





واحد توسعه مطالعات مرور نظام مند و متاآنالیز دانشگاه علوم پزشکی تبریز

# فرا تحلیل (متاآنالیز)



دکتر مرتضی قوجازاده

دانشیار فیزیولوژی

ghojazadehm@hotmail.com

پائیز - ۱۳۹۵

۴۶ مطالعه کارآزمایی بالینی جدید منتشر می شود.

۱۰۰۰ مقاله جدید در مدلاین نمایه می شود.

۶۰۰۰ مقاله زیست پزشکی منتشر می گردد.

۳ میلیون مقاله جدید منتشر می شود.

۳۰۰۰۰ مجله منشر می شود.

زمان بسیار کم

اطلاعات بسیار زیاد

- اطلاعات بسیار زیادی برای افرادی که می خواهند به روز باشند وجود دارد.
- با این وجود دستیابی به اطلاعات با کیفیت بالا سهل و آسان نمی باشد.

- هدف ما از علم، رسیدن به یک دانش فراگیر و جامع می باشد.

- برای رسیدن به این هدف بایستی یافته های بدست آمده از مطالعات مختلف با یکدیگر ترکیب شوند.

## • مرور داستانی یا روایتی یا Narrative

- در واقع مرور تشریحی بر متون می باشد. این روش بیشتر Subjective می باشد.  
(وابسته به تفکر شخص)

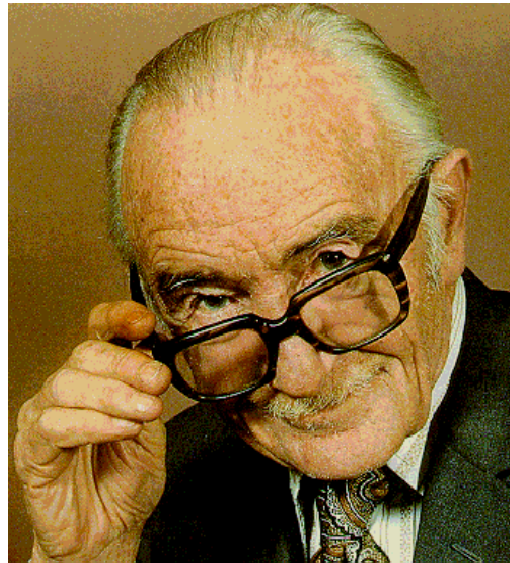
## • مرور نظام مند یا Systematic

- این روش بیشتر عینی (Objective) می باشد.  
(علمی و بدون نظر خصوصی)

## • مرور Narrative

- بطور واضح مشخص نیست که مرور به چه روشی انجام شده است.
- بیشتر بر روی معنی داری آماری (Significance) تکیه دارد.
- زمانی که یافته های مطالعات با همدیگر متفاوت است توضیح آن مشکل می باشد.





این به طور قطع یک انتقاد جدی از حرفه ماست :  
یک خلاصه مهم، تخصصی یا فوق تخصصی، که به صورت دوره ای از تمام  
کارآزمایی های تصادفی کنترل شده مرتبط، اقتباس شده باشد، تهیه نکرده ایم.

# روش های تجزیه و تحلیل مطالعات پزشکی

---

- **تجزیه و تحلیل نخستین (Primary Analysis)**

پژوهشگر خود داده ها را جمع آوری کرده و برای بدست آوردن نتایج، آنها را تجزیه و تحلیل نماید.

- **تجزیه و تحلیل دومین (Secondary Analysis)**

پژوهشگر داده های مربوط به یک مطالعه قبلی را برای پاسخگوئی به فرضیه جدید مورد تجزیه و تحلیل مجدد قرار دهد.

- **فرا تحلیل (Meta Analysis)**

زمانی اطلاق می شود که پژوهشگر نتایج تعدادی از مطالعات اولیه را برای پاسخگوئی به سوال پژوهشی خود با یکدیگر ترکیب نموده و نتیجه جمعی جدیدی را به دست آورد.

# فرا تحلیل یا متا آنالیز چیست؟



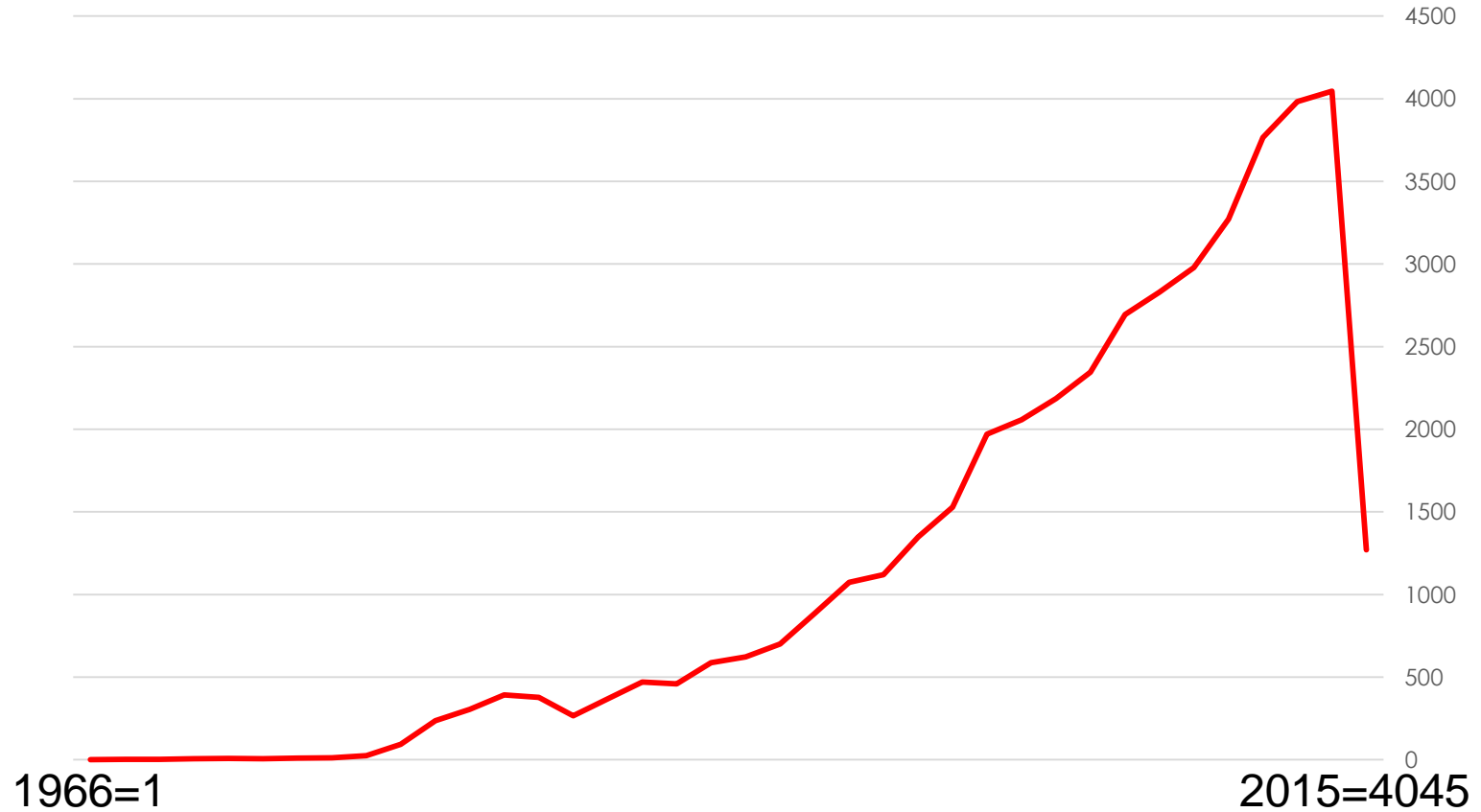
- متاآنالیز یا فراتحلیل عبارتست از ترکیب نتایج مطالعات مستقلی که همگی هدف یکسانی را دنبال می کنند.
- متاآنالیز یا فراتحلیل عبارتست از بررسی کمی و ترکیب نتایج مطالعات مشابه اما مستقل.
- متاآنالیز یا فراتحلیل روشی آماری است که در آن نتایج چندین مطالعه مستقل در هم ادغام می گردند با این هدف که به سوالی که نتوان از یک مطالعه به تنهایی برسیم پاسخ گوئیم.

- فراتحلیل با مشکلات پزشکی آغاز شد.
- نخستین فراتحلیل عملاً در سال 1904 توسط کارل پیرسون برای تعیین میزان تاثیر واکسیناسیون علیه آبله در رابطه با بازماندگان آنها انجام شد.
- فرایند ترکیب نتایج پژوهش پیرسون در مطالعه ها، در سال 1904 روی آوردی غیرعادی بود.



- اصطلاح فراتحلیل برای نخستین بار در سال 1976 توسط جین گلاس (Glass G) در انجمن پژوهشی آموزشی آمریکا بکار برده شد.
- فراتحلیل مؤثرترین راه برای روشن تر کردن نتایج متضاد در مجموعه‌ای از آثار تجربی، شبیه به گزارشهای تجربی و دارای فواید متمایز نسبت به بررسیهای کیفی است.
- کلید اصلی این اصطلاح را **اندازه اثر (Effect Size)** تشکیل می‌دهد.

# روند رشد مقالات متاآنالیز



دانش پیوسته در حال رشد می باشد.

- متاآنالیز در واقع برگرفته از مفهوم یونانی می باشد.

## متاآنالیز

آنالیز جامع

آنالیز  
آنالیزها

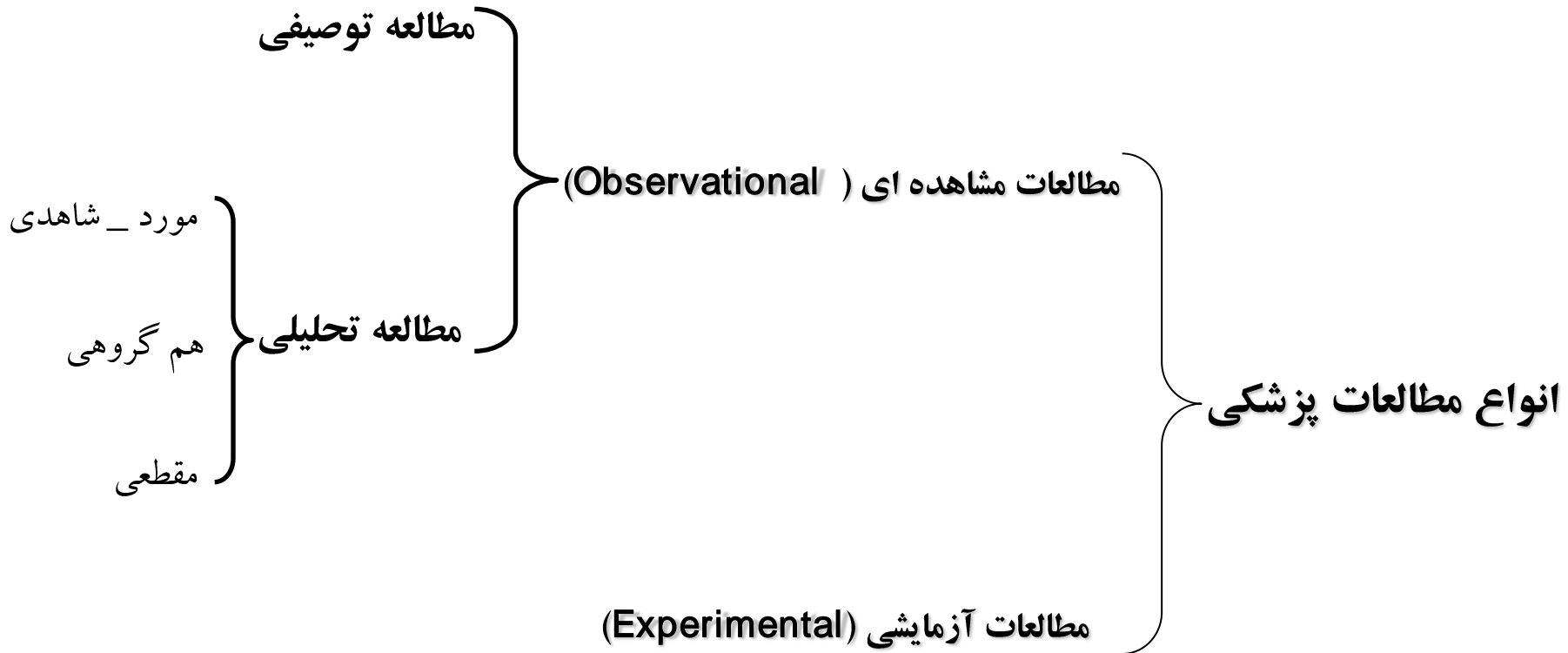


# کارایی متاآنالیز و نقش آن

- افزایش توان آماری (Statistical Power)
- افزایش دقت (Precision)
- پاسخ به سوالات بدیع
- حل و فصل تناقض (Inconsistency)

# متاآنالیز در واقع به سوالات زیر پاسخ می دهد:

- بین مطالعات مختلف آیا " اثر مشخصی " وجود دارد؟
- بزرگی این " اثر " چقدر است؟
- کدام متغیرها بعنوان واسطه ای برای " اثر " عمل می کنند؟



متاآنالیزها اصولاً گذشته نگر (Retrospective) هستند.

- مراحل می که در متاآنالیز وجود دارد مشابه هر تحقیق دیگری می باشد.



**مرحله اول:** مشخص کنید که کدامیک از انواع مطالعات برای آنالیز مناسبند.

**مرحله دوم:** تصمیم بگیرید که آیا برای مطالعه مورد نظر متاآنالیز کاربرد دارد یا خیر.

**مرحله سوم:** نوع داده ها و متغیرهایی را که برای سنجش پیامد استفاده می شوند،

مشخص کنید.

**مرحله چهارم:** مشخص کنید که برای متاآنالیزی که در دست انجام دارید کدام شاخص

مناسب تر است.

**مرحله پنجم:** برنامه مشخصی برای برخورد با ناهمگونی نتایج مشابه داشته باشید.

- بیشتر حالت تجربی داشته باشند تا تئوریک
- نتایج کمی داشته باشد تا نتایج کیفی
- تا حد امکان روابط مشابه را بررسی کنند.
- یافته آنها را بتوان به شکل آماری قابل مقایسه در آورد.

# مشخصات مقاله های مربوط به متاآنالیز

شماره	شماره ثبت	شماره ثبت	شماره ثبت	محقق / نویسنده	شهر محل انجام تحقیق	سال اجرا / انتشار	حجم نمونه	شیوع علائم آسم (%)
۱	۲/۷۰	۲۲۱۷	۱۳۷۸	جانقریانی م. و همکاران	کرمان			
۲	۲/۸۰	۵۵۷۹	۱۳۷۸	بسکابادی ح. و همکاران*	مشهد			
۳	۳/۹۵	۱۱۴۷	۱۳۷۹	حیدرنژاد ح. و همکاران	تبریز			
۴	۵	۷۰۰	۱۳۷۸	گلشن م. و همکاران	شهرکرد			
۵	۵/۶۰	۶۰۶۰	۱۳۸۱	عباسی ز. و همکاران	گیلان			
۶	۵/۷۰	۱۳۳۱	۱۳۷۹	گلشن م. و همکاران	بروجرد			
۷	۵/۹۰	۱۴۲۴	۱۳۷۸	گلشن م. و همکاران	زربن شهر			
۸	۶/۱۰	۱۱۲۷	۱۳۷۹	گلشن م. و همکاران*	اصفهان			
۹	۷/۳۰	۴۰۶۹	۱۳۷۹	گلشن م. و همکاران	اصفهان			
۱۰	۷/۶۰	۳۹۸۲	۱۳۷۸	گلشن م. و همکاران	اصفهان			
۱۱	۱۰	۳۰۰۰	۱۳۷۸	قره گوزلو م. و همکاران	کاشان			
۱۲	۱۰/۱۰	۳۵۴۰	۱۳۸۱	مرتضوی مقدم غ. و همکاران	بیرجند			
۱۳	۱۰/۱۰	۲۶۹۹	۱۳۸۱	حاتمی گ. و همکاران	بوشهر			
۱۴	۱۵/۸۵	۴۷۸۱	۱۳۷۸	بسکابادی ح. و همکاران	مشهد			
۱۵	۱۶	۶۱۲۷	۱۳۸۰	مسجدی م. و همکاران	تهران			
۱۶	۱۸	۵۰۶۸	۱۳۸۲	زحل م. و همکاران	قزوین			
۱۷	۱۹/۶۰	۳۹۸۶	۱۳۷۸	گلشن م. و همکاران	اصفهان			
۱۸	۲۱/۷۰	۵۵۳۴	۱۳۷۹	بسکابادی ح. و همکاران	مشهد			
۱۹	۲۱/۹۰	۶۱۱	۱۳۸۰	توتونچی پ. و همکاران	تهران			
۲۰	۲۸/۲۰	۲۸۰۰	۱۳۸۲	قره گوزلو م. و همکاران**	گرگان			
۲۱	۳۵/۴۰	۲۰۰۰	۱۳۸۲	میرقازی سعید ب. و همکاران**	تهران			

## نوع داده ها و متغیرها برای سنجش پیامد

---

- داده های دوتایی یا دو وجهی یا *Dichotomous*
- داده های ترتیبی یا *Ordinal data*
- داده های پیوسته



عدم وقوع پیامد	وقوع پیامد	
3844	59	گروه درمان
3834	88	گروه کنترل

شاخص هایی که برای اندازه گیری متغیرهای دوتایی استفاده می شوند:

- تفاوت خطر (Risk Difference)
- لگاریتم نسبت شانس (Log- Odd Ratio)
- لگاریتم خطر نسبی (Log- Relative Risk)

- در متاآنالیز شاخص هایی که به صورت نسبی هستند به فرمت لگاریتمی تبدیل می شوند.

Ratio = 1



پایین ترین حد = 0

# شاخصهای (Statistics) مورد مطالعه

Mean  $\pm$  SD

شاخصهای قابل اندازه گیری در **مطالعات توصیفی**

Frequency (%)

# شاخصهای (Statistics) مورد مطالعه

Odds  
Ratio

Rate  
Ratio

Risk  
Ratio

شاخصهای قابل محاسبه در مطالعات تحلیلی

Risk  
Difference

Correlation

## Risk Ratio

در مطالعات هم گروهی (کوهورت) بیشتر استفاده می شود.

## Odds Ratio

در مطالعات مورد-شاهدی (Case-Control) بیشتر استفاده می شود.

## کجا نباید متاآنالیز کرد؟

---

- تفاوت زیاد در یافته های مطالعات مختلف
  - تفاوت بالینی
  - اختلاف متدولوژیک
  - تنوع زیاد در روش تحلیل و گزارش نتایج
  - کیفیت نسبی بد بعضی مطالعات

# نا همگونی (Heterogeneity)

- برای برخورد با ناهمگنی ، ابتدا بهتر است بدانید که ناهمگنی وجود دارد یا خیر.

## راه حل اول :

مطالعات را از نظر فاکتورهای مختلف بررسی کرده و میزان مشابهت آنها را با یکدیگر بسنجیم.

## راه حل دوم:

تست همگونی یا Homogeneity test

# بدست آوردن ناهمگنی

- توسط Higgins و همکارانش ابداع شد.
- دامنه تغییرات شاخص  $I^2$  بین صفر تا ۱۰۰ درصد است.
- مقادیر منفی  $I^2$  را صفر در نظر می گیرند.

## • شاخص $I^2$

همگنی نتایج = صفر

ناهمگنی نتایج = یک



کم	ناهمگنی	۲۵ درصد
متوسط	ناهمگنی	۵۰ درصد
بیشتر	ناهمگنی	۷۵ درصد

0% to 40%: Might not be important

30% to 60%: May represent moderate heterogeneity

50% to 90%: May represent substantial heterogeneity

75% to 100%: Considerable heterogeneity

# بدست آوردن ناهمگنی

## • آزمون مربع کای کوکران Q

اگر آزمون Q از نظر آماری معنی دار بود ناهمگنی مطمئنا وجود دارد.

اگر آزمون Q از نظر آماری معنی دار نبود اما نسبت Q کاکرین به درجه آزادی بیش از رقم یک

بود احتمال ناهمگنی وجود دارد.

اگر آزمون Q از نظر آماری معنی دار نبود اما نسبت Q کاکرین به درجه آزادی کمتر از رقم یک

بود احتمال وجود ناهمگنی بسیار ضعیف است.

**Fixed Model**

مدل ثابت

**Random Model**

مدل تصادفی

- پارامتر مورد بررسی در تمام مطالعات اولیه مقدار حقیقی ثابتی دارد.
- تفاوت بین مقادیر محاسبه شده در مطالعات مختلف ناشی از تصادف، شانس و نمونه گیری های متعدد **Sampling Variation** می باشد.

- پارامترهای اندازه گیری شده خود توزیع نرمالی داشته و هر مطالعه مقداری از آن را اندازه گرفته است.

تفاوت های مشاهده شده در بین نتایج اولیه به دو علت ایجاد شده است:

- ناشی از تصادف، شانس و نمونه گیری های متعدد **Sampling**

**Variation**

- تغییرات تصادفی مقدار واقعی پارامتر در مطالعات مختلف

## اگر نامتجانس بودند...

- بررسی مجدد مطالعات برای کسب اطمینان
- صرف نظر کردن از متاآنالیز
- انجام تحلیل در زیر گروهها
- شناسایی منبع ایجاد کننده عدم تجانس
- انجام مدل تصادفی متاآنالیز
- تغییر مبنای شاخص
- حذف بعضی از مطالعاتی که بیشترین ناهمگنی را دارند.
- انجام متارگرسیون

# رویکرد های مختلف به ناهمگنی

1- ناهمگنی نتیجه را نادیده بگیرید و از مدل اثر ثابت برای ادغام نتایج استفاده کنید.

2- به دنبال عامل ناهمگنی بگردید.

الف - تحلیل زیر گروهها (Subgroup analysis)

ب- تحلیل متارگرسیون (Meta regression analysis)

3- مواردی که نمی توانید عامل خاصی را به عنوان علت ناهمگنی مشخص کنید از مدل تصادفی استفاده کنید.



# مدلهای متارگرسیونی

- همانند رگرسیون معمولی، در این معادلات مقدار شاخص مورد نظر به عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شده و اثرات سایر متغیرها نه تنها بر روی مقدار متغیر وابسته سنجیده می شود بلکه اثرات آنها بر روی میزان پراکندگی و عدم تجانس بین مطالعات نیز تعیین می گردد.

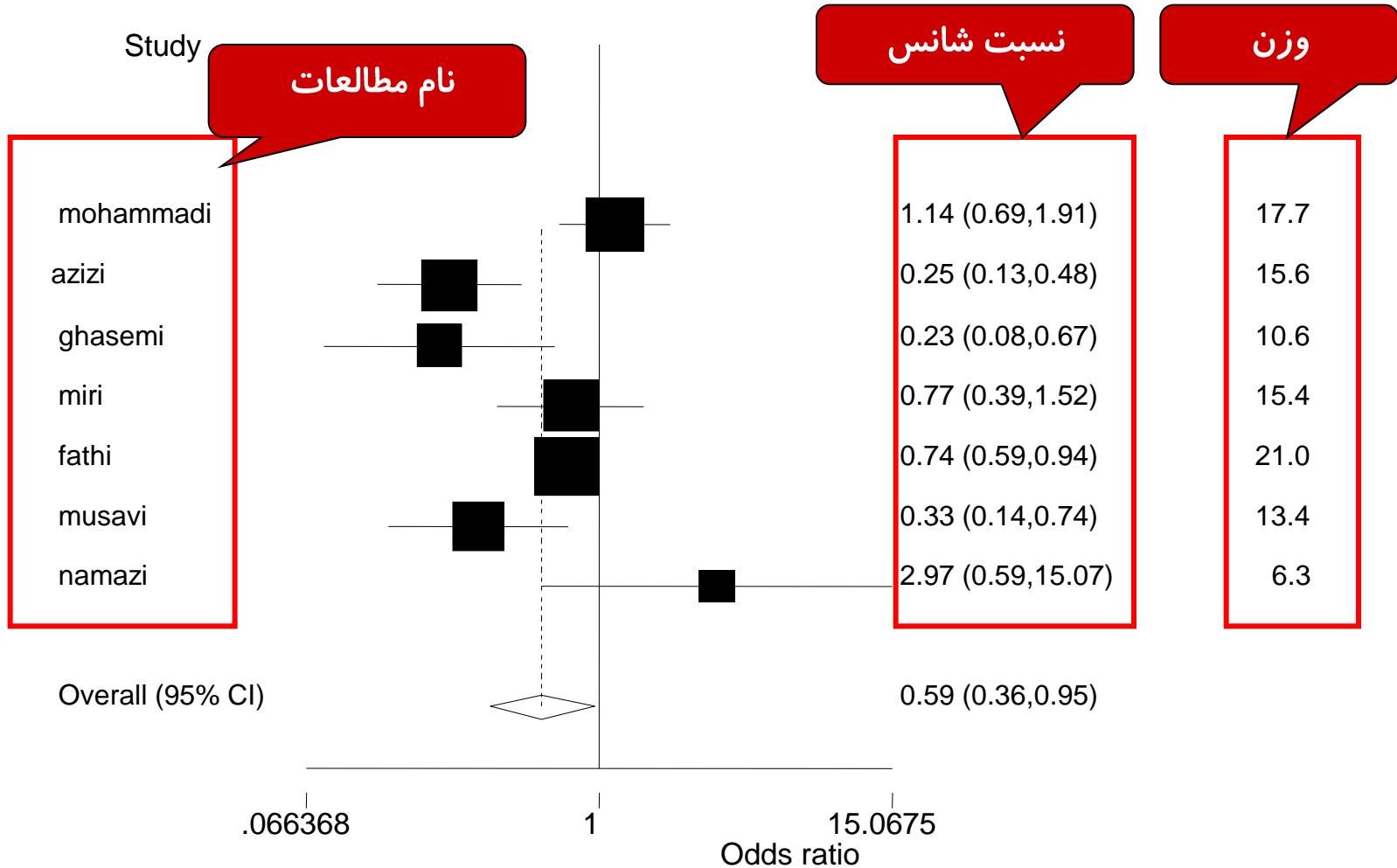
نمودارهای مهم در متاآنالیز

# Forest Plot (نمودار انباشت)

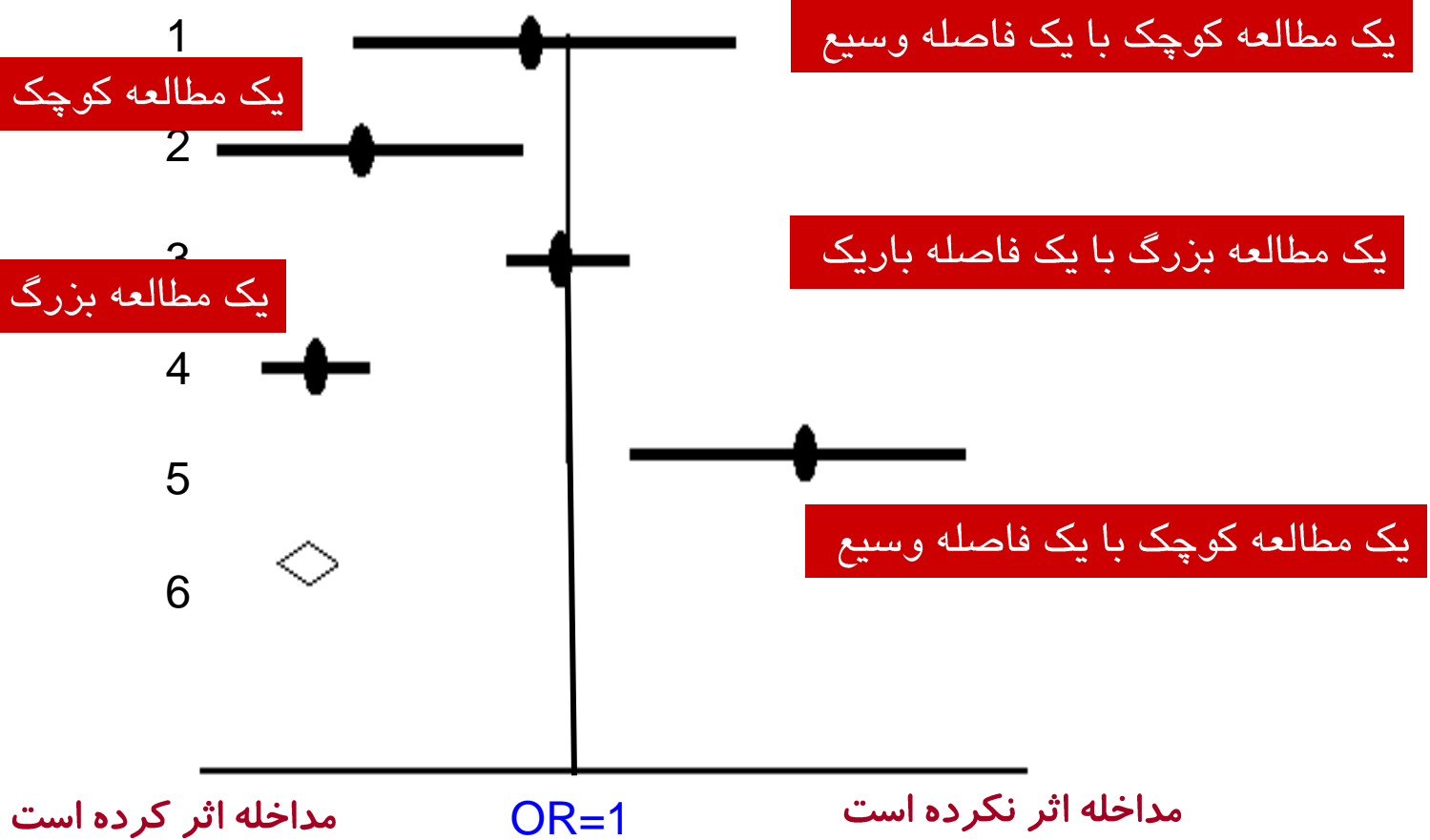
---

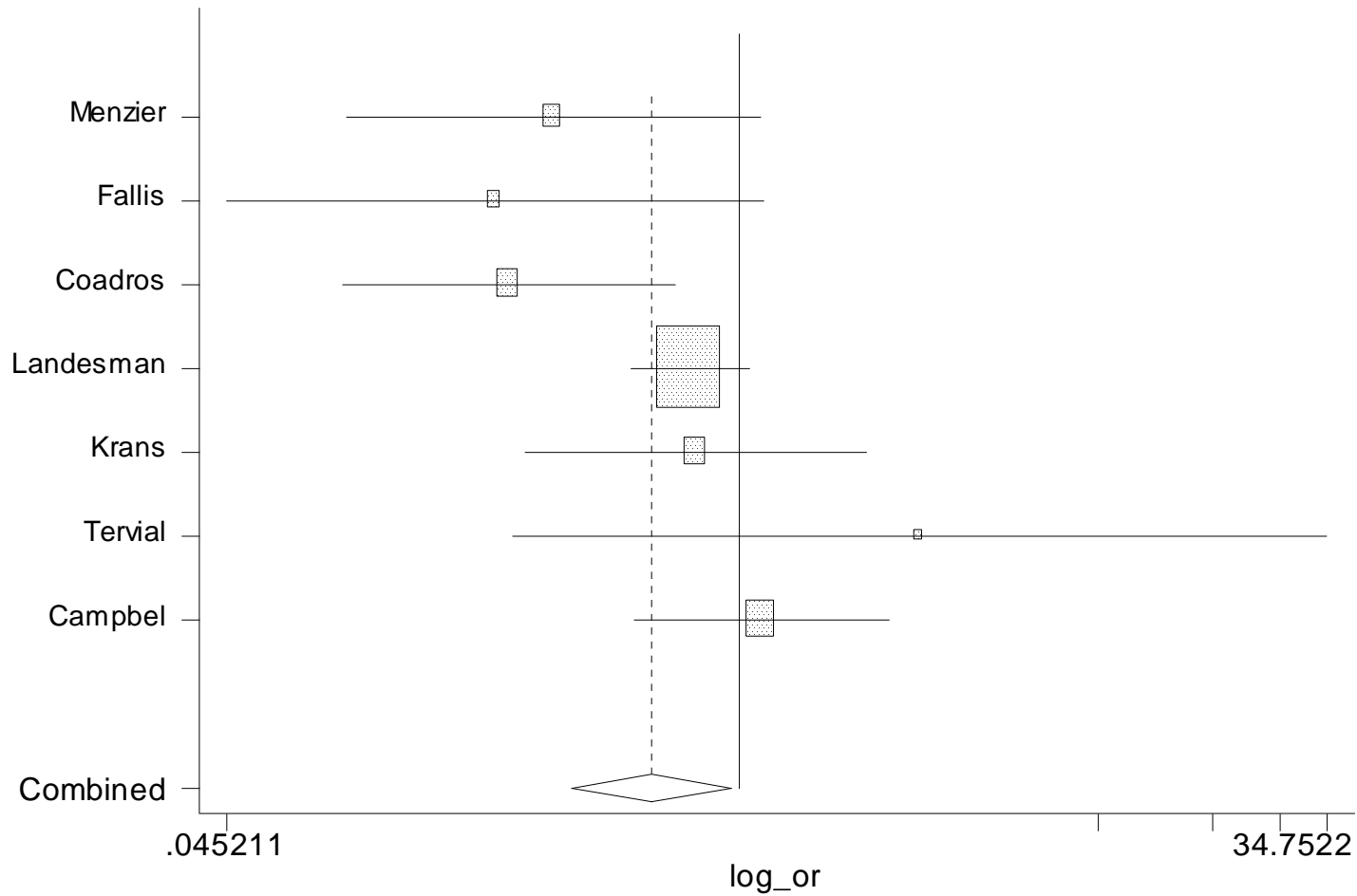
- برای اولین بار در دهه ۱۹۸۰ توسط Peto و همکارانش پیشنهاد شد.
- رایج ترین نوع نمودار در متاآنالیز می باشد.
- یک نمایش گرافیکی می باشد که بعنوان وسیله ای برای ارائه نتایج متاآنالیز حاصل از مطالعات مختلف در تحقیقات ابداع شده است.

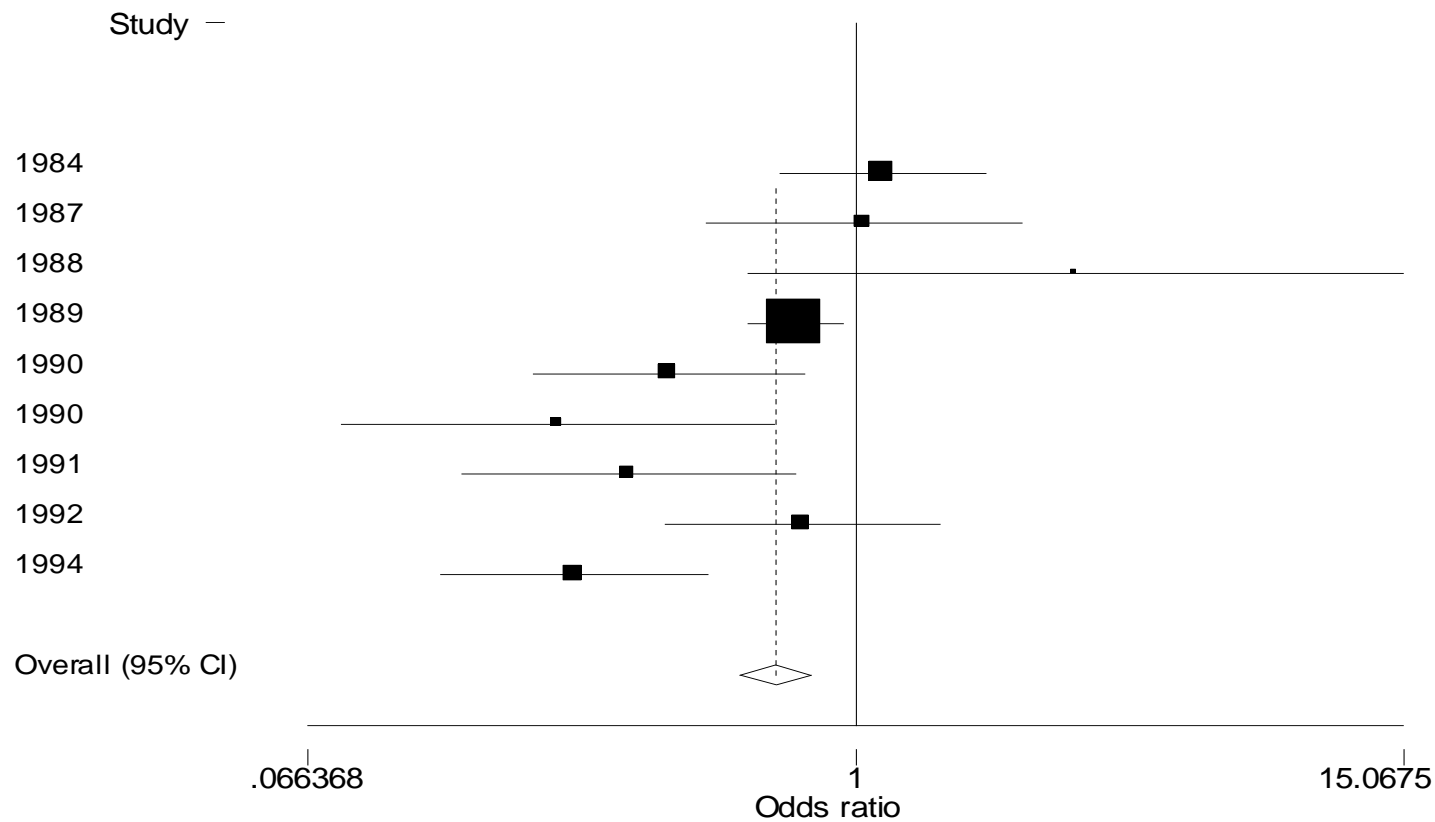
# Forest Plot



# Forest Plot







# خطاهای موجود در متاآنالیز

- انتخاب مطالعات
- احتمال چاپ مطالعات منفردی که بیشتر تاثیرات مثبت را ارائه می کنند (تاثیر سودمند) بیشتر است نسبت به مطالعاتی که در نتایج خود تاثیری نیافته اند.
- چاپ در ژورنالهای معتبر و یا ایندکس شدن نتایج متاآنالیز را تحت تاثیر قرار می دهد.



*Int J Qual Health Care.* 1998 Aug;10(4):311-7.

## **Response rate in patient satisfaction research: an analysis of 210 published studies.**

Sitzia J<sup>1</sup>, Wood N.

### ⊕ Author information

#### **Abstract**

**OBJECTIVES:** To examine the quality of response rate reporting and to identify methodological factors influencing response rates in published patient satisfaction studies.

**DESIGN:** Examination and analysis of 210 studies from 200 papers published in 1994 in 141 different health journals. Papers were located in the following databases: British Nursing Index, CINAHL, EMBASE, MedLine, Popline, and PsycLIT.

**MAIN MEASURES:** Reported and calculated response rates, collection and recruitment procedures of published studies, and type of instruments used for data collection.

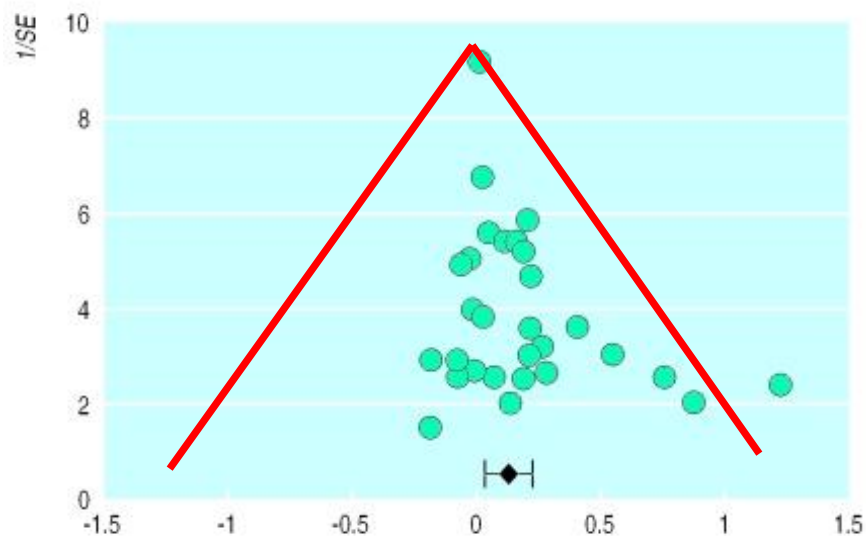
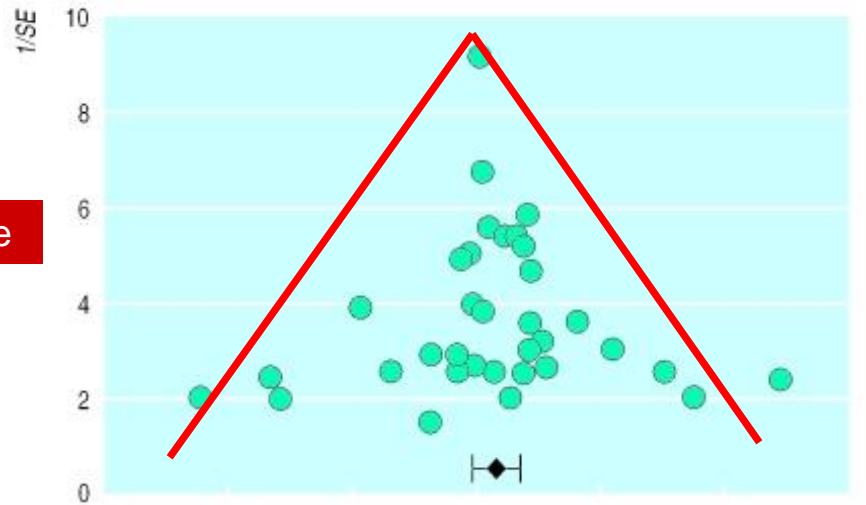
**RESULTS:** Forty-eight per cent of studies reported a response rate. The mean response rate was 72.1%. There was no association between response rate and the type of instrument used for data collection. Studies which used a face-to-face approach to either subject recruitment (mean response rate, 76.7%) or data collection (mean response rate, 76.9%) were associated with significantly higher response rates than those in which subjects were recruited by mail (mean response rate, 66.5%) or data were collected by mail (mean response rate, 67%). Response rate was not related to questionnaire length.

**CONCLUSION:** Patient satisfaction studies generally show poor awareness of the importance of methodological issues relevant to response rate. Far more attention to this aspect is needed if findings in this field are to be accepted as valid and useful.

- یک روش ساده برای بررسی آسان وجود سوگرائی در انتخاب مطالعات استفاده از نمودارهای کیفی شکل (Funnel Plot) می باشد.
- ۱۰-۵ درصد متاآنالیزها می توانند به دلیل وجود سوگرائی انتشار به صورت نامناسب تفسیر شوند.

- این نمودار در سال ۱۹۹۴ توسط **Pillomer** و **Light** معرفی شد.
- توسط **Egger** و همکارانش در سال ۱۹۹۷ به صورت جزئی تر مورد بحث و بررسی قرار گرفت.

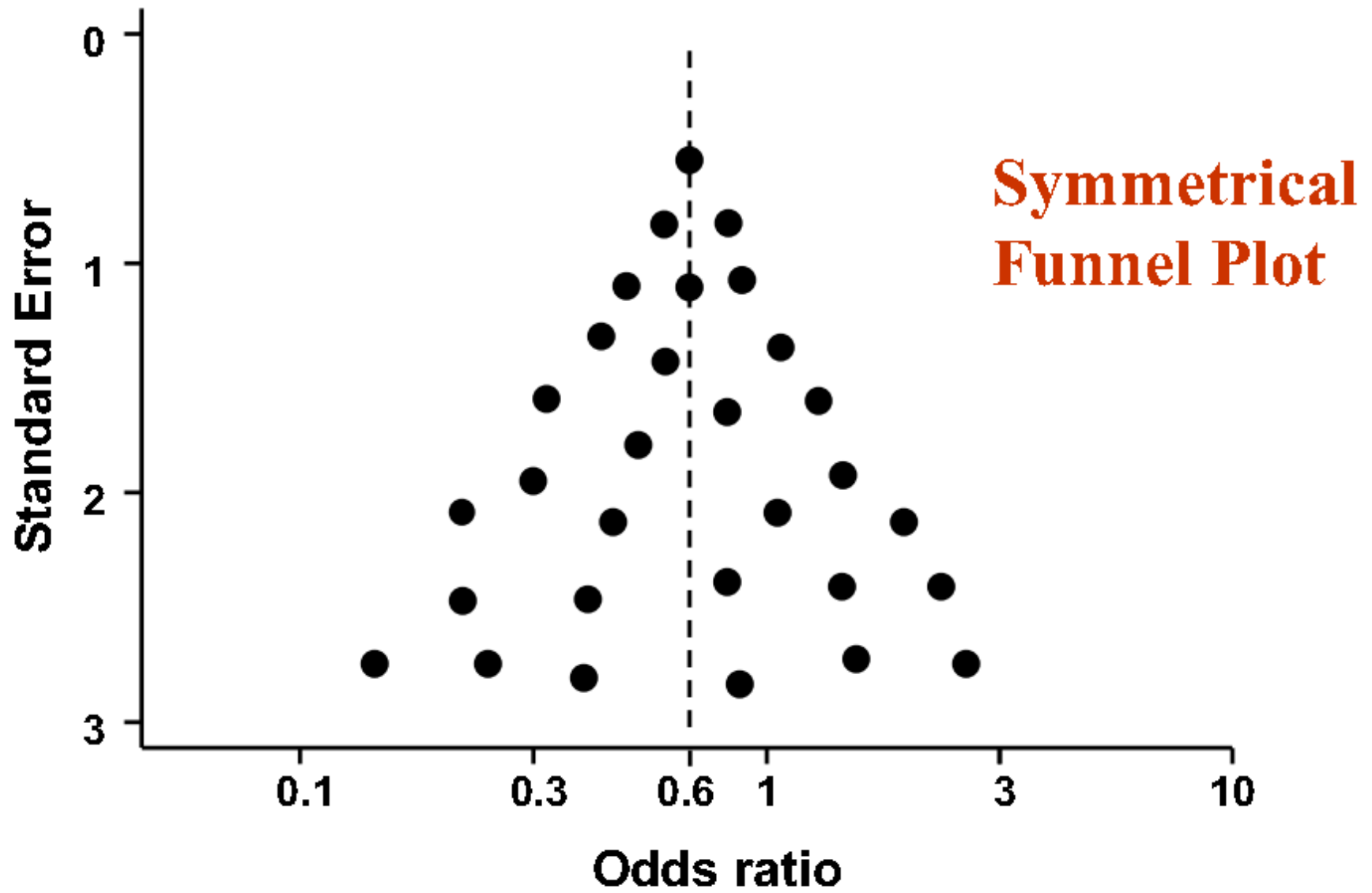
Study size



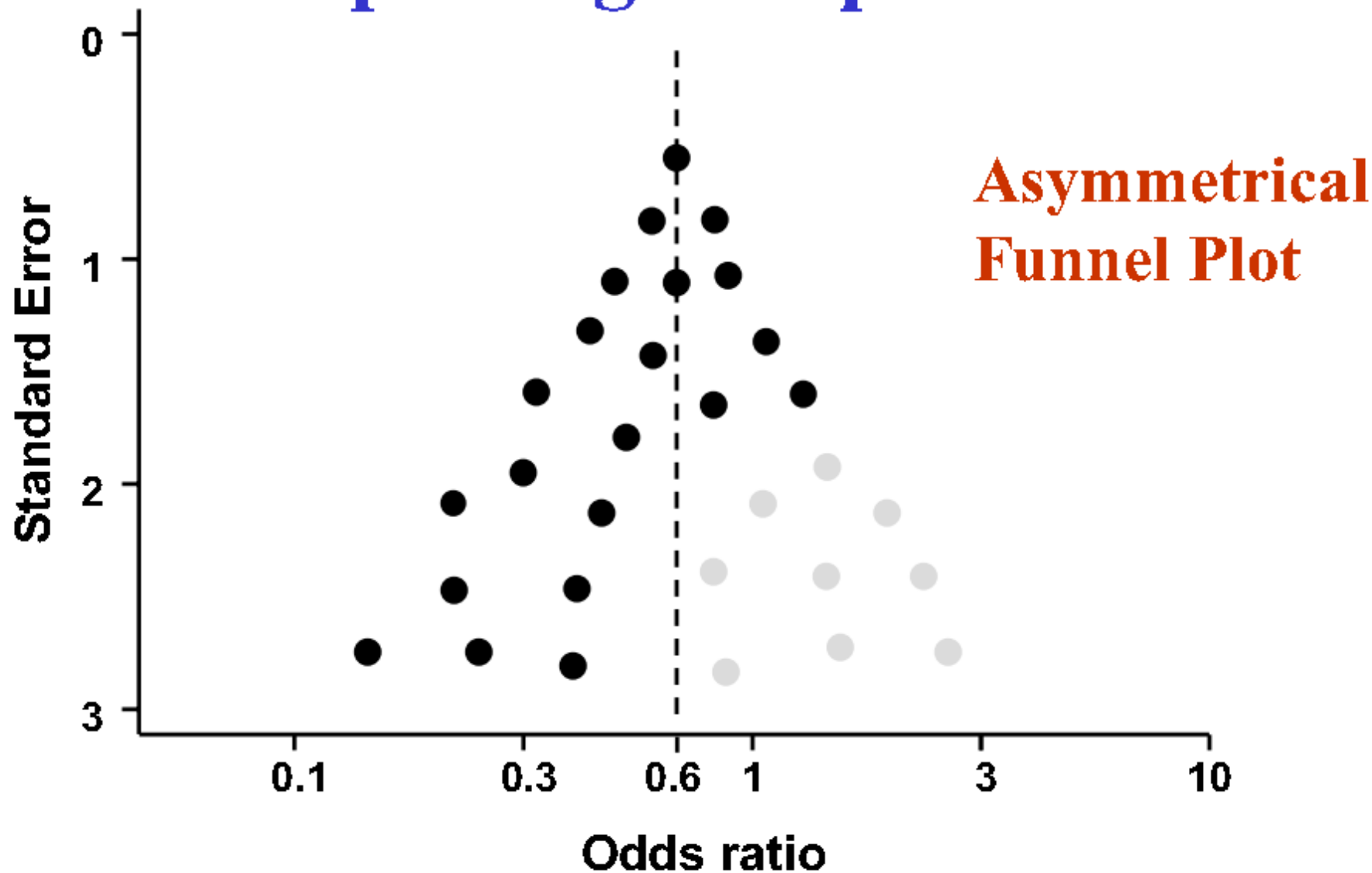
effect size

Effect size

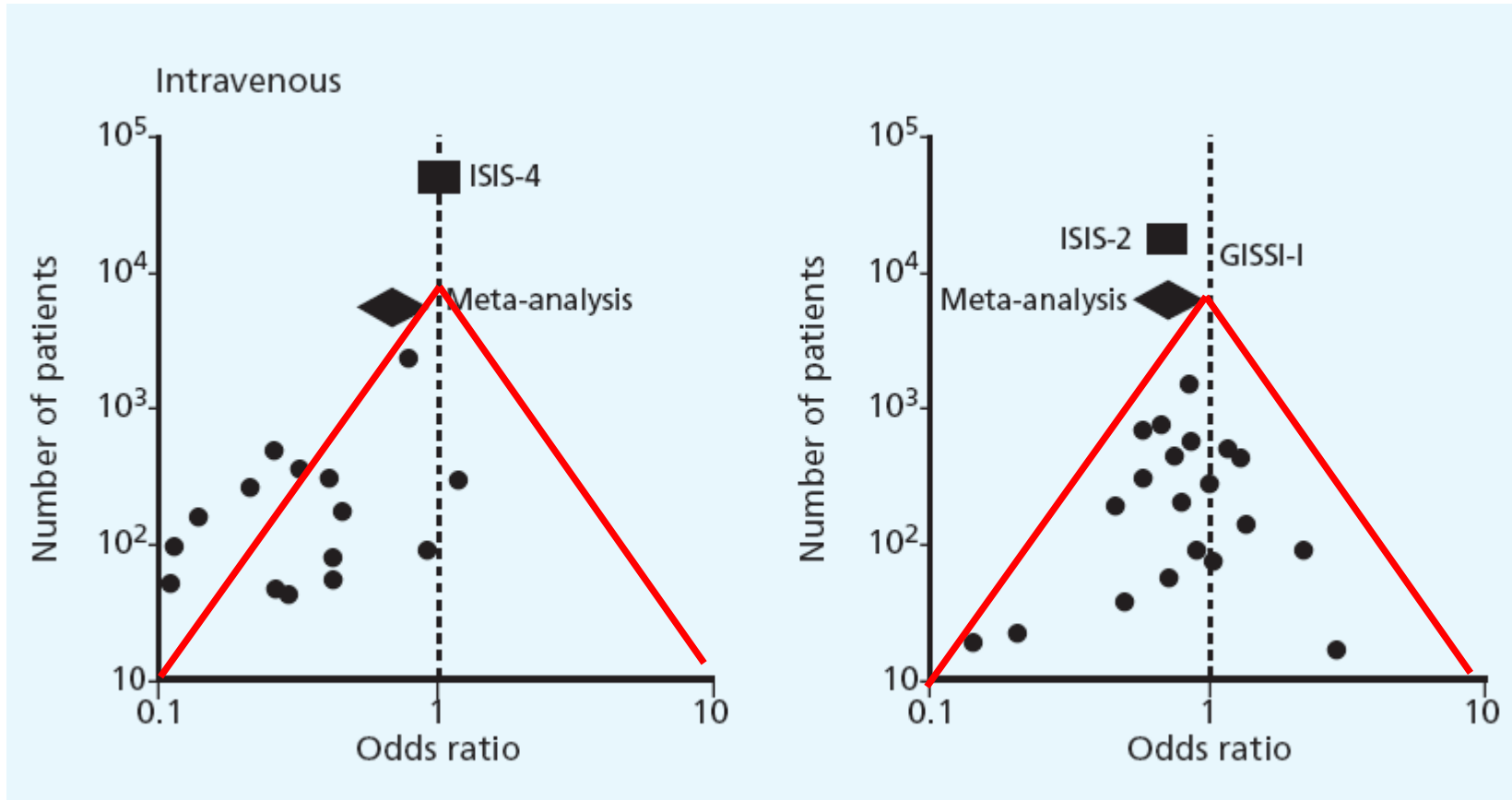
**No bias**



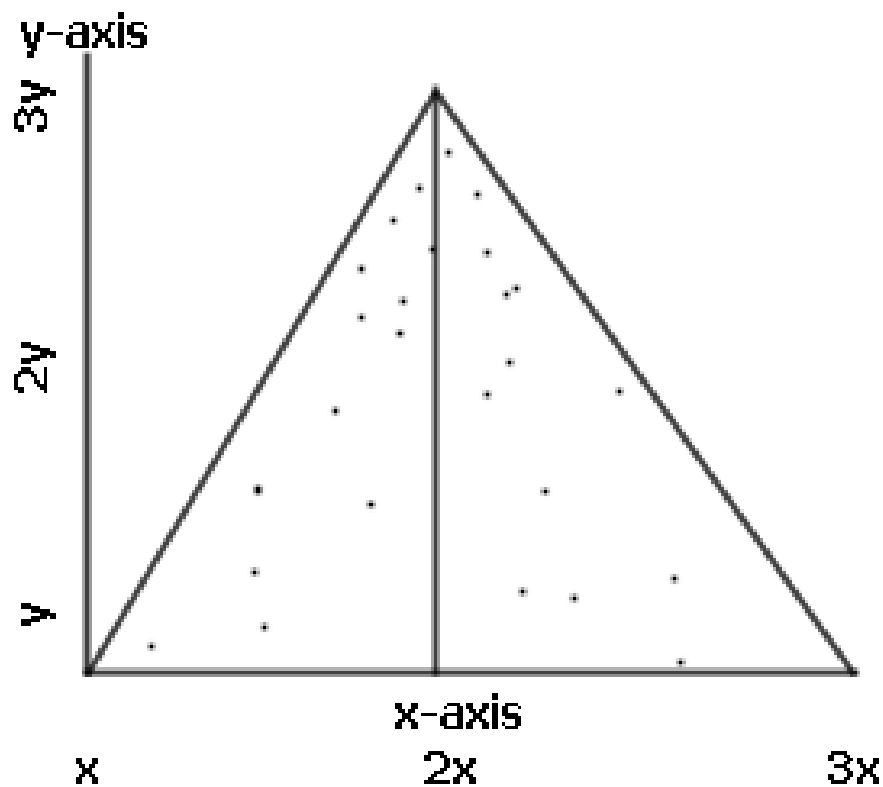
# Reporting bias present



# Funnel Plot



GENERIC FUNNEL PLOT





# روش های پیشگیری از سوگرایی انتشار



کوتاه مدت

فقط مطالعات بزرگتر متاآنالیز شود.

بلند  
مدت

$P < 0/05$  به عنوان معیار چاپ مقاله نباشد.

- 1- روش و نتایج هر مقاله را با دقت بخوانید و ارزیابی کنید که متغیرهای مستقل و وابسته چگونه عملیاتی و اندازه پذیر شده اند.
- 2- تغییر پذیری اندازه های اثر حاصل را به صورت غیر رسمی با نمودارها و چارتها بررسی کنید. تغییر پذیری به این احتمال اشاره دارد که ممکن است یک متغیر تعدیل کننده در کار باشد.
- 3- اثرات را با استفاده از مشخصه های میانه و میانگینهای وزنی و غیروزنی ترکیب کنید.
- 4- سطح معنادار بودن اثر کلی را بررسی کنید.
- 5- اهمیت اندازه اثر را ارزیابی کنید.

- شیوع علائم آسم در ایران بر اساس فراتحلیل مطالعات کشوری

- مقایسه اثر کلینیکی دهان‌شویه‌های پرسیکا و کلرهگزیدین با استفاده از روش متاآنالیز

- متا آنالیز کارآزمایی‌های بالینی مطالعات اثر سیر بر کاهش کلسترول خون با فرض همگنی واریانس های اثر تیمار

- مرور سیستماتیک (متاآنالیز) کارآزمایی‌های بالینی با لیزر برای از بین بردن موهای ناخواسته

- کاربرد روش‌های شناسایی تورش انتشار برای فراتحلیل در ارزیابی تاثیر داروی آلبندازول در درمان مبتلایان به آسکاریس و تریکوسفال

- متا آنالیز کارآزمایی‌های بالینی با فرض همگنی واریانس‌های اثر تیمار و کاربرد آن در مطالعات اثر مصرف آسپرین در کاهش مرگ و میر بیماران سکته قلبی

- تحلیل عوامل موثر در ابتلا به ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) در ایران با استفاده از مرور

سیستماتیک، متاآنالیز و Generalized Impact Fraction



<http://www.meta-analysis.com/>

پایان