR и RR ($OR=1.64$, $RR=54.18$; $OR=2.83$, $RR=23.46$; $OR=3.43$, $RR=73.0$), што је и утицало на веће просечне вредности RR . У мета-анализама које су публиковале ове вредности оцена повезаности, број кохортних студија које су укључене у анализу је свега једна до две студије кохорти, што утиче на већу вредност RR . Логаритамски трансформисане вредности су једнаке за обе мере повезаности. Трансформацијом података постигнута је стабилизација варијанси и линеарност односа две варијабле (Bland and Altman, 1996) а закључци који су добијени односе се такође и на оригиналне податке. У истраживању *Robinsa* и сарадника који су на исти подацима на којима су проценили OR , биномном регресијом одредили RR и добили резултат где је вредност OR више од двоструко преценила вредност RR (Robbins et al., 2002). Мишљење наведеног аутора је потврђено и овим истраживањем, где разлика логаритамски трансформисаних вредности и однос оригиналних и логаритамски трансформисаних мера повезаности, OR и RR , потврђује да су вредности OR веће од RR . *Hancock* и сарадници су у својој

студији и математички доказали да ће за исте студијске податке *OR* дати већу вредност, односно вредност *OR* ће бити даље од вредности 1 (Hancock M, 2016).

OR и *RR* имају сличне вредности када су ризици у обе групе исти (H. Kim, 2017). Четвртина парова обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија је имало вредност обе мере мање од један, тако да мере повезаности из оба дизајна студија говоре у прилог да је дата изложеност протективног дејства на исход од интереса. Истраживање је потврдило да су просечне оригиналне и логаритамски трансформисане вредности *OR* и *RR* једнаке а на њихову конзистентност указују и просечне вредности разлике и односа оригиналних мера повезаности. Оно што иде у прилог једнакости мера повезаности када је изложеност протективни фактор, ризик од исхода је једнак у обе групе испитаника.

Поред мера повезаности које имају номиналну вредност истог правца, треба истаћи да се код једне петине парова обједињених мера повезаности за исту комбинацију изложености и исхода мере разликују у односу на вредност 1. У тим паровима обједињених мера повезаности, просечне оригиналне вредности *RR* су веће у поређењу са оригиналним вредностима *OR*. Вредности *RR* показују и високу варијабилност са присуством пар екстремних вредности које су изразито веће у односу на вредност *OR*, ($OR=0.57$, $RR=19.14$; $OR=0.87$, $RR=24.0$; $OR=0.88$, $RR=6.66$). Логаритамски трансформисане вредности *OR* и *RR*, имају приближне вредности.

Процена слагања обједињених мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија на континуираном нивоу је поред дескрипције урађена и методом за процену слагања два мерена инструмента. Коришћена је *Bland-Altman* анализа, која се сматра најпопуларнијом методом која се користи за процену слагања медицинских инструмената (Zaki et al., 2013). У медицини често желимо да упоредимо две различите методе мерења неког квантитативног обележја (Altman and Bland, 1983). *Bland-Altman* је врло често коришћена метода у студијама које испитују слагање између две методе истог медицинског мерења

или између два оцењивача (мерача) (Hofman et al., 2015). За анализе које укључују статистичка слагања, метода *Bland-Altman* је постала златни стандард (Hamilton and Stamey, 2007). Међутим, графикон само одређује интервале слагања, не каже да ли су те границе прихватљиве или не. Прихватљиве границе се морају дефинисати *a priori*, на основу клиничке потребе, биолошких разлога или других циљева (Giavarina, 2015). Колико мале границе слагања треба да буду да би смо донели закључак да се две методе успешно слажу, је клиничка а не статистичка одлука и ову одлуку треба донети пре анализе (Bland and Altman, 2003). Ако границе слагања нису клинички значајне, онда би било могуће користити обе мерне методе (Mantha et al., 2000) али треба утврдити да ли је разлика две мерне технике у оквиру прихватљивих граница (Hamilton and Stamey, 2007) са аспекта истраживача.

Кад је учесталост исход од интереса (болести) уобичајна, $>10\%$, вредност *OR* ће бити далеко од вредности 1 (неутрална вредност), него одговарајућа вредност *RR*, што преувеличава повезаност и ефекат изложености. Што је већа учесталост исхода од интереса ово неслагање мера повезаности је израженије и *OR* се не може сматрати апроксимативном вредношћу *RR* (Vetter and Jesser, 2017). Код потпуног слагања, када су однос шансе и релативни ризик значајни фактори ризика, између мера повезаности не постоји значајна разлика. За ниже средње вредности, мере повезаности су блиских вредности али са повећањем просечних вредности разлика је израженија са изразитим повећањем вредности односа шансе. Такође присутан је и широк интервал слагања, где вредности *OR* могу бити за вредност 6.5 испод и за вредност 7.2 изнад вредности *RR*. То је неприхватљив опсег који би код тумачења и примене таквих закључака у клиничкој пракси или у спровођењу здравствене заштите могао да изазове велике проблеме.

За добијање прецизније оцене слагања код мера повезаности које имају потпуно слагање, када су *OR* и *RR* веће од 1 и статистички значајне, извршена је поновна процена слагања након елиминације екстремних вредности мера повезаности. Када су две мере истог смера, њихове вредности се раздвајају у основи ако је ризик (или шанса) висок у било којој од две групе које се пореде а нарочито ако се преваленца повећава, раздвајање *OR* и *RR* је још израженије

(A'Court et al., 2012). У овом истраживању, када је изложеност значајан фактор ризика у студијама случај-контрола и кохортним студијама, вредности OR су систематски веће од RR , а то потврђују и значајна разлика логаритамски трансформисаних вредности као и вредност односа већа од 1 за оригиналне и логаритамски трансформисане вредности. Оригиналне вредности имају и позитиван тренд, где са повећањем просечних вредности OR и RR разлика мера повезаности постаје израженија и то на рачун повећања вредности OR . OR може бити произвољно веће за било коју вредност RR већу од 1, на пример ако је $RR=1.5$, OR може бити било који број већи од 1.5 а за $OR=1.5$, RR може бити било где у интервалу од 1 до 1.5 (Feng et al., 2016).

Када је RR мање од 1, OR тежи да има мању вредност у односу на RR (Н. Kim, 2017). У овом истраживању код потпуног слагања када вредности мера повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија указују да предиктор има значајан протективни утицај на исход од интереса, вредности OR и RR се систематски разликују. Оригиналне и логаритамски трансформисане вредности RR су систематски веће у односу на OR , односно теже да буду ближе вредности 1 и тиме показују мањи интензитет повезаности предиктора и исхода од интереса. Однос оригиналних вредности је мањи од 1, што иде у прилог систематски већим вредностима RR док однос логаритамски трансформисаних вредности иде у прилог већим вредностима OR . Та појава не мења предходни однос мера повезаности из разлога што се објашњава чињеницом, када је вредност OR или RR једнака вредности 1, између изложености и исхода не постоји повезаност а логаритамска вредност од 1 износи 0. Како се оригинална вредност удаљава од 1, тако логаритамска вредност постаје већа, с тим што се вредности OR могу кретати од 0 до бесконачности, насупрот опсегу RR који почиње на нули али има горњу границу која зависи од ризика у групи неизложених (Hancock M, 2016). С обзиром да је OR увек екстремнији и тежи да буде удаљенији од 1 у односу на RR (Cook, 2002), сходно томе $\ln OR$ има веће вредности у односу на $\ln RR$, што је и потврђено у истраживању, где однос ових вредности износи 2.3. То потврђује став када су обе мере повезаности мања од 1, OR има мање вредности и уједно је одраз интензивније повезаности предиктора и исхода.

Feng и сарадници су у својој студији дали графички приказ односа две мере повезаности (*OR* и *RR*) и објашњење да се ситуација у којој постоји потпуно слагање између две мере јавља у посебном случају, када је $OR = RR = 1$ (*Feng et al.*, 2016). С обзиром да вредности две мере повезаности јесу блиске вредности 1, њихови 95%*CI* вероватно обухватају и вредност 1, тако да дате мере неће имати статистичку значајност. То је и потврђено у случају потпуног слагања, када однос шансе и релативни ризик немају значајност, постоји систематско слагање између мера повезаности. Међутим, однос оригиналних вредности износи 1.1 и указује да је *OR* систематски значајно веће од *RR*. Ово, води закључку да је већи број студија случај-контрола имало номиналну вредност *OR* већу од 1, а ако је *OR* веће од 1 тежи да има већу вредност од *RR* (*Grimes and Schulz*, 2008).

Када исход од интереса има већу учесталост и *RR* није близу вредности 1, *OR* ће бити далеко од вредности 1 у поређењу са проценом релативног ризика (*Cummings*, 2009). Делимично слагање, када је однос шансе већи од 1 и статистички значајан а релативни ризик нема значајност, управо доказује да постоји значајна систематска разлика и однос мера повезаности, а вредности *OR* су систематски веће у односу на вредности *RR*. Међутим, оригиналне вредности *OR* и *RR* указују да између мера повезаности нема системске разлике, али је присутан негативан тренд који се јавља и код логаритамски трансформисаних вредности. Четири екстремне вредности *RR* су утицале на појаву негативног тренда и након њихове елиминације вредности *OR* су систематски веће од *RR* и са порастом просечних вредности разлика постаје израженија на рачун повећања вредности *OR*. Све се то уклапа са наводима *Montreuli*-а да је *OR* квантитативно различит од *RR* а ова разлика се повећава како се повећава основни ризик од исхода или се *OR* удаљава од неутралне вредности (вредност 1) (*Montreuil et al.*, 2005). У случајевима када је основни ризик висок, преко 30% и *OR* није близу 1 (рецимо мањи од 0.67 или виши од 1.3), под овим околностима *RR* ће бити знатно ближи вредности 1 него *OR* (*Prasad et al.*, 2008).

Ризик од исхода, као вероватноћа, може бити само у опсегу од 0 до 1. С обзиром да ризик од исход има много ужи опсег вредности и сама вредност *RR* ће имати ужи распон могућих вредности (*Wilber ST*, 2010). Код делимичног слагања, када је релативни ризик већи од 1 и статистички значајан а однос шансе нема

значајност, постоји значајна систематска разлика и однос мера повезаности, а вредности *RR* су систематски веће у односу на вредности *OR*. Са порастом просечних вредности разлика је израженија са изразитим повећањем вредности релативног ризика. Такође присутан је и неприхватљив широк интервал слагања, где вредности *OR* могу бити за вредност 29.9 испод и за вредност 21.5 изнад вредности *RR*. То све указује на присуство екстремних вредности *RR*, њих шест, које су елиминисане и урађена је анализа без њих, а пет пара обједињених мера повезаности потиче из једне мета-аналитичке студије. Након анализе, вредности *RR* су систематски веће у односу на вредности *OR* и када су у питању ниже средње вредности, *OR* и *RR* су ближе једне другима, мања је разлика између мера повезаности али са повећањем средњих вредности разлика постаје израженија и то на рачун повећања вредности *OR*. У распону могућих вредности, *RR* има вредности веће од *OR*, међутим ако је *OR* веће од 1 он увек тежи да буде већи од вредности *RR* (A'Court et al., 2012), што утиче да са повећањем просечних вредности, вредности *OR* буду веће. Вредности *OR* када су веће од 1 теже да прецене вредности *RR*, нарочито у ситуацијама када је инциденца већа од 10% и ако је *OR* мање од 0.5 или веће од 2.5 почиње са значајним прецењивањем вредности *OR* у односу на *RR* (Viera, 2008).

Делимично слагање, када је однос шансе мањи од 1 и статистички значајан а релативни ризик нема значајност, постоји значајна систематска разлика и однос мера повезаности, а вредности *RR* су систематски веће у односу на вредности *OR*. Постоји могућност да вредност *RR* буде знатно мања од 1 или знатно изнад вредности 1 а ипак да не буде статистички значајна (Andrade, 2015). Мере односа из студија случај-контрола имају системски мању номиналну вредност али указују на већи интензитет повезаности предиктора и исхода од интереса. Са повећањем просечних вредности *OR* и *RR* постоји тенденца да разлика и однос мера повезаности буду израженији и то на рачун повећања вредности *RR*. Опште правило је да вредност *OR* увек одражава већу величину ефекта или снажнију повезаност, приказујући мање вредности *OR* него одговарајућа *RR* вредност када је $RR < 1$ (Н. Kim, 2017). Када изложеност делује као протективни фактор, мера повезаности из студија кохорти тежи да буде ближа вредности 1.

У оквиру делимичног слагања, када је релативни ризик значајан протективни фактор (RR мање од 1) и однос шансе није статистички значајан, постоји значајна систематска разлика и однос мера повезаности, а вредности OR су систематски веће у односу на вредности RR . Присуство позитивне OR за исход који има одређену изложеност не мора нужно да показује да је ова повезаност статистички значајна (Szumilas, 2010). Управо се тиме и могу објаснити системски веће вредности односа шансе, оне немају статистичку значајност и номиналне вредности су веће и блиске вредности 1. Однос, логаритамски трансформисаних вредности указује да $\ln RR$ има системски веће вредности у односу на $\ln OR$ из разлога што су оригиналне вредности OR блиске вредности 1 а тиме ће и $\ln OR$ бити ближи вредности 0, док су оригиналне вредности RR удаљеније од 0 и $\ln RR$ има веће вредности.

За процену ваљаности примене метода за оцену повезаности фактора ризика и исхода у студијама случај-контрола и кохортним студијама коришћене су примарне студије случај-контрола и кохортне студије које су биле укључене у мета-анализе. Укупна број студија у којима је процењена правилна примена мера повезаности је 186, 54% студија су студије случај-контрола и 46% су кохортне студије.

Релативни ризик и однос шансе су две најчешће коришћене мере повезаности у епидемиологији. Директно израчунавање релативног ризика је изводљиво ако су вредности преваленције или инциденције познате. Дизајн кохортних студија омогућавају директно израчунавање релативног ризика од инциденције. Ситуација је компликованија код студија случај- контрола. Ако подаци о преваленцији или инциденцији нису доступни, OR пружа валидну меру ефекта: описује вероватноћу болести у односу на статус изложености, или алтернативно вероватноћу изложености у односу на статус болести (Schmidt and Kohlmann, 2008).

Релативни ризик је мера која има непосредну интерпретацију за разлику од односа шансе. Многе студије из области медицинских истраживања процењују OR , чак и када њихови дизајни дозвољавају израчунавање и дају циљани одговор одређивањем RR . Овоме значајно доприноси популарност и техничке предности

логистичке регресије за процену *OR* (Savu et al., 2010). У анализама студија случај- контрола, *OR* се може користити за процену *PP* без претпоставке ретке болести, али зависи од начина одабира контролне групе (Persoskie and Ferrer, 2017). У овом истраживању у студијама случај-контрола и кохортним студијама у високом проценту је заступљена адекватна примена мера повезаности али 9% студија случај-контрола као меру повезаности користи *RR*. То се не може сматрати неадекватношћу али можемо рећи да је у тим ситуацијама изостављена примена адекватне мере а то је *RR*.

6. Закључци

Анализом мета-аналитичких студија које су саопштиле обједињене мере повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија за исту комбинацију изложености и исхода донети су закључци који се односе на слагање односа шансе и релативног ризика.

1. Анализом мера повезаности слагања на категоријалном нивоу може се закључити:

Између студија случај-контрола и кохортних студија постоји осредње слагање мера повезаности предиктора и исхода.

У 60% случајева мере повезаности из студија случај-контрола и кохортних студија имају потпуно слагање, односно две мере које оцењују исту комбинацију изложености и исхода ће бити конзистентне у смислу да је изложеност значајан фактор ризика, значајан протективан фактор или да изложеност нема утицаја на исход.

Делимично слагање, је присутно у приближно 40% обједињених мера повезаности, односно да однос шанси указује на повезаност предиктора и исхода али не и релативни ризик, или обрнуто. У делимичном слагању већа је вероватноћа да ће на повезаност предиктора и исхода указивати однос шанси из студија случај-контрола али не и релативни ризик из кохортних студија, него обрнуто.

Тотално неслагање је ретко, око једног процента, али присутно, и фактори који су најчешћи узрок неслагања мера повезаности су: неадекватност методолошког приступа, неадекватна евалуација дизајна студије, недовољан број студија за оцену ефекта, неодговарајући избор контролне групе, пристрасност приликом формирања узорка, неусаглашено кодирање изложености и исхода и неадекватно примењене статистичке технике.

2. Анализом мера повезаности слагања на континуираном нивоу може се закључити:

Мере односа предиктора и исхода у студијама случај-контрола, исказаних као однос шанси, дају систематски интензивније мере повезаности у односу на релативне ризике из кохортних студија. У погледу номиналних вредности односа шанси и релативног ризика наведено има следеће значење:

- Када су вредности односа шанси и релативног ризика веће од 1 и статистички значајне, мере повезаности из студија случај-контрола имају систематски веће вредности.
- Када су вредности односа шанси и релативног ризика мање од 1 и статистички значајне, мере повезаности из студија случај-контрола имају систематски мање вредности.

Односи шанси из студија случај-контрола и релативни ризици из кохортних студија који нису статистички значајни не разликују се систематски значајно.

Код делимичног слагања односа шанси из студија случај-контрола и релативних ризика из кохортних студија закључује се:

1. Када је однос шанси из студија случај-контрола већи од 1 и статистички значајан а релативни ризици из кохортних студија нема значајност, мере повезаности из студија случај-контрола имају систематски веће вредности.

2. Када је предиктор значајан фактор ризика у кохортним студијама а у студијама случај-контрола нема значајности, мере повезаности из кохортних студија имају систематски веће вредности и са повећењем просечних вредности мера повезаности разлика и однос постају израженији у корист повећања *RR*.

3. Када је предиктор значајан протективни фактор у студијама случај-контрола а у кохортним студијама нема значајности, мере повезаности из кохортних студија имају систематски веће вредности а са повећењем просечних вредности мера повезаности, разлика и однос постају израженији у корист повећања *RR*.

4. Када је предиктор значајан протективни фактор у кохортним студијама а у студијама случај-контрола нема значајности, мере повезаности из студија случај-контрола имају систематски веће вредности.

3. Анализом ваљаности примене оцена повезаности у студијама случај-контрола и кохортним студијама може се закључити:

У студијама случај-контрола и кохортним студијама у високом проценту је заступљена адекватна примена мера повезаности. Већа је учесталост неадекватног коришћења мера повезаности у студијама случај-контрола.

7. Литература

- A'Court, C., Stevens, R., Heneghan, C., 2012. Against all odds? Improving the understanding of risk reporting. *Br J Gen Pr.* 62, e220-223.
- Abdollahi, A., Morteza, A., Khalilzadeh, O., Zandieh, A., Asgarshirazi, M., 2011. The role of *Helicobacter pylori* infection in gastro-oesophageal reflux in Iranian children. *Ann. Trop. Paediatr.* 31, 53–7.
- Akobeng, A.K., 2005. Understanding systematic reviews and meta-analysis. *Arch Dis Child* 90, 845–848.
- Alavanja, M.C.R., Sandler, D.P., Lynch, C.F., Knott, C., Lubin, J.H., Tarone, R., Thomas, K., Dosemeci, M., Barker, J., Hoppin, J.A., Blair, A., 2005. Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand. J. Work Environ. Heal.* 31, 39–45.
- Alberghini, V., Luberto, F., Gobba, F., Morelli, C., Gori, E., Tomesani, N., 1991. Mortality among male farmers licensed to use pesticides. *Med Lav* 82, 18–24.
- Altman, D.G., Bland, J.M., 1983. Measurement in Medicine: the Analysis of Method Comparison Studies. *Stat.* 32 32, 307–317.
- Andrade, C., 2015. Understanding relative risk, odds ratio, and related terms: as simple as it can get. *J Clin Psychiatry* 76, 857–861.
- Ashktorab, H., Entezari, O., Nourai, M., Dowlati, E., Frederick, W., Woods, A., Lee, E., Brim, H., Smoot, D., Ghadyari, F., Kamangar, F., Razjouyan, H., 2012. *Helicobacter pylori* protection against reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 57, 2924–2928.
- Austin, P.C., 2010. Absolute risk reductions, relative risks, relative risk reductions, and numbers needed to treat can be obtained from a logistic regression model. *J. Clin. Epidemiol.* 63, 2–6.
- Balasubramanian, H., Ananthan, A., Rao, S., Patole, S., 2015. Odds ratio vs risk ratio in randomized controlled trials. *Postgrad. Med.* 127, 359–367.
- Bangdiwala, S.I., 2010a. At odds with ratios. *Int. J. Inj. Contr. Saf. Promot.* 17, 73–76.
- Bangdiwala, S.I., 2010b. At odds with ratios. *Int J Inj Contr Saf Promot* 17, 73–76.
- Bax, L., Ikeda, N., Fukui, N., Yaju, Y., Tsuruta, H., Moons, K.G.M., 2009. More than

- numbers: the power of graphs in meta-analysis. *Am J Epidemiol* 169, 249–255.
- Benvegnù, L., Chemello, L., Noventa, F., Fattovich, G., Pontisso, P., Alberti, A., 1998. Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis. *Cancer* 83, 901–909.
- Bland, J.M., Altman, D., 2000. The odds ratio. *Bmj* 320, 1468–1468.
- Bland, J.M., Altman, D.G., 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307–310.
- Bland, J.M., Altman, D.G., 1995. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 346, 1085–1087.
- Bland, J.M., Altman, D.G., 1996. Transforming data. *BMJ* 312, 770.
- Bland, J.M., Altman, D.G., 2003. Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound Obs. Gynecol* 22, 85–93.
- Bowers, D., 2014. *Medical Statistics from Scratch*, 2 nd ed. ed. John Wiley&Sons.
- Breau, R.H., Dahm, P., Fergusson, D.A., Hatala, R., 2009. Understanding Results. *J Urol* 181, 985–992.
- Bruce, N., Pope, D., Stanistreet, D., 2008. *Quantitative Methods for Health Research*. John Wiley&Sons.
- Brusselaers, N., 2015. How to teach the fundamentals of meta-analyses. *Ann. Epidemiol.* 25, 948–954.
- Burmeister, L.F., 1981. Cancer mortality In Iowa farmers, 1971-1978. *J. Natl. Cancer Inst.* 66, 461–464.
- Campbell, M., 2004. Risk ratios and odds ratios- what are they? *Midwifery* 20, 169–170.
- Chan, S.L., Mo, F.K.F., Wong, V.W.S., Liem, G.S., Wong, G.L.H., Chan, V.T.C., Poon, D.M.C., Loong, H.H.F., Yeo, W., Chan, A.T.C., Mok, T.S.K., Chan, H.L.Y., 2012. Use of antiviral therapy in surveillance: Impact on outcome of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 32, 271–278.
- Chung, S.J., Lim, S.H., Choi, J., Kim, D., Kim, Y.S., Park, M.J., Yim, J.Y., Kim, J.S., Cho, S.H., Jung, H.C., Song, I.S., 2011. Helicobacter pylori serology inversely correlated with the risk and severity of reflux esophagitis in Helicobacter pylori endemic area: A matched case-control study of 5,616 health check-up Koreans. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 17, 267–273.

- Citrome, L., 2010. Relative vs . absolute measures of benefit and risk : what Ö s the difference ? *Acta Psychiatr Scand* 121, 94–102.
- Cook, T.D., 2002. Advanced Statistics : Up with Odds Ratios ! A Case for Odds Ratios When Outcomes Are Common. *Acad Emerg Med* 9, 1430–1434.
- Crowther, M., Lim, W., Crowther, M.A., 2010. Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood* 116, 3140–3146.
- Cummings, P., 2009. The Relative Merits of Risk Ratios and Odds Ratios. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163, 438–445.
- Daly E, L., Bourke J, G., 2000. Interpretation and Uses of Medical Statistics, 5th ed. ed. Blackwell Science.
- Das, K., Das, K., Datta, S., Pal, S., Hembram, J.R., Dhali, G.K., Santra, A., Chowdhury, A., 2010. Course of disease and survival after onset of decompensation in hepatitis B virus-related cirrhosis. *Liver Int.* 30, 1033–1042.
- DerSimonian, R., Kacker, R., 2007. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: An update. *Contemp. Clin. Trials* 28, 105–114.
- Devesa, S.S., Donaldson, J., Fears, T., 1995. Graphical Presentation of Trends in Rates. *Am J Epidemiol* 141, 300–304.
- Di Lorenzo, L., Coco, V., Forte, F., Trinchese, G., Forte, A., Pappagallo, M., 2014. The use of odds ratio in the large population-based studies : Warning to readers. *Muscles Ligaments Tendons J* 4, 90–92.
- Diaz-Quijano, F.A., 2012. A simple method for estimating relative risk using logistic regression. *BMC Med Res Methodol.*
- Egger, M., Ebrahim, S., Smith, G.D., 2002. Where now for meta-analysis ? *Int J Epidemiol* 31, 1–5.
- El-Serag, H.B., Sonnenberg, A., Jamal, M.M., Inadomi, J.M., Crooks, L.A., Feddersen, R.M., 1999. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut* 45, 181–185.
- Esene, I.N., Mbuagbaw, L., Dechambenoit, G., Reda, W., Kalangu, K.K., 2018. Misclassification of case-control studies in neurosurgery and proposed solutions. *World Neurosurg.* 112, 233–242.
- Ewertz, M., Gill, C., 1990. Dietary factors and breast- cancer risk in Denmark. *Int. J. Cancer* 46, 779–784.

- Falagas, M., Makris, G., Karageorgopoulos, D., Batsiou, M., Alexiou, V., 2009. How well do clinical researchers understand risk estimates? *Epidemiology* 20, 930–931.
- Fattovich, G., Giustina, G., Realdi, G., Corrocher, R., Schalm, S.W., 1997. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 26, 1338–1342.
- Feng, C., Wang, H., Wang, B., Lu, X., Sun, H., Tu, X.M., 2016. Relationships among three popular measures of differential risks: relative risk, risk difference, and odds ratio. *Shanghai Arch Psychiatry* 28, 56–60.
- Fitzmaurice, G., 2000. Some Aspects of Interpretation of the Odds Ratio. *Nutrition* 16, 462–463.
- Garrido Serrano, A., Lepe Jiménez, J., Guerrero Igea, F., Perianes Hernández, C., 2003. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Rev Esp Enferm Dig* 95, 788–790.
- Giavarina, D., 2015. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med* 25, 141–151.
- Godwin, M., 2001. Hypothesis: the research page. Odds ratios and relative risks. *Can Fam Physician* 47, 574–576.
- Goldbohm, R.A., Hertog, M.G.L., Brants, H.A.M., van Poppel, G., van den Brandt, P.A., 1996. Consumption of black tea and cancer risk: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 88, 93–100.
- Green, S., 2005. Systematic reviews and meta-analysis. *Singapore Med J* 46, 270–274.
- Grimes, D., Schulz, K., 2008. Making Sense of Odds and Odds Ratios. *Obs. Gynecol* 111, 423–426.
- Grimes, D.A., 2009. “Case-control” confusion: mislabeled reports in obstetrics and gynecology journals. *Obs. Gynecol* 114, 1284–1286.
- Grimes, D.A., Schulz, K.F., 2002. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet* 359, 145–149.
- Guller, U., DeLong, E.R., 2004. Interpreting Statistics in Medical Literature: A Vade Mecum for Surgeons. *J Am Coll Surg* 198, 441–458.
- H.Riffenburgh, R., 2006. *Statistics in medicine*, 2nd ed. ed. Elsevier.
- Hamilton, C., Stamey, J., 2007. Using Bland-Altman to assess agreement between two medical devices- don't forget the confidence intervals! *J Clin Monit Comput* 21,

331–333.

- Hancock M, K.P., 2016. Interpretation of dichotomous outcomes: risk, odds, risk ratios, odds ratios and number needed to treat. *J Physiother* 62, 172–174.
- Harmanli, O., Celik, H., Jones, K.A., 2012. Revisiting case-control confusion. *Am J Obs. Gynecol* 206, e20.
- Harris, J.D., Quatman, C.E., Manring, M.M., Siston, R.A., Flanigan, D.C., 2014. How to Write a Systematic Review. *Am J Sport. Med* 42, 2761–2768.
- Haruma, K., Hamada, H., Mihara, M., Kamada, T., Yoshihara, M., Sumii, K., Kajiyama, G., Kawanishi, M., 2000. Negative association between *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis in older patients: case-control study in Japan. *Helicobacter* 5, 24–29.
- Hebert JR, M.D., 1989. Plotting and discussion of rate ratios and relative risk estimates. *J Clin Epidemiol* 42, 289–290.
- Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., 2002. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21, 1539–1558.
- Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., Deeks, J.J., Altman, D.G., 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327, 557–560.
- Hocine, M.N., Tubert-bitter, P., Moreau, T., Chavance, M., Varon, E., Guillemot, D., 2007. Relative-risk ratio was a useful measure of differential association in cohort and case-series studies. *J Clin Epidemiol* 60, 361–365.
- Hofman, C.S., Melis, R.J.F., Donders, A.R.T., 2015. Adapted Bland e Altman method was used to compare measurement methods with unequal observations per case. *J. Clin. Epidemiol.* 68, 939–943.
- Holcomb, W.J., Chaiworapongsa, T., Luke, D., Burgdorf, K., 2001. An Odd Measure of Risk: Use and Misuse of the Odds Ratio. *Obs. Gynecol* 98, 685–688.
- Honig, P.K., 2010. Systematic reviews and meta-analyses in the new age of transparency. *Clin. Pharmacol. Ther.* 88, 155–158.
- Hoppe, F.M., Hoppe, D.J., Walter, S.D., 2017. Odds ratios deconstructed : A new way to understand and explain odds ratios as conditional risk ratios. *J. Clin. Epidemiol.* 82, 87–93.
- Huedo-Medina, T.B., Sanchez-Meca, J., Marín-Martínez, F., Botella, J., 2006. Assessing Heterogeneity in Meta-Analysis: Q Statistic or I Index? *Psychol*

- Methods 11, 193–206.
- IIHCSG, 1998. Effect of interferon- α on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 351, 1535–1539.
- Ikeda, K., Saitoh, S., Suzuki, Y., Kobayashi, M., Tsubota, A., Fukuda, M., Koida, I., Arase, Y., Chayama, K., Murashima, N., Kumada, H., 1998. in Patients with Cirrhosis Caused by A Pilot Study. *Cancer* 82, 827–835.
- Ioannidis, J., Patsopoulos, N., Evangelou, E., 2007. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ* 335, 914–916.
- Jahn, I., Ahrens, W., Bruske-Hohlfeld, I., Kreuzer, M., Mohner, M., Pohlabein, H., Wichmann, H.E., Jockel, K.H., 1999. Occupational risk factors for lung cancer in women: results of a case-control study in Germany. *Am J Ind Med* 36, 90–100.
- Katakami, N., Kaneto, H., Osonoi, T., Kawai, K., Ishibashi, F., Imamura, K., Maegawa, H., Kashiwagi, A., Watada, H., Kawamori, R., Shimomura, I., Yamasaki, Y., 2011. Transforming growth factor β 1 T868C gene polymorphism is associated with cerebral infarction in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pr.* 94, e57–e60.
- Katz, K.A., 2006. The (Relative) Risks of Using Odds Ratios. *Arch Dermatol* 142, 761–764.
- Kawanishi, M., 2005. Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. *J. Gastroenterol.* 40, 1024–1028.
- Key, T., Sharp, G., Appleby, P., Beral, V., Goodman, M., Soda, M., Mabuchi, K., 1999. Soya foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Br. J. Cancer* 81, 1248–1256.
- Kim, H.-Y., 2017. Statistical notes for clinical researchers : Risk difference , risk ratio , and odds ratio. *Restor Dent Endod* 42, 72–76.
- Kim, H., 2017. Statistical notes for clinical researchers : Risk difference , risk ratio , and odds ratio. *Restor Dent Endod* 42, 72–76.
- Kim, J.H., Kim, M.Y., Kim, S.Y., Hwang, I.H., Kang, E.J., 2012. Misinterpreting Odds Ratio in the Articles Published in Korean Journal of Family. *Korean J Fam Med* 33, 89–93.
- Kim, Y., Lee, C., 2006. The gene encoding transforming growth factor beta 1 confers risk of ischemic stroke and vascular dementia. *Stroke* 37, 2843–2845.

- Knol, M., Le Cessie, S., Algra, A., Vandenbroucke, J., Groenwold, R., 2012. Overestimation of risk ratios by odds ratios in trials and cohort studies: alternatives to logistic regression. *CMAJ* 184, 895–899.
- Knol, M.J., Vandenbroucke, J.P., Scott, P., Egger, M., 2008. What do case-control studies estimate? Survey of methods and assumptions in published case-control research. *Am J Epidemiol* 168, 1073–1081.
- Koike, T., Ohara, S., Sekine, H., 1999. Helicobacter pylori infection inhibits reflux oesophagitis by inducing atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 94, 3468–3472.
- Koletsis, D., Spineli, L.M., Lempesi, E., Pandis, N., 2016. Risk of bias and magnitude of effect in orthodontic randomized controlled trials: a meta-epidemiological review. *Eur J Orthod* 38, 308–312.
- Laakkonen, A., Pukkala, E., 2008. Cancer incidence among Finnish farmers, 1995–2005. *Scand. J. Work. Environ. Heal.* 34, 73–79.
- Labenz, J., Blum, A.L., Bayerdörffer, E., Meining, A., Stolte, M., Börsch, G., 1997. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 112, 1442–7.
- Lai, C., Poon, S., Chen, Y., Chang, C., Wang, W., 2005. Lower prevalence of Helicobacter pylori infection with vacAs1a, cagA-positive, and babA2-positive genotype in erosive reflux esophagitis disease. *Helicobacter* 10, 577–585.
- Lamb, C., 2008. Statistical briefing: observational study designs. *Vet Radiol Ultrasound* 49, 313–315.
- Last, A., Wilson, S., 2004. Relative risks and odds ratios: what’s the difference? *J Fam Pr.* 53, 108.
- Lee, D.J., Fleming, L.E., LeBlanc, W.G., Arheart, K.L., Chung-Bridges, K., Christ, S.L., Caban, A.J., Pitman, T., 2006. Occupation and lung cancer mortality in a nationally representative U.S. cohort: The National Health Interview Survey (NHIS). *J. Occup. Environ. Med.* 48, 823–832.
- Lee, W., 2015. Excess Relative Risk as an Effect Measure in Case-Control Studies of Rare Diseases. *PLoS One* 10, 1–9.
- Lenters, V., Basinas, I., Beane-Freeman, L., Boffetta, P., Checkoway, H., Coggon, D., Portengen, L., Sim, M., Wouters, I.M., Heederik, D., Vermeulen, R., 2010. Endotoxin exposure and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis of

- the published literature on agriculture and cotton textile workers. *Cancer Causes Control* 21, 523–555.
- Levin, K.A., 2005. Study design I. *Evid Based Dent* 6, 78–79.
- Levin, K.A., 2006. Study design IV . Cohort studies. *Evid Based Dent* 7, 51–52.
- Levin, L.I., Zheng, W., Blot, W.J., Gao, Y.-T., Fraumeni, J.F., 1988. Occupation and lung cancer in Shanghai: a case-control study. *Br. J. of Industrial Med.* 45, 450–458.
- Levine, M.A.H., El-nahas, A.I., Asa, B., 2010. Relative risk and odds ratio data are still portrayed with inappropriate scales in the medical literature. *J. Clin. Epidemiol.* 63, 1045–1047.
- Lin, C.C., Wu, J.C., Chang, T.T., Huang, Y.H., Wang, Y.J., Tsay, S.H., Chow, N.H., Chang, F.Y., Lee, S.D., 2001. Long-term evaluation of recombinant interferon alpha 2b in the treatment of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Taiwan. *J. Viral Hepat.* 8, 438–446.
- Lin, S.M., Yu, M.L., Lee, C.M., Chien, R.N., Sheen, I.S., Chu, C.M., Liaw, Y.F., 2007. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 46, 45–52.
- Liston, R., Pitt, M., Banerjee, A., 1996. Reflux oesophagitis and *Helicobacter pylori* infection in elderly patients. *Postgrad. Med. J.* 72, 221–223.
- Liu, H., Shen, Y., Ning, J., Qin, J., 2017. Sample size calculations for prevalent cohort designs. *Stat Methods Med Res* 26, 280–291.
- Localio, A.R., Margolis, D.J., Berlin, J.A., 2007. Relative risks and confidence intervals were easily computed indirectly from multivariable logistic regression. *J Clin Epidemiol* 60, 874–882.
- Loffeld, R.J.L.F., van der Putten, A.B.M.M., 2004. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease: A cross-sectional epidemiological study. *Neth. J. Med.* 62, 188–191.
- Lubin, F., Ron, E., Wax, Y., Modan, B., 1985. Coffee and methylxanthines and breast cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 74, 569–573.
- Ludbrook, J., 2010. Confidence in Altman– Bland plots: A critical review of the method of differences. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 37, 143–149.
- Mahdi, B.M., 2011. The relationship between *helicobacter pylori* infection and gastro-

- esophageal reflux disease. *N. Am. J. Med. Sci.* 3, 142–145.
- Mahmood, S., Niiyama, G., Kamei, A., Izumi, A., Nakata, K., Ikeda, H., Suehiro, M., Kawanaka, M., Togawa, K., Yamada, G., 2005. Influence of viral load and genotype in the progression of hepatitis B-associated liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 25, 220–225.
- Mann, C., 2003. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J* 20, 54–60.
- Mannisto, S., Pietinen, P., Virtanen, M., Kataja, V., Uusitupa, M., 1999. Diet and the risk of breast cancer in a case-control study: does the threat of disease have an influence on recall bias? *J. Clin. Epidemiol.* 52, 429–439.
- Manolakopoulos, S., Karatapanis, S., Elefsiniotis, J., Mathou, N., Vlachogiannakos, J., Iliadou, E., Kougioumtzan, A., Economou, M., Triantos, C., Tzourmakliotis, D., Avgerinos, A., 2004. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. *Am. J. Gastroenterol.* 99, 57–63.
- MANTEL, N., HAENSZEL, W., 1959. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 22, 719–748.
- Mantha, S., Roizen, M.F., Fleisher, L.A., Thisted, R., Foss, J., 2000. Comparing Methods of Clinical Measurement: Reporting Standards for Bland and Altman Analysis. *Anesth Analg* 90, 593–602.
- Masjedizadeh, R., Hajiani, E., Moezardalan, K., Samie, S., Ehsani-Ardakani, M., Daneshmand, A., Zali, M., 2006. H. pylori infection and reflux oesophagitis: a case-control study. *World J Gastroenterol* 12, 5658–5662.
- Mastrangelo, G., Grange, J.M., Fadda, E., Fedeli, U., Buja, A., Lange, J.H., 2005. Lung cancer risk: Effect of dairy farming and the consequence of removing that occupational exposure. *Am. J. Epidemiol.* 161, 1037–1046.
- Mastrangelo, G., Marzia, V., Marcer, G., 1996. Reduced lung cancer mortality in dairy farmers: is endotoxin exposure the key factor? *Am J Ind Med* 30, 601–609.
- Matsumoto, A., Tanaka, E., Rokuhara, A., Kiyosawa, K., Kumada, H., Omata, M., Okita, K., Hayashi, N., Okanoue, T., Iino, S., Tanikawa, K., Watanabe, S., Kawada, S., Yokosuka, O., Hino, K., Ishii, H., Kumada, H., Toda, G., Arakawa, Y., Enomoto, N., Kiyosawa, K., Ichida, T., Kamimura, T., Mizogami, M.,

- Kakumu, S., Moriwaki, H., Kaneko, S., Okanoue, T., Hayashi, N., Kudo, M., Shiratori, Y., Yamada, G., Chayama, K., Okita, K., Kuriyama, S., Onji, M., Ohnishi, S., Sata, M., Fujiyama, S., Sasaki, H., Tsubouchi, H., Ishibashi, H., Yatsushashi, H., 2005. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol. Res.* 32, 173–184.
- Mattos, C.T., Ruellas, D.O., 2015. Systematic review and meta-analysis: What are the implications in the clinical practice? *Dent. Press J Orthod* 20, 17–19.
- Mayer, D., 2010. *Essential Evidence-Based Medicine*, 2nd ed. ed. Cambridge University Press.
- Mazzella, G., Accogli, E., Sottili, S., I, D.F., Orsini, M., Salzetta, A., Novelli, V., Cipolla, A., Fabbri, C., Pezzoli, A., Roda, E., 1996. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *Maz. G1*, Accogli E, Sottili S, Festi D, Orsini M, Salzetta A, Nov. V, Cipolla A, Fabbri C, Pezzoli A, Roda E 24, 141–147.
- McLaughlin, C.C., Mahoney, M.C., Nasca, P.C., Metzger, B.B., Baptiste, M.S., Field, N.A., 1992. Breast cancer and methylxanthine consumption. *Cancer Causes Control* 3, 175–178.
- McNutt, L., Wu, C., Xue, X., Hafner, J.P., 2003. Estimating the Relative Risk in Cohort Studies and Clinical Trials of Common Outcomes. *Am J Epidemiol* 157, 940–943.
- Michels, K.B., Holmberg, L., Bergkvist, L., Wolk, A., 2002. Coffee, tea, and caffeine consumption and breast cancer incidence in a cohort of Swedish Women. *Ann Epidemiol.* 12, 21–26.
- Milicic, B., Marinkovic, J., Branislav, J., Milorad, R., 1999. Bias in meta-analysis and funnel plot asymmetry. *Stud Heal. Technol Inf.* 68, 323–328.
- Montreuil, B., Bendavid, Y., Brophy, J., 2005. What is so odd about odds? *Can J Surg* 48, 400–408.
- Murad, M.H., Montori, V.M., Ioannidis, J.P.A., Jaeschke, R., Devereaux, P., Prasad, K., Neumann, I., Carrasco-Labra, A., Agoritsas, T., Hatala, R., Meade, M., Wyer, P., Cook, D., Guyatt, G., 2014. How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care: users' guides to the medical literature. *JAMA* 312, 171–179.

- Newcombe, R.G., 2006. A deficiency of the odds ratio as a measure of effect size. *Stat Med* 25, 4235–4240.
- Newton, M., Bryan, R., Burnham, W.R., Kamm, M.A., 1997. Evaluation of *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis and Barrett ' s oesophagus. *Gut* 40, 9–13.
- Pandis, N., 2012. Risk ratio vs odds ratio. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 142, 890–891.
- Pandis, N., 2014a. Case-control studies: Part 1. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 146, 266–267.
- Pandis, N., 2014b. Case-control studies: Part 2. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 146, 402–403.
- Papageorgiou, S.N., Tsiranidou, E., Antonoglou, G.N., Deschner, J., Andreas, J., 2015. Choice of effect measure for meta-analyses of dichotomous outcomes influenced the identified heterogeneity and direction of small-study effects. *J Clin Epidemiol* 68, 534–541.
- Papatheodoridis, G.V., Manesis, E., Hadziyannis, S.J., 2001. The long-term outcome of interferon- α treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 34, 306–313.
- Peng, L., Li, P., Chen, J., Yan, K., Huo, F., Han, L., Li, C., Tan, S., Jiang, X., 2013. Association between transforming growth factor-beta 1 T869C polymorphism and ischemic stroke: A meta-analysis. *PLoS One* 8, e67738.
- Peng, Z., Zhan, L., Chen, S., Xu, E., 2011. Association of transforming growth factor-1 gene C-509T and T869C polymorphisms with atherosclerotic cerebral infarction in the Chinese: A case-control study. *Lipids Health Dis.* 10, 1–8.
- Persoskie, A., Ferrer, R.A., 2017. A Most Odd Ratio: Interpreting and Describing Odds Ratios. *Am. J. Prev. Med.* 52, 224–228.
- Petrie, A., Bulman, J., Osborn, J., 2003. Further statistics in dentistry Part 8: Systematic reviews and meta-analyses. *Br Dent J* 194, 73–78.
- Petrie, A., Sabin, C., 2013. *Medical Statistics at a Glance*, 2nd ed. ed, Wiley-Blackwell. Blackwell Publishing.
- Prasad, K., Jaeschke, R., Wyer, P., Keitz, S., Guyatt, G., 2008. Tips for Teachers of Evidence-Based Medicine : Understanding Odds Ratios and Their Relationship to

- Risk Ratios. *J Gen Intern Med* 23, 635–640.
- Rango, P. De, 2016. Prospective Cohort Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 51, 151.
- Robbins, A.S., Chao, S.Y., Fonseca, V.P., 2002. What 's the Relative Risk ? A Method to Directly Estimate Risk Ratios in Cohort Studies of Common Outcomes. *Ann Epidemiol* 12, 452–454.
- Romeo, R., Del Ninno, E., Rumi, M., Russo, A., Sangiovanni, A., de Franchis, R., Ronchi, G., Colombo, M., 2009. A 28-Year Study of the Course of Hepatitis Δ Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 136, 1629–1638.
- Ronco, G., Costa, G., Lynge, E., 1992. Cancer risk among Danish and Italian farmers. *Br. J. Ind. Med.* 49, 220–225.
- Rosenberg, L., Miller, D.R., Helmrich, S.P., Kaufman, D.W., Schottenfeld, D., Stolley, P.D., Shapiro, S., 1985. Breast cancer and the consumption of coffee. *Am. J. Epidemiol.* 122, 391–399.
- Sainani, K.L., 2011. Understanding Odds Ratios. *PMRJ* 3, 263–267.
- Sato, T., 1994. Risk Ratio Estimation in Case-Cohort Studies. *Env. Heal. Perspect* 102, 53–56.
- Sauerland, S., Seiler, C.M., Sc, M., 2005. Role of Systematic Reviews and Meta-analysis in Evidence-based Medicine. *World J Surg* 29, 582–587.
- Savu, A., Liu, Q., Yasui, Y., 2010. Estimation of relative risk and prevalence ratio. *Stat Med* 29, 2269–2281.
- Schairer, C., Brinton, L., Hoover, R., 1987. Methylxanthines and breast cancer. *Int J Cancer* 40, 469–473.
- Schmidt, C.O., Kohlmann, T., 2008. When to use the odds ratio or the relative risk ? *Int. J. Public Health* 53, 165–167.
- Schouten, E., Dekker, J., Kok, F., Le Cessie, S., Van Houwelingen, H., Pool, J., Vanderbroucke, J., 1993. Risk ratio and rate ratio estimation in case-cohort designs: hypertension and cardiovascular mortality. *Stat Med* 12, 1733–1745.
- Sedgwick, P., 2013a. Case-control studies : measures of risk. *BMJ* 346, 1–2.
- Sedgwick, P., 2013b. Prospective cohort studies: advantages and disadvantages. *BMJ* 347, 1–2.
- Sedgwick, P., 2013c. Odds and odds ratios. *BMJ* 347, 1–2.

- Sheldrick, R.C., Chung, P.J., Jacobson, R.M., 2017. Math Matters: How Misinterpretation of Odds Ratios and Risk Ratios May Influence Conclusions. *Acad. Pediatr.* 17, 1–3.
- Sie, M.P.S., Uitterlinden, A.G., Bos, M.J., Arp, P.P., Breteler, M.M.B., Koudstaal, P.J., Pols, H.A.P., Hofman, A., Van Duijn, C.M., Witteman, J.C.M., 2006. TGF- β 1 polymorphisms and risk of myocardial infarction and stroke: The Rotterdam study. *Stroke* 37, 2667–2671.
- Simon, S.D., 2001. Understanding the odds ratio and the relative risk. *J. Androl.* 22, 533–536.
- Sistrom, C.L., Garvan, C.W., 2004. Proportions, odds, and risk. *Radiology* 230, 12–19.
- Smith, M., Ma, J., Stafford, R., 2010. Bar charts enhance Bland-Altman plots when value ranges are limited. *J Clin Epidemiol* 63, 180–184.
- Sperati, A., Rapiti, E., Settimi, L., Quercia, A., Terenzoni, B., Forastiere, F., 1999. Mortality among male licensed pesticide users and their wives. *Am. J. Ind. Med.* 36, 142–146.
- Stark, A.D., Chang, H.G., Fitzgerald, E.F., Riccardi, K., Stone, R.R., 1990. A retrospective cohort study of cancer incidence among New York State Farm Bureau members. *Arch Env. Heal.* 45, 155–162.
- Sun, C., Yuan, J., Koh, W., Yu, M., 2006. Green tea , black tea and colorectal cancer risk : a meta-analysis of epidemiologic studies. *Carcinogenesis* 27, 1301–1309.
- Suzuki, Y., Tsubono, Y., Nakaya, N., Suzuki, Y., Koizumi, Y., Tsuji, I., 2004. Green tea and the risk of breast cancer: Pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Br. J. Cancer* 90, 1361–1363.
- Szumilas, M., 2010. Explaining Odds Ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 19, 227–229.
- Tajeu, G., Sen, B., Allison, D.B., Obesity, N., Menachemi, N., 2012. Misuse of odds ratios in obesity literature: an empirical analysis of published studies. *Obes. (Silver Spring)* 20, 1726–1731.
- Tangkijvanich, P., Thong-Ngam, D., Mahachai, V., Kladchareon, N., Suwangool, P., Kullavanijaya, P., 2001. Long-term effect of interferon therapy on incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Thai patients with chronic hepatitis B. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 32, 452–458.

- Tao, H.-M., Chen, G.-Z., Lu, X.-D., Chen, G.-P., Shao, B., 2010. TGF- β 1 869T/C polymorphism and ischemic stroke: sex difference in Chinese. *Can J Neurol Sci* 37, 803–7.
- Tay, J., Tinmouth, A., 2007. Observational studies : what is a cohort study ? *Transfusion* 47, 1115–1117.
- Thiele, M., Gluud, L.L., Dahl, E.K., Krag, A., 2013. Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma and mortality in chronic hepatitis B : systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 3, 1–13.
- Thorlund, K., Imberger, G., Johnston, B.C., Walsh, M., Awad, T., Thabane, L., Gluud, C., Devereaux, P.J., Wetterslev, J., 2012. Evolution of Heterogeneity (I²) Estimates and Their 95 % Confidence Intervals in Large Meta-Analyses. *PLoS One* 7, e39471.
- Tong, M., Blatt, L., Tyson, K., Kao, V., 2006. Death from liver disease and development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Gastroenterol Hepatol* 2, 41–47.
- Tong, M.J., Hsien, C., Song, J.J., Kao, J.H., Sun, H.E., Hsu, L., Han, S.H., Durazo, F.A., Saab, S., Blatt, L.M., 2009. Factors associated with progression to hepatocellular carcinoma and to death from liver complications in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 54, 1337–1346.
- Tripepi, G., Jager, K., Dekker, F., Zoccali, C., 2010. Measures of Effect in Epidemiological Research. *Nephron Clin Pr.* 115, 91–93.
- Truong, B.X., Seo, Y., Kato, M., Hamano, K., Ninomiya, T., Katayama, M., Kato, H., Yano, Y., Hayashi, Y., Kasuga, M., 2005. Long-term follow-up of Japanese patients with chronic hepatitis B treated with interferon-alpha. *Int. J. Mol. Med.* 16, 279–284.
- Vaira, D., Vakil, N., Rugge, M., Gatta, L., Ricci, C., Menegatti, M., Leandro, G., Holton, J., Russo, V., Miglioli, M., 2003. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of dyspeptic and reflux disease in healthy asymptomatic subjects. *Gut* 52, 1543–1547.
- Varanasi, R. V, Fantry, G.T., Wilson, K.T., 1998. Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 3, 188–94.
- Vetter, T.R., Jessor, C.A., 2017. Fundamental epidemiology terminology and measures:

- It really is all in the name. *Anesth Analg* 125, 2146–2151.
- Viera, A.J., 2008. Odds ratios and risk ratios: what's the difference and why does it matter? *South. Med. J.* 101, 730–734.
- Walter, S.D., 2000. Choice of effect measure for epidemiological data. *J Clin Epidemiol* 53, 931–939.
- Wang, W., Shan, G., 2015. Exact confidence intervals for the relative risk and the odds ratio. *Biometrics* 71, 985–995.
- Wang, Y., Lewis-michl, E.L., Hwang, S., Fitzgerald, E.F., Alice, D., Fitzgerald, E.F., Stark, A.D., 2002. Cancer incidence among a cohort of female farm residents in New York State. *Arch Env. Heal.* 57, 561–567.
- Wang, Z., n.d. Converting odds ratio to relative risk in cohort studies with partial data information.
- Wassertheil-Smoller, S., 2004. *Biostatistics and Epidemiology*. Springer.
- Werdmuller, B.F.M., Loffeld, R.J.L.F., 1997. Helicobacter pylori infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig. Dis. Sci.* 42, 103–105.
- Wiklund, K., Dich, J., 1995. Cancer risks among male farmers in Sweden. *Eur. J. Cancer Prev.* 4, 81–90.
- Wiklund, K., Steineck, G., 1988. Cancer in the respiratory organs of Swedish farmers. *Cancer* 61, 1055–1058.
- Wilber ST, F.R., 2010. Risk ratios and odds ratios for common events in cross-sectional and cohort studies. *Acad Emerg Med* 17, 649–651.
- Wong, V.W.S., Chan, S.L., Mo, F., Chan, T.C., Loong, H.H.F., Wong, G.L.H., Lui, Y.Y.N., Chan, A.T.C., Sung, J.J.Y., Yeo, W., Chan, H.L.Y., Mok, T.S.K., 2010. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J. Clin. Oncol.* 28, 1660–1665.
- Wu, A.H., Yu, M.C., Tseng, C.-C., Hankin, J., Pike, M.C., 2003. Green tea and risk of breast cancer in Asian Americans. *Int. J. Cancer* 106, 574–579.
- Xie, T., Cui, X., Zheng, H., Chen, D., He, L., Jiang, B., 2013. Meta-analysis: eradication of Helicobacter pylori infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 25, 1195–1205.
- Yuen, M.-F., Seto, W.-K., Chow, D.H.-F., Tsui, K., Wong, D.K.-H., Ngai, V.W.-S.,

- Wong, B.C.-Y., Fung, J., Yuen, J.C.-H., Lai, C.-L., 2007. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir. Ther.* 12, 1295–1303.
- Yuen, M.F., Hui, C.K., Cheng, C.C., Wu, C.H., Lai, Y.P., Lai, C.L., 2001. Long-term follow-up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: The effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology* 34, 139–145.
- Yuen, M.F., Wong, D.K.H., Sablon, E., Tse, E., Ng, I.O.L., Yuan, H.J., Siu, C.W., Sander, T.J., Bourne, E.J., Hall, J.G., Condreay, L.D., Lai, C.L., 2004. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: Virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 39, 1694–1701.
- Zaki, R., Bulgiba, A., Ismail, Azina, N., 2013. Testing the agreement of medical instruments: Overestimation of bias in the Bland– Altman analysis. *Prev. Med. (Baltim)*. 57, S80–S82.
- Zampino, R., Marrone, A., Merola, A., Trani, B., Cirillo, G., Karayiannis, P., Coppola, N., Zappalà, R., Utili, R., Ruggiero, G., Adinolfi, L., 2009. Long-term outcome of hepatitis B and hepatitis C virus co-infection and single HBV infection acquired in youth. *J Med Virol* 81, 2012–2020.
- Zhang, J., Yu, K.F., 1998. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA* 280, 1690–1961.
- Zheng, W., Doyle, T.J., Kushi, L.H., Sellers, T.A., Hong, C.-P., Folsom, A.R., 1996. Tea consumption and cancer incidence in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.* 144, 175–182.
- Zou, G., 2004. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *Am J Epidemiol* 159, 702–706.

Прилог

Прилог 1.

Списак мета-аналитичких студија које су коришћене за екстракцију података

- Abou-Nassar, K. et al., 2011. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*, 128(1), pp.77–85.
- Agardh, E. et al., 2011. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 40(3), pp.804–818.
- Agno, W. et al., 2008. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*, 117(1), pp.93–102.
- Alexander, D.D. & Wagner, M.E., 2010. Benzene exposure and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of epidemiologic studies. *J Occup Environ Med*, 52(2), pp.169–189.
- Alonso, A., Logroscino, G. & Herna, M.A., 2010. Smoking and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 81(11), pp.1249–1253.
- Ananth, C., Savitz, D. & Williams, M., 1996. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: A methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 88(2), pp.309–318.
- Ananth, C. V, Smulian, J.C. & Vintzileos, A.M., 1999. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstetrics & Gynecology*, 93(4), pp.622–628.
- Andriulli, A. et al., 2010. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas*, 39(8), pp.1205–1210.
- Aryal, B., Khuder, S. & Schaub, E., 2001. Meta-Analysis of Systemic Sclerosis and Exposure to Solvents. *Am J Ind Med*, 40(3), pp.271–274.
- Baandrup, L. et al., 2013. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian

- cancer : systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 92(3), pp.245–255.
- Babu, G.R. et al., 2014. Is hypertension associated with job strain? A meta-analysis of observational studies. *Occupational and Environmental Medicine*, 71(3), pp.220–227.
- Bachand, A.M. et al., 2010. Epidemiological studies of formaldehyde exposure and risk of leukemia and nasopharyngeal cancer : A meta-analysis. *Crit Rev Toxicol*, 40(2), pp.85–100.
- Bagnardi, V. et al., 2011. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers : a meta-analysis. *Annals of Oncology*, 22(12), pp.2631–2639.
- Bahekar, A. et al., 2007. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis : A meta-analysis. *American Heart Journal*, 154(5), pp.830–837.
- Balsells, M. et al., 2012. Major congenital malformations in women with gestational diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 28(3), pp.252–257.
- Bandera, E. V et al., 2009. Antioxidant vitamins and the risk of endometrial cancer: a dose–response meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 20(5), pp.699–711.
- Bandera, E. V, Kushi, L.H., Moore, D.F., Gifkins, D.M. & McCullough, M.L., 2007. Association between dietary fiber and endometrial cancer: a dose-response meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(6), pp.1730–1737.
- Bandera, E. V, Kushi, L.H., Moore, D.F., Gifkins, D.M. & McCullough, M., 2007. Consumption of animal foods and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 18(9), pp.967–988.
- Bansal, D. et al., 2012. Statin use and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Oncol*, 7(10), p.e46691.
- Bansal, D. et al., 2013. Type 2 diabetes and risk of prostate cancer : a meta-analysis of observational studies. *Prostate Cancer & Prostatic Diseases*, 16(2), pp.151–158.
- Bauer, A., Diepgen, T.L. & Schmitt, J., 2011. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol*, 165(3),

pp.612–625.

- Bellocco, R. et al., 2012. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol*, 23(9), pp.2235–2244.
- Ben, Q. et al., 2014. Dietary Fiber Intake Reduces Risk for Colorectal Adenoma: A Meta-analysis. *Gastroenterology*, 146(3), pp.689–699.
- Berrington De Gonzalez, A., Sweetland, S. & Spencer, E., 2003. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 89(3), pp.519–523.
- Blagojevic, M. et al., 2010. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults : a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18(1), pp.24–33.
- Bonovas, S., Filioussi, K., Flordellis, C.S., et al., 2007. Statins and the Risk of Colorectal Cancer : A Meta-Analysis of 18 Studies Involving More Than 1 . 5 Million Patients. *J Clin Oncol*, 25(23), pp.3462–3468.
- Bonovas, S., Filioussi, K., Tsavaris, N., et al., 2005. Use of statins and breast cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. *J Clin Oncol*, 23(34), pp.8606–8612.
- Bonovas, S., Filioussi, K., Tsantes, A., et al., 2007. Use of statins and risk of haematological malignancies : a meta-analysis of six randomized clinical trials and eight observational studies. *Br J Clin Pharmacol*, 64(3), pp.255–262.
- Bonovas, S., Filioussi, K. & Sitaras, N.M., 2005. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect the risk of developing ovarian cancer ? A meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 60(2), pp.194–203.
- Bonovas, S., Filioussi, K. & Sitaras, N.M., 2006. Paracetamol use and risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 62(1), pp.113–121.
- Bonovas, S., Filioussi, K. & Sitaras, N.M., 2008. Statins Are Not Associated With a Reduced Risk of Pancreatic Cancer at the Population Level , When Taken at Low Doses for Managing Hypercholesterolemia : Evidence From a Meta-Analysis of 12 Studies. *Am J Gastroenterol*, 103(10), pp.2646–2651.
- Bonovas, S., Filioussi, K. & Tsantes, A., 2004. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer : a meta-analysis. *Diabetologia*, 47(6), pp.1071–1078.
- Bonovas, S., Nikolopoulos, G. & Bagos, P., 2013. Bisphosphonate use and risk of colorectal cancer : a systematic review and meta-analysis. *British Journal of*

- Clinical Pharmacology*, 76(3), pp.329–337.
- Bosetti, C. et al., 2013. Cancer risk for patients using thiazolidinediones for type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist*, 18(2), pp.148–156.
- Bosetti, C. et al., 2009. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 15(5), pp.489–498.
- Boyd, N. et al., 1993. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Br J Cancer*, 68(3), pp.627–636.
- Boyd, N. et al., 2003. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer*, 89(9), pp.1672–1685.
- Bravi, F. et al., 2007. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology*, 46(2), pp.430–435.
- Bravi, F. et al., 2013. Coffee Reduces Risk for Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11(11), pp.1413–1421.
- Brennan, S.F. et al., 2010. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 91(5), pp.1294–1302.
- Brew, B.K. et al., 2011. Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 25(6), pp.507–518.
- Brown, M. et al., 2013. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 28(1), pp.1–19.
- Cao, S. et al., 2013. Smoking and risk of erectile dysfunction: systematic review of observational studies with meta-analysis. *PLoS One*, 8(4), p.e60443.
- Cardwell, C. et al., 2010. Birthweight and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies using individual patient data. *Diabetologia*, 53(4), pp.641–651.
- Carleton, A.J. et al., 2013. Case – control and prospective studies of dietary α -linolenic acid intake and prostate cancer risk: a meta-analysis. *BMJ Open*, 3(5), p.e002280.
- Castillo, J.J. et al., 2014. Obesity is associated with increased relative risk of diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 14(2), pp.122–30.
- Castillo, J.J., Dalia, S. & Pascual, S.K., 2010. Association between red blood cell

- transfusions and development of non-Hodgkin lymphoma : a meta-analysis of observational studies Association between red blood cell transfusions and development of non-Hodgkin lymphoma : a meta-analysis of observational s. *Blood*, 116(16), pp.2897–2907.
- Cereda, E. et al., 2011. Diabetes and risk of Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 34(12), pp.2614–2623.
- Chan, A.L.F., Leung, H.W.C. & Wang, S., 2011. Multivitamin supplement use and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 45(4), pp.476–484.
- Chandra, D., Parisini, E. & Mozaffarian, D., 2009. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 151(3), pp.180–189.
- Chao, C. & Page, J.H., 2008. Meta-Analysis Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma : A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*, 168(5), pp.471–480.
- Chen, C. et al., 2011. Allergy and risk of glioma : a meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 18(3), pp.387–395.
- Chen, G. et al., 2013. Fruits and vegetables consumption and risk of non-Hodgkin’s lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*, 133(1), pp.190–200.
- Chen, L. et al., 2010. Sexual Abuse and Lifetime Diagnosis of Psychiatric Disorders: Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(7), pp.618–629.
- Chen, L. & Hu, R., 2011. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 74(4), pp.513–519.
- Cho, Y.A. et al., 2013. Dietary cadmium intake and the risk of cancer: a meta-analysis. *PLoS One*, 8(9), p.e75087.
- Choi, Y. et al., 2013. Consumption of red and processed meat and esophageal cancer risk : Meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 19(7), pp.1020–1029.
- Choueiri, T., Je, Y. & Cho, E., 2014. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *International Journal of Cancer*, 134(2), pp.384–396.
- Chuo, J.Y. et al., 2007. Use of Lipid-Lowering Agents for the Prevention of Age-Related Macular Degeneration : A Meta-Analysis of Observational Studies.

- Ophthalmic Epidemiology*, 6(December), pp.367–374.
- Cong, R. et al., 2008. Smoking and the Risk of Age-related Macular Degeneration : A Meta-Analysis. *Ann Epidemiol*, 18(8), pp.647–656.
- Cong, Y.J. et al., 2014. Association of sedentary behaviour with colon and rectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Br J Cancer*, 110(3), pp.817–826.
- Connolly, B.S. et al., 2002. A Meta-Analysis of Published Literature on Waist-to-Hip Ratio and Risk of Breast Cancer. *Nutr Cancer*, 44(2), pp.127–138.
- de Craen, A.J.M. et al., 2005. Meta-Analysis of Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Risk of Dementia. *Am J Epidemiol*, 161(2), pp.114–120.
- CS, E. et al., 2011. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 183(3), pp.310–319.
- Dahabreh, I.J., Trikalinos, T.A. & Paulus, J.K., 2012. Parity and risk of lung cancer in women: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lung Cancer*, 76(2), pp.150–158.
- Dassanayake, T. et al., 2011. Effects of Benzodiazepines , Antidepressants and Opioids on Driving. *Drug Saf*, 34(2), pp.125–156.
- Delgado-Rodriguez, M. et al., 1992. Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 71(5), pp.368–376.
- Deng, L. et al., 2012. Diabetes Mellitus and the Incidence of Colorectal Cancer : An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.*, 57(6), pp.1576–1585.
- Dennis, L.K., 2000. Meta-Analysis for Combining Relative Risks of Alcohol Consumption and Prostate Cancer. *Prostate*, 42(1), pp.56–66.
- Deshpande, A. et al., 2012. Association between proton pump inhibitor therapy and Clostridium difficile infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 10(3), pp.225–233.
- Dolovich, L.R. et al., 1998. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*, 317(7162), pp.839–843.
- Dong, J. et al., 2013. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*, 5(9), pp.3551–3562.

- Druesne-Pecollo, N. et al., 2014. Alcohol Drinking and Second Primary Cancer Risk in Patients with Upper Aerodigestive Tract Cancers : A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 23(2), pp.324–331.
- El-Zein, M. et al., 2010. Does BCG vaccination protect against the development of childhood asthma ? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *International Journal of Epidemiology*, 39(2), pp.469–486.
- Eom, C. et al., 2012. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Fracture : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res*, 27(5), pp.1186–1195.
- Etminan, M., Fitzgerald, J.M., et al., 2005. Intake of Selenium in the Prevention of Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 16(9), pp.1125–1131.
- Etminan, M., Takkouche, B., et al., 2005. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, 330(7482), p.63.
- Etminan, M., Gill, S. & Samii, A., 2003. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer ' s disease : systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, 327(7407), pp.128–131.
- Etminan, M., Takkouche, B. & Caamaño-Isorna, F., 2004. The Role of Tomato Products and Lycopene in the Prevention of Prostate Cancer : A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13(3), pp.340–345.
- Fabrizi, F. et al., 2007. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients : meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat*, 14(10), pp.697–703.
- Facco, F., You, W. & Grobman, W., 2009. Genetic Thrombophilias and Intrauterine. *Obstet Gynecol*, 113(6), pp.1206–1216.
- Fan, Z. et al., 2013. Hormone replacement therapy and risk of meningioma in women : a meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 24(8), pp.1517–1525.
- Fang, D. et al., 2012. Egg intake and bladder cancer risk: A meta-analysis. *Exp Ther Med*, 4(5), pp.906–912.

- Fang, H. et al., 2013. Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Diabetes Technol Ther*, 15(11), pp.914–922.
- Fedirko, V. et al., 2011. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*, 22(9), pp.1958–1972.
- Fernandes, O. et al., 1998. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*, 12(4), pp.435–444.
- Fiorino, S. et al., 2013. Association between hepatitis B or hepatitis C virus infection and risk of pancreatic adenocarcinoma development: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*, 13(2), pp.147–160.
- Flores-Mateo, G. et al., 2006. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 84(4), pp.762–773.
- Friberg, E. et al., 2007. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*, 50(7), pp.1365–1374.
- Galeone, C. et al., 2013. Dietary glycemic index, glycemic load, and the risk of endometrial cancer: a case – control study and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*, 22(1), pp.38–45.
- Gaudet, M.M. et al., 2013. Tubal Sterilization and Breast Cancer Incidence: Results From the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*, 177(6), pp.492–499.
- Ge, Z. et al., 2011. Diabetes mellitus and risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 23(12), pp.1127–1135.
- Gedmintas, L., Solomon, D. & Seoyoung, C., 2013. Bisphosphonates and Risk of Subtrochanteric, Femoral Shaft, and Atypical Femur Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Bone Miner Res*, 28(8), pp.1729–1737.
- Gilbody, S., Lightfoot, T. & Sheldon, T., 2007. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J Epidemiol Community Health*, 61(7), pp.631–637.
- Giovannucci, E., 1998. Meta-analysis of Coffee Consumption and Risk of Colorectal

- Cancer. *Am J Epidemiol*, 147(11), pp.1043–1052.
- Gong, J. et al., 2013. Use of Thiopurines and Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Diseases : A Meta- Analysis. *PLoS One*, 8(11), pp.1–10.
- Gong, Y. et al., 2012. Gastrectomy and risk of pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control*, 23(8), pp.1279–1288.
- Guha, N. et al., 2010. Lung Cancer Risk in Painters: A Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*, 118(3), pp.303–312.
- Hackam, D. et al., 2011. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 124(20), pp.2233–2242.
- Han, Y.J. et al., 2013. Fish consumption and risk of esophageal cancer and its subtypes : a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr*, 67(2), pp.147–154.
- He, H. & Shui, B., 2014. Folate intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Food Sci Nutr*, 65(3), pp.286–292.
- He, J. et al., 1999. Passive smoking and the risk of coronary heart disease--a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med*, 340(12), pp.920–926.
- Hernan, M.A. et al., 2002. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 52(3), pp.276–284.
- Hong, S. et al., 2012. Abdominal obesity and the risk of colorectal adenoma : a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*, 21(6), pp.523–531.
- Hsiao, J. et al., 2013. Allergies and Risk of Head and Neck Cancer : An Original Study plus Meta-Analysis. *PLoS One*, 8(2), pp.1–11.
- Hu, Z. et al., 2013. No Association Between Tea Consumption and Risk of Renal Cell Carcinoma : A Meta-analysis of Epidemiological Studies. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14(3), pp.1691–1695.
- Huang, J.I.A.Q. et al., 1998. Meta-analysis of the Relationship Between Helicobacter pylori Seropositivity and Gastric Cancer. *Gastroenterology*, 114(6), pp.1169–1179.
- Huang, W. et al., 2013. Red and processed meat intake and risk of esophageal adenocarcinoma : a meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes*

- Control*, 24(1), pp.193–201.
- Huang, W. et al., 2012. Risk of esophageal cancer in diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control*, 23(2), pp.263–272.
- Huang, Y. et al., 2014. A meta-analysis of the association between induced abortion and breast cancer risk among Chinese females. *Cancer Causes Control*, 25(2), pp.227–236.
- Hui, M., Doherty, M. & Zhang, W., 2011. Does smoking protect against osteoarthritis? Meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*, 70(7), pp.1231–1237.
- Huxley, R. et al., 2011. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 108(1), pp.56–62.
- Huxley, R. et al., 2005. Type-II diabetes and pancreatic cancer : a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*, 92(11), pp.2076–2083.
- Hwang, Y. et al., 2009. Soy Food Consumption and Risk of Prostate Cancer : A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutr Cancer*, 61(5), pp.598–606.
- Ijaz, S. et al., 2013. Night-shift work and breast cancer – a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health*, 39(5), pp.431–447.
- Islami, F. et al., 2010. Alcohol drinking and laryngeal cancer : Overall and dose – risk relation – A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, 46(11), pp.802–810.
- Janarthanan, S. et al., 2012. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 107(7), pp.1001–1010.
- Janghorbani, M., Dehghani, M. & Salehi-Marzijarani, M., 2012. Systematic Review and Meta-analysis of Insulin Therapy and Risk of Cancer. *Horm Cancer*, 3(4), pp.137–146.
- Je, Y. & Giovannucci, E., 2012. Coffee consumption and risk of endometrial cancer: findings from a large up-to-date meta-analysis. *Int J Cancer*, 131(7), pp.1700–1710.
- Jia, Y. et al., 2013. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol*, 37(3), pp.197–206.
- Jiang, L., Tian, W., et al., 2011. Body mass index and susceptibility to knee

- osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 79(3), pp.291–297.
- Jiang, L., Rong, J., et al., 2011. The relationship between body mass index and hip osteoarthritis : A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 78(2), pp.150–155.
- Jing, W. et al., 2012. Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma : a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*, 21(1), pp.24–31.
- Jinjuvadia, R. et al., 2013. The association between metabolic syndrome and colorectal neoplasm: systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*, 47(1), pp.33–44.
- Johnston, S., Colford, J.J. & Gress, D., 1998. Oral contraceptives and the risk of subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*, 51(2), pp.411–418.
- Kamdar, B. et al., 2013. Night-shift work and risk of breast cancer : a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 138(1), pp.291–301.
- Kan, H. et al., 2011. Meta-analysis of alcohol consumption and risk of extrahepatic bile system cancer. *Hepatol Res*, 41(8), pp.746–753.
- Kang, M. et al., 2012. Long working hours and cardiovascular disease: a meta-analysis of epidemiologic studies. *J Occup Environ Med*, 54(5), pp.532–537.
- Kashyap, S. et al., 2004. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 103(4), pp.785–794.
- Kasper, J.S. & Giovannucci, E., 2006. A Meta-analysis of Diabetes Mellitus and the Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(11), pp.2056–2062.
- Kawachi, I., Colditz, G.A. & Stone, C.B., 1994. Does coffee drinking increase the risk of coronary heart disease? Results from a meta-analysis. *Br Heart J*, 72(3), pp.269–275.
- Khuder, S.A. & Mutgi, A.B., 2001. Breast cancer and NSAID use : a meta-analysis. *Br J Cancer*, 84(9), pp.1188–1192.
- Kim, H. et al., 2010. Wine drinking and epithelial ovarian cancer risk: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol*, 21(2), pp.112–118.
- Kim, S. et al., 2010. Bisphosphonates and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*, 2(1), pp.1–8.

- Krämer, H. et al., 2012. Type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer : Meta-analysis on sex-specific differences. *Eur J Cancer*, 48(9), pp.1269–1282.
- Kwok, C. et al., 2012. Statins and associated risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Pharmacol*, 68(5), pp.747–755.
- Larsson, S., Giovannucci, E. & Wolk, A., 2006. Folate Intake, MTHFR Polymorphisms, and Risk of Esophageal, Gastric, and Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Gastroenterology*, 131(4), pp.1271–1283.
- Larsson, S.C., Mantzoros, C.S. & Wolk, A., 2007. Diabetes mellitus and risk of breast cancer : A meta-analysis. *Int J Cancer*, 121(4), pp.856–862.
- Larsson, S.C., Orsini, N. & Wolk, A., 2005. Diabetes Mellitus and Risk of Colorectal Cancer : A Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*, 97(22), pp.1679–1687.
- Larsson, S.C., Orsini, N. & Wolk, A., 2006. Milk , milk products and lactose intake and ovarian cancer risk : A meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*, 118(2), pp.431–441.
- Larsson, S.C. & Wolk, A., 2007a. Body mass index and risk of multiple myeloma : A meta-analysis. *Int J Cancer*, 121(11), pp.2512–2516.
- Larsson, S.C. & Wolk, A., 2007b. Obesity and risk of non-Hodgkin ' s lymphoma : A meta-analysis. *Send to Int J Cancer*, 121(7), pp.1564–1570.
- Larsson & Wolk, A., 2007a. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 132(5), pp.1740–1745.
- Larsson & Wolk, A., 2007b. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 96(9), pp.1457–1461.
- LeBlanc, E.S. et al., 2001. Hormone Replacement Therapy and Cognition. *JAMA*, 285(11), pp.1489–1499.
- Lee, C. Do, Folsom, A.R. & Blair, S.N., 2003. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*, 34(10), pp.2475–2481.
- Lee, J. et al., 2013. Diabetes Mellitus and Ovarian Cancer Risk A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Gynecol Cancer*, 23(3), pp.402–412.
- Lee, S. et al., 2014. Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis : a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos*

- Int*, 25(3), pp.1131–1139.
- Lee, Y. et al., 2011. Adiposity and the risk of colorectal adenomatous polyps : a meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 22(7), pp.1021–1035.
- Lenters, V. et al., 2010. Endotoxin exposure and lung cancer risk : a systematic review and meta-analysis of the published literature on agriculture and cotton textile workers. *Cancer Causes & Control*, 21(4), pp.523–555.
- Li, C. et al., 2013. Folate intake and MTHFR polymorphism C677T is not associated with ovarian cancer risk : evidence from the meta-analysis. *Molecular Biology Reports*, 40(12), pp.6547–6560.
- Li, F. et al., 2013. Egg Consumption and Risk of Bladder Cancer : A Meta-Analysis. *Nutr Cancer*, 65(4), pp.538–546.
- Li, G. et al., 2013. Coffee consumption and risk of colorectal cancer : a meta - analysis of of observational studies. *Public Health Nutr*, 16(2), pp.346–357.
- Li, L. et al., 2013. Chronic Hepatitis B Virus Infection and Risk of Pancreatic Cancer : A Meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(1), pp.275–279.
- Li, S. et al., 2013. Association between non-steroidal anti-inflammatory drug use and melanoma risk : a meta-analysis of 13 studies. *Cancer Causes & Control*, 24(8), pp.1505–1516.
- Li, X. & Xu, J., 2013. Coffee consumption and hip fracture risk: a meta-analysis. *J Nutr Sci*, 2, pp.1–8.
- Li, X.J. et al., 2013. Coffee Consumption and Risk of Breast Cancer: An Up-To-Date Meta-Analysis. *PLoS One*, 8(1), pp.1–7.
- Li, Y. et al., 2013. Pancreaticobiliary Maljunction Is Associated with Common Bile Duct Carcinoma : A Meta-Analysis. *The Scientific World Journal*, pp.1–10.
- Li, Y., Yang, H. & Cao, J., 2011. Association between Alcohol Consumption and Cancers in the Chinese Population—A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 6(4), pp.1–11.
- Li, Z. et al., 2011. The association of fish consumption with bladder cancer risk : A meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, 9(1), p.107. Available at: <http://www.wjso.com/content/9/1/107>.
- Lin, G. et al., 2012. Cholecystectomy and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of

- observational studies. *Cancer Causes Control*, 23(1), pp.59–67.
- Lip, L. et al., 2013. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Archives of Disease in Childhood*, 98(1), pp.20–26.
- Liu, B. et al., 2013. Cruciferous Vegetables Consumption and Risk of Renal Cell Carcinoma : A Meta-Analysis. *Nutr Cancer*, 65(79), pp.668–676.
- Liu, B. et al., 2012. Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Urol*, 19(2), pp.134–141.
- Liu, B. et al., 2013. The association of cruciferous vegetables intake and risk of bladder cancer : a meta-analysis. *World Journal of Urology*, 31(1), pp.127–133.
- Liu, T. et al., 2013. Occupational exposure to methylene chloride and risk of cancer : a meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 24(12), pp.2037–2049.
- Liu, Y. et al., 2014. Association between statin use and colorectal cancer risk : a meta-analysis of 42 studies. *Cancer Causes Control*, 25(2), pp.237–249.
- Luan, N. et al., 2013. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*, 98(4), pp.1020–1031.
- Lunny, C.A., Fraser, S.N. & Knopp-sihota, J.A., 2014. Physical trauma and risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of the Neurological Sciences*, 336(1–2), pp.13–23.
- Luo, G. et al., 2013. HBV infection increases the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 24(3), pp.529–537.
- Luteijn, J.M., Brown, M.J. & Dolk, H., 2014. Influenza and congenital anomalies : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 29(4), pp.809–823.
- Malerba, S. et al., 2013. A meta-analysis of coffee and tea consumption and the risk of glioma in adults. *Cancer Causes Control*, 24(2), pp.267–276.
- Mandelzweig, L., Novikov, I. & Sadetzki, S., 2009. Smoking and risk of glioma: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 20(10), pp.1927–1938.
- Mangiapane, S., Blettner, M. & Schlattmann, P., 2008. Aspirin use and breast cancer risk: a meta-analysis and meta-regression of observational studies from 2001 to 2005. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 17(2), pp.115–124.
- Manzoli, L. et al., 2012. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*, 35(3), pp.191–205.

- Maslova, E. et al., 2010. Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth : *Am J Clin Nutr*, 92(5), pp.1120–1132.
- Maso, L.D. & Franceschi, S., 2006. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(11), pp.2078–2085.
- McCormic, Z.D. et al., 2010. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma : a meta-analysis. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 83(7), pp.763–769.
- McWilliams, D.F. et al., 2011. Occupational risk factors for osteoarthritis of the knee : a meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19(7), pp.829–839.
- Miller, J., Chan, B. & Nelson, H., 2002. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 136(9), pp.680–690.
- Moretti, M. et al., 2005. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*, 16(2), pp.216–219.
- Mortimer, J.A., Borenstein, A.R. & Nelson, L.M., 2012. Associations of welding and manganese exposure with Parkinson disease. *Neurology*, 79(11), pp.1174–1180.
- Mulholland, H.G. et al., 2009. Glycemic index , glycemic load , and risk of digestive tract neoplasms : a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 89(2), pp.568–576.
- Muthuri, S., Mcwilliams, D., et al., 2011. History of knee injuries and knee osteoarthritis : a meta-analysis of observational studies. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19(11), pp.1286–1293.
- Muthuri, S., Hui, M., et al., 2011. What If We Prevent Obesity? Risk Reduction in Knee Osteoarthritis Estimated Through a Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63(7), pp.982–990.
- Myung, S., Bae, W., et al., 2009. Green tea consumption and risk of stomach cancer : A meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer*, 124(3), pp.670–677.
- Myung, S., Ju, W. & Choi, H., 2009. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer : a meta-analysis. *BJOG*, 116(13), pp.1697–1705.
- Naing, C. et al., 2012. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2

- diabetes mellitus : Meta-analysis. *World J Gastroenterology*, 18(14), pp.1642–1651.
- Naing, C., Wah, J. & Mala, M., 2013. Meta-Analysis : The Association Between HIV Infection and Extrapulmonary Tuberculosis. *Lung*, 191(1), pp.27–34.
- Ngamruengphong, S. et al., 2011. Proton Pump Inhibitors and Risk of Fracture : A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(7), pp.1209–1218.
- Ngo, A., Taylor, R. & Roberts, C., 2010. Paternal exposure to Agent Orange and spina bifida : a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 25(1), pp.37–44.
- Ni, X. et al., 2012. Meta-analysis on the association between non-steroidal anti-inflammatory drug use and ovarian cancer. *Br J Clin Pharmacol*, 75(1), pp.26–35.
- Nomura, K., Nakao, M. & Morimoto, T., 2005. Effect of smoking on hearing loss : quality assessment and meta-analysis. *Prev Med*, 40(2), pp.138–144.
- Ogunleye, A., Xue, F. & Michels, K., 2010. Green tea consumption and breast cancer risk or recurrence: a meta-analysis. *Send to Breast Cancer Res Treat*, 119(2), pp.477–484.
- Oh, S. et al., 2011. Aspirin use and risk for lung cancer : a meta-analysis. *Ann Oncol*, 22(11), pp.2456–2465.
- Oh, S. et al., 2010. Hormone Therapy and Risk of Lung Cancer : A Meta-Analysis. *Journal of Women's Health*, 19(2), pp.279–288.
- Olmos, M. et al., 2008. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis*, 40(1), pp.46–53.
- Olsen, C., Green, A., et al., 2007. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer : A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 43(4), pp.690–709.
- Olsen, C., Bain, C., et al., 2007. Recreational Physical Activity and Epithelial Ovarian Cancer : A Case-Control Study , Systematic Review , and. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(11), pp.2321–2330.
- Ownby, R. et al., 2006. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 63(5), pp.530–538.
- Paras, M. et al., 2009. Sexual Abuse and Lifetime Diagnosis of Somatic Disorders.

- JAMA*, 302(5), pp.550–561.
- Park, C. et al., 2010. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *BJU Int*, 106(6), pp.762–769.
- Pasceri, V. et al., 2006. Virulent strains of *Helicobacter pylori* and vascular diseases : A meta-analysis. *Am Heart J*, 151(6), pp.1215–1222.
- Pelucchi, C. et al., 2011. Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Ann Oncol*, 23(6), pp.1586–1593.
- Peng, L. et al., 2013. Association between transforming growth factor-beta 1 T869C polymorphism and ischemic stroke: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 8(7), p.e67738.
- Permuth-Wey, J. & Egan, K., 2009. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer : results from a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer*, 8(2), pp.109–117.
- Power, A.M., Talley, N.J. & Ford, A.C., 2013. Association Between Constipation and Colorectal Cancer : Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *The American Journal of Gastroenterology*, 108(6), pp.894–903. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.52>.
- Qi, Z. et al., 2013. Reproductive and Exogenous Hormone Factors in Relation to Risk of Meningioma in Women : A Meta- Analysis. *PLoS One*, 8(12), pp.1–11.
- Qin, J. et al., 2013. Oral contraceptive use and uterine leiomyoma risk: a meta-analysis based on cohort and case-control studies. *Arch Gynecol Obstet*, 288(1), pp.139–148.
- Qin, L. et al., 2006. Soyfood Intake in the Prevention of Breast Cancer Risk in Women : A Meta-Analysis of Observational Epidemiological Studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 52(6), pp.428–436.
- Qin, Y. et al., 2014. Sleep duration and breast cancer risk : A meta-analysis. *Int J Cancer*, 134(5), pp.1166–1173.
- Qu, X., Ben, Q. & Jiang, Y., 2013. Consumption of red and processed meat and risk for esophageal squamous cell carcinoma based on a meta-analysis. *Annals of Epidemiology*, 23(12), p.762–770.e1.
- Rabenda, V. et al., 2013. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures : a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 24(1), pp.121–137.

- Rahman, B. et al., 2010. Disinfection by-products in drinking water and colorectal cancer : a meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 39(3), pp.733–745.
- Raman-Wilms, L. et al., 1995. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 85(1), pp.141–149.
- Rapoport, M. et al., 2009. Benzodiazepine Use and Driving: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*, 70(5), pp.663–673.
- Ren, H. et al., 2011. Diabetes mellitus and increased risk of biliary tract cancer : systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 22(6), pp.837–847.
- Ren, J. et al., 2012. Pickled food and risk of gastric cancer--a systematic review and meta-analysis of English and Chinese literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21(6), pp.905–915.
- Reny, J. et al., 2012. Influence of the paraoxonase-1 Q192R genetic variant on clopidogrel responsiveness and recurrent cardiovascular events : a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 10(7), pp.1242–1251.
- Reynolds, K. et al., 2003. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 289(5), pp.579–588.
- Riggin, L. et al., 2013. The fetal safety of fluoxetine: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*, 35(4), pp.362–369.
- Rota, M. et al., 2012. Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 125(3), pp.758–763. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.03.031>.
- Russell, K., Bhsc, J.C. & Hagel, B.E., 2010. The effect of helmets on the risk of head and neck injuries among skiers and snowboarders : a meta-analysis. *CMAJ*, 182(4), pp.333–340.
- Sacco, S. et al., 2013. Migraine and Hemorrhagic Stroke a Meta-analysis. *Stroke*, 44(11), pp.3032–3038.
- Sang, L. et al., 2013. Consumption of coffee associated with reduced risk of liver cancer : a meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, 13, pp.1–13.
- Schmid, D. et al., 2013. Physical activity , diabetes , and risk of thyroid cancer : a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 28(12), pp.945–958.
- Schmitt, J. et al., 2011. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for

- the development of cutaneous squamous cell carcinoma : a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 164(2), pp.291–307.
- Schurks, M. et al., 2009. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, pp.1–11.
- Schwarz, E.B. et al., 2008. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*, 31(9), pp.775–788.
- Scott, I.C. et al., 2013. The protective effect of alcohol on developing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 52(5), pp.856–867.
- Seely, D. et al., 2005. The Effects of Green Tea Consumption on Incidence of Breast Cancer and Recurrence of Breast Cancer : A Systematic Review and Meta-analysis. *Integr Cancer Ther*, 4(2), pp.144–155.
- Sergentanis, T.N. et al., 2013. Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults : a comprehensive meta-analysis on Hodgkin and non-Hodgkin disease. *Eur J Cancer Prev*, 22(2), pp.131–150.
- Sgolastra, F. et al., 2013. Relationship between Periodontitis and Pre-Eclampsia : A Meta-Analysis. *PLoS One*, 8(8), pp.1–11.
- Shao, C. et al., 2013. Personal hair dyes use and risk of glioma : a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 6(9), pp.757–765.
- Sheng, J. et al., 2014. Coffee, tea, and the risk of hip fracture: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 25(1), pp.141–150.
- Sillero-Arenas, M. et al., 1992. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 79(2), pp.286–294.
- Singh, S. et al., 2013. Anti-Diabetic Medications and Risk of Pancreatic Cancer in Patients With Diabetes Mellitus : A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 108(4), pp.510–519.
- Singh, S., Edakkanambeth, V., et al., 2014. Physical Activity Is Associated with Reduced Risk of Gastric Cancer : A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*, 7(1), pp.12–22.
- Singh, S., Singh, H., et al., 2014. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and

- meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(3), p.382–393.e1.
- Smith, J.G. et al., 2012. Genetic polymorphisms for estimating risk of atrial fibrillation : a literature-based meta-analysis. *J Intern Med*, 272(6), pp.573–582.
- Sofi, F. et al., 2007. Coffee consumption and risk of coronary heart disease : A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 17(3), pp.209–223.
- Song, D.Y. et al., 2012. Alcohol intake and renal cell cancer risk : a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 106(11), pp.1881–1890. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.136>.
- Squizzato, A. et al., 2010. Statins, fibrates, and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 31(10), pp.1248–1256.
- Sun, C. et al., 2006a. Green tea , black tea and breast cancer risk : a meta-analysis of epidemiological studies. *Carcinogenesis*, 27(7), pp.1310–1315.
- Sun, C. et al., 2006b. Green tea , black tea and colorectal cancer risk : a meta-analysis of epidemiologic studies. *Carcinogenesis*, 27(7), pp.1301–1309.
- Sun, J. et al., 2013. Electromagnetic field exposure and male breast cancer risk: a meta-analysis of 18 studies. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14(1), pp.523–528.
- Sun, K. et al., 2013. Bisphosphonate treatment and risk of esophageal cancer : a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int*, 24(1), pp.279–286.
- Suzuki, R. et al., 2008. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status — A meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*, 122(8), pp.1832–1841.
- Szymanski, K.M., Wheeler, D.C. & Mucci, L.A., 2010. Fish consumption and prostate cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 92(5), pp.1223–1233.
- Takkouche, B. et al., 2008. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis : a meta-analysis. *Allergy*, 63(7), pp.857–864.
- Takkouche, B. et al., 2007. Psychotropic Medications and the Risk of Fracture. *Drug Safety*, 30(2), pp.171–184.
- Takkouche, B., Etminan, M. & Montes-Martínez, A., 2005. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *JAMA*, 293(20), pp.2516–2525.
- Tan, M. et al., 2013. Statins and the Risk of Lung Cancer : A Meta-Analysis. *PLoS One*, 8(2), pp.1–9.
- Thakkar, B. et al., 2013. Metformin and Sulfonylureas in Relation to Cancer Risk in

- Type II Diabetes Patients: A Meta-analysis using primary data of published studies. *Metabolism*, 62(7), pp.922–934.
- Thangaratinam, S. et al., 2011. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth : meta-analysis of evidence. *BMJ*, pp.1–8.
- Thiele, M. et al., 2013. Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma and mortality in chronic hepatitis B : systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 3(8), pp.1–13.
- Tinuoye, O., Pell, J. & Mackay, D., 2013. Meta-Analysis of the Association Between Secondhand Smoke Exposure and Physician-Diagnosed Childhood Asthma. *Nicotine Tob Res*, 15(9), pp.1475–1483.
- Toulis, K. et al., 2009. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome : a systematic review and a meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 92(2), pp.667–677.
- Tramacere, I., Negri, E., et al., 2010. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: overall results and dose-risk relation. *Oral Oncology*, 46(7), pp.497–503.
- Tramacere, I., Pelucchi, C., Bagnardi, V., et al., 2012. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Annals of Oncology*, 23(2), pp.287–297.
- Tramacere, I., Negri, E., Pelucchi, C., et al., 2012. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*, 23(1), pp.28–36.
- Tramacere, I., Pelucchi, C., Bonifazi, M., et al., 2012. A meta-analysis on alcohol drinking and the risk of Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer Prev*, 21(3), pp.268–273.
- Tramacere, I., Pelucchi, C., Bonifazi, M., et al., 2012. Alcohol drinking and non-Hodgkin lymphoma risk: a systematic review and a meta-analysis. *Annals of Oncology*, 23(11), pp.2791–2798.
- Tramacere, I., Scotti, L., et al., 2010. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer*, 126(6), pp.1474–1486.
- Turati, F. et al., 2013. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol*, 24(3), pp.609–617.
- Turati, F. et al., 2010. Alcohol and endometrial cancer risk : a case – control study and

- a meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 21(8), pp.1285–1296.
- Turati, F. et al., 2014. Personal hair dye use and bladder cancer: a meta-analysis. *Annals of Epidemiology*, 24(2), pp.151–159. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.11.003>.
- Turner, L., 2011. A Meta-analysis of Fat Intake , Reproduction , and Breast Cancer Risk : An Evolutionary Perspective. *Am J Hum Biol*, 23(5), pp.601–608.
- Undela, K. et al., 2013. Statin use and risk of Parkinson’s disease: a meta-analysis of observational studies. *J Neurol*, 260(1), pp.158–65.
- Undela, K., Srikanth, V. & Bansal, D., 2012. Statin use and risk of breast cancer : a meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat*, 135(1), pp.261–269.
- Varese, F. et al., 2012. Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-sectional Cohort Studies. *Schizophr Bull*, 38(4), pp.661–671.
- Vermaete, N. et al., 2013. Physical Activity and Risk of Lymphoma : A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22(7), pp.1173–1184.
- Wang, C. & Jiang, H., 2011. Meat intake and risk of bladder cancer : a meta-analysis.
- Wang, F., Liu, J. & Lv, Z., 2013. Association of Helicobacter pylori infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants. *Scand J Infect Dis*, 45(12), pp.930–938.
- Wang, F., Lv, Z.S. & Fu, Y.K., 2011. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and esophageal inflammation – Barrett ’ s esophagus – adenocarcinoma sequence : a meta-analysis. *Dis Esophagus*, 24(5), pp.318–324.
- Wang, J. et al., 2013. Statin use and risk of lung cancer: a meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *PLoS One*, 8(10), pp.1–12.
- Wang, M. et al., 2011. Inverse association between eczema and meningioma : a meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 22(10), pp.1355–1363.
- Wang, P. et al., 2012. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*, 28(2), pp.109–122.

- Wang, Q., Yu, C. & Sun, Y., 2012. The Association Between Asthma and Helicobacter pylori : A Meta-Analysis. *Helicobacter*, 18(1), pp.41–53.
- Wang, W.H. et al., 2003. Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Use and the Risk of Gastric Cancer : A Systematic Review and. *J Natl Cancer Inst*, 95(23), pp.1784–1791.
- Wang, X. et al., 2013. A Meta-Analysis of Tea Consumption and the Risk of Bladder Cancer. *Urol Int*, 90(1), pp.10–16.
- Wang, Y. et al., 2013. Hepatitis B virus status and the risk of pancreatic cancer : a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*, 22(4), pp.328–334.
- Wei, B. et al., 2013. Periodontal Disease and Risk of Preeclampsia : A Meta- Analysis of Observational Studies. *PLoS One*, 8(8), pp.1–6.
- Wei, M. et al., 2008. Vitamin D and Prevention of Colorectal Adenoma : A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(11), pp.2958–2969.
- Wenbin, D. et al., 2013. The effect of smoking on the risk of gallbladder cancer : a meta-analysis of observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25(3), pp.373–379.
- Whelton, S.P. et al., 2004. Meta-Analysis of Observational Studies on Fish Intake and Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol*, 93(9), pp.1119–1123.
- Wu, Q. et al., 2012. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures : a meta-analysis of cohort and case – control studies. *Osteoporos Int*, 23(1), pp.365–375.
- Wu, Q. et al., 2013. Tricyclic Antidepressant Use and Risk of Fractures : A Meta-Analysis of Cohort and Case-Control Studies. *JBMR*, 28(4), pp.753–763.
- Wu, S. et al., 2012. Fish Consumption and Colorectal Cancer Risk in Humans : A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*, 125(6), pp.551–559.
- Wu, S. et al., 2011. Fish consumption and the risk of gastric cancer : systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 11(1), p.26. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/26>.
- Xie, B. & He, H., 2012. No Association between Egg Intake and Prostate Cancer Risk : A Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13(9), pp.4677–4681.
- Xie, Q. et al., 2013. Isoflavone consumption and risk of breast cancer : a dose-response meta-analysis of observational studies. *Asia Pac J Clin Nutr*, 22(1), pp.118–127.

- Xie, T. et al., 2013. Meta-analysis : eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25(10), pp.1195–1205.
- Xing, D. et al., 2014. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures : a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 25(1), pp.105–120.
- Xu, J. et al., 2012. Meta-Analysis on the Association Between Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Lung Cancer Risk. *Clin Lung Cancer*, 13(1), pp.44–51.
- Xue, W. et al., 2013. Quantitative Association of Tobacco Smoking With the Risk of Nasopharyngeal Carcinoma : A Comprehensive Meta-Analysis of Studies Conducted Between 1979 and 2011. *Am J Epidemiol*, 178(3), pp.325–338.
- Yamada, T. et al., 2013. Male pattern baldness and its association with coronary heart disease : a meta-analysis. *BMJ Open*, 3(4), pp.1–8.
- Yan, L., Spitznagel, E.L. & Bosland, M.C., 2010. Soy consumption and colorectal cancer risk in humans: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(1), pp.148–158.
- Yang, G. et al., 2013. Oral bisphosphonates and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*, 47(9), pp.741–748.
- Yang, S. & Du, Q., 2013. Diabetes Mellitus and Increased Risk of Extrahepatic Cholangiocarcinoma : *Hepatogastroenterology*, 60(124), pp.678–683.
- Yang, T. et al., 2013. The role of tomato products and lycopene in the prevention of gastric cancer : A meta-analysis of epidemiologic studies. *Medical Hypotheses*, 80(4), pp.383–388. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2013.01.005>.
- Yang, W. et al., 2011. Soy intake is associated with lower lung cancer risk: results from a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*, 94(6), pp.1575–1583.
- Yang, X. et al., 2013. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Bladder Cancer : An Updated Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.*, 14(4), pp.2583–2589.
- Ye, J. et al., 2012. Smoking and Risk of Age-Related Cataract : A Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53(7), pp.3885–3895.
- Yoon, J.M. et al., 2013. Antidepressant use and diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *Korean J Fam Med*, 34(4), pp.228–240.

- Yu, C. et al., 2014. A systematic review and meta-analysis of new onset hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Int Urol Nephrol*, 46(4), pp.719–725.
- Yuhara, H. et al., 2014. Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding : a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*, 49(6), pp.992–1000.
- Zeng, X., Deng, A., et al., 2013. Periodontal Disease and Risk of Head and Neck Cancer : A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*, 8(10), pp.1–7.
- Zeng, X., Luo, W., et al., 2013. Tooth Loss and Head and Neck Cancer : A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*, 8(11), pp.1–8.
- Zhang, F. et al., 2012. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer : an updated meta-analysis based on 12 case – control and 25 cohort studies. *Acta Diabetol*, 49.
- Zhang, H. et al., 2013. Adiponectin Levels and Risk of Coronary Heart Disease : A Meta-analysis of Prospective Studies. *Am J Med Sci*, 345(6), pp.455–461.
- Zhang, H., Jiang, D. & Li, X., 2013. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Bladder Cancer Risk : A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *PLoS One*, 8(7), pp.1–8.
- Zhang, H.U.I. et al., 2013. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients : a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*, 48(1), pp.78–87.
- Zhang, S. et al., 2013. Association between mental stress and gestational hypertension/preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*, 68(12), pp.825–834.
- Zhang, X. et al., 2013. Statin use and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 24(4), pp.769–776.
- Zhang, Z. et al., 2012. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn’s disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*, 57(11), pp.2944–2954.
- Zhao, J. & Zhao, L., 2013. Cruciferous Vegetables Intake Is Associated with Lower Risk of Renal Cell Carcinoma : Evidence from a Meta- Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*, 8(10), pp.1–9.
- Zheng, J. et al., 2013. Effects of Green Tea , Black Tea , and Coffee Consumption on the Risk of Esophageal Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis of

- Observational Studies. *Nutr Cancer*, 65(1), pp.1–16.
- Zheng, J. et al., 2011. Green Tea and Black Tea Consumption and Prostate Cancer Risk : An Exploratory Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutr Cancer*, 63(5), pp.663–672.
- Zheng, P. et al., 2012. Green tea consumption and risk of esophageal cancer : a meta-analysis of epidemiologic studies. *BMC Gastroenterology*, 12, pp.1–10.
- Zhong, L. et al., 2000. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer : a meta-analysis. *Lung Cancer*, 27(1), pp.3–18.
- Zhong, S. et al., 2014. Coffee consumption and risk of prostate cancer : an up-to-date meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*, 68(3), pp.330–337.
- Zhou, B. et al., 2008. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk : A meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 108(3), pp.641–651.
- Zhou, H. et al., 2012. Association between Extremely Low-Frequency Electromagnetic Fields Occupations and Amyotrophic Lateral Sclerosis : A Meta-Analysis. *PLoS One*, 7(11), p.e48354.
- Zhou, Y. et al., 2012. Hepatitis viruses infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis. *BMC Cancer*, 12, pp.1–7. Available at: ???
- Zhu, H. et al., 2013. Red and Processed Meat Intake Is Associated with Higher Gastric Cancer Risk : A Meta-Analysis of Epidemiological Observational Studies. *PLoS One*, 8(8), pp.1–10.
- Zhu, W. et al., 2013. Aspirin Use and Risk of Age-Related Macular Degeneration : A Meta-Analysis. *PLoS One*, 8(3), pp.1–7.
- Zhu, Z. et al., 2013. Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus : an updated meta-analysis of 36 observational studies. *BMC Cancer*, 13, pp.1–8.
- Zock, P.L. & Katan, M.B., 1998. Linoleic acid intake and cancer risk : a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 68(1), pp.142–153.
- Zodpey, S.P., 2007. Protective effect of bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccine in the prevention of leprosy: a meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 73(2), pp.86–93.
- Zreik, T. et al., 2010. Fertility drugs and the risk of breast cancer : a meta-analysis and review. *Breast Cancer Res Treat*, 124(1), pp.13–26.

Zuily, S. et al., 2011. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation*, 124(2), pp.215–224.

Списак скраћеница

CI	<i>Confidence interval</i> (engl.), Интервал поверења
CRF	<i>Case record forms</i> (engl.), Образац евиденције случајева
HR	<i>Hazard ratio</i> (engl.), Однос хазарда
IRR	<i>Incidence rate ratio</i> (engl.), Однос инциденцијских стопа
MOR	<i>Mortality odds ratios</i> (engl.), Однос шанси морталитета
NPF	<i>National Psoriasis Foundation</i> (engl.), Национална фондација за псоријазу
OR	<i>Odds ratio</i> (engl.), Однос шансе
PMR	<i>Proportionate mortality ratios</i> (engl.), Однос пропорционалног морталитета
RD	<i>Risk difference</i> (engl.), Разлика ризик
RR	<i>Risk ratio</i> (engl.), Релативни ризик
SCIR	<i>Standardized cancer incidence ratio</i> (engl.), Стандардизована стопа инциденце канцера
SE	<i>Standard error</i> (engl.), Стандардна грешка
SMR	<i>Standardized mortality ratio</i> (engl.), Стандардизована стопа морталитета
SMR	<i>Standardized mortality ratios</i> (engl.), Стандардизована стопа морталитета
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> (engl.), Унапређење извештавања у опсервационим студијама у Епидемиологији

Биографија

Александра Н. Илић рођена је 23. октобра 1977. године у Приштини. Основну школу, Милош Црњански и средњу школу- Прву Приштинску гимназију је завршила у Приштини са одличним успехом. 1996/97 је уписала Медицински факултет, Универзитета у Приштини и 2001. је наставила студије на Медицинском факултету, Универзитета у Нишу где је и стекла звање доктора медицине 2007. године, завршивши студије са просечном оценом 9,46. Након положеног стучног испита, 2007. године заснива радни однос на Медицинском факултету, Универзитета у Приштини као сарадник у настави на предмету Медицинска статистика и информатика. Од 2012. је управник Центра за биостатистику и информационе технологије (ЦеБСИТ), и у оквиру центра учествује у развоју и имплементацији концепта учења на даљину. 2014. године је положила специјлистички испит и одбранила специјалистички рад под насловом: "Примена графичких техника у мета-анализама опсервационих студија". Од 2014. године ради као асистент на предмету Медицинска статистика и информатика, Медицинског факултета, Универзитета у Приштини.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписана Александра Илић

Број индекса 6/07

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**„ЕВАЛУАЦИЈА МЕТОДА ЗА ОЦЕНУ ПОВЕЗАНОСТИ ФАКТОРА РИЗИКА И
ИСХОДА ИЗ СТУДИЈА КОХОРТИ И АНАМНЕСТИЧКИХ СТУДИЈА:
СИСТЕМАТСКИ ПРЕГЛЕД СА МЕТА-АНАЛИЗОМ“**

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршила ауторска права и користила интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда



У Косовској Митровици, 26.04.2018. године

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Александра Илић

Број индекса 6/07

Студијски програм Докторске студије медицинских наука

Наслов рада „**ЕВАЛУАЦИЈА МЕТОДА ЗА ОЦЕНУ ПОВЕЗАНОСТИ
ФАКТОРА РИЗИКА И ИСХОДА ИЗ СТУДИЈА КОХОРТИ И
АНАМНЕСТИЧКИХ СТУДИЈА: СИСТЕМАТСКИ ПРЕГЛЕД СА МЕТА-
АНАЛИЗОМ**“

Ментор Проф. др Горан Трајковић

Потписана Александра Илић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предала за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања 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 Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици.

Потпис докторанда



У Косовској Митровици, 26.04.2018. године

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„ЕВАЛУАЦИЈА МЕТОДА ЗА ОЦЕНУ ПОВЕЗАНОСТИ ФАКТОРА РИЗИКА И ИСХОДА ИЗ СТУДИЈА КОХОРТИ И АНАМНЕСТИЧКИХ СТУДИЈА: СИСТЕМАТСКИ ПРЕГЛЕД СА МЕТА-АНАЛИЗОМ“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучила.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда



У Косовској Митровици, 26.04.2018. године

1. Ауторство - Дозвољаваате 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. Дозвољаваате 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 прераде. Дозвољаваате 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. Дозвољаваате 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 прераде. Дозвољаваате 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. Дозвољаваате 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.