به نام خدا

متا–آنالیز (Meta-analysis)

Mostafa Qorbani
Associate professor of Epidemiology, Alborz University of Medical Sciences
Mqorbani1379@yahoo.com

اهداف آموزشی

در پایان بحث انتظارمی 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 متا آنالیز را بیان نماید.

۳- مفهوم مدل ثابت و تصادفی را در متاآنالیز تعریف نموده و تفاوت آنها را بیان نمایند.

۴- مفهوم هتروجنیتی اطلاعات ومنابع 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.

Mqorbani1379@yahoo.com

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) :** تجمیع و ترکیب اطلاعات و یافته های مطالعات دیگران

Mqorbani1379@yahoo.com

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 نهایتا تحلیل براساس کاملا مرتبط و معتبر صورت می پذیرد.

Mqorbani1379@yahoo.com

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

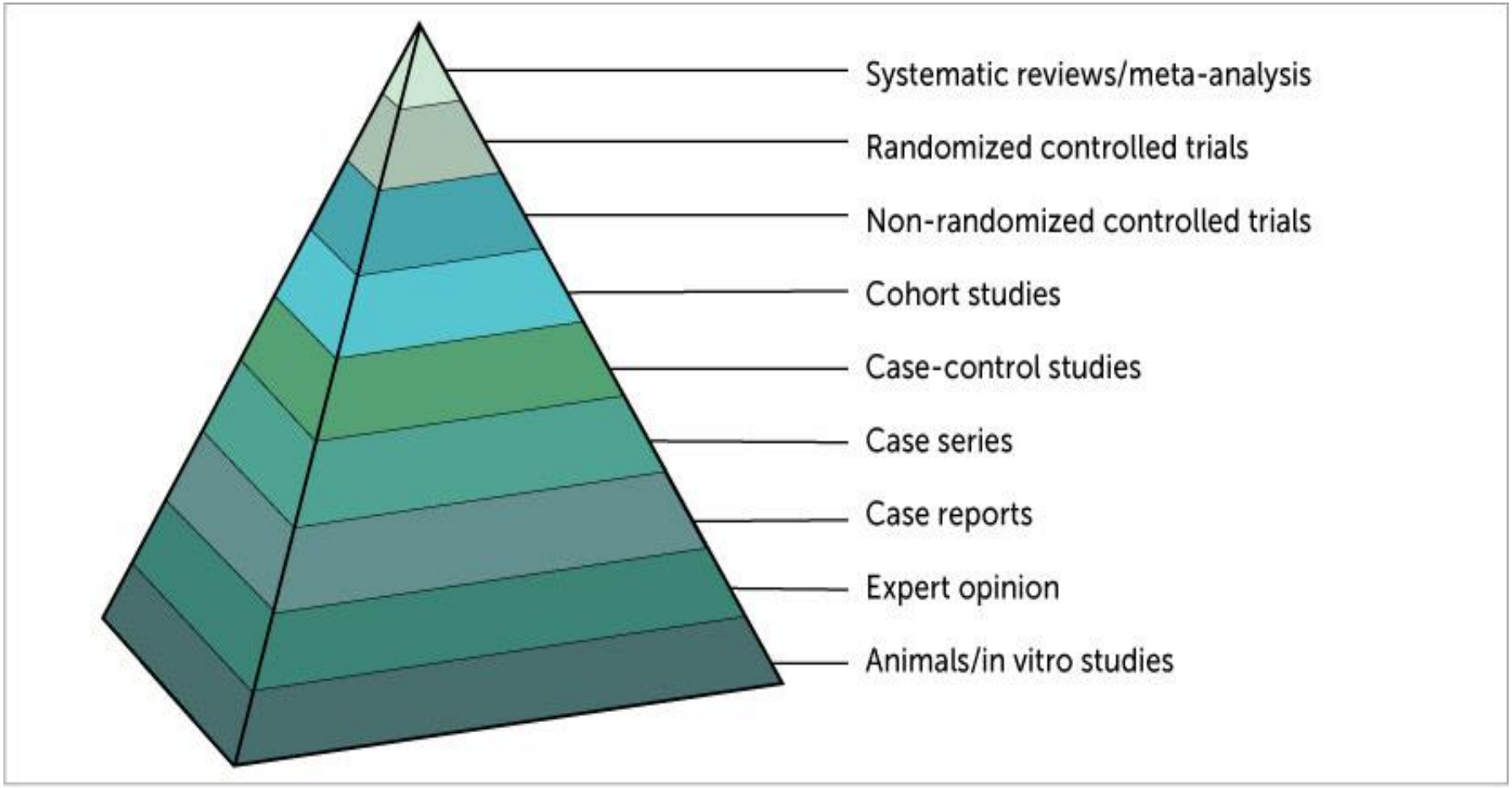


Figure 1 - Levels of scientific evidence in evidence-based Dentistry.

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 شاهدی کوهورت	پیامد کیفی: Relative Risk پیامد کمی: Mean Diff و Std Mean Diff
۳	مرور سیستماتیک کارآزماییهای بالینی	کارآزمایی بالینی تصادفی کارازمایی 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 شاهدی یا کوهورت	حساسیت ، ویژگی ، PPV ، NPV ، AUC ، DOR

این طبقه بندی بسیار پرکاربرد است و تقریبا 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 متاانالیز 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 کارازماییهای 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.

Mqorbani1379@yahoo.com

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

Mqorbani1379@yahoo.com

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 pertain kidney disease but also to those in the general population. This review discusses observational and available cli about the effects of both calcitriol and vitamin D analogs (active) and ergocalciferol and cholecalciferol (nutritiona 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.

Mqorbani1379@yahoo.com

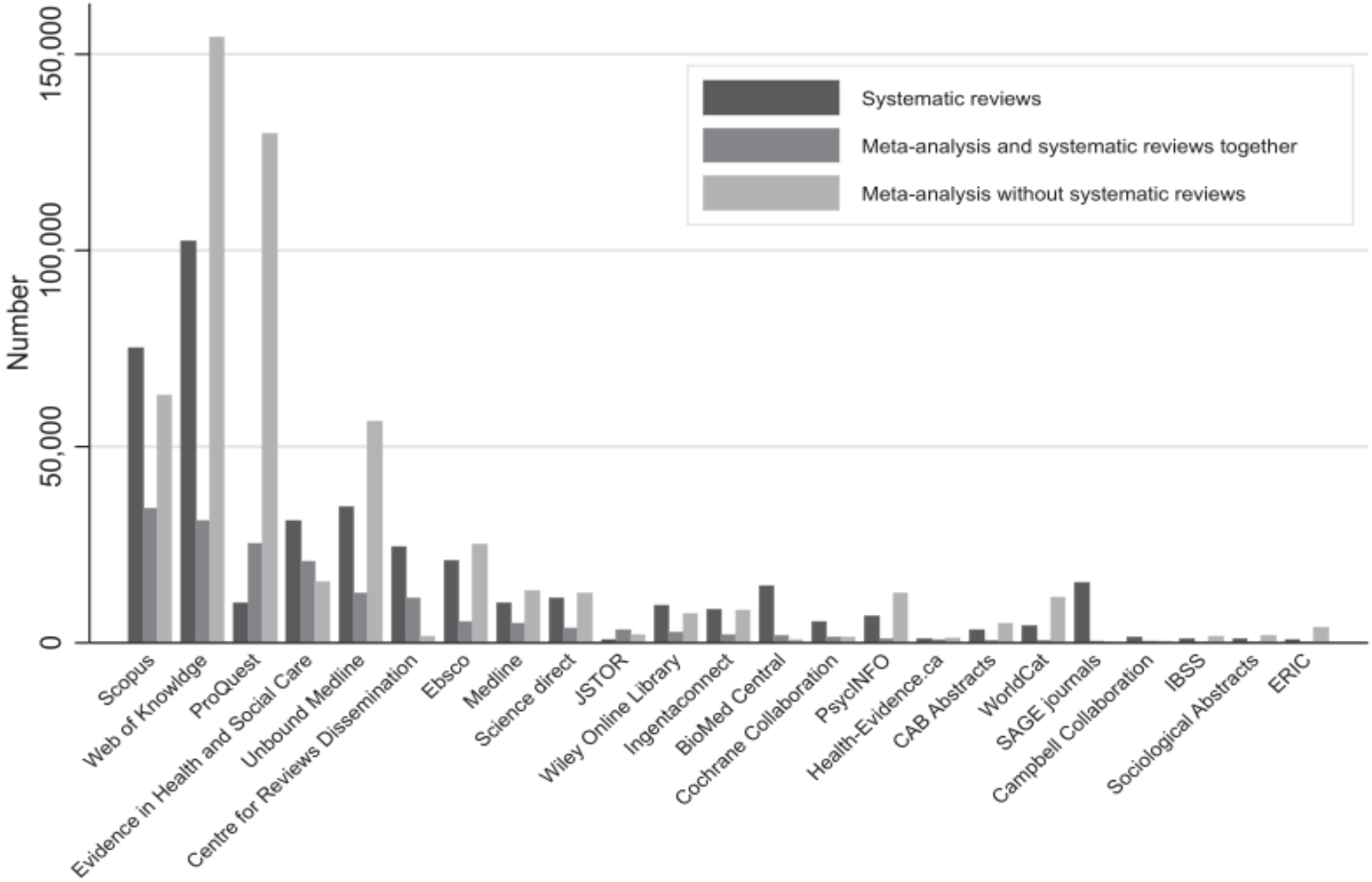
یک سوال مهم

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

Mqorbani1379@yahoo.com

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 فاکنورهای 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

Mqorbani1379@yahoo.com

مثال متاآنالیز در مطالعات توصیفی

- **سوال:** میزان شیوع عدم آگاهی در مورد بیماری ایدز

مطالعات صورت گرفته:

- شیوع عدم آگاهی در یک مطالعه : ٦/١٪
- شیوع عدم آگاهی در مطالعه‌ای دیگر: ٤/١٣٪
- شیوع عدم آگاهی در گزارش یک طرح تحقیقاتی: ٤٤٪

Mqorbani1379@yahoo.com

اهداف متاآنالیز تحلیلی

-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

Mqorbani1379@yahoo.com

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

Mqorbani1379@yahoo.com

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**

Mqorbani1379@yahoo.com

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

Mqorbani1379@yahoo.com

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

Mqorbani1379@yahoo.com

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.

Mqorbani1379@yahoo.com

مدل های ثابت (Fixed) و تصادفی (Random)

- در مدل ثابت، فرض بر آن است که پارامترمورد 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، تفاوتهای دیده شده در بین نتایج مطالعات اولیه دو ریشه دارند؛ یکی به دلیل تصادف حاصل از نمونه گیریهای مکرر و دیگری به دلیل تغییرات تصادفی مقدار واقعی پارامتر در مطالعات مختلف (Each study estimates a different effect size)

Mqorbani1379@yahoo.com

مثال در مورد مدلهای ثابت و تصادفی

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

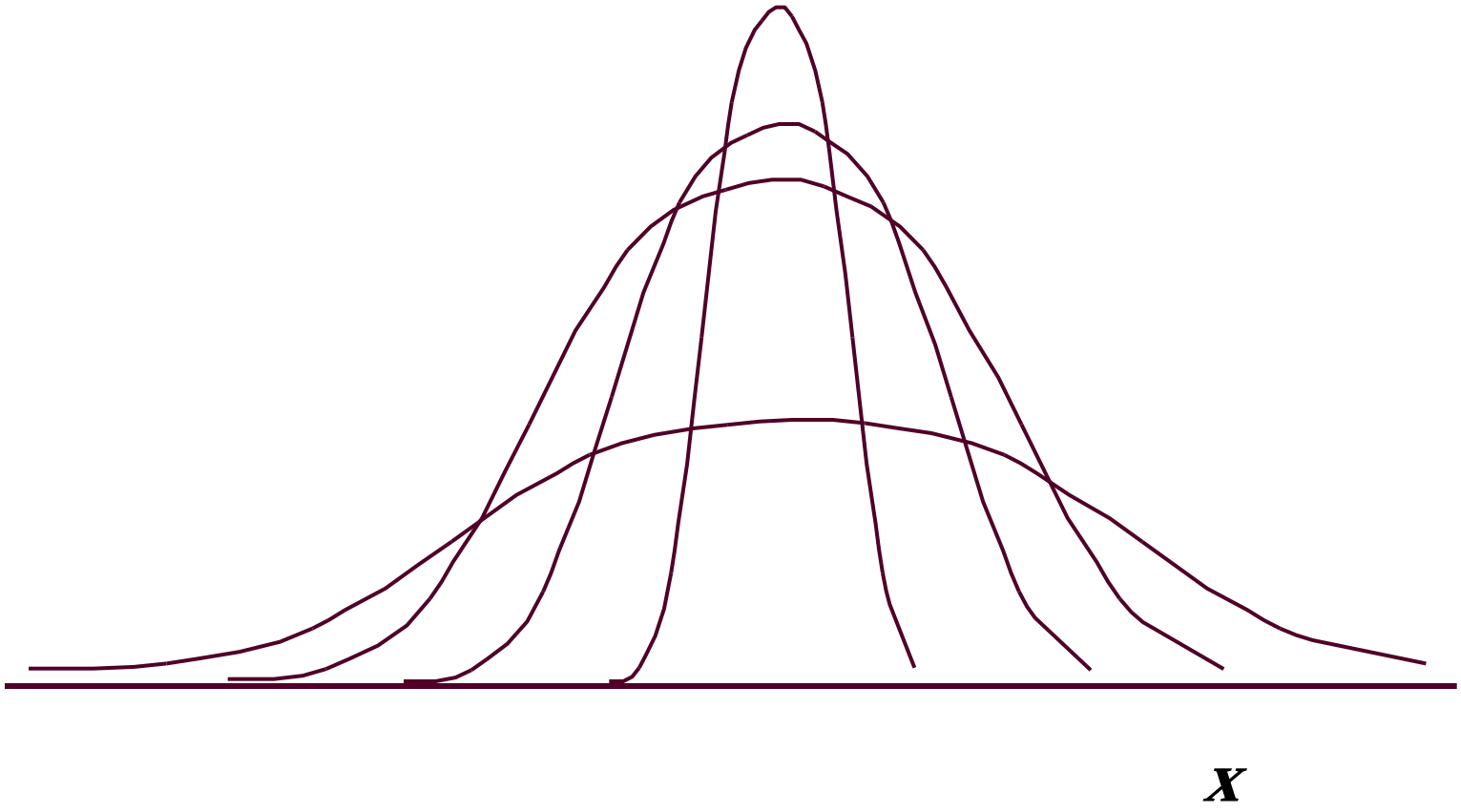
برای برآورد یک نمونه تصادفی ۲۰۰ تایی می گیریم و مشخص می شود فشارخون برابر با ۱۲۶ می باشد. حال اگر چنین مطالعه تکرار شود مشخص است که مقدار میانگین محاسبه شده قشارخون دقیقا یکسان نخواهد بود. اگر همه نمونه ها تصادفی از جامعه گرفته شده باشند تفاوت مشاهده شده بین میانگین مطالعه مختلف تنها بعلت شانس و تصادف (به ربان آماری بعلت 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 دقیقا 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.

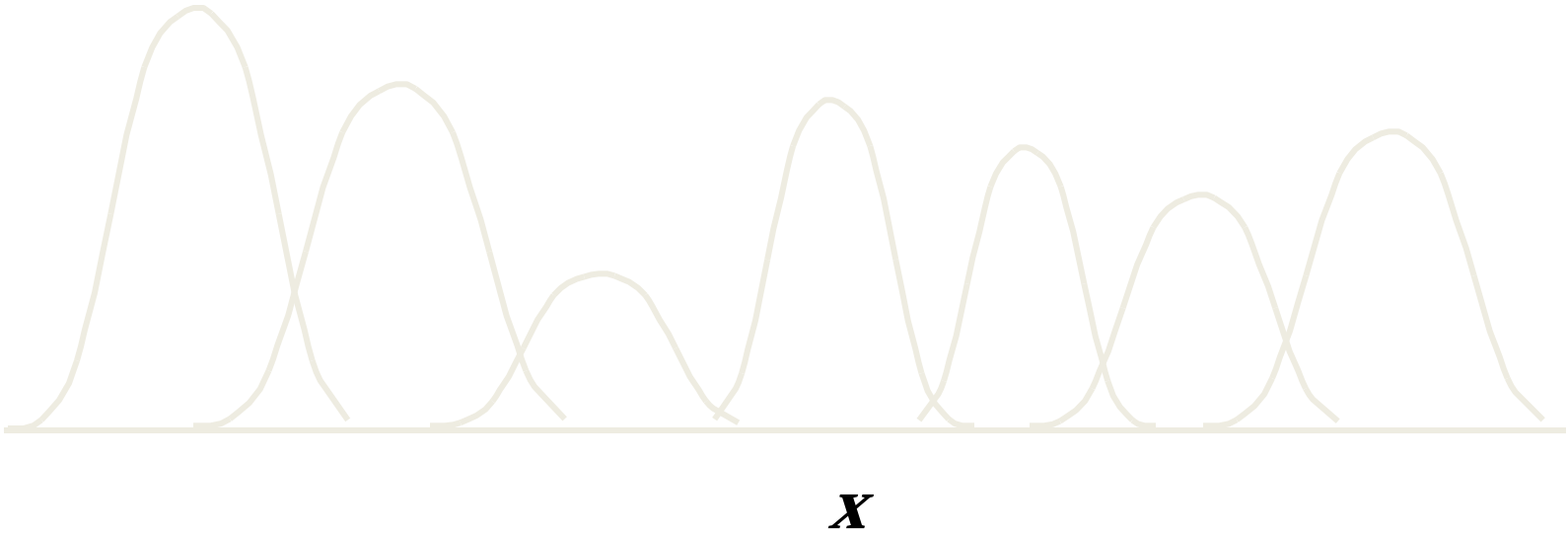
این اصل را همواره باید بخاطر سپرد که آیا مطالعات از نظر علمی قابل ادغام اند یا پارامتر مورد نظر در جمعیت های مورد مطالعه به صورت ذاتی با یکدیگر متفاوت هستند

Mqorbani1379@yahoo.com

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 $= \dfrac{\text{sum of (estimate} \times \text{weight)}}{\text{sum of weights}}$
  - where weight $=$ 1 / 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:
- Weight $= \dfrac{1}{\text{Variance + heterogeneity}}$

- 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)

Mqorbani1379@yahoo.com

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 ساده کای دو انجام می شود که مقدار آماره بااستفاده

$$Q = \Sigma wi(y_i - \bar{y})^2$$

$$df = k - 1$$

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

- کوچک بودن مقدارP-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 ۰/۱بجای 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 هتروژنیتی واقعی است تا بدلیل اثر نمونه گیری مکرر (شانس)

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

- 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.

Mqorbani1379@yahoo.com

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 زیرگروهها امکان تعیین علل عدم تجانس نیز وجود دارد وحتی مشکل کمبود نمونه نیز برخلاف تحلیل زیرگروهها 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.** ☠

Mqorbani1379@yahoo.com

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

Mqorbani1379@yahoo.com

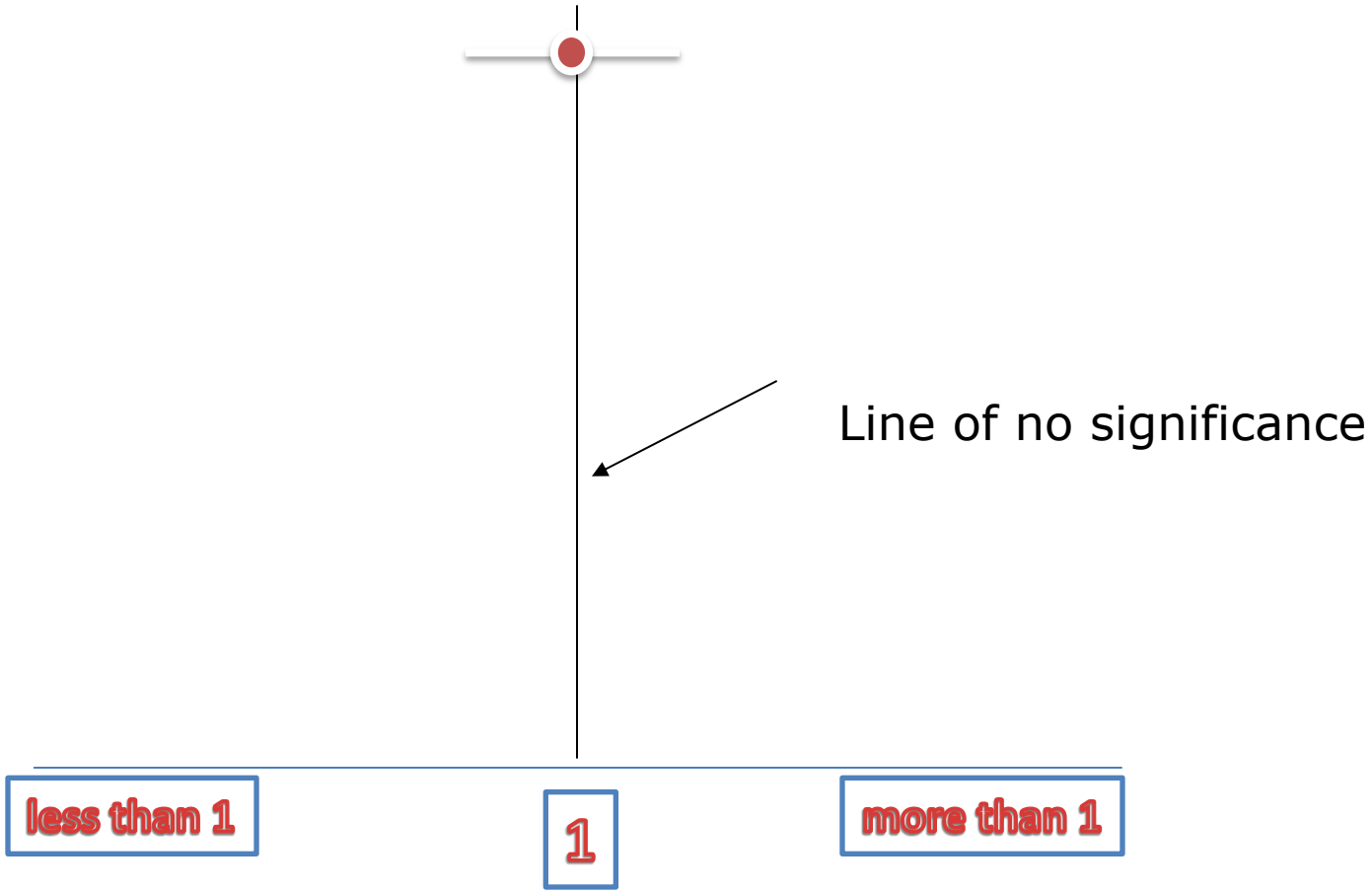
Steps in data analysis & presentation

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

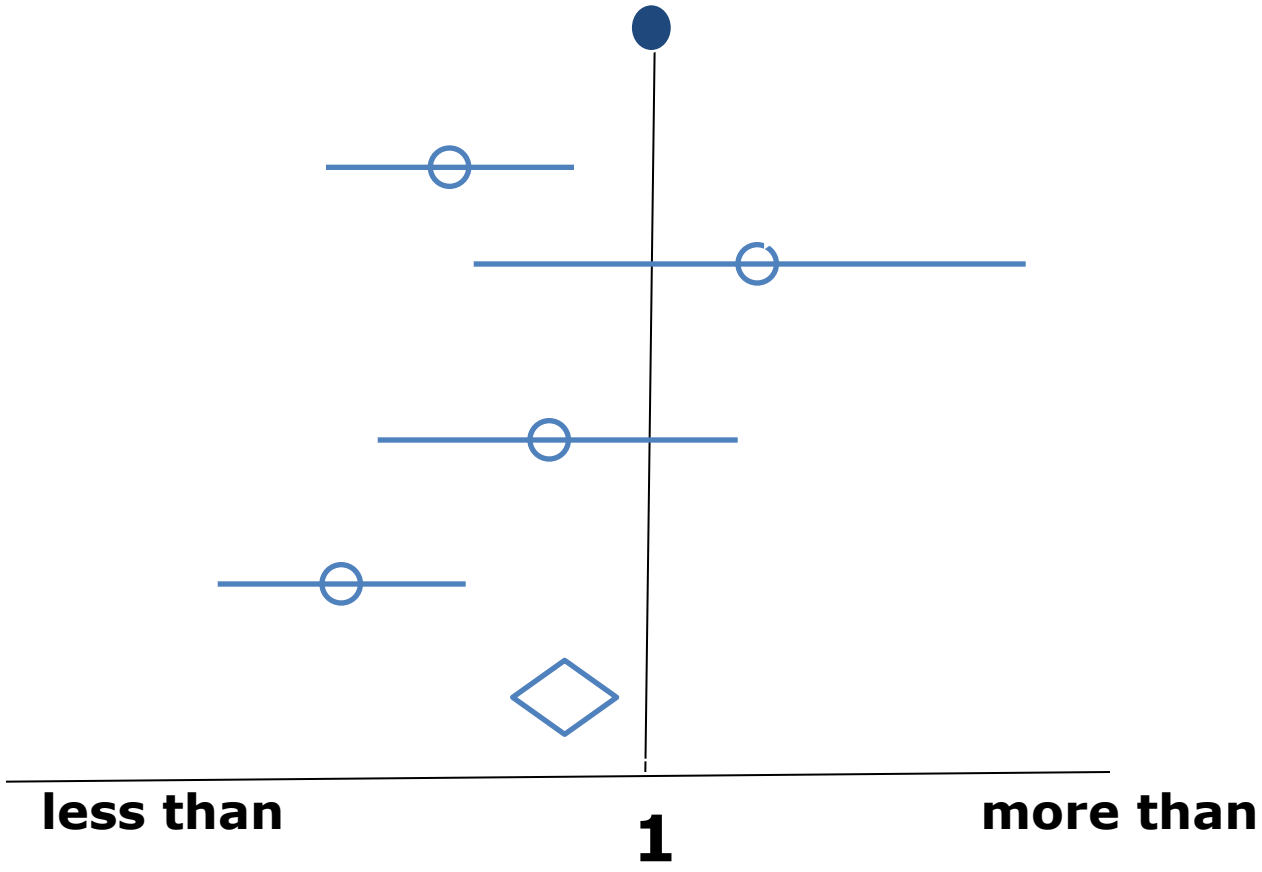
- Efficient way of presenting summary results
- Forest plot:
  - Presents the point estimate and CI of each trial
  - Also presents the overall, summary estimate
  - Allows visual appraisal of heterogeneity
- Other graphs:
  - Cumulative meta-analysis
  - Funnel plot for publication bias

Odds Ratio



Mqorbani1379@yahoo.com

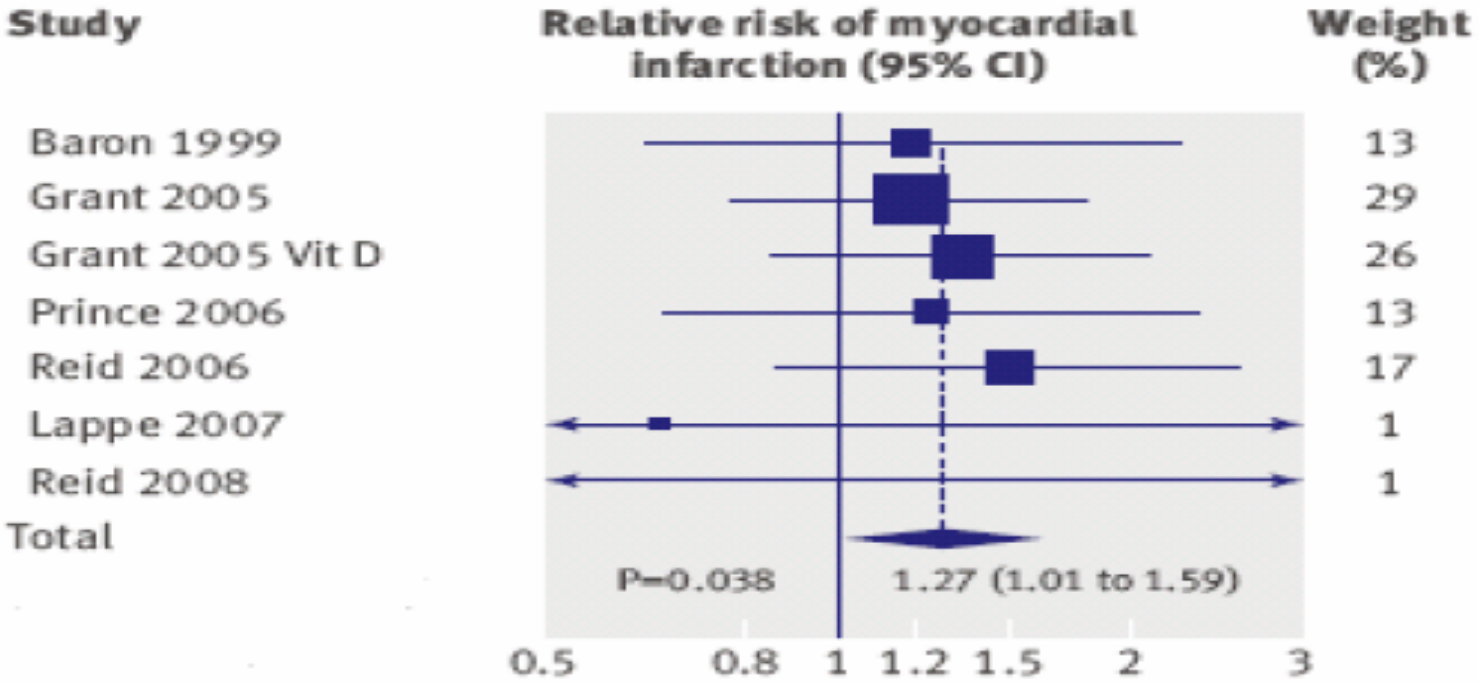
Odds Ratio – with pooled effect size (Forest plot)



Mqorbani1379@yahoo.com

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.

Mqorbani1379@yahoo.com

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 انجا که تعداد حجم مقالات معمولا اندک و آزمون ناپارامتریک است لذا توان آزمون پایین است پس بجای پی برابر با ۰/۰۵ برابر با ۰/۱ لحاظ می گردد.

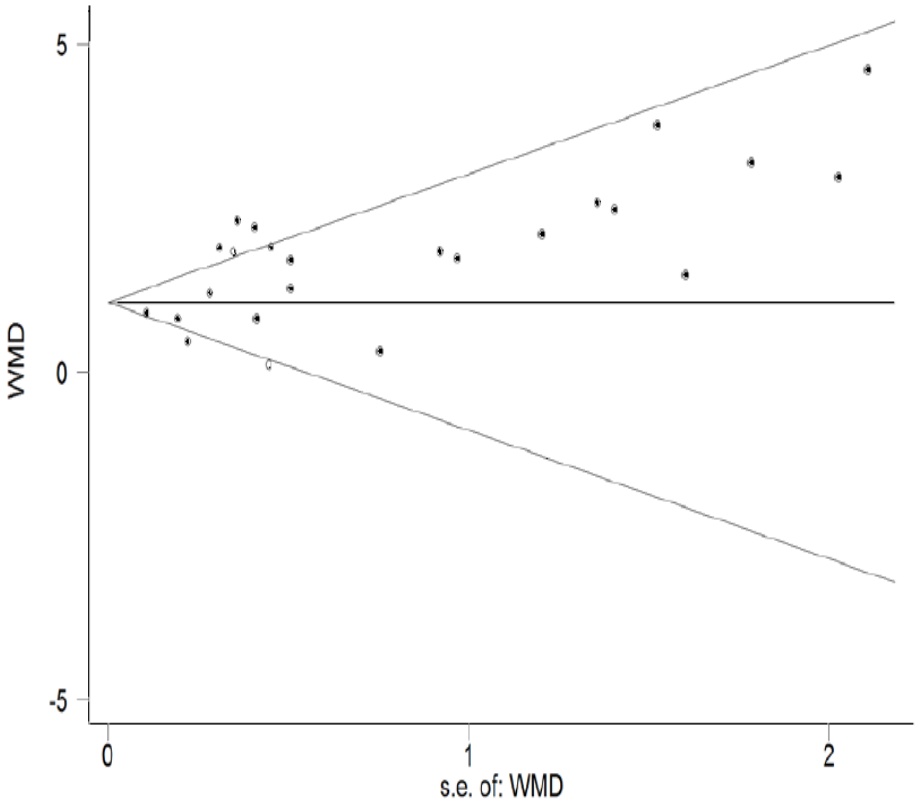
آزمون و نمودار آماری Egger:

- 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 β0 باید نزدیک صفر باشد.
- در صورتی که خط رگرسیوناز مبدا عبور کند نشاندهنده عدم تورش انتخاب است
- توان این آزمون بیشتر از آزمون Begg است.

نمودار قیفی (Funnel Plot)

Mqorbani1379@yahoo.com

نمودار قیفی Begg



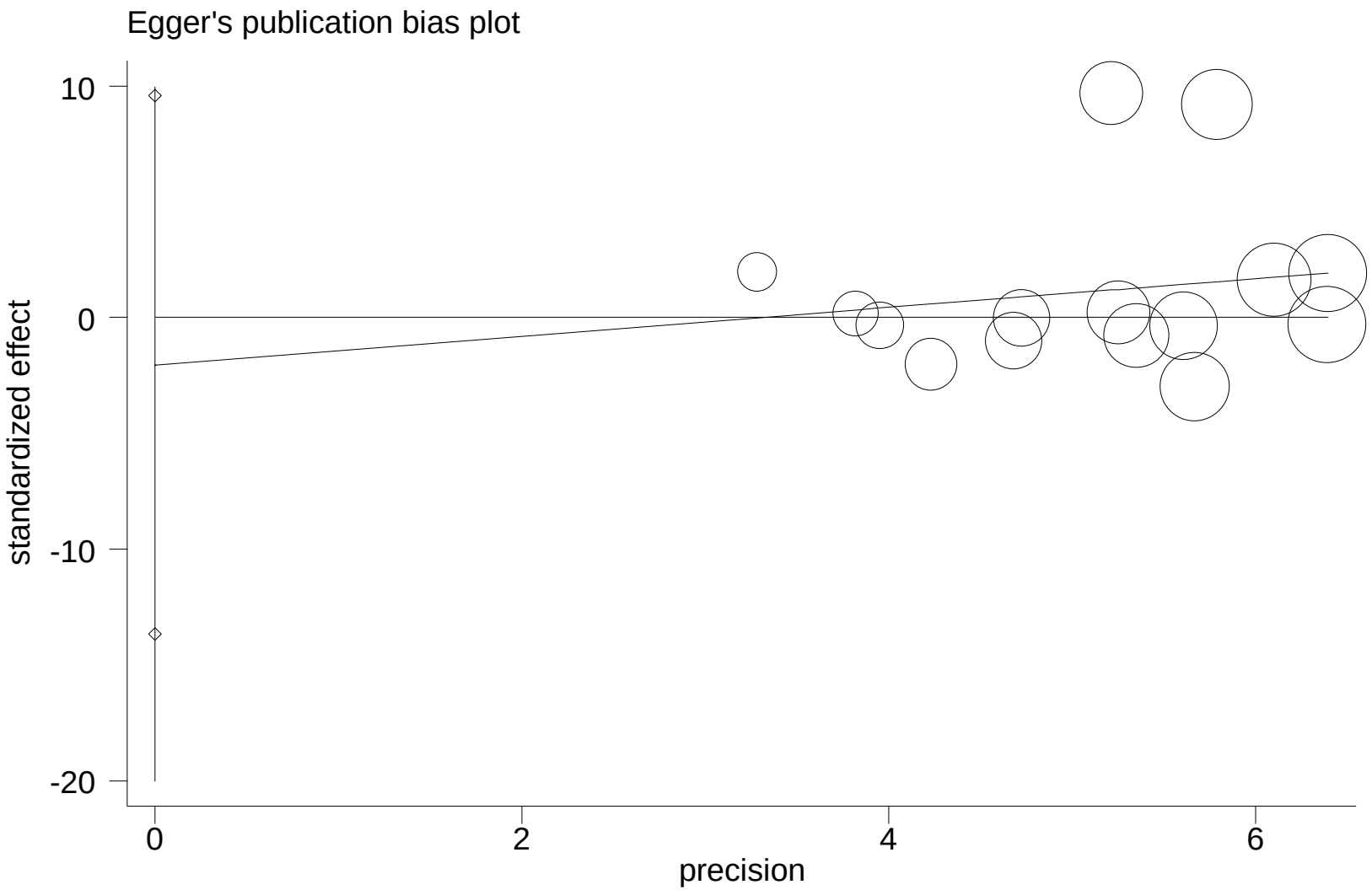
Begg's funnel Plot.

- براي بررسي شانس بروز سوگيري در انتشار نتايج بكار مي رود

- خطاي تصادفي در مطالعات بزرگتر ، كمتر است و برآورد پارامتر مورد نظر در مطالعات بزرگ به يكديگر نزديكتر است. برآورد پارامتر در مطالعات كوچكتر ، پراكندگی بيشتری دارد.

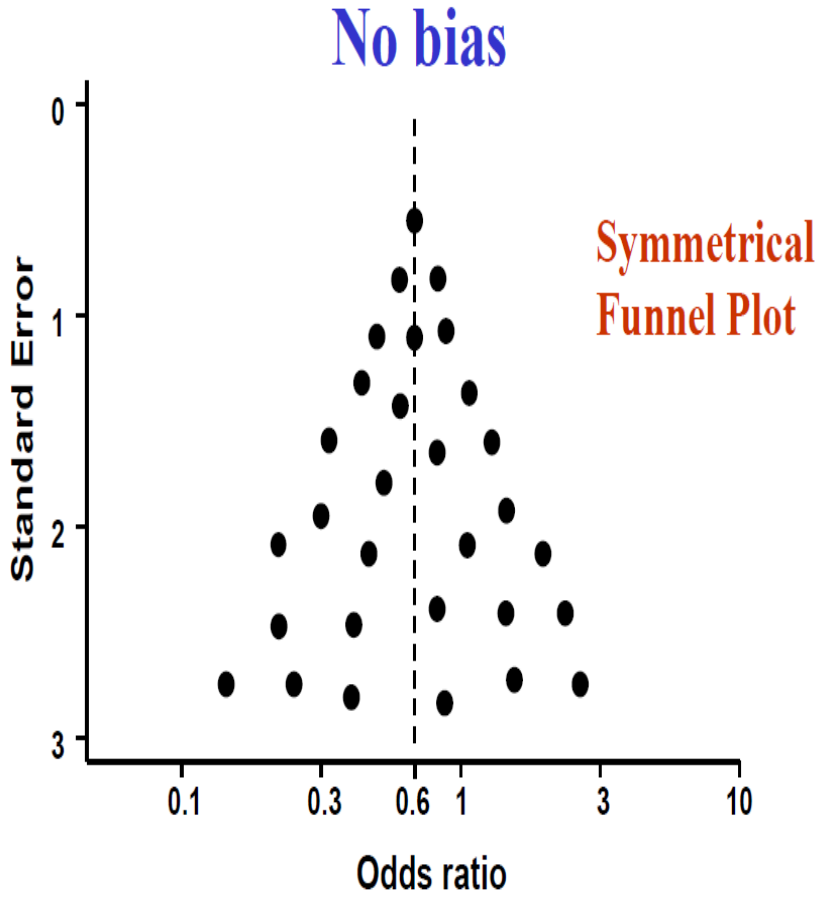
Mqorbani1379@yahoo.com

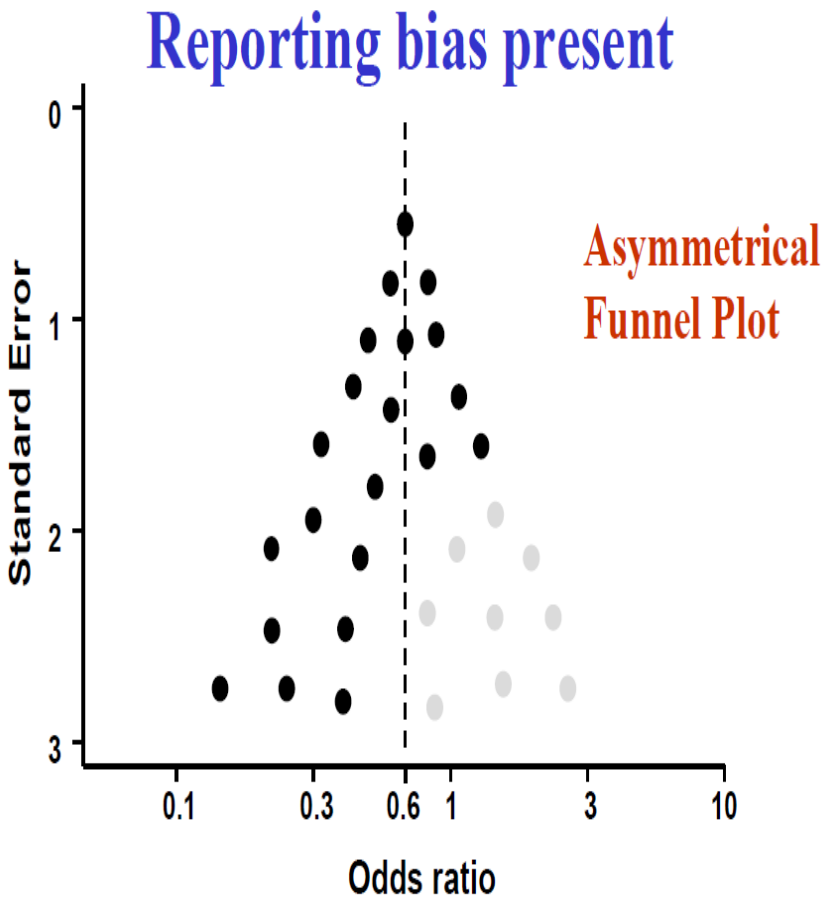
نمودار قیفی Egger



Mqorbani1379@yahoo.com

تفسیر نمودار قیفی





Mqorbani1379@yahoo.com

چالش های نمودار قیفی در مطالعات توصیفی

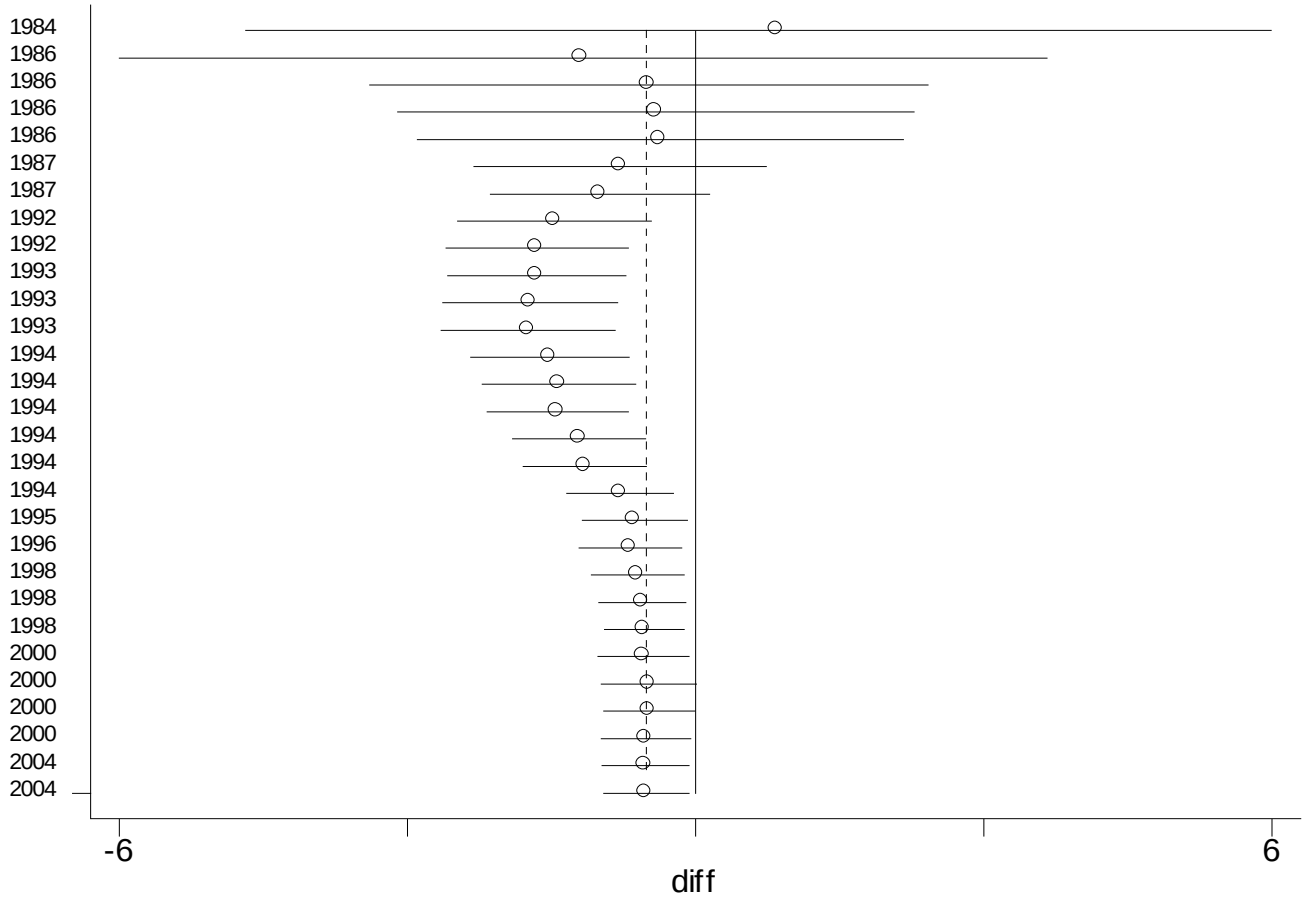
- **چالش مفهومی:** منطق شانس بیشتر چاپ مقالات با حجم نمونه کم که نتیجه شان معنی دار است در مطالعات توصیفی صدق نمی کند. چرا که یک مطالعه توصیفی کوچک ممکن برآورد کمتر یا بیشتری از پارامتر مورد نظر بدست آورد. و نمی توان براحتی باور کرد که برآورد بیشتر یا کمتر احتمال چاپ شانس متفاوتی داشته باشد.

- **چالش آماری:** از آنجا که دامنه مقدار شیوع بین صفر تا یک می باشد. در صورتی که شیوع بعنوان مثال ۵ ٪ باشددر 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.

Mqorbani1379@yahoo.com

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 متاآنالیزافزایش یافته و در نتیجه دامنه اطمینان باریک و باریکتر می شود.



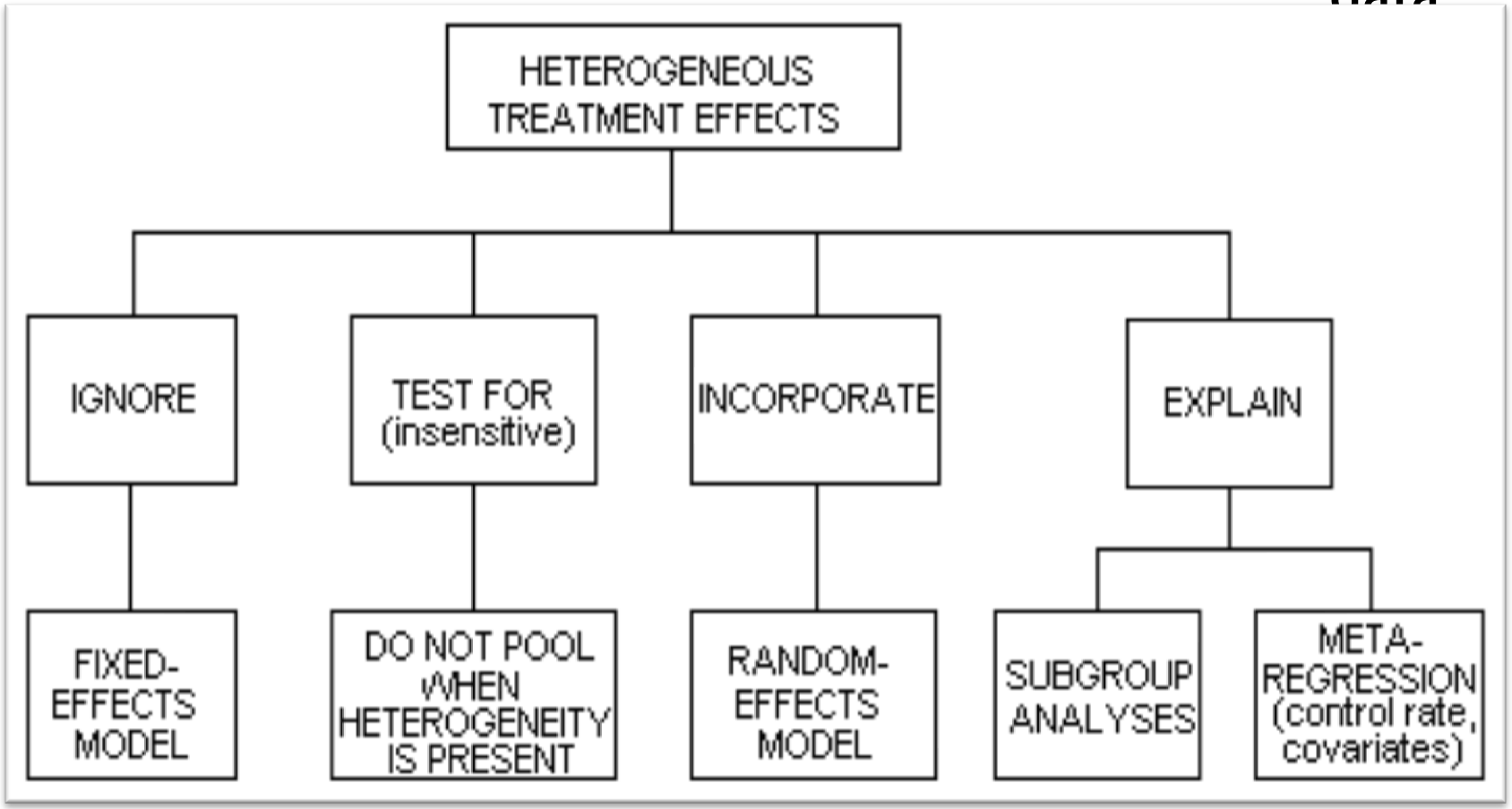
Mqorbani1379@yahoo.com

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

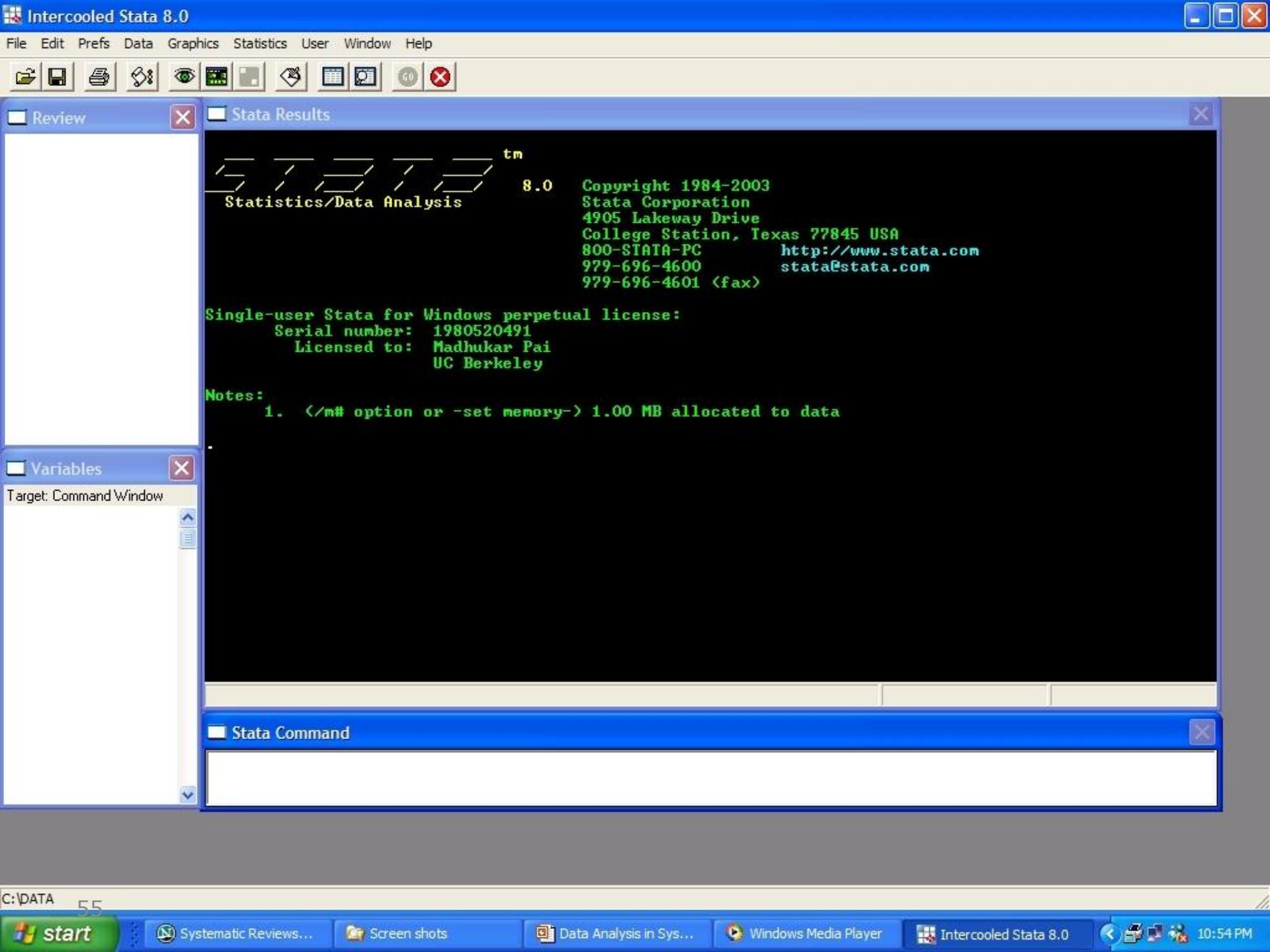
Generic Inferential Framework

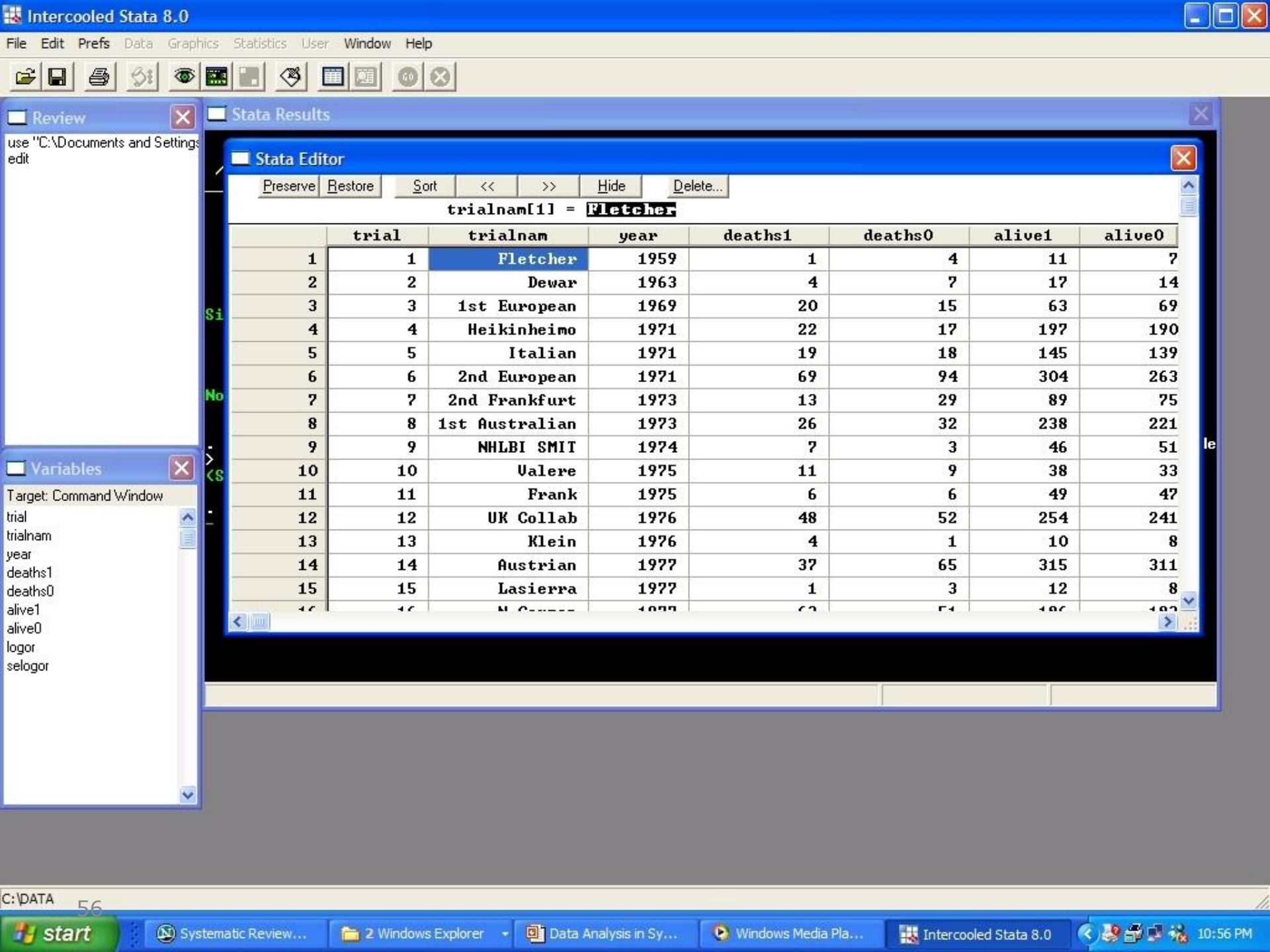
Methodologic choices in dealing with 'heterogeneous' data



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
Variables
Target: Command Window
Stata Results
tm
8.0
Statistics/Data Analysis
Copyright 1984-2003
Stata Corporation
4905 Lakeway Drive
College Station, Texas 77845 USA
800-STATA-PC http://www.stata.com
979-696-4600 stata@stata.com
979-696-4601 (fax)
Single-user Stata for Windows perpetual license:
Serial number: 1980520491
Licensed to: Madhukar Pai
UC Berkeley
Notes:
1. (/m# option or -set memory-) 1.00 MB allocated to data
.
Stata Command
C:\DATA
start
Systematic Reviews...
Screen shots
Data Analysis in Sys...
Windows Media Player
Intercooled Stata 8.0
10:54 PM


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 Lasierra 1977 1 3 12 8
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 – علي اكبر : مرور ساختاريافته و متاآناليز (مفاهيم ، كاربردها و محاسبات) ، انتشارات فانوس ، چاپ اول ، بهار ۱۳۹۰.

Mqorbani1379@yahoo.com