

مناآناآز

مفاهیم، کاربرد محاسبات

دکتر مجید میرمحمدخانی

اپیدمیولوژیست

فروردین ۱۴۰۰

مفاهیم اولیه متاآنالیز

- آشنایی با خصوصیات مهم متاآنالیز
- کاربردهای متاآنالیز
- محدودیت های متاآنالیز
- مبانی آماری متاآنالیز
- تشریح مراحل انجام متاآنالیز از زاویه آماری
- آشنایی با مدل های ثابت (Fixed) و تصادفی (Random)
- روش های استاندارد متاآنالیز
- متاآنالیز بر روی مطالعات توصیفی و تحلیلی

متاآنالیز در مطالعات توصیفی

- میانگین

- فراوانی

هدف:

✓ تخمین بهترین عدد از شاخص مورد نظر بعد از ترکیب نتایج مطالعات اولیه

✓ تخمین میزان توافق (consistency) نتایج مطالعات اولیه

✓ تعیین فاکتورهای احتمالی ایجاد کننده اختلاف بین نتایج مطالعات اولیه

محدودیت های متاآنالیز در مطالعات توصیفی

- عدم یکسان بودن شیوه نمونه گیری در مطالعات مختلف
- تعاریف متفاوت از پدیده موردنظر
- شیوه وزن دادن به نتایج مطالعات (مبنای اصلی وزن دادن: اندازه نمونه)
✓ لزوم استفاده از دستورات Survey analysis

✓ مثال: شیوع کم خونی در زنان باردار ایرانی

متاآنالیز در مطالعات تحلیلی

- هدف اصلی بررسی و تحلیل رابطه بین متغیرهاست.

اهداف:

- ✓ جهت و میزان اثر چگونه است؟
- ✓ آیا اثر مذکور از نظر اماری معنی دار است؟
- ✓ آیا شدت اثر در مطالعات مختلف همخوانی دارد؟
- ✓ در صورت عدم همخوانی شدت اثر در بین مطالعات آیا می توان دلیلی برای توجیه تفاوت ها یافت؟
- ✓ آیا مستندات کافی برای قبول اثر مذکور وجود دارد؟

گسترده‌گی رابطه مورد بررسی

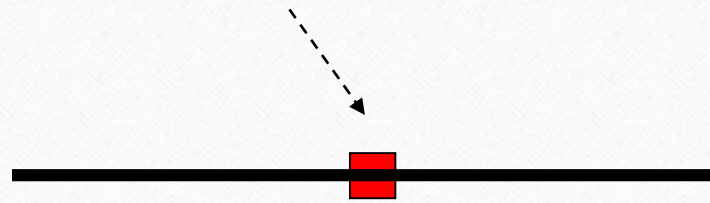
- رابطه بین دو متغیر مستقل و وابسته (رابطه پرفشاری خون با مرگ ناشی از ابتلا به کرونا)
- تعیین بهترین درمان از میان چند نوع روش درمانی: لازم است تمام ترکیب‌های دو بدو با هم مقایسه شوند (بهترین درمان موضعی برای قارچ ناخن چیست؟)
- وجود متغیرهای مستقل و وابسته با تعاریف وسیع (نقش برنامه‌های تلویزیون بر اختلالات رفتاری کودکان)
- بررسی رابطه بین شدت اثر و برخی متغیرهای مطالعات اولیه (دوز مناسب داروهای استنشاقی در درمان آسم)

نقش متاآنالیز

- افزایش توان آماری (Statistical power)
- افزایش دقت (Precision)
- دو مورد فوق بعلت افزایش حجم نمونه حاصل می شوند.
- طرح و پاسخ به سوالات جدید
- ارزیابی بهتر و دقیق تر علت تفاوت میان مطالعات
- دو مورد فوق بعلت کارایی متاآنالیز در جمع بندی بهتر مطالعات حاصل می شوند.

The Precision of Effect Size

Point Estimate



Confidence Interval

$$\bar{X} \pm Z_{1-\alpha/2} SE(x)$$

$$SE(x) = SD(x) / \sqrt{n}$$

موارد نابجای استفاده از متاآنالیز

- ترکیب نتایج مقالات کاملا متفاوت از نظر هدف انجام در یک ظرف (ترکیب سیب و پرتقال)
- ترکیب نتایج مقالات کاملا متفاوت از نظر روش اجرا و آنالیز
- ترکیب نتایج مقالات کم کیفیت با بقیه مقالات و تاثیر کیفیت پایین آن مقالات بر نتیجه نهایی
- انجام متاآنالیزهای همراه با سوگیری (سوگیری انتشار، زبان، ...)

سه گام اصلی متاآنالیز

- استخراج یا محاسبه شاخص مشترک مبنا در تمام مطالعات اولیه
- ترکیب شاخص ها با استفاده از میانگین وزنی
- بررسی میزان ناهمگنی

شاخص مبنا

I. Crude ✓ OR

II. Adjusted ✓ RR

✓ ...

Binary Comparative Outcome: Relative Risk (RR)

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

	Outcome +	Outcome -
Exposure +	a	b
Exposure -	c	d

- RR is also called the **Risk Ratio**

RR < 1 Exposure is a protective factor

RR > 1 Exposure is a risk factor

Binary Comparative Outcome: Odds Ratio (OR)

Odds: Treatment: a/b , Control: c/d

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$

	Outcome +	Outcome -
Exposure +	a	b
Exposure -	c	d

OR < 1 Exposure is a protective factor

OR > 1 Exposure is a risk factor

مدل ثابت در مقایسه با مدل تصادفی

- مدل ثابت: پارامتر مورد بررسی در تمام مطالعات اولیه یک مقدار حقیقی ثابت فرض می شود.
 - یعنی فقط Sampling variation داریم.
 - مدل تصادفی: پارامتر مورد بررسی دارای توزیع نرمال است با میانگین y و واریانس τ^2 (با تلفظ Tau)
 - ✓ τ^2 قابل برآورد است.
 - ✓ مثال سیل ثابت و متحرک و لرزش دست
- در مدل های تصادفی میزان تفاوت شاخص محاسبه شده از مقدار کلی برآورد به عنوان یک جزئی از وزن مطالعه در محاسبات وارد می شود.

مفهوم میانگین وزنی

- مبنای محاسبه برآیند نتایج مطالعات
- میانگین وزنی (WM) :

$$WM = \frac{\sum T_i W_i}{\sum W_i}$$

- T_i یعنی میزان اثر مشاهده شده در مطالعه i ام
- W_i یعنی وزن مطالعه i ام

مفهوم τ در مدل تصادفی

- در مدل تصادفی فرض می شود :

پارامتر اصلی از توزیع نرمال با میانگین ثابت y و واریانس τ^2 پیروی می کند.

وزن دهی در مدل های ثابت

- روش معکوس واریانس
- روش ولف
- روش مانندل هنزل
- روش پتو

روش معکوس واریانس

Invers Variance Method

- آسان و پر کاربرد است.
- اگر واریانس شاخص را در مطالعه i با v_i نشان دهیم آنگاه خواهیم داشت:

$$w_i = \frac{1}{v_i}$$

- w_i برابر است با وزن

روش ولف Woolf

- برای OR قابل استفاده است.

$$SE(\log OR) = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$$

	Outcome +	Outcome -
Exposure +	a	b
Exposure -	c	d

روش منتل هنزل

Mantel-Hanszel

- برای شاخص های مربوط به متغیرهای وابسته دوحالته کاربرد دارد.

	Outcome +	Outcome -
Exposure +	a	b
Exposure -	c	d

$$W = \frac{bc}{N}$$

$$N = a + b + c + d$$

روش پتو Peto

- برای شاخص های مربوط به متغیرهای وابسته دوحالته کاربرد دارد.

$$\widehat{POR} = \exp \left(\frac{a - \frac{n_1(a+c)}{N}}{\frac{n_1 n_c (a+c)(b+d)}{N^2(N-1)}} \right),$$

$$SE \left(\log \left(\widehat{POR} \right) \right) = \sqrt{\frac{1}{V}}, \text{ with } V = \frac{n_1 n_c (a+c)(b+d)}{N^2(N-1)}.$$

روش های وزن دهی در مدل های تصادفی

- در این روش هم واریانس y_i یعنی v_i و هم واریانس y یعنی τ^2 در محاسبه وزن (w_i^*) به شرح زیر مورد استفاده قرار می گیرد:

$$w_i^* = \frac{1}{\tau^2 + v_i}$$

- روش های متفاوتی برای محاسبه τ^2 وجود دارد. بر این اساس دوروش مهمتر برای وزن دهی در مدل های تصادفی عبارتند از:
- روش درسیمونیان و لیرد (پیچیده است و با نرم افزار قابل محاسبه است)
- روش متارگرسیون (با چهار روش گشتاوری، بیشینه درست نمایی، درست نمایی محدود و بیزین)

مفهوم ناهمگنی

Heterogeneity

- ناهمگنی به میزان عدم یکنواختی نتایج مطالعات وارد شده در متاآنالیز گفته می شود.
- منشاء ناهمگنی می تواند بالینی Clinical یا متدولوژیک Methodological یا ترکیبی از این دو باشد.
 - ✓ بالینی: تفاوت در نمونه، مداخله، مقایسه، پیامد و ویژگی های مربوط به زمان و مکان مطالعه
 - ✓ متدولوژیک: تفاوت در روش مطالعه (مشاهده ای/مداخله ای، طول مدت پیگیری یا شیوه حذف عوامل مخدوش کننده و ...)
- برآیند ناهمگنی های موجود در مطالعات را با ناهمگنی آماری یا Statistical heterogeneity نشان می دهند.
- اگر میزان ناهمگنی آماری زیاد باشد انجام متاآنالیز اشکال خواهد داشت.

بررسی ناهمگنی آماری

- آماره Q و آزمون کای دو (برای احتیاط در مطالعات کم تعداد بهتر است سطح معنی داری 0.1 در نظر گرفته شود) : $(\hat{y})$ برآورد حاصله از متانالیز و y_i برآورد هر مطالعه از پارامتر y در جامعه می باشد)

$$Q = \sum W_i (y_i - \hat{y})^2$$

$$df = k - 1$$

- شاخص I^2 (شاخص Higgins) که شاخص درصد ناهمگنی است و بالاتر از ۵۰٪ غیر قابل قبول است)

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

- روش گرافیکی : بررسی گرافیکی میزان همپوشانی فواصل اطمینان مطالعات
- متارگرسیون

نحوه شناسایی منشاء ناهمگنی

- تحلیل در زیر گروه ها (subgroup analysis)

- محدودیت حجم نمونه

- تعدد آزمون ها و افزایش خطای کلی مطالعه

- متارگرسیون (meta-regression)

✓ انتخاب متغیرهای احتمالی مسبب ناهمگنی بر اساس قضاوت و شناخت روی نقش بالینی یا متدولوژیکی آنها صورت می گیرد:

✓ نظر افراد خبره

نحوه برخورد با ناهمگنی آماری

- بررسی مجدد مطالعات و اصلاح ایرادهای احتمالی
- صرف نظر کردن از متاآنالیز
- انجام تحلیل صرفاً در زیر گروه ها
- انجام متاآنالیز به روش رندوم افکت (تاثیر مشکل را می تواند کمتر کند)
- تغییر شاخص مبنا به منظور کمتر کردن احتمالی ناهمگنی
- متارگرسیون

انجام یک متاآنالیز : نمودار-آزمون ها

- برای آشنایی با محاسبات ، آزمون ها و نمودار های یک متاآنالیز آنها را بر اساس یک مثال و در نرم افزار استاتا نشان می دهیم.
- توجه: در یک مقاله لازم نیست همه آزمون ها و نمودار ها باشد.

مثال

- نتایج ۱۵ مطالعه کارآزمایی بالینی در مورد تاثیر مصرف داروی بتابلوکر در کاهش مورتالیتی سکته قلبی
- فایل های مرتبط داده ها : فایل اکسل و استاتا با نام Tamrin_meta

- a-interv-dead
- b-interv-alive
- c-cn1-dead
- d-cn1-alive

Group	Outcome	
	Dead	Alive
Intervention	a	b
Control	c	d

ID	trial	year	a	b	c	d
1	Wilcox	1968	14	143	10	148
2	Norris	1969	21	205	24	204
3	Multicenter	1971	15	85	12	83
4	Babor	1971	28	327	27	338
5	Anderson	1973	61	177	64	178
6	Balcon	1974	14	42	15	43
7	Barber	1974	47	174	53	175
8	Wilcox	1975	36	223	19	110
9	CPRG	1977	9	168	5	131
10	Multicenter	1977	102	1431	127	1393
11	Barber	1979	10	42	12	35
12	BHAT	1980	138	1778	188	1733
13	Multicenter	1980	98	847	152	787
14	Hjalmarsor	1981	40	658	62	635
15	Wilhelmsor	1981	7	107	14	102

محاسبه OR یا RR

- $gen\ or = ((a/b)/(c/d))$
- $gen\ rr = ((a/a+b)/(c/c+d))$

Group	Outcome	
	Dead O+	Alive O-
Intervention E+	a	b
Control E-	c	d

نحوه ساختن لگاریتم OR یا RR

- برای محاسبه لگاریتم OR یا RR از دستورات زیر استفاده می شود:
- $\text{gen logor} = \ln(\text{or})$
- $\text{gen logrr} = \ln(\text{rr})$

نحوه محاسبه خطای معیار

- برای محاسبه خطای معیار لگاریتم OR یا RR از دستورات زیر استفاده می شود:
- $\text{gen selogrr} = \sqrt{((1/a) - (1/(a+b))) + ((1/c) - (1/(c+d)))}$
- $\text{gen selogor} = \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)}$

دستور meta

- دستور اصلی متاآنالیز دستور meta می باشد:

- meta logor selogor
- meta logor selogor, eform

```
. meta logor selogor
```

Meta-analysis

Method	Pooled Est	95% CI		Asymptotic		No. of studies
		Lower	Upper	z_value	p_value	
Fixed	-0.263	-0.375	-0.150	-4.581	0.000	15
Random	-0.263	-0.375	-0.150	-4.581	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 13.942 on 14 degrees of freedom (p= 0.454)
Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

```
. meta logor selogor, eform
```

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI		Asymptotic		No. of studies
		Lower	Upper	z_value	p_value	
Fixed	0.769	0.687	0.860	-4.581	0.000	15
Random	0.769	0.687	0.860	-4.581	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 13.942 on 14 degrees of freedom (p= 0.454)
Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

نمودار انباشت

- meta logor selogor, eform graph(r)
- meta logor selogor, eform graph(f) id(trial) b2title(Odds Ratio)
- meta logor selogor, eform graph(f) cline xline(1) id(trial) b2title(Odds Ratio)
print

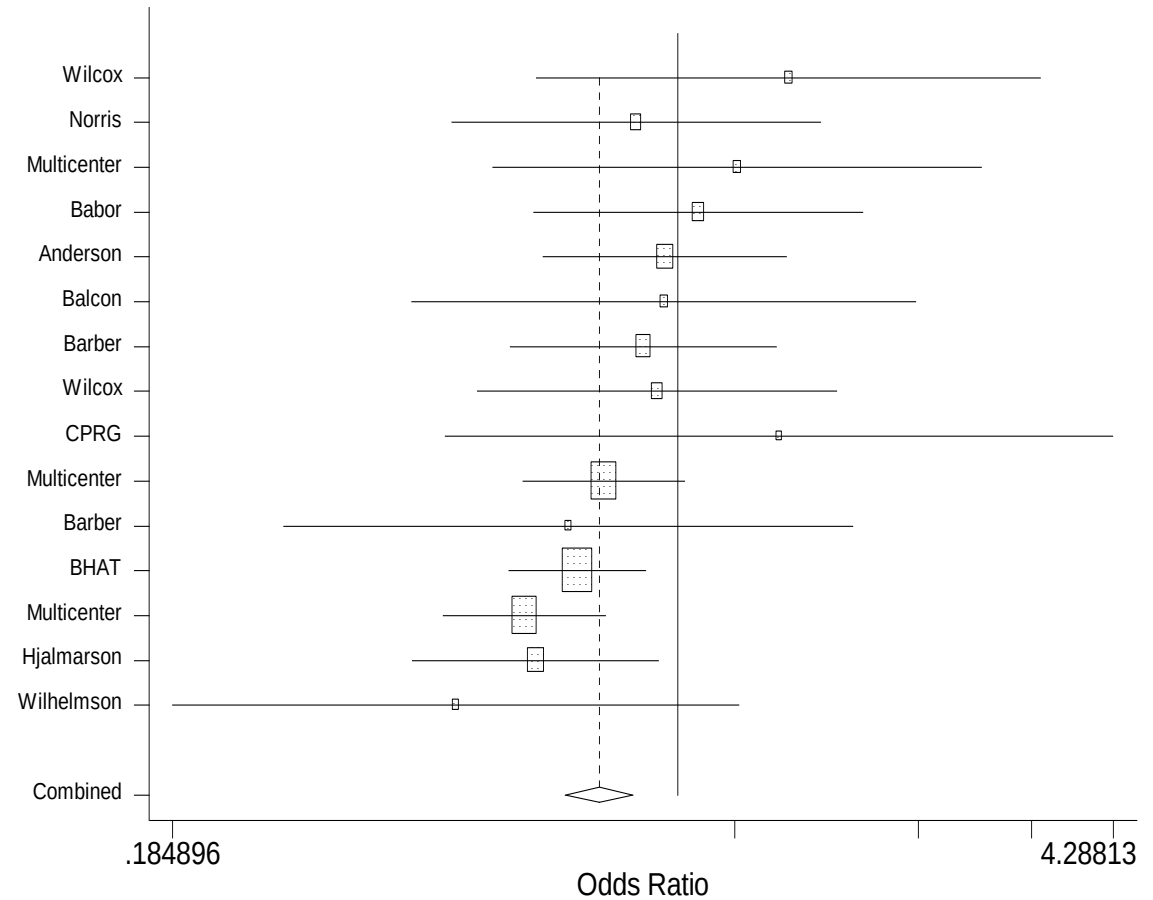
```
. meta logor selogor, eform graph(f) cline xline(1) id(trial) b2title(Odds Ratio) print
```

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI		Asymptotic		No. of studies
		Lower	Upper	z_value	p_value	
Fixed	0.769	0.687	0.860	-4.581	0.000	15
Random	0.769	0.687	0.860	-4.581	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 13.942 on 14 degrees of freedom (p= 0.4
Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Study	weights		Study Est	95% CI	
	Fixed	Random		Lower	Upper
wilcox	5.40	5.40	1.45	0.62	3.37
Norris	10.09	10.09	0.87	0.47	1.61
Multicenter	5.75	5.75	1.22	0.54	2.76
Babor	12.70	12.70	1.07	0.62	1.86
Anderson	23.10	23.10	0.96	0.64	1.44
Balcon	5.40	5.40	0.96	0.41	2.22
Barber	19.38	19.38	0.89	0.57	1.39
wilcox	10.64	10.64	0.93	0.51	1.70
CPRG	3.08	3.08	1.40	0.46	4.29
Multicenter	52.37	52.37	0.78	0.60	1.03
Barber	4.24	4.24	0.69	0.27	1.80
BHAT	72.97	72.97	0.72	0.57	0.90
Multicenter	51.99	51.99	0.60	0.46	0.79
Hjalmarson	22.61	22.61	0.62	0.41	0.94
wilhelmson	4.28	4.28	0.48	0.18	1.23



دستور metan

- شبیه دستور meta می باشد ولی خودش بسته به دستور شاخص ها و فواصل اطمینان را حساب می کند. خروجی آن شبیه خروجی دستور قبلی است فقط ساخت متغیرها را خودش انجام می دهد و داده ها اضافه می کند .
- `metan a b c d`
- دستور فوق به صورت دیفالت RR را با مدل ثابت حساب می کند. مگر ما تعیین کنیم چه شاخصی مبنا باشد و روش چگونه باشد. مثلاً:
- `metan a b c d, or random`

. metan a b c d, or random

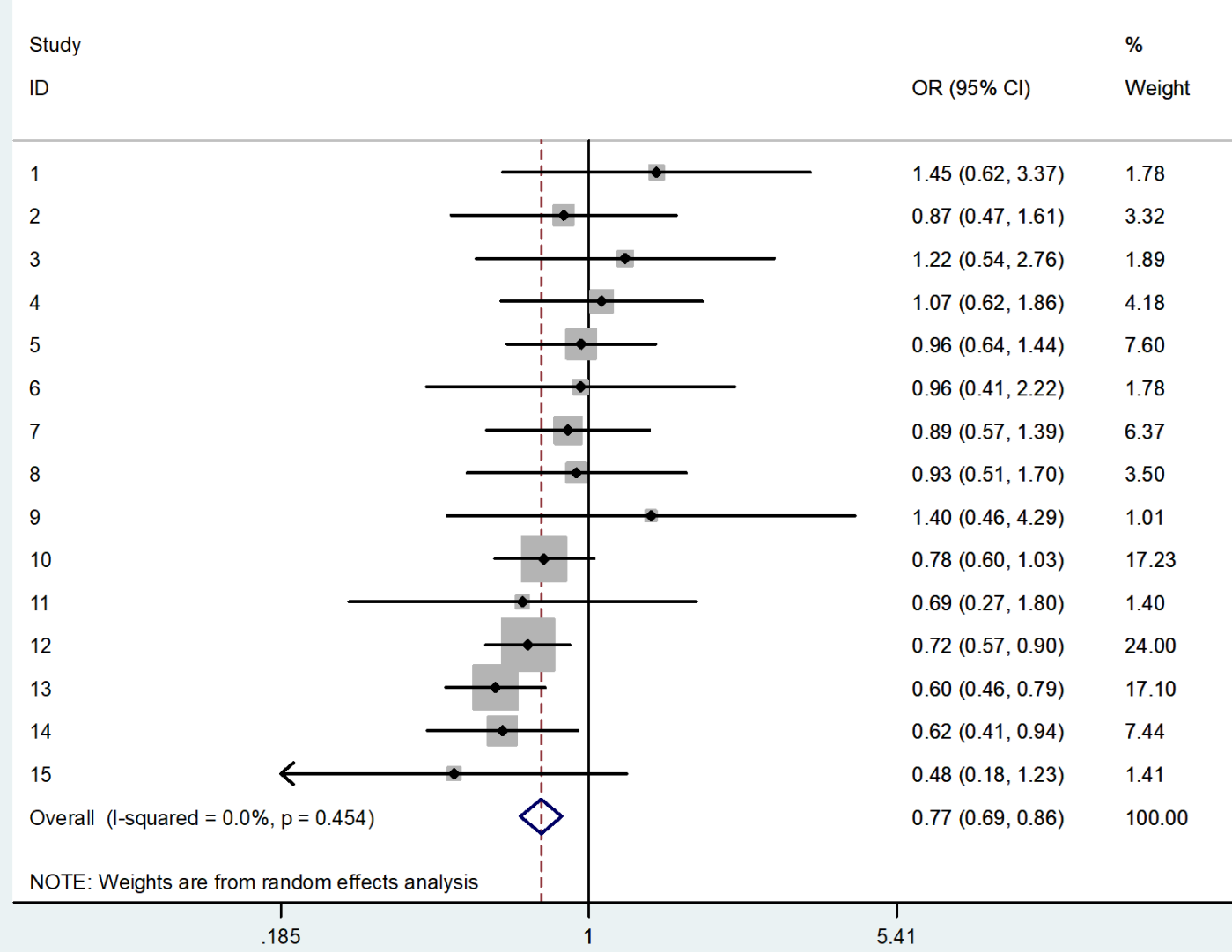
Study	OR	[95% Conf. Interval]		% weight
1	1.449	0.623	3.368	1.78
2	0.871	0.470	1.614	3.32
3	1.221	0.539	2.763	1.89
4	1.072	0.618	1.858	4.18
5	0.959	0.638	1.441	7.60
6	0.956	0.411	2.221	1.78
7	0.892	0.571	1.392	6.37
8	0.935	0.512	1.704	3.50
9	1.404	0.459	4.288	1.01
10	0.782	0.596	1.025	17.23
11	0.694	0.268	1.798	1.40
12	0.715	0.569	0.900	24.00
13	0.599	0.456	0.786	17.10
14	0.623	0.412	0.940	7.44
15	0.477	0.185	1.229	1.41
D+L pooled OR	0.769	0.687	0.860	100.00

Heterogeneity chi-squared = 13.94 (d.f. = 14) p = 0.454

I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 0.0%

Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0000

Test of OR=1 : z= 4.58 p = 0.000



دستور metacum

- این دستور آنالیز را بصورت تجمعی انجام می دهد.
- قبل از این دستور لازم است اطلاعات بر اساس فاکتور مورد نظر (مثلا سال انجام مطالعه) مرتب شود. مثال:
- `sort year`
- `metacum logor selogor`

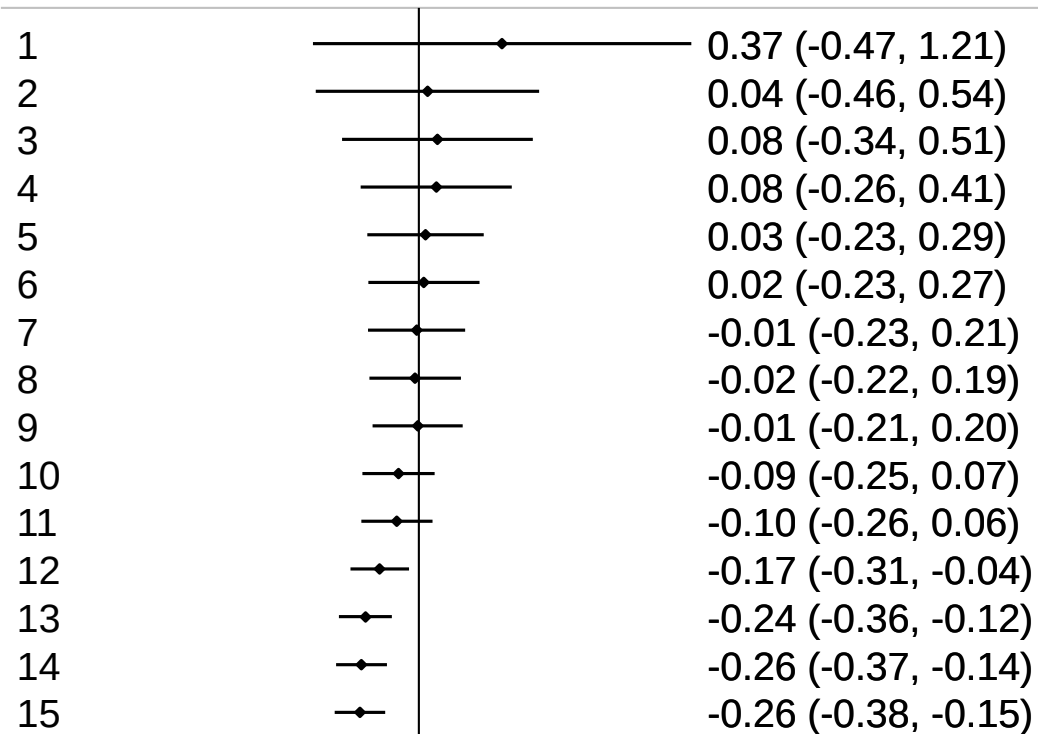

```
. sort year
```

```
. metacum logor selogor
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]	
1	0.371	-0.473	1.214
2	0.039	-0.459	0.537
3	0.082	-0.343	0.508
4	0.078	-0.259	0.414
5	0.029	-0.230	0.289
6	0.023	-0.225	0.271
7	-0.010	-0.227	0.207
8	-0.017	-0.220	0.187
9	-0.005	-0.206	0.195
10	-0.090	-0.252	0.071
11	-0.098	-0.257	0.061
12	-0.175	-0.305	-0.044
13	-0.238	-0.356	-0.120
14	-0.256	-0.369	-0.143
15	-0.263	-0.375	-0.150

Study
ID

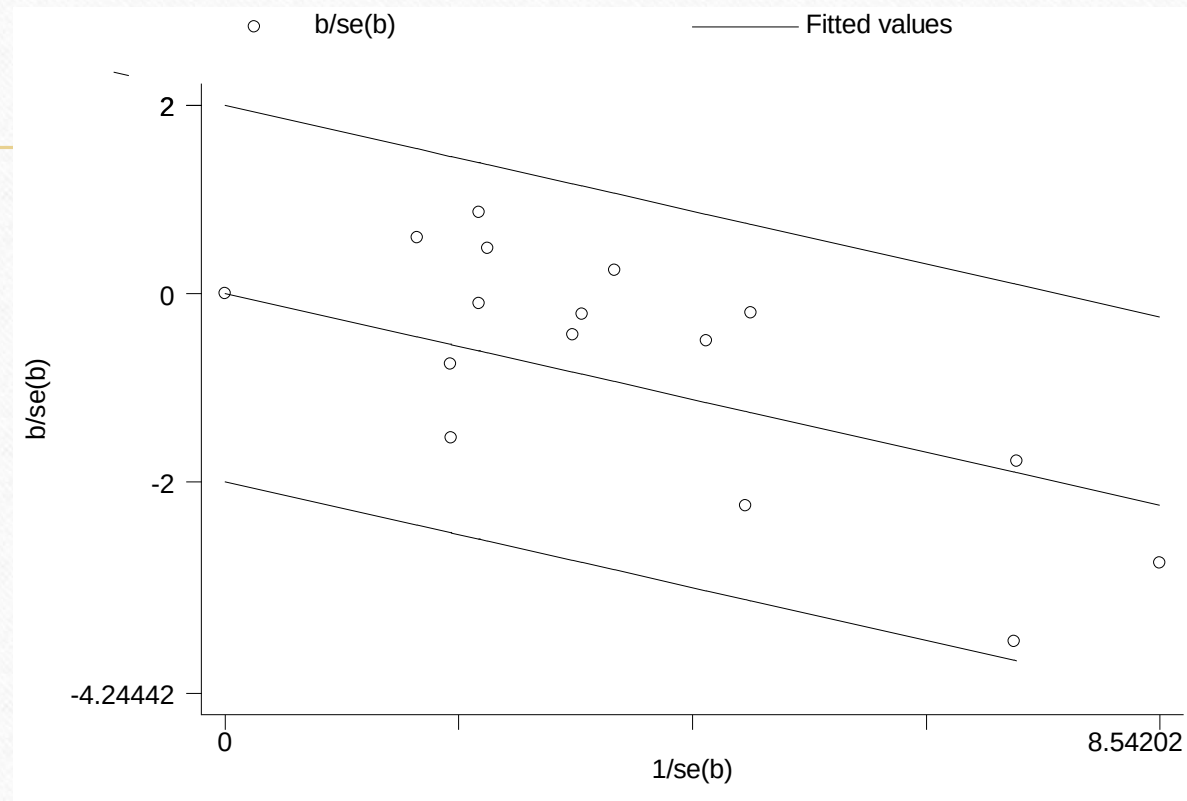
ES (95% CI)



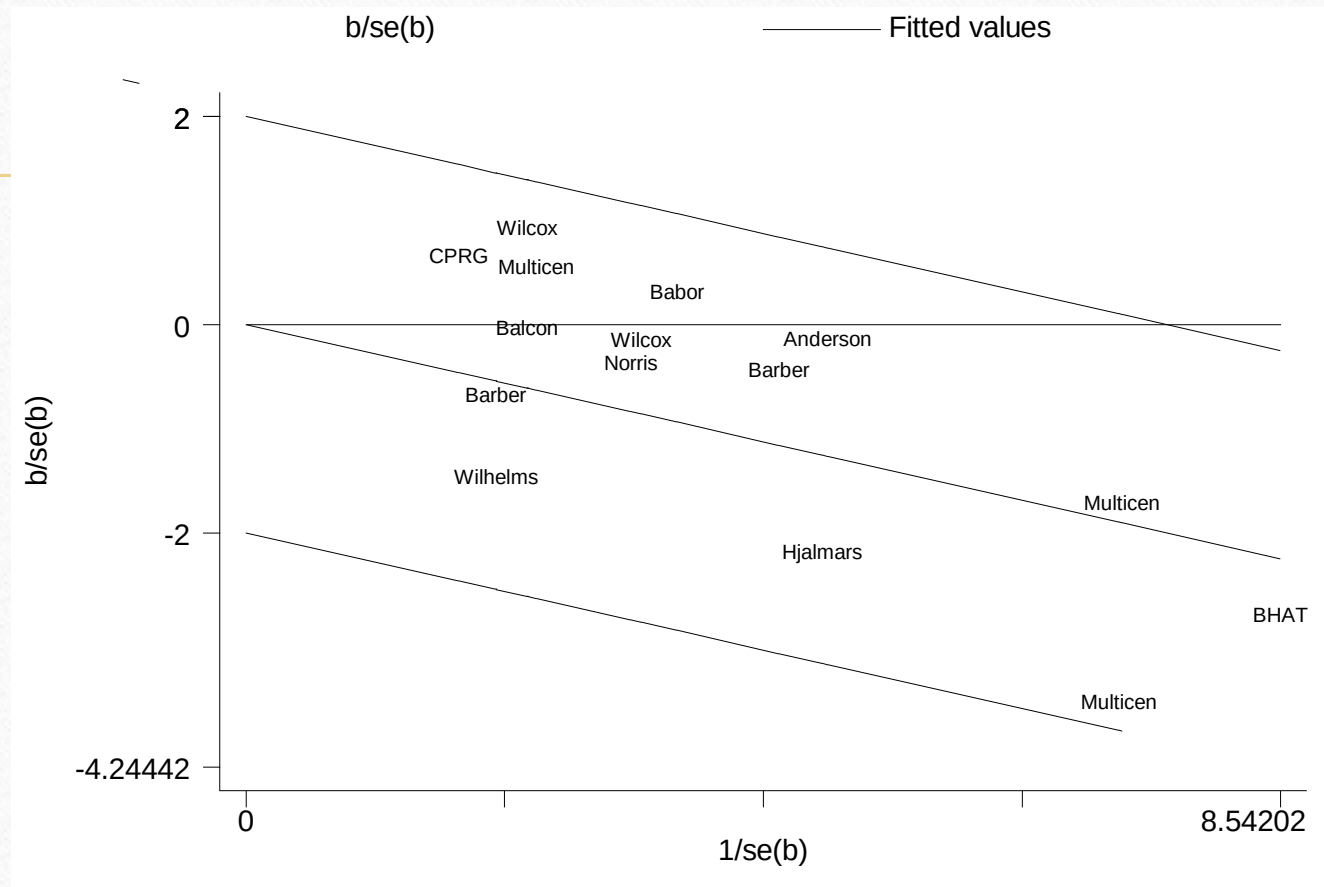
استفاده های دیگر از روش های گرافیکی

- دستور galbr: برای ترسیم نمودار گالبریت (Galbraith) استفاده می شود. این نمودار برای بررسی گرافیکی **ناهمگنی** استفاده می شود.
- دستور labbe: برای ترسیم نمودار لابه (L'Abbe) استفاده می شود. این نمودار برای بررسی گرافیکی **تورش انتشار** استفاده می شود.
- دستور metafunnel: برای ترسیم نمودار قیفی (Funnel) استفاده می شود. این نمودار پرکاربردترین روش برای بررسی **تورش انتشار** است که به طور گرافیکی استفاده می شود.
- دستور metabias: برای رسم نمودارهای بگ (Begg) و ایگر (Egger) و انجام آزمون های مربوط به هریک بکار می رود. هر دو برای بررسی گرافیکی و آماری **تورش انتشار** استفاده می شوند.

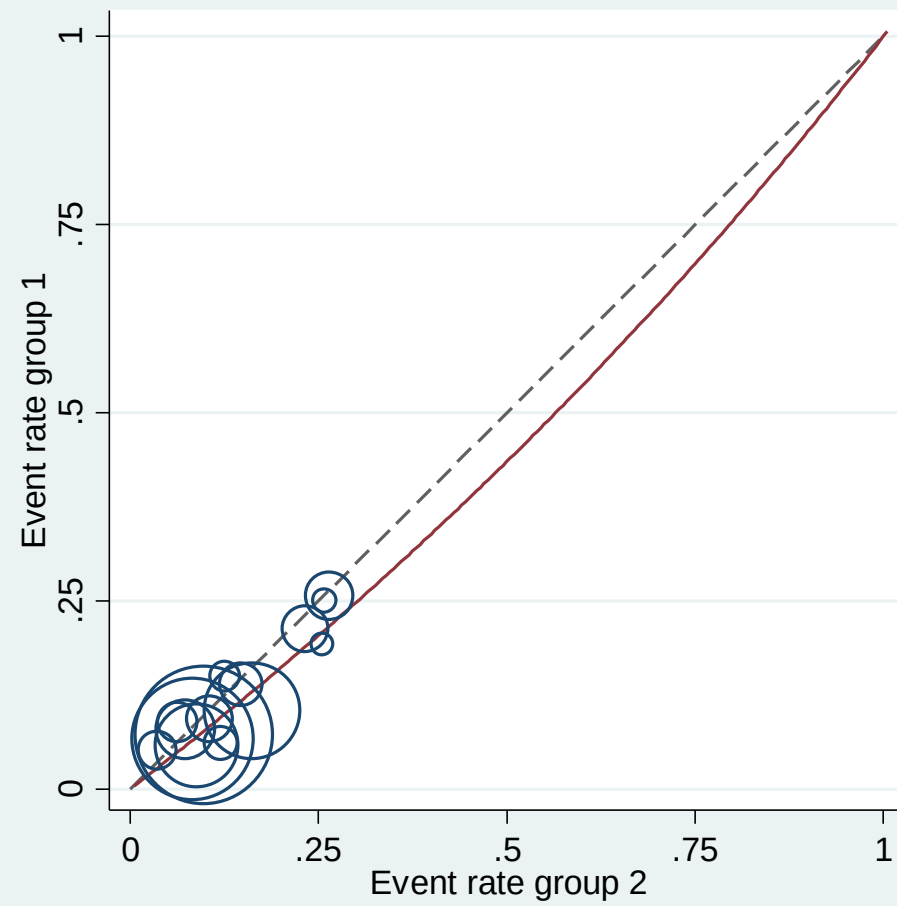
- galbr logor selogor



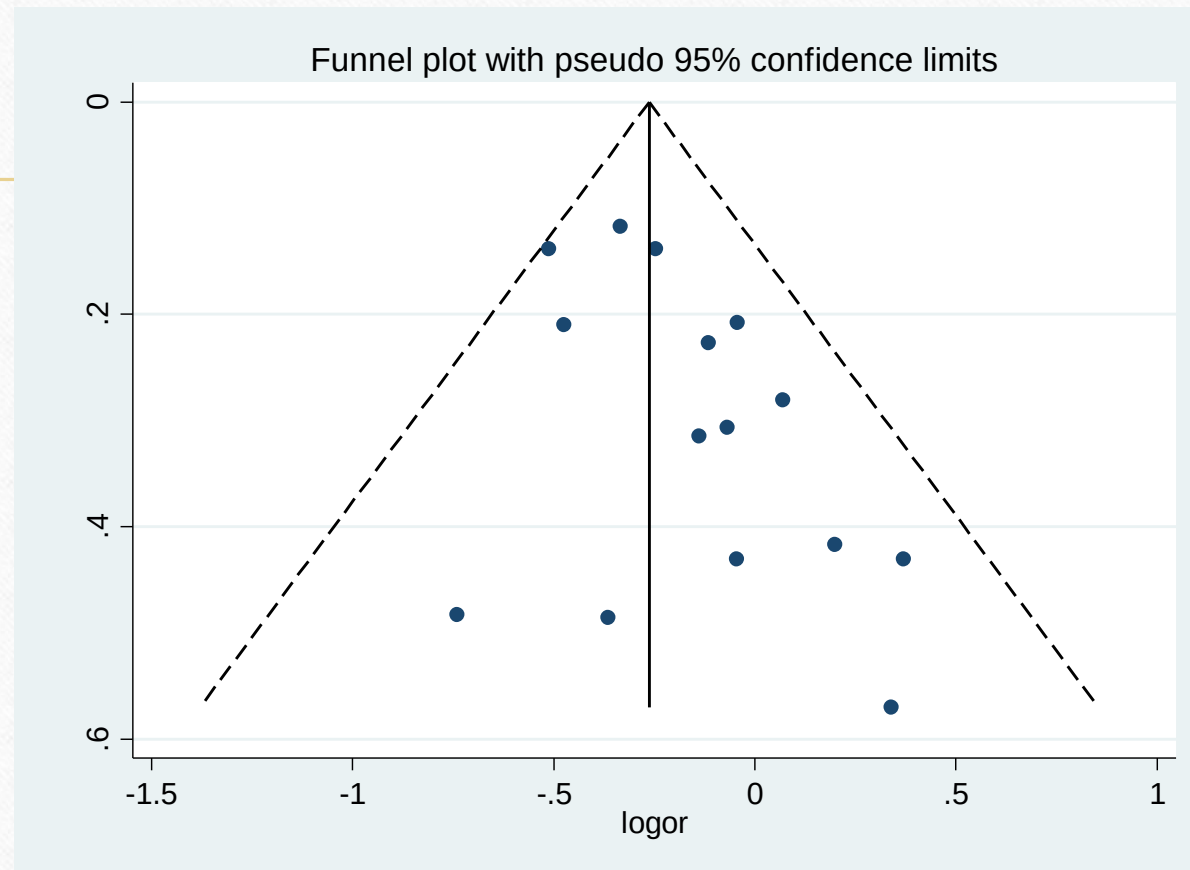
- galbr logor selogor, id(trial) yline(0)



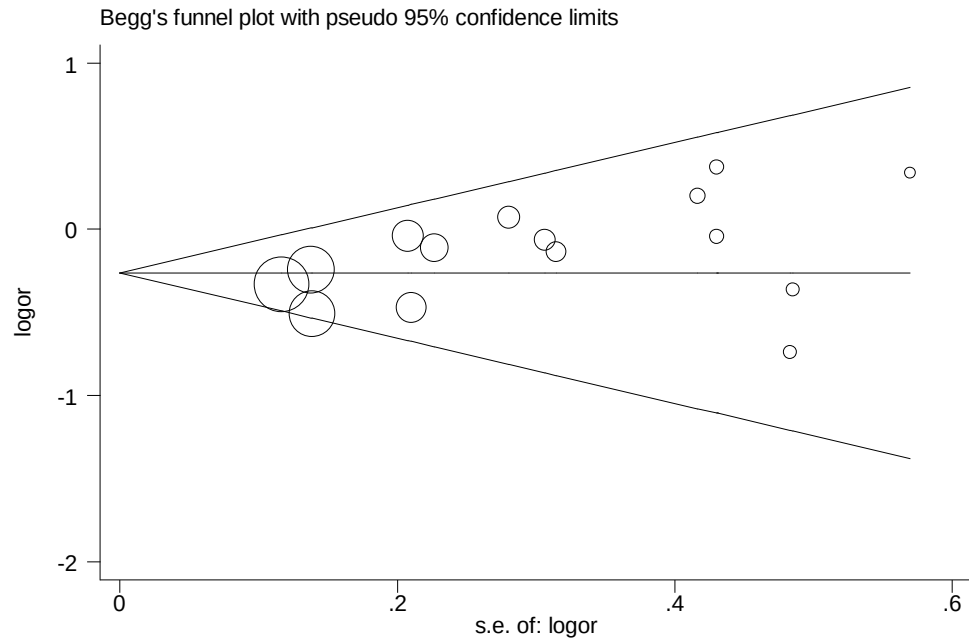
- labbe a b c d, null or(0.77)



- metafunnel logor selogor



- metabias logor selogor, graph(begg) gweight



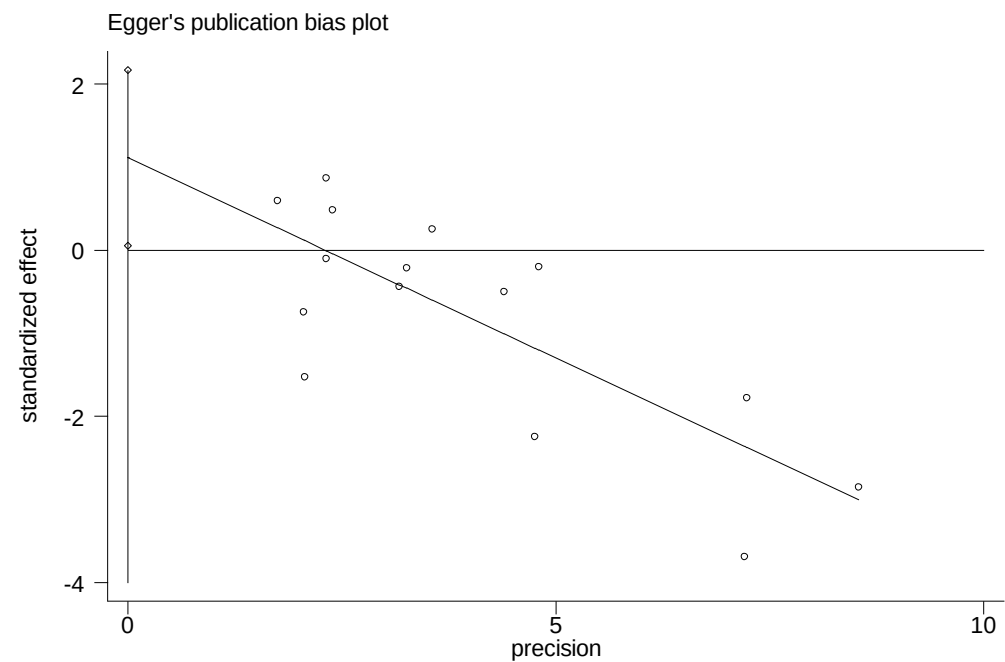
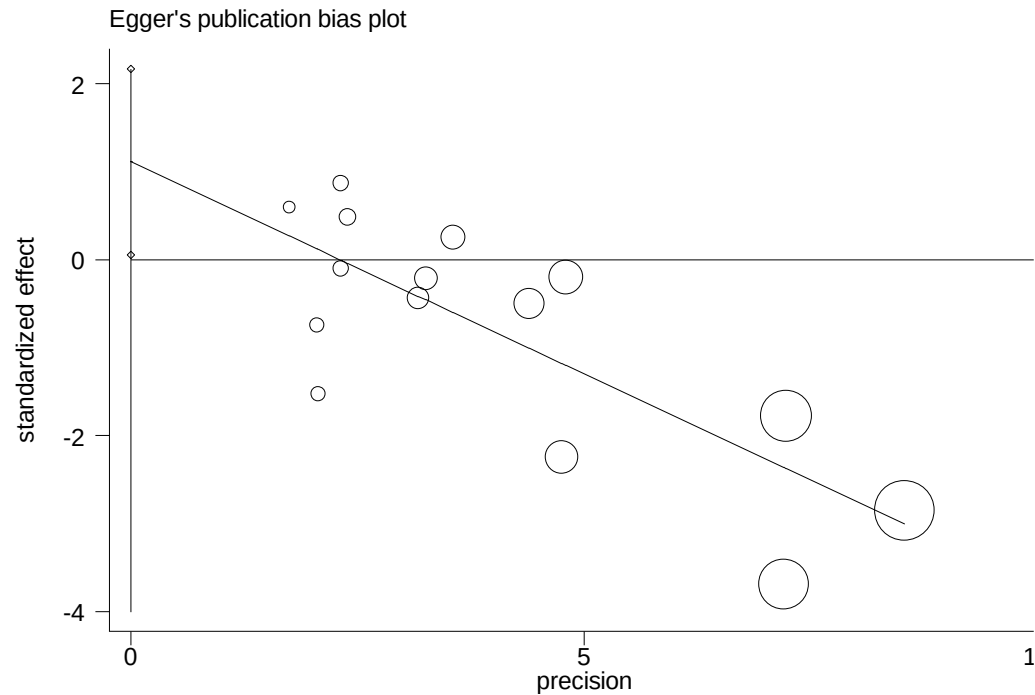
Begg's Test

adj. Kendall's Score (P-Q) = 21
Std. Dev. of Score = 20.21
Number of Studies = 15
Z = 1.04
Pr > |Z| = 0.299
Z = 0.99 (continuity corrected)
Pr > |Z| = 0.322 (continuity corrected)

- metabias logor selogor, graph(egger) gweight

Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	-.4823081	.1086472	-4.44	0.001	-.7170261	-.2475902
bias	1.114582	.4891211	2.28	0.040	.0579	2.171264



تحليل حساسیت

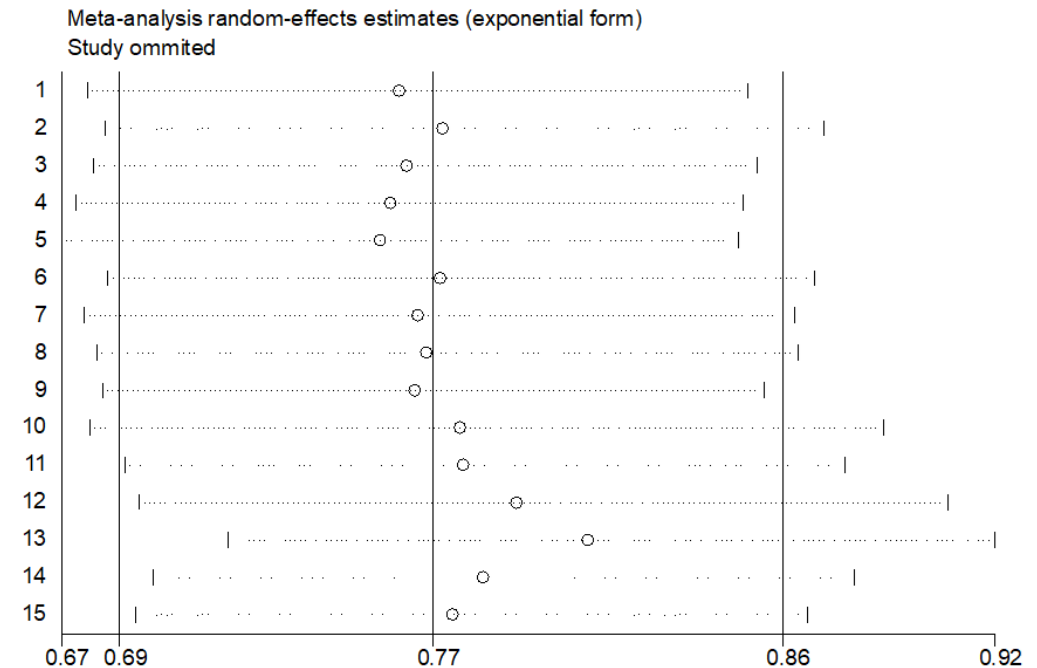
Sensitivity analysis

- اگر بخواهیم تاثیر تک تک مطالعات بر روی نتیجه نهایی را ارزیابی کنیم ، به این کار تحلیل حساسیت گفته می شود.
- در این تحلیل یکی یکی مطالعات از تحلیل حذف و نتیجه قابل بازبینی خواهد بود.

- metainf logor selogor, eform print

```
. metainf logor selogor, eform print
```

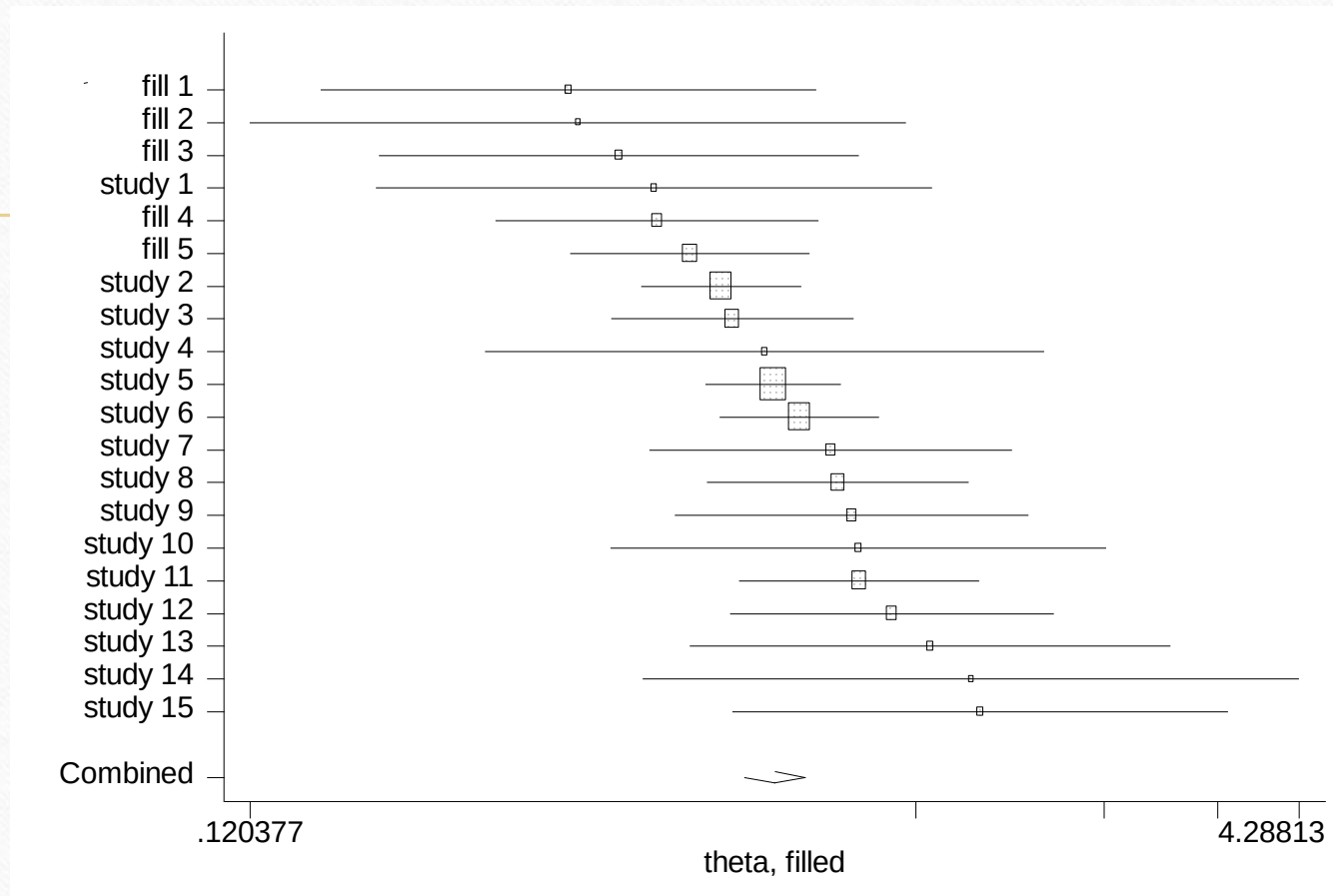
Study omitted	e^coef.	[95% Conf. Interval]
1	.76017362	.67866331 .85147375
2	.7656576	.68294281 .85839033
3	.76211047	.68034679 .85370052
4	.75788188	.67566293 .85010576
5	.75512344	.67178631 .84879875
6	.76591802	.68379164 .85790807
7	.76120776	.67771924 .85498136
8	.76351112	.68095583 .85607487
9	.76421285	.68256837 .85562313
10	.76627851	.67721647 .86705321
11	.77004355	.68762565 .86233997
12	.78663677	.69147193 .89489877
13	.80957037	.71554339 .91595304
14	.78208798	.69584584 .8790189
15	.77420795	.6913389 .8670103
Combined	.76893392	.68717924 .86041508



دستور metatrim

- این دستور زمانی استفاده می شود که سوگیری انتشار وجود داشته باشد.
- در واقع با کمی کردن مقدار سوگیری با استفاده از روش ناپارامتری تخمینی از مقادیر ناموجود محاسبه می شود.
- استفاده از این روش مورد توافق همگان نیست.

- metatrim logor selogor, eform graph



دستور metareg

- برای متارگرسیون استفاده می شود.
 - ضرایب متارگرسیونی برای متغیر های مستقل ارائه می شود.
 - معنی دار بودن ضرایب یعنی بین آن متغیر و شاخص رابطه خطی قابل گزارش است.
 - ضرایب متارگرسیون نشان می دهد که به ازای هر واحد افزایش در متغیر مستقل تعریف شده در مدل شاخص مورد تحلیل چقدر تغییر می کند.
- توجه: وقتی تعداد مطالعات کم است (عموماً زیر ۱۰ تا) برآورد متارگرسیونی زیاد دقیق نیست.**

- `metareg logor year, wsse(sellogor)`

```
. metareg logor year, wsse(sellogor)
```

Meta-regression	Number of obs	=	15
REML estimate of between-study variance	tau2	=	0
% residual variation due to heterogeneity	I-squared_res	=	0.00%
Proportion of between-study variance explained	Adj R-squared	=	100.00%
With Knapp-Hartung modification			

logor	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
year	-.051149	.0159278	-3.21	0.007	-.085559	-.016739
_cons	100.8694	31.49268	3.20	0.007	32.83356	168.9052

استفاده از کادر محاوره ای

- db meta
- db metan
- db metacum
-
-

با تشکر از توجه شما

منبع مورد استفاده:
کتاب مرور ساختاریافته و متاآنالیز
انتشارات گپ

