

به نام خدا

مٲا-آناليز (Meta-analysis)

Mostafa Qorbani

Professor of Epidemiology, Alborz University of Medical Sciences

Mqorbani1379@yahoo.com

اهداف آموزشی

در پایان بحث انتظاری رود شرکت کنندگان قادر باشند :

- ۱- مطالعه مروری، مرور منظم و متاآنالیز را تعریف کنند و تفاوت آنها را بیان نمایند.
- ۲- اهداف، موارد استفاده صحیح، موارد استفاده نابجا، انواع و نقش متاآنالیز را بیان نماید.
- ۳- مفهوم مدل ثابت و تصادفی را در متاآنالیز تعریف نموده و تفاوت آنها را بیان نمایند.
- ۴- مفهوم هتروجنیتی اطلاعات و منابع آن را در متاآنالیز بیان نمایند.
- ۵- نمودارهای موجود و مورد استفاده هریک را در متاآنالیز بیان نمایند.
- ۶- دستورات متاآنالیز را در نرم افزار STATA بتوانند اجرا کنند.

مقدمه

انواع مطالعات براساس منشاء و خاستگاه اطلاعات:

• **مطالعات اولیه:** در این نوع مطالعات محقق به طور مستقیم با نمونه ها در تماس بوده و نتایج را براساس مشاهدات خود بدست می آورد.

❑ مطالعات آزمایشگاهی

❑ مطالعات بالینی

❑ مطالعات اپیدمیولوژیک

• **مطالعات ثانویه:** در این نوع مطالعات محقق به طور مستقیم با نمونه ها و اطلاعاتشان در تماس نبوده و نتایج را براساس اطلاعات جمع آوری شده و منتشر شده محققین دیگر بدست می آورد.

❑ **پردازش ثانویه:** پردازش دوباره داده های یک پژوهش برای پاسخ دادن به سوالات دیگر با داده های همان پژوهش

❑ **فرا پردازش (متاآنالیز):** جمع و ترکیب اطلاعات و یافته های مطالعات دیگران

تعریف مرور ساختار یافته

جستجوی ساختار یافته و جامع منابع و مستندات که براساس قوانین و ضوابط از پیش تعیین شده بر روی یک موضوع خاص انجام می شود را مرور ساختاریافته می نامند که دارای ویژگی های زیر است:

□ **دارای پایایی (Reliability) بالا است:** یعنی در صورت تکرار توسط فرد دیگری یافته ها باید بسیار نزدیک به هم باشند که باعث می گردد:

✓ اعتماد خوانندگان به نتایج افزایش یابد

✓ نقش فرد جستجو کننده و اعمال نظر وی در تصمیم گیری نهایی به حداقل می رسد.

□ **دارای حساسیت و ویژگی بالا است:**

✓ **حساسیت بالا یعنی** در ابتدا سعی می گردد تا با انجام قدم به قدم و قانونمند جستجو، حداقل مستندات از دست برود.

✓ **ویژگی بالا یعنی** در مراحل بعد مستندات کمتر مرتبط حذف می گردد و نهایتاً تحلیل براساس کاملاً مرتبط و معتبر صورت می پذیرد.

ضرورت مطالعه مرور منظم

- رشد فزاینده منابع و شواهد
- شکاف اطلاعاتی
- نتایج متفاوت یا متناقض در یک حیطه مرتبط با سلامت
- وجود مطالعات اولیه متعدد در یک فیلد خاص و با طراحی خاص بر روی یک بیماری نادر (خطای تصادفی تک تک مطالعات بالاست)

جایگاه مرور منظم در پزشکی مبتنی بر شواهد

سطوح شواهد Levels of evidence

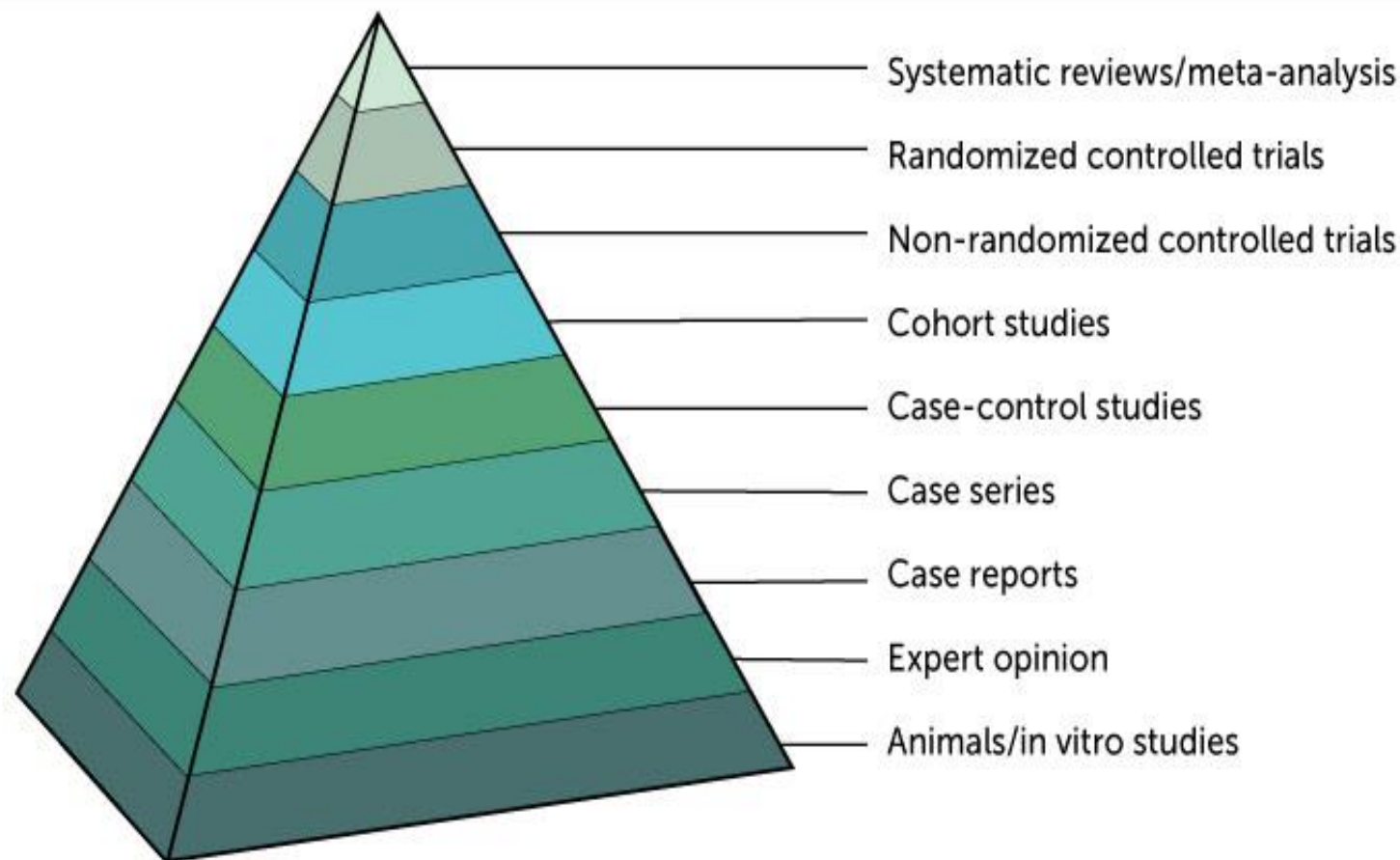


Figure 1 - Levels of scientific evidence in evidence-based Dentistry.

طبقه بندی تیپیک مطالعات مرور سیستماتیک:

ردیف	نوع مرور سیستماتیک / متاآنالیز	انواع طراحیهای مطالعات اولیه	شاخص آماری اصلی در متاآنالیز
۱	مرور سیستماتیک مطالعات شیوع/مقطعی	مقطعی توصیفی، مقطعی توصیفی-تحلیلی	پیامد کیفی: شیوع (فراوانی) پیامد کمی: میانگین
۲	مرور سیستماتیک مطالعات مشاهده ای تحلیلی	مقطعی توصیفی-تحلیلی مورد شاهدهی کوهورت	پیامد کیفی: Relative Risk پیامد کمی: Mean Diff و Std Mean Diff
۳	مرور سیستماتیک کارآزماییهای بالینی	کارآزمایی بالینی تصادفی کارآزمایی بالینی غیرتصادفی کوهورت یا آینده نگر	پیامد کیفی: Relative Risk یا Risk Diff یا NNT/NNH پیامد کمی: Mean Diff و Std Mean Diff
۴	مرور سیستماتیک مطالعات ارزش تشخیصی	مطالعات ارزش تشخیصی با طراحیهای مقطعی، مورد شاهدهی یا کوهورت	حساسیت، ویژگی، PPV، NPV، AUC، DOR

این طبقه بندی بسیار پرکاربرد است و تقریباً در تمامی آنالیزهای مطالعات مرور منظم، بطور مکرر از آن استفاده می شود.

برخی انواع جدید مطالعات مرور سیستماتیک / متاآنالیز:

ردیف	نوع مرور سیستماتیک / متاآنالیز	هدف مرور سیستماتیک
۱	مرور سیستماتیک مطالعات موردی Sys Rev of Case Report	ترکیب یا جمع بندی یافته های مطالعات موردی ارزیابی تفاوتها (بدون متاآنالیز)
۲	مرور سیستماتیک مطالعات موارد Sys Rev of Case Series	ترکیب یا جمع بندی یافته های مطالعات موردی ارزیابی تفاوتها (معمولا بدون متاآنالیز)
۳	مرور سیستماتیک مطالعات تجربی (حیوانی)/ مدل حیوانی	ارزیابی اثر مداخله / مداخلات معین بر روی حیوانات آزمایشگاهی
۴	مرور سیستماتیک مطالعات in-vitro	تقریبا شبیه مرور سیستماتیک ایتم ۳ است.
۵	متاآنالیز شبکه ای یا Network Meta-analysis	نوعی از متاآنالیز کارآزماییهای بالینی است که بجای مقایسه دو درمان یا مداخله (درمان جدید، درمان استاندارد)، درمانهای متعدد یا دوزهای متعدد یک درمان، با یکدیگر مقایسه میگردند
۶	متاآنالیز آینده نگر یا Prospective MA	معمولا نوعی از متاآنالیز کارآزماییهای بالینی است که بجای حالت معمول که مطالعات وارد شده، نسبت به زمان انجام مرور منظم، گذشته نگر محسوب میگردند، کرایتریای ورود مطالعات و ... در زمان حال تدوین میگردد

Review study (Narrative review)

- **Traditional, narrative reviews**, usually **written by experts** in the field, are **qualitative**, narrative summaries of evidence on a given topic. Typically, they involve **informal** and **subjective** methods to collect and interpret information.

Systematic versus narrative reviews

Systematic review	Narrative review
• systematic methods used to control bias and imprecision	• subjective and may be biased
• uses rigorous scientific methodology to search literature	• no explicit methods for searching literature or reporting and report results of results
• can be replicated	• cannot be replicated

Differences Between Narrative and Systematic Reviews

Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials.

Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD.

Department of Nephrology, Indiana University, Indianapolis, Indiana, USA.

Abstract

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Vitamin D deficiency is highly prevalent among patients with chronic kidney disease (CKD). The benefits and harms of vitamin D supplementation (ergocalciferol or cholecalciferol) were assessed in patients with nondialysis-dependent CKD, dialysis-dependent CKD, and renal transplant recipients.

DESIGN, SETTING, PARTICIPANTS, & MEASUREMENTS: MEDLINE (1966 to September 2009), SCOPUS (September 2009), and nephrology conference proceedings were searched for relevant observational and randomized controlled trials (RCTs). Treatment effects were summarized as mean differences (MDs) with 95% confidence intervals (CIs) using a random effects model. Separate analyses were conducted for observational studies and RCTs.

RESULTS: Twenty-two studies (17 observational and 5 RCTs) were included. There was a significant improvement in 25-hydroxyvitamin D (MD 24.1 ng/ml, 95% CI 19.6 to 28.6) and an associated decline in parathyroid hormone (PTH) levels (MD -41.7 pg/ml, 95% CI -55.8 to -27.7) among observational studies. PTH reduction was higher in dialysis patients. Among RCTs, there was a significant improvement in 25-hydroxyvitamin D (MD 14 ng/ml, 95% CI 5.6 to 22.4) and an associated decline in PTH levels (MD -31.5 pg/ml, 95% CI -57 to -6.1). A low incidence of hypercalcemia and hyperphosphatemia was reported with vitamin D supplementation. Cardiovascular and skeletal effects of vitamin D supplementation have not been studied. Included studies were mostly of low to moderate quality.

CONCLUSIONS: Available evidence from low-to-moderate quality observational studies and fewer RCTs suggests that vitamin D supplementation improves biochemical endpoints. However, whether such improvements translate into clinically significant outcomes is yet to be determined.

Differences Between Narrative and Systematic Reviews

Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Feb;7(2):358-65. doi: 10.2215/CJN.04040411. Epub 2011 Dec 22.

Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease.

Melamed ML, Thadhani RI.

Department of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461, USA. michalmelamed@yahoo.com

Abstract

Vitamin D has garnered much research and debate about supplementation in recent years, not only as it pertains to kidney disease but also to those in the general population. This review discusses observational and available clinical trial data about the effects of both calcitriol and vitamin D analogs (active) and ergocalciferol and cholecalciferol (nutritionally derived) in patients with CKD and ESRD.

Definition of Meta-analysis

- “A meta-analysis is the **statistical combination** of at least 2 studies to produce **a single estimate** of the effect of the healthcare intervention under consideration.”
- Individual patient data meta-analyses (pooled analyses) (IPD) involves obtaining raw data on all patients from each of the trials directly and then **re-analyzing** them.

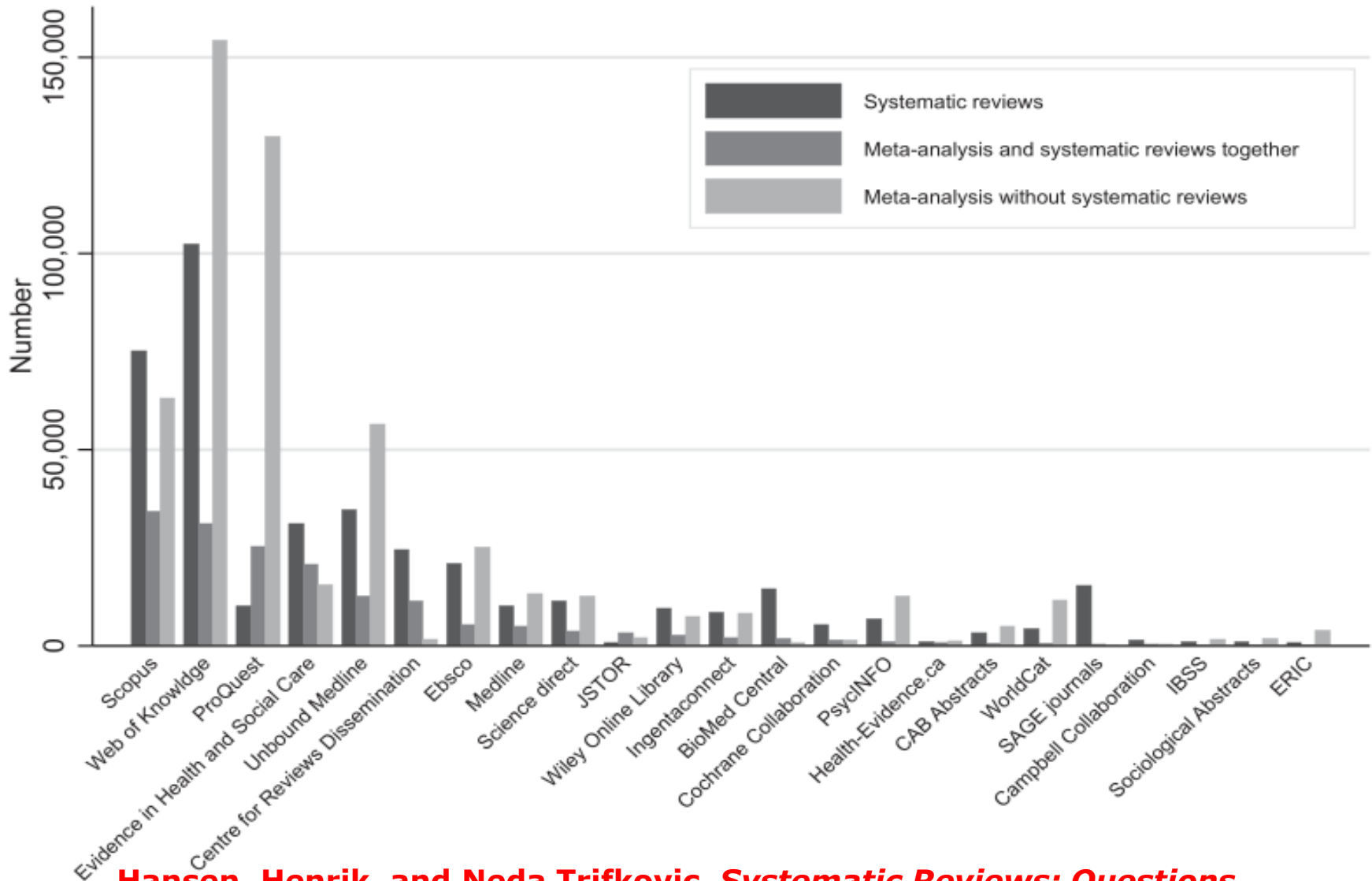
یک سوال مهم

آیا مطالعات مرور سیستماتیک همواره با متاآنالیز همراه هستند؟

یا

آیا همواره مطالعات مرور سیستماتیک به متاآنالیز منجر میگردند؟

پاسخ سوال:



Hansen, Henrik, and Neda Trifkovic. *Systematic Reviews: Questions, Methods and Usage*. DANIDA, Udenrigsministeriet, 2013.

انواع متاآنالیز

-متاآنالیز در مطالعات توصیفی

- برآورد میانگین
- برآورد فراوانی (شیوع، بروز)

-متاآنالیز در مطالعات تحلیلی

- ارزیابی رابطه بین دو متغیر مستقل و وابسته
- مقایسه چند روش و انتخاب بهترین روش
- بررسی رابطه بین شدت اثر و برخی متغیرهای مطالعات اولیه

اهداف و محدودیت های متاآنالیز توصیفی

- اهداف متاآنالیز در مطالعات توصیفی

- ۱- تخمین بهترین عدد از شاخص مورد نظر بعد از ترکیب نتایج مطالعه مطالعات اولیه
- ۲- تعیین میزان توافق نتایج مطالعات اولیه
- ۳- تعیین فاکتورهای ایجاد کننده اختلاف بین نتایج مطالعات اولیه

- محدودیت ها

- ۱- عدم یکسان بودن شیوه نمونه گیری
- ۲- تعاریف متفاوت از پدیده مورد نظر
- ۳- شیوه وزن دهی متفاوت به نتایج مطالعات

مثال متاآنالیز در مطالعات توصیفی

• **سوال:** میزان شیوع عدم آگاهی در مورد بیماری ایدز مطالعات صورت گرفته:

- شیوع عدم آگاهی در یک مطالعه : $6/1\%$
- شیوع عدم آگاهی در مطالعه‌ای دیگر: $4/13\%$
- شیوع عدم آگاهی در گزارش یک طرح تحقیقاتی: 44%

اهداف متاآنالیز تحلیلی

۱- اهداف متاآنالیز در مطالعات تحلیلی

- ۱- تعیین جهت و میزان اثر مورد بررسی
- ۲- تعیین معنی دار بودن آماری اثر مورد بررسی
- ۳- تعیین میزان همخوانی و توافق شدت اثر مورد بررسی در مطالعات مختلف
- ۴- در صورت عدم همخوانی شدت اثر مورد بررسی، تعیین دلیل عدم همخوانی
- ۵- آیا مستندات کافی برای قبول اثر مذکور وجود دارد

مثال متاآنالیز در مطالعات تحلیلی

• **سوال:** بررسی رابطه بین مصرف سبزی در بروز بدخیمی معده

مطالعات صورت گرفته:

- مقدار خطر نسبی برآورد شده در یک مطالعه : ۰/۹
- مقدار خطر نسبی برآورد شده در مطالعه دیگر : ۰/۵
- مقدار خطر نسبی برآورد شده در مطالعه دیگر : ۱/۰۱
- مقدار خطر نسبی برآورد شده در گزارش یک طرح تحقیقاتی: ۰/۷

نقش متاآنالیز

- افزایش توان آماری (Power): به علت افزایش حجم نمونه
- افزایش دقت : به علت به علت افزایش حجم نمونه همواره دامنه اطمینان حاصل از مطالعات متاآنالیز همیشه باریکتر و دقیقتر از دامنه اطمینان مطالعات اولیه است
- پاسخ به سوالاتی که مطالعات اولیه نمی توانند به آنها پاسخ دهند
- ارزیابی دقیقتر تفاوت بین یافته های مطالعات

موارد نابجای استفاده از متاآنالیز

- ترکیب نتایج تحقیقات دارای **اهداف متفاوت**
- ترکیب تحقیقات **متنوع** از نظر روشهای اجرا و تجزیه و تحلیل
- بکارگیری تحقیقات فاقد معیارهای لازم از نظر کیفیت
- سوگیری در انتشار (Publication bias) و یا حذف سوگرایانه
تعدادی از مطالعات **بدلیل زبان مقاله**

آماده سازی داده ها برای متاآنالیز

- انتخاب یک شاخص **یکسان و واحد** در تمام مطالعات اولیه (برای مثال ترکیب نسبت شانس خام و تطبیقی ارزش متاآنالیز را زیر سوال می برد)
- استخراج داده ها از هر یک از مطالعات واجد شرایط و اعمال تغییرات لازم در آنها برای دستیابی به برآورد شاخص
- ترکیب شاخصهای محاسبه شده براساس نتایج مطالعات اولیه و محاسبه **میانگین وزن داده** شده
- در متاآنالیز سعی می شود **مقالات مشابه** گزینش شوند، ولی حتی در صورت یکسان بودن متدولوژی مطالعات، ممکن است شیوه تجزیه و تحلیل نتایج و نحوه ارایه آنها، یکسان نباشد و یا شاخصهای متفاوتی را برای ارایه نتایج خود برگزیده باشند.
- در صورت لزوم، برآورد اندازه شاخص مزبور برای تعدادی از مطالعات اولیه

شاخص های خام (Crude) و تصحیح شده (Adjusted)

- ممکن است در مطالعات اولیه، با متغیرهای مخدوش کننده یکسان برخورد نشده باشد.
- ترکیب شاخصهای خام و تصحیح شده صحیح نیست و باعث زیر سوال رفتن نتایج مطالعات متاآنالیز می شود.
- در صورت مشهود بودن اثر متغیرهای مخدوش کننده، نتایج خام نباید در متاآنالیز وارد شود.

مدل های ثابت (Fixed) و تصادفی (Random)

- در مدل ثابت، فرض بر آن است که پارامتر مورد بررسی در تمام مطالعات اولیه مقدار حقیقی ثابتی داشته و تفاوت بین مقادیر محاسبه شده در مطالعات مختلف، تنها بدلیل تصادف حاصل از نمونه گیری های مکرر (sampling variation) بوده است.
(One True effect size)

- در مدل تصادفی فرض بر این است که پارامتر اندازه گیری شده، خود توزیع نرمالی داشته و هر مطالعه مقداری از آن را اندازه گرفته است. در مدل تصادفی، تفاوت های دیده شده در بین نتایج مطالعات اولیه دو ریشه دارند؛ یکی به دلیل تصادف حاصل از نمونه گیری های مکرر و دیگری به دلیل تغییرات تصادفی مقدار واقعی پارامتر در مطالعات مختلف
(Each study estimates a different effect size)

مثال در مورد مدلهای ثابت و تصادفی

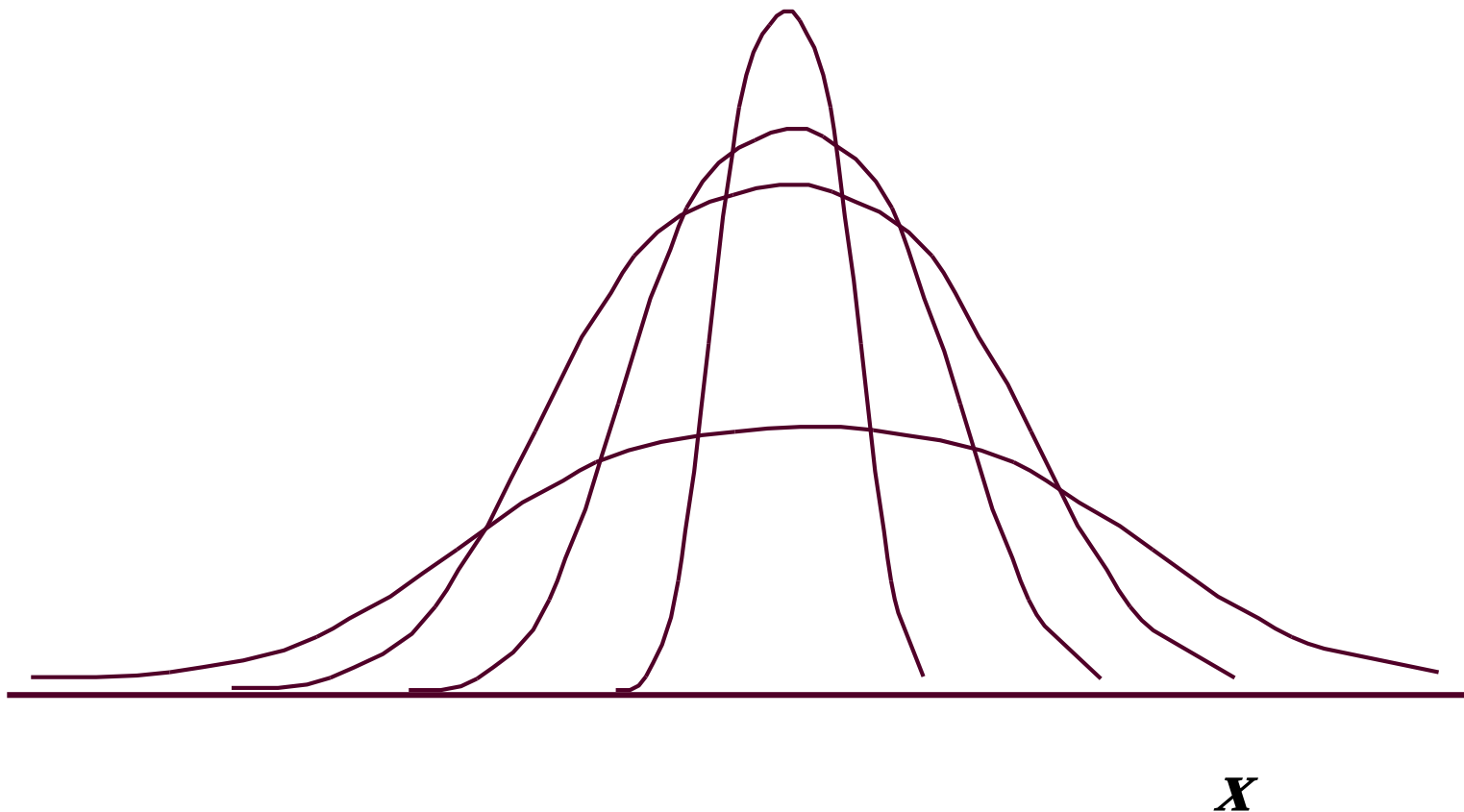
فرض نمایید هدف مطالعه ای سنجش مقدار فشارخون مردم شهر تهران است (مشخص است که مقدار این متغیر در کل جامعه (پارامتر) نامشخص) است.

برای برآورد یک نمونه تصادفی ۲۰۰ تایی می گیریم و مشخص می شود فشارخون برابر با ۱۲۶ می باشد. حال اگر چنین مطالعه تکرار شود مشخص است که مقدار میانگین محاسبه شده فشارخون دقیقاً یکسان نخواهد بود. اگر همه نمونه ها تصادفی از جامعه گرفته شده باشند تفاوت مشاهده شده بین میانگین مطالعه مختلف **تنها بعثت شانس و تصادف (به زبان آماری بعثت تاثیر نمونه گیری های متعدد)** است. در این حالت می توان به **روش مدل ثابت** میانگین ها را با هم ترکیب کرد.

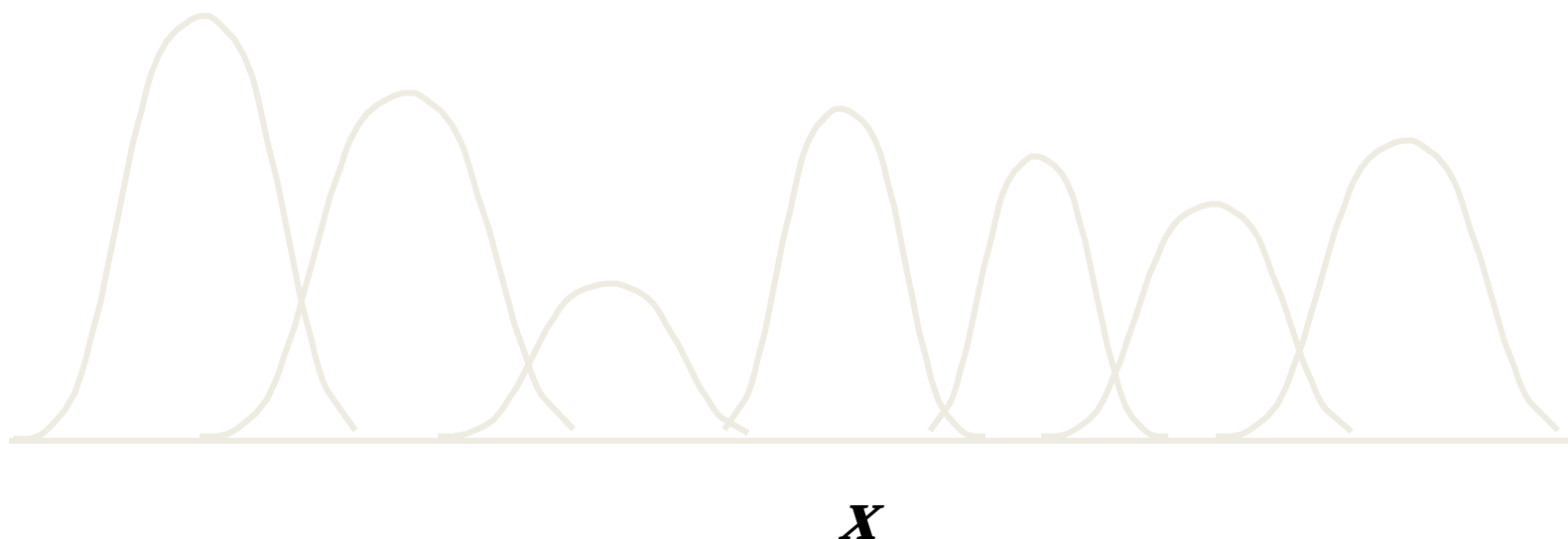
حال اگر در این مثال نمونه های گرفته شده دقیقاً از یک جمعیت ثابت گرفته نشده باشند برای مثال گروهی بر روی خانم ها، گروهی در آقایان و ... کار کرده باشند مشخص است اگر تفاوت بین میانگین فشار خون مطالعات مختلف ببینیم منطقی نیست که این تفاوت را تنها به **تاثیر نمونه گیری های متعدد (شانس)** ربط دهیم لذا تفاوت مشاهده شده باید به **شکل مدل تصادفی** ادغام نمود.

این اصل را همواره باید بخاطر سپرد که آیا مطالعات از نظر علمی قابل ادغام اند یا پارامتر مورد نظر در جمعیت های مورد مطالعه به صورت ذاتی با یکدیگر متفاوت هستند

Fixed-Effects Model



Random-Effects Model



Fixed Effects Model

- Require from each study
 - effect estimate; and
 - standard error of effect estimate
- Combine these using a *weighted average*:
 - pooled estimate = $\frac{\text{sum of (estimate} \times \text{weight)}}{\text{sum of weights}}$
 - where weight = $1 / \text{variance of estimate}$

Random-Effects Model

- Assume true effect estimates really vary across studies
- Two sources of variation:
 - within studies (between patients)
 - between studies (heterogeneity)
- What the software does:
 - Revise weights to take into account both components of variation:
- $$\text{Weight} = \frac{1}{\text{Variance} + \text{heterogeneity}}$$
- When heterogeneity exists we get
 - a different pooled estimate (but not necessarily) with a different interpretation
 - a wider confidence interval
 - a larger p -value

Effect of model choice on study weights

Larger studies receive proportionally less weight in RE model than in FE model

Thus,
Random-effect model is more susceptible to publication bias.

عدم تجانس (Heterogeneity)

- هرگونه عدم یکنواختی در نتیجه مطالعات وارد شده در متاآنالیز (وجود τ^2 ارزشمند) اصطلاحاً عدم تجانس خوانده می شود که به عنوان مثال در مطالعات بالینی می تواند دو منشا داشته باشد:

منشا بالینی

منشا متدلوژیک

عدم تجانس آماری (Statistical heterogeneity)

Clinical diversity

- Study location and setting
- Age, sex, diagnosis and disease severity of participants
- Treatments people may be receiving at the start of a study
- Dose or intensity of the intervention
- Definitions of outcomes.

Methodological diversity

- Sampling error may vary among studies (sample size)
- Study quality (for example, the extent to which allocation to interventions was concealed, or whether outcomes were assessed blind to treatment allocation)
- Analysis (for example, performing an intention-to-treat analysis compared with an ‘as treated’ analysis)

Heterogeneity

How to Identify it:

- Common sense
 - are the patients, interventions and outcomes in each of the included studies sufficiently similar
- Statistical tests

اندازه گیری میزان عدم تجانس

• برای محاسبه میزان عدم تجانس آزمون

$$Q = \sum w_i (y_i - \bar{y})^2$$

ساده کای دو انجام می شود که مقدار آماره با استفاده

$$df = k - 1$$

از فرمول روبرو محاسبه می شود (دقت شود در متآنالیز کای دو با علامت Q مشخص می شود)

- کوچک بودن مقدار P-value مبین تفاوت وجود هتروژنیتی است. از آنجایی که معمولاً

تعداد مطالعات وارد شده در یک متآنالیز کم و محدود است، در اکثر موارد سطح معنی

داری ۰/۹۰ در نظر گرفته می شود نه ۰/۹۵ (سطح معنی داری برابر با ۰/۱ بجای ۰/۰۵)

شاخص دیگری که در اینجا مورد استفاده قرار می گیرد I^2 است که به شکل زیر محاسبه می

شود و نشان می دهد که چند درصد تغییرات مربوط به هتروژنیت است

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) \times 100$$

نمونه گیری مکرر (شانس)

- به طور کلی عدد بالای ۵۰٪ مبین وجود عدم تجانس قابل ملاحظه در بین مطالعات است.

البته با نگاه به نمودار مربوط به دامنه اطمینان شاخص مورد نظر در مطالعات و عدم

همپوشانی قابل ملاحظه می توان به عدم تجانس بین مطالعات مختلف پی برد.

شیوه های برخورد با عدم تجانس آماری مطالعات

- **بررسی مجدد مطالعات:** برای اصلاح هر گونه ایراد و یا خطا در هنگام استخراج، ثبت و یا ورود اطلاعات به رایانه
- **صرف نظر کردن از متاآنالیز:** توصیف نتایج و اخذ روش های کیفی (متا سنتز)
- **تحلیل زیر گروهها:** بررسی ریشه ایجاد کننده عدم تجانس از طریق انجام تحلیل در زیر گروه ها
- **انجام متاآنالیز به روش تصادفی:** اگرچه در تعدیل برآورد مربوطه و دامنه اطمینان مورد نظر کمک می کند ولی برای تعیین دلایل عدم تجانس بهترین روش نیست
- **انجام متارگرسیون:** نه تنها امکان بررسی عدم تجانس را می دهد بلکه همانند تحلیل زیر گروهها امکان تعیین علل عدم تجانس نیز وجود دارد و حتی مشکل کمبود نمونه نیز برخلاف تحلیل زیر گروهها ندارد
- **تغییر مبنای شاخص**
- **عدم توجه به وجود عدم تجانس و انجام متاآنالیز به روش فیکس** ☠
- **حذف بعضی از مطالعاتی که بیشترین عدم تجانس را با بقیه دارند.** ☠

Steps in data analysis & presentation

1. Tabulate summary data
2. Graph data
3. Check for heterogeneity
4. Perform a meta-analysis if heterogeneity is not a major concern
5. If heterogeneity is found, identify factors that can explain it
6. Evaluate the impact of study quality on results
7. Explore the potential for publication bias

Tabulate summary data

- Prepare tables comparing studies with respect to:
 - Year
 - Setting
 - Patients
 - Intervention
 - Comparison
 - Outcome (results)
 - Quality
- Gives a ‘first hand’ feel for the data
- Can make some assessment of quality and heterogeneity

SLE and smoking study extraction table

authoryear	meanage	country	race	acaseyes	acaseno	acontyes	acontno
J Heward, 1999	34	uk	caucasian	170	82	498	228
M. Ulker, 2009	28	Turky	caucasian	76	18	140	60
M.Matsushita, 1999	75	Japan	Asian	48	94	116	184
R. Pullmann, 1999	18	Slovak	caucasian	131	73	113	39
M Barreto, 2004	16	Portugal	caucasian	173	63	251	95
Ahmed S, 2001	35	Japan	Asian	69	157	171	229
F. TAKEUCHI, 2003	55	Japan	Asian	32	62	71	143
Lee YH, 2001	65	korea	Asian	39	121	45	127
L. Hudson,2002	45	Korea	Asian	183	77	131	269
CG Parks,2004	45	USA	caucasian	176	106	90	54
CG Parks, 2004	66	USA	caucasian	100	70	251	151
F Aguilar, 2004	55	spain	caucasian	438	114	287	101
K-H CHUA,2010	45	Malaysia	Asian	105	155	109	151
M-F Liu, 2001	23	china	Asian	508	104	70	92
I Kimkong, 2011	56	Thailand	Asian	143	159	125	181

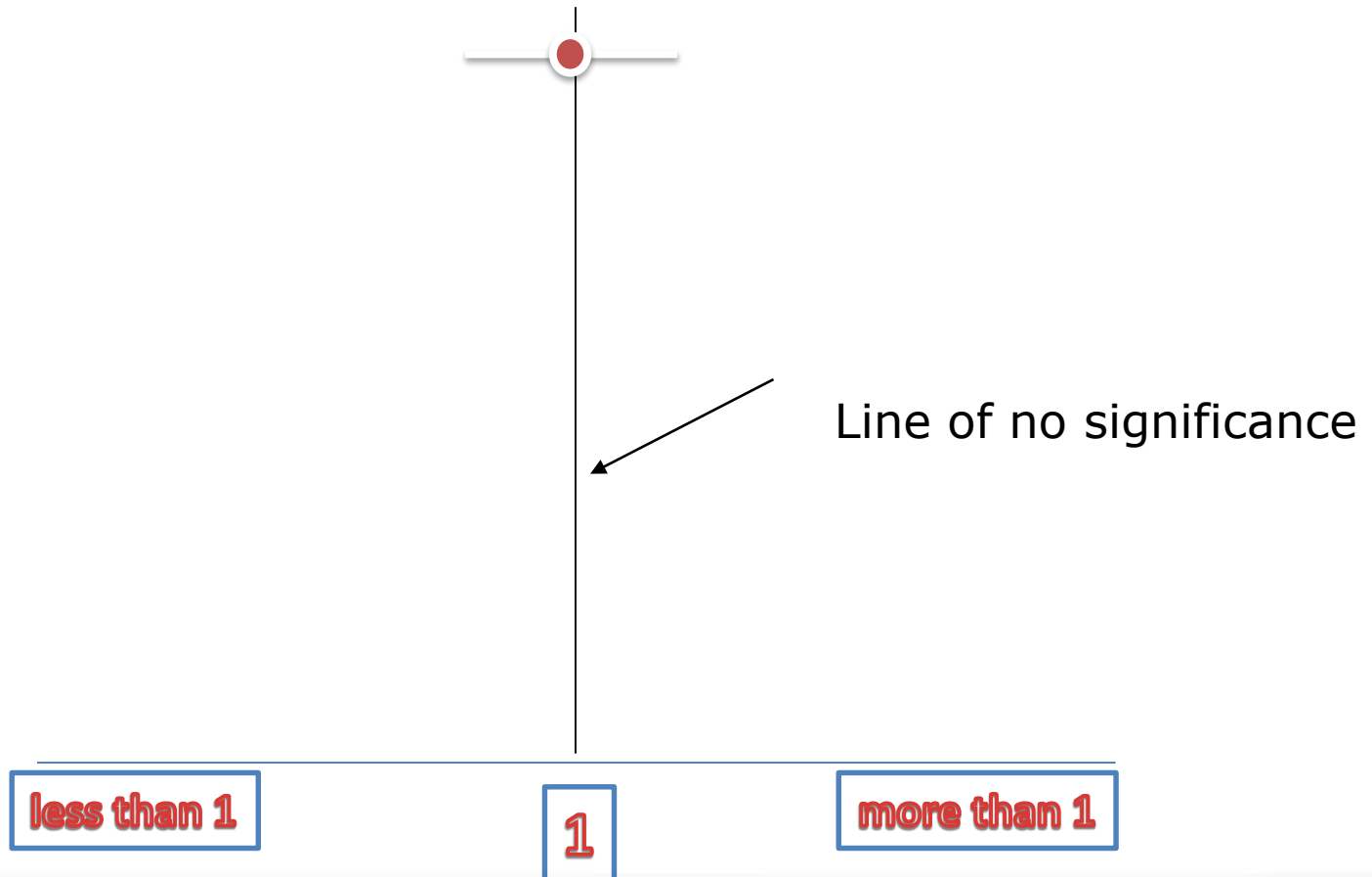
Steps in data analysis & presentation

1. Tabulate summary data
2. Graph data
3. Check for heterogeneity
4. Perform a meta-analysis if heterogeneity is not a major concern
5. If heterogeneity is found, identify factors that can explain it
6. Evaluate the impact of study quality on results
7. Explore the potential for publication bias

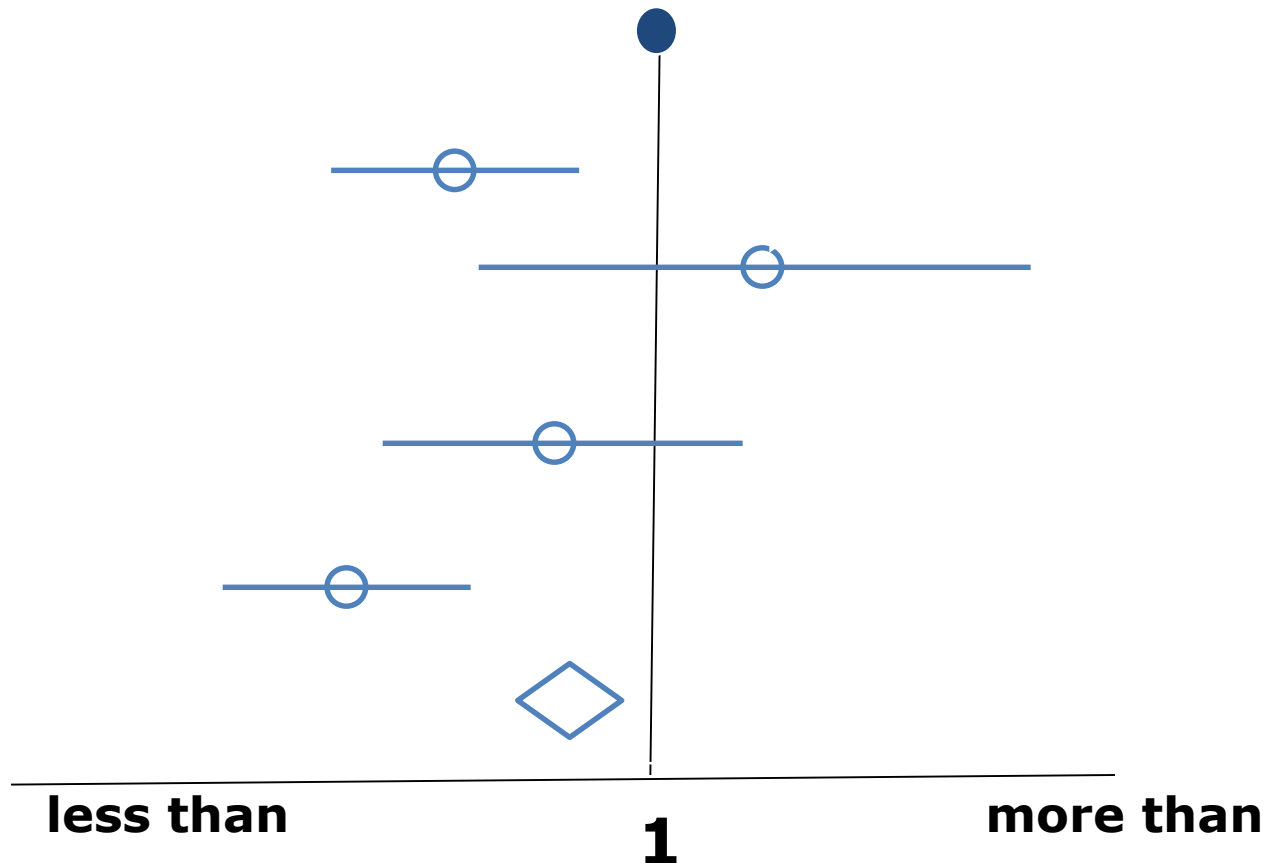
2. Graph summary data

- Efficient way of presenting summary results
- Forest plot:
 - Presents the point estimate and CI of each trial
 - Also presents the overall, summary estimate
 - Allows visual appraisal of heterogeneity
- Other graphs:
 - Cumulative meta-analysis
 - Funnel plot for publication bias

Odds Ratio

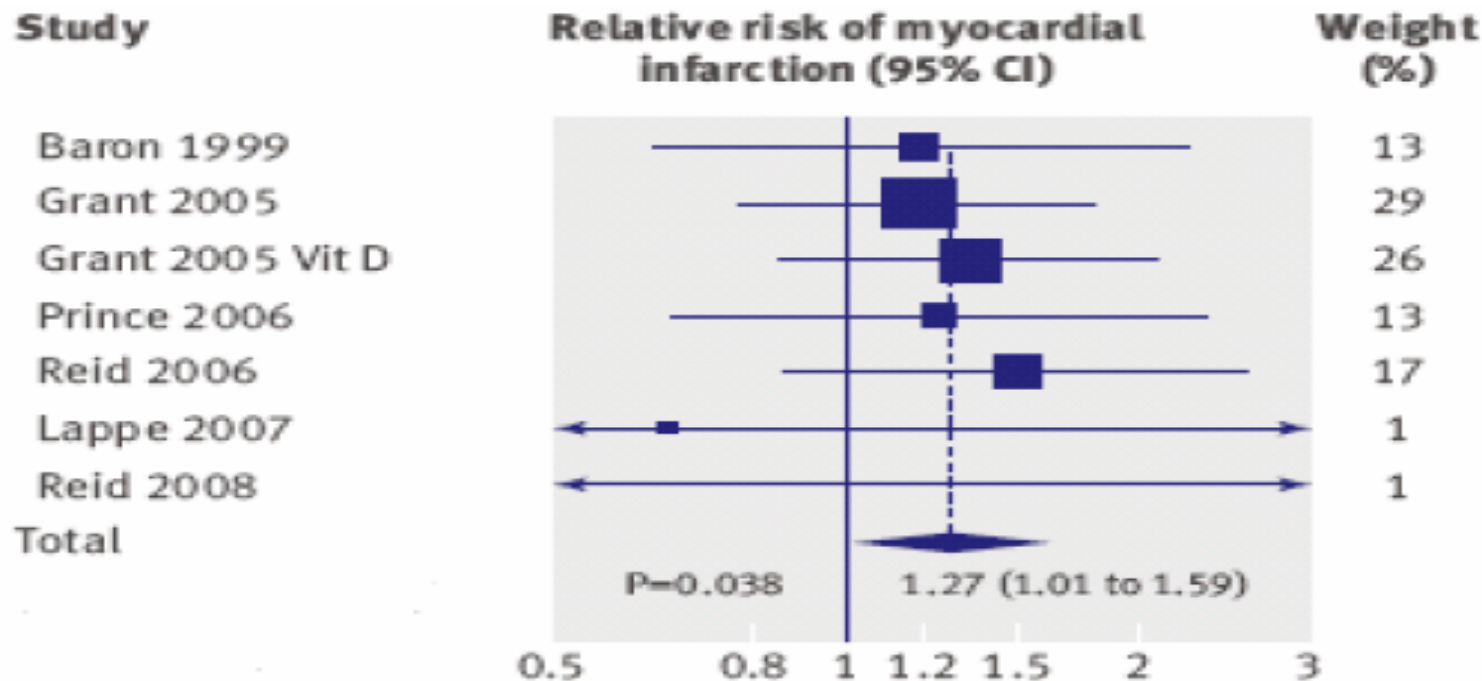


Odds Ratio – with pooled effect size (Forest plot)



نمودار انباشت (Forest Plot)

- این نمودار رایج ترین نوع نمودار در متاآنالیز است که اطلاعات تک تک مطالعات و برآیند نهایی آنها را به نمایش می گذارد.



- محور افقی در زمانی که شاخص مورد مطالعه یک نسبت است (مانند Hazard Ratio , Rate Ratio, Risk Ratio, Odds Ratio) به صورت لگاریتمی نمایش داده می شود.

آزمونهای آماری و نمودارها مرتبط با سوگیری انتشار

آزمون آماری و نمودار Begg:

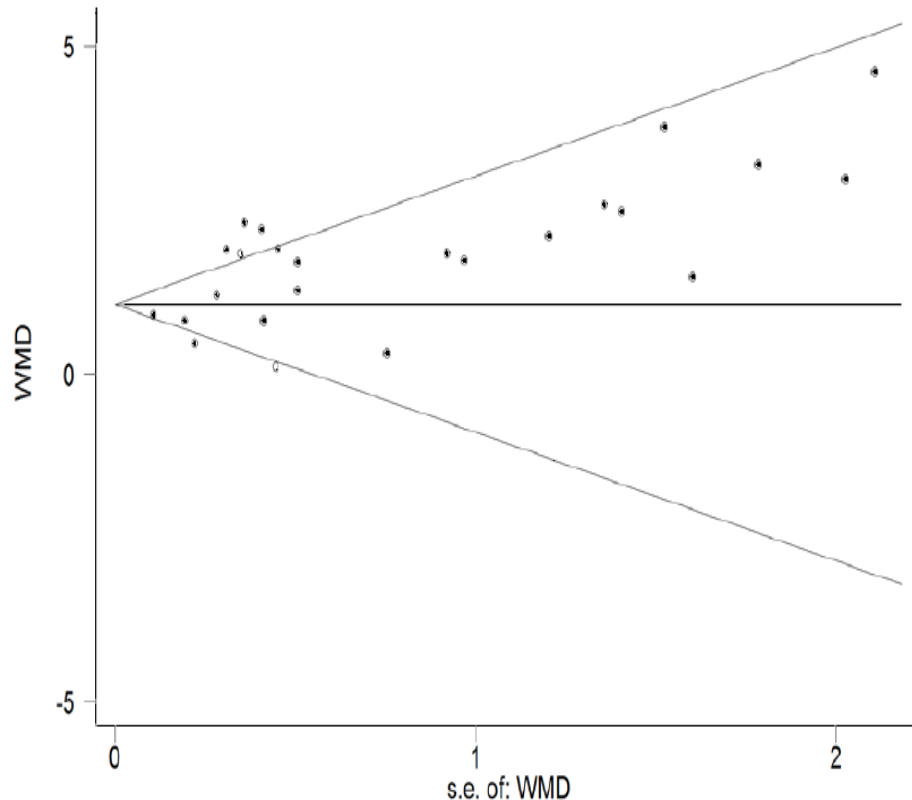
- ☐ ضریب همبستگی ناپارامتریک کندال بین شاخص استاندارد و خطای معیار مربوطه را در مطالعات مختلف محاسبه و گزارش می کند.
- ☐ تفسیرش مشابه تمامی ضرایب همبستگی است و در صورتی که صفر یا نزدیک به صفر باشد نشاندهنده عدم تورش انتشار است. مثبت بودن نشاندهنده رابطه مثبت بین اندازه اثر مورد مطالعه و خطای معیار بوده و
- ☐ نکته مهم در نمودار و آزمون بگ لزوم بکارگیری لگاریتم شاخصهایی است که بصورت نسبت است.
- ☐ از آنجا که تعداد حجم مقالات معمولاً اندک و آزمون ناپارامتریک است لذا توان آزمون پایین است پس بجای پی برابر با ۰/۰۵ برابر با ۰/۱ لحاظ می گردد.

آزمون و نمودار آماری Egger:

- ☐ براساس مدل رگرسیون خطی است
- ☐ نسبت اندازه اثر بر خطای معیار که همان z score است بعنوان متغیر وابسته و مقدار آن را از روی عکس خطای معیار ($1/SE$) پیش بینی می کند.
- ☐ در صورت عدم تورش انتشار مقدار β_0 باید نزدیک صفر باشد.
- ☐ در صورتی که خط رگرسیون از مبدا عبور کند نشاندهنده عدم تورش انتخاب است
- ☐ توان این آزمون بیشتر از آزمون Begg است.

نمودار قیفی (Funnel Plot)

نمودار قیفی Begg

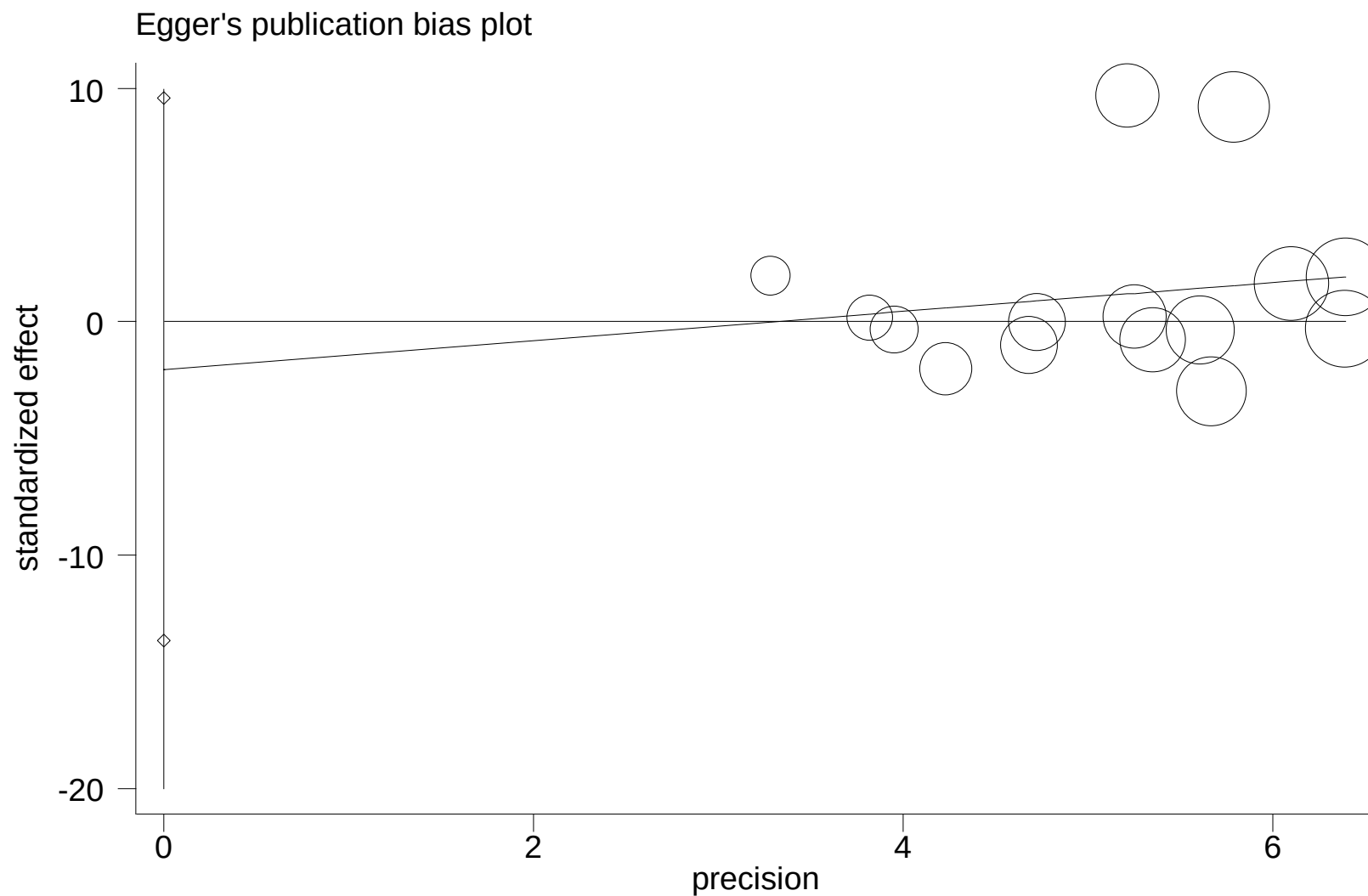


- برای بررسی شانس بروز سوگیری در انتشار نتایج بکار می رود

- خطای تصادفی در مطالعات بزرگتر، کمتر است و برآورد پارامتر مورد نظر در مطالعات بزرگ به یکدیگر نزدیکتر است. برآورد پارامتر در مطالعات کوچکتر، پراکندگی بیشتری دارد.

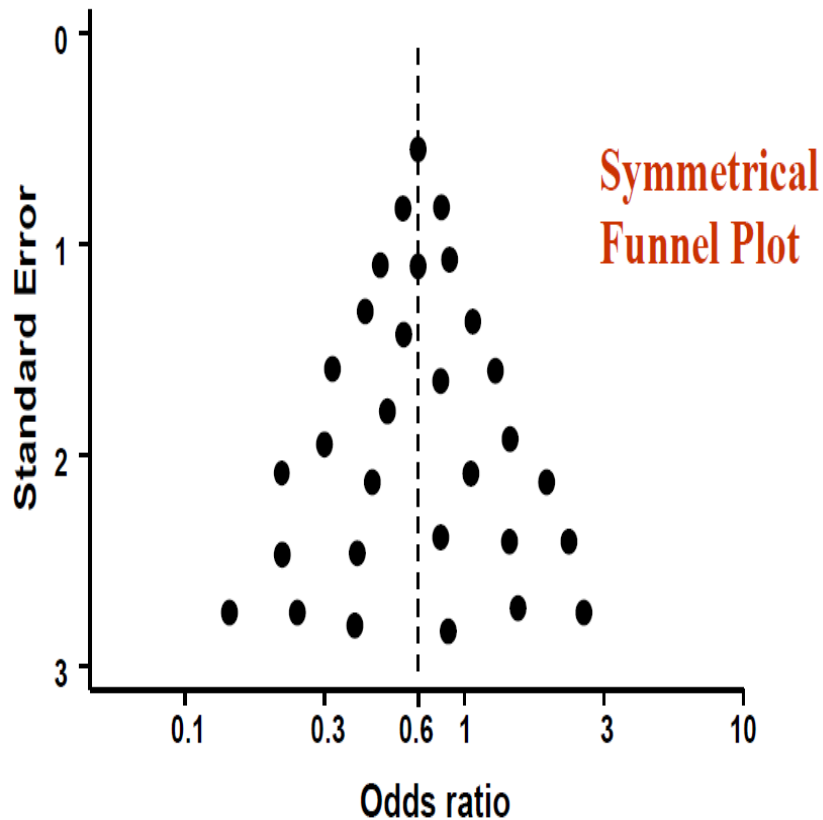
Begg's funnel Plot.

نمودار قیفی Egger

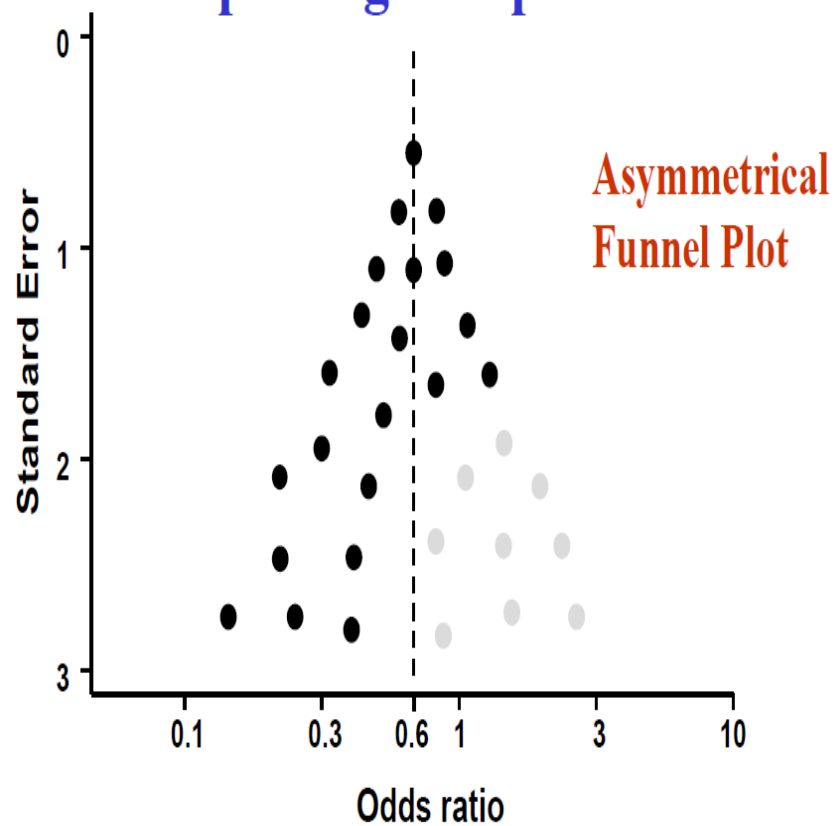


تفسير نمودار قیفی

No bias



Reporting bias present



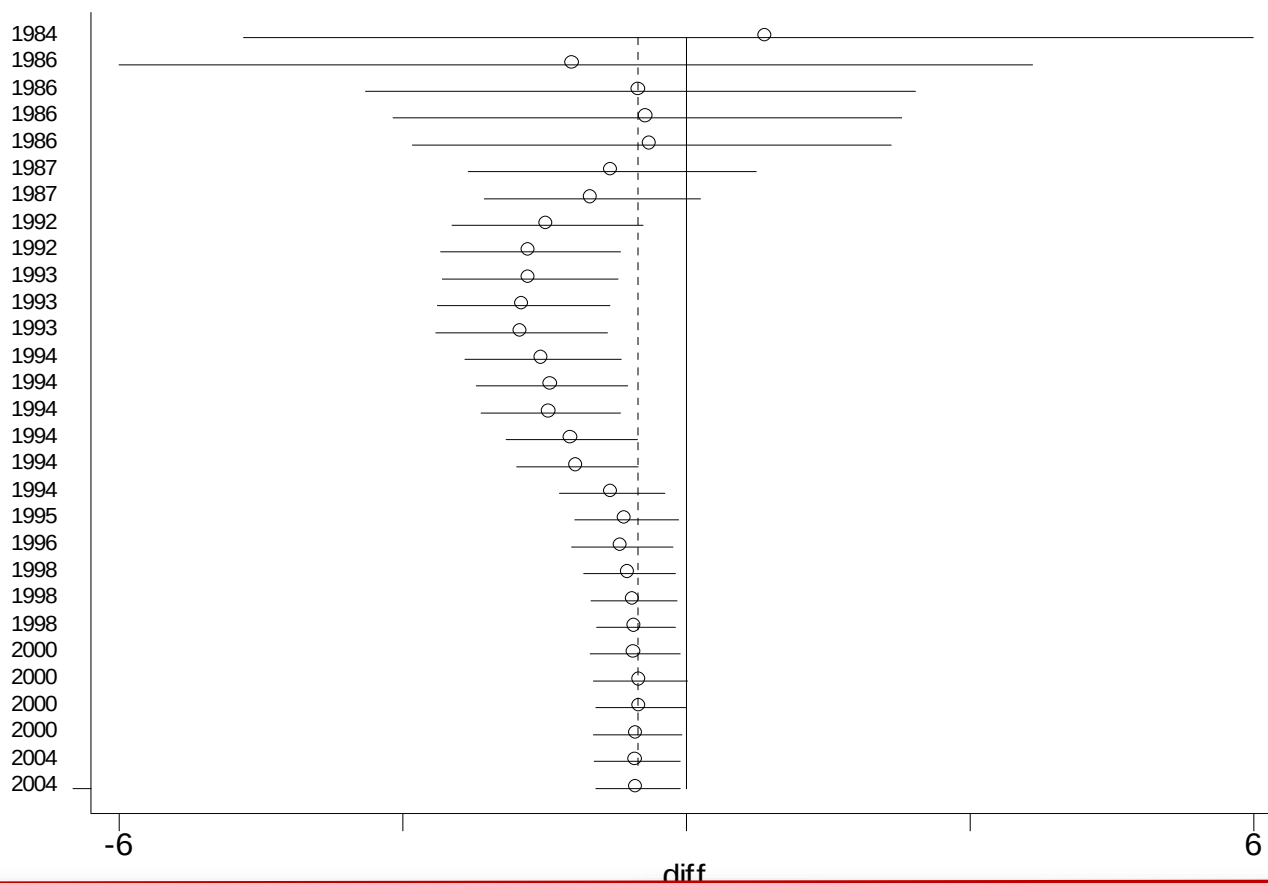
چالش های نمودار قیفی در مطالعات توصیفی

❑ **چالش مفهومی:** منطق شانس بیشتر چاپ مقالات با حجم نمونه کم که نتیجه شان معنی دار است در مطالعات توصیفی صدق نمی کند. چرا که یک مطالعه توصیفی کوچک ممکن برآورد کمتر یا بیشتری از پارامتر مورد نظر بدست آورد. و نمی توان براحتی باور کرد که برآورد بیشتر یا کمتر احتمال چاپ شانس متفاوتی داشته باشد.

❑ **چالش آماری:** از آنجا که دامنه مقدار شیوع بین صفر تا یک می باشد. در صورتی که شیوع بعنوان مثال ۵٪ باشد در این حالت خط تقارن نمودار قیفی روی عدد ۰/۰۵ قرار می گیرد لذا در صورت عدم فقدان تورش، نصف مطالعات در سمت راست خط بین ۰/۰۵ تا ۱ و نصف بین ۰ تا ۰/۰۵ توزیع می شود و با توجه به فاصله بیشتر در سمت راست لذا توزیع نتایج در سمت راست پراکنده تر و در سمت چپ متمرکزتر خواهد بود و همین امر باعث عدم تقارن نمودار می گردد.

متاآنالیز تجمعی (Cumulative Meta-Analysis)

در متاآنالیز معمولی ترتیب مطالعات اهمیت ندارد در حالیکه در متاآنالیز تجمعی ترتیب مطالعات (معمولا بر حسب سال چاپ) اهمیت دارد. در این روش منابع قدیمی به عنوان پایه در نظر گرفته می شوند و سپس اطلاعات مطالعات بعدی به آن اضافه می شود. طبیعتا با اضافه شدن مطالعات بتدریج دقت متاآنالیز افزایش یافته و در نتیجه دامنه اطمینان باریک و باریکتر می شود.

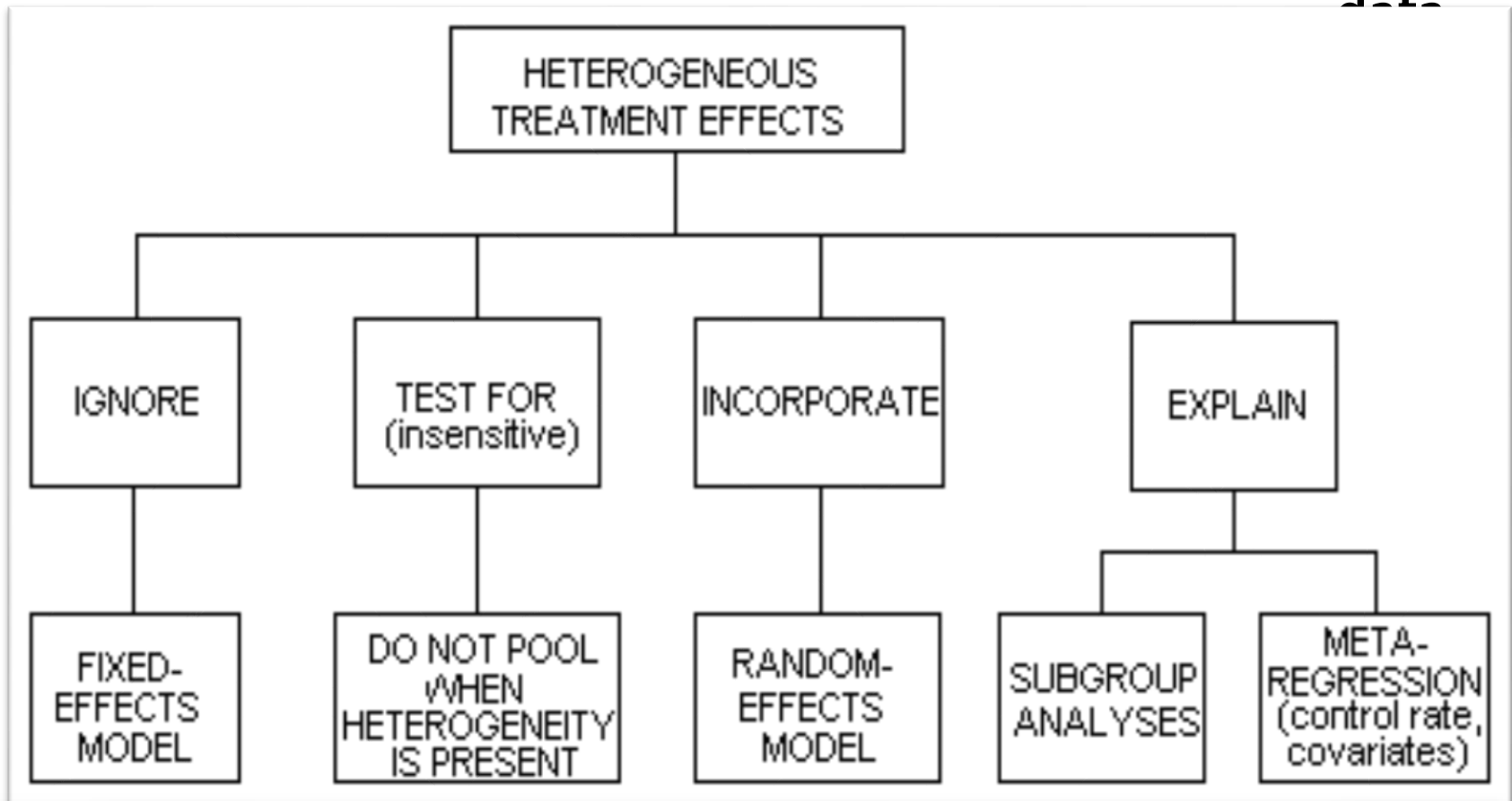


Steps in data analysis & presentation

1. Tabulate summary data
2. Graph data
3. Check for heterogeneity
4. Perform a meta-analysis if heterogeneity is not a major concern
5. If heterogeneity is found, identify factors that can explain it
6. Evaluate the impact of study quality on results
7. Explore the potential for publication bias

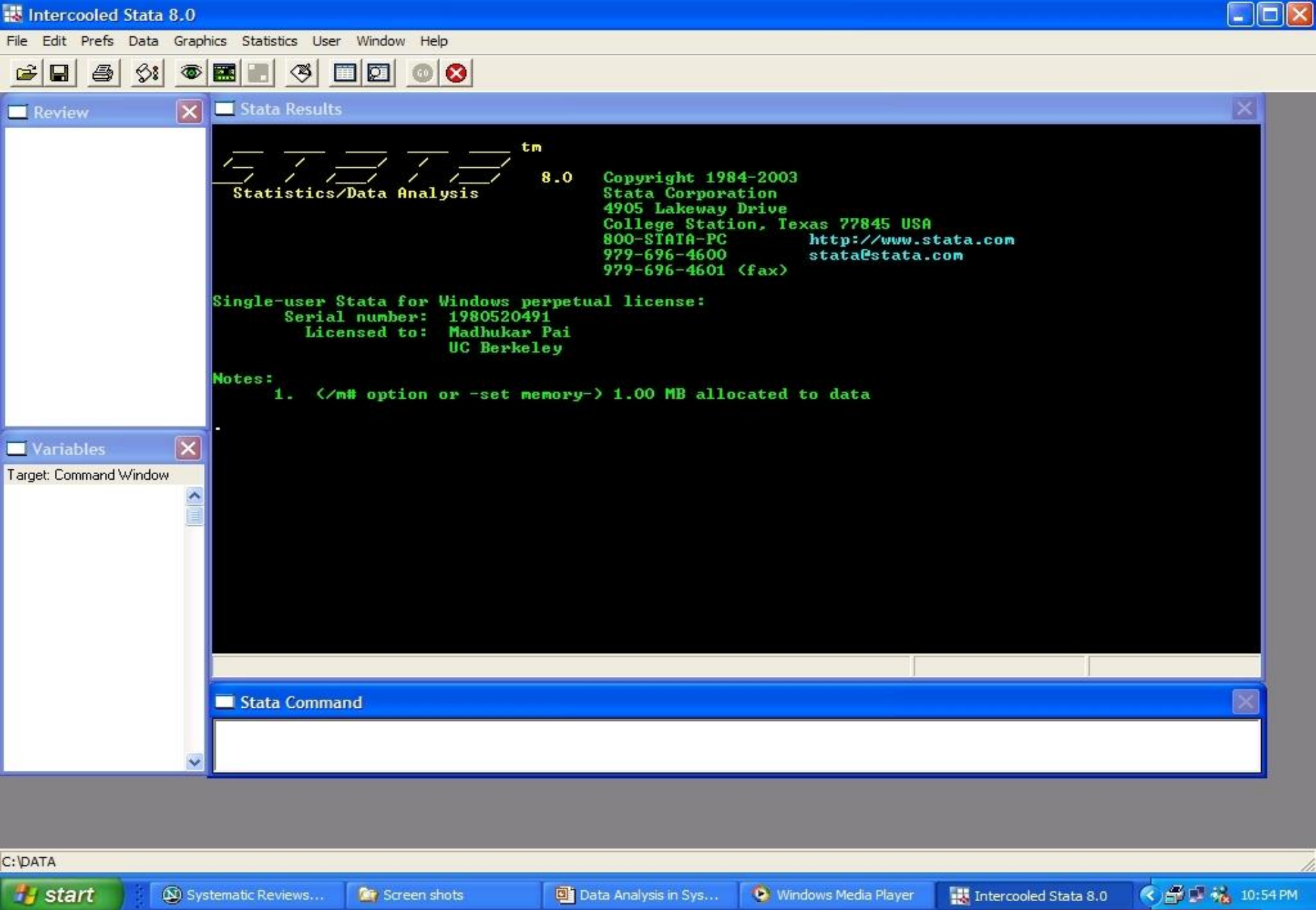
Generic Inferential Framework

Methodologic choices in dealing with 'heterogeneous' data



Meta-analysis Software

- **Free**
 - RevMan [Review Manager]
 - Meta-Analyst
 - Epi Meta
 - Easy MA
 - Meta-Test
 - Meta-Stat
 - Comprehensive Meta Analysis (CMA)
- **Commercial**
 - Comprehensive Meta-analysis
 - Meta-Win
 - WEasy MA
- **General stats packages**
 - Stata
 - SAS
 - S-Plus



Intercooled Stata 8.0

File Edit Prefs Data Graphics Statistics User Window Help

Review

use "C:\Documents and Settings\edit

Stata Results

Stata Editor

Preserve Restore Sort << >> Hide Delete...

trialnam[1] = Fletcher

	trial	trialnam	year	deaths1	deaths0	alive1	alive0
1	1	Fletcher	1959	1	4	11	7
2	2	Dewar	1963	4	7	17	14
3	3	1st European	1969	20	15	63	69
4	4	Heikinheimo	1971	22	17	197	190
5	5	Italian	1971	19	18	145	139
6	6	2nd European	1971	69	94	304	263
7	7	2nd Frankfurt	1973	13	29	89	75
8	8	1st Australian	1973	26	32	238	221
9	9	NHLBI SMIT	1974	7	3	46	51
10	10	Valere	1975	11	9	38	33
11	11	Frank	1975	6	6	49	47
12	12	UK Collab	1976	48	52	254	241
13	13	Klein	1976	4	1	10	8
14	14	Austrian	1977	37	65	315	311
15	15	Lasiererra	1977	1	3	12	8
16	16	N. Canada	1977	62	54	186	182

Variables

Target: Command Window

trial
trialnam
year
deaths1
deaths0
alive1
alive0
logor
selogor

C:\DATA

start

Systematic Review...

2 Windows Explorer

Data Analysis in Sy...

Windows Media Pla...

Intercooled Stata 8.0

10:56 PM

مطالعه بیشتر

حق دوست - علی اکبر : مرور ساختاریافته و
متاآنالیز (مفاهیم، کاربردها و محاسبات)،
انتشارات فانوس، چاپ اول، بهار ۱۳۹۰.