متاآنالیز

مفاهیم، کاربرد محاسبات

دکتر مجید میرمحمدخانی

اپیدمیولوژیست

اهمیت

- افزایش توان آماری
- افزایش دقت

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 کارآیی متاآنالیز در جمع بندی بهتر مطالعات حاصل می شوند.

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 متاآنالیز های 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

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 ناهمگنیHeterogeneity

- ناهمگنی به میزان عدم یکنواختی نتایج مطالعات وارد شده در متاآنالیز گفته می شود.
- منشاء ناهمگنی می تواند بالینی یا متدولوژیک یا ترکیبی از این دو باشد.
- برایند ناهمگنی های موجود در مطالعات را با ناهمگنی آماری یا Statistical heterogeneity نشان می دهند.
- اگر میزان ناهمگنی اماری زیاد باشد انجام متاآنالیزاشکال 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) : ($\hat{y}$ براورد حاصله از متاانالیز و y_i برآورد هر مطالعه از پارامتر y در جامعه می باشد)

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

$$df = k - 1$$

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

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

- 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 ازمون 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 صرفا در زیر گروه ها
- انجام متاانالیز به روش رندوم افکت (تاثیر مشکل را می تواند کمتر کند)
- تغییر شاخص مبنا به منظور کمتر کردن احتمالی ناهمگنی
- متارگرسیون

مدل ثابت در برابر مدل تصادفی

- برای پارامتر مورد اندازه گیری در مطالعات اولیه مقدار حقیقی ثابتی فرض می شود .
- برای پارامتر مورد اندازه گیری در مطالعات اولیه توزیع نرمال در نظر گرفته می شود .

- در واقع در مدل تصادفی تفاوت میان نتایج مطالعات دو منشاء دارند:

۱-تفاوت شانسی به علت نمونه گیری

۲-تغییرات تصادفی مقدار واقعی پارامتر مورد اندازه گیری

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 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 مانتل هنزل
- روش پتو

روش معکوس واریانس
Invers Variance Method

- آسان و پر کاربرد است.
- اگر واریانس y_i را با v_i نشان دهیم آنگاه خواهیم داشت:

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

مثال :

محاسبه واریانس نسبت شانس با روش ولف:

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

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
- روش متارگرسیون

انجام یک متاآنالیز : نمودار-آزمون ها

- برای اشنایی با محاسبات ، ازمون ها و نمودار های یک متاانالیز 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 ۲۲ مطالعه کارازمایی بالینی در مورد تاثیر مصرف داروی استرپتوکیناز در کاهش مورتالیتی سکته قلبی

- فایل های مرتبط داده ها : فایل اکسل و استاتا با نام metha-analysis-lab

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

id	year	a	b	c	d	ss	rr	logrr	selogrr
Fletcher	1959	1	11	4	7	23	0.23	-1.47	1.04
Dewar	1963	4	17	7	14	42	0.57	-0.56	0.55
1st European	1969	20	63	15	69	167	1.35	0.30	0.3
Heikinheimo	1971	22	197	17	190	426	1.22	0.20	0.31
Italian	1971	19	145	18	139	321	1.01	0.01	0.31
2rd European	1971	69	304	94	263	730	0.7	-0.36	0.14
2rd Frankfurt	1973	13	89	29	75	206	0.46	-0.78	0.3
1st Australian	1973	26	238	32	221	517	0.78	-0.25	0.25
NHLBI SMIT	1974	7	46	3	51	107	2.38	0.87	0.66
Valere	1975	11	38	9	33	91	1.05	0.05	0.4
Frank	1975	6	49	6	47	108	0.96	-0.04	0.54
UK Collaborative	1976	48	254	52	241	595	0.9	-0.11	0.18
Klein	1976	4	10	1	8	23	2.57	0.94	1.03
Austrian	1977	37	315	65	311	728	0.61	-0.49	0.19
Lasierra	1977	1	12	3	8	24	0.28	-1.27	1.08
N German	1977	63	186	51	183	483	1.16	0.15	0.16
Witchitz	1977	5	27	5	21	58	0.81	-0.21	0.57
1st Australian	1977	25	87	31	87	230	0.85	-0.16	0.23
3rd European	1977	25	131	50	109	315	0.51	-0.67	0.22
ISAM	1986	54	805	63	819	1741	0.88	-0.13	0.18
GISSI-1	1986	628	5232	758	5094	11712	0.83	-0.19	0.05
ISIS-2	1988	791	7801	1029	7566	17187	0.77	-0.26	0.04

دستورات قدم به قدم

- net install net from http://www.stata-press.com/data/mais
- mais
- spinst_mais
  - با دستورات فوق بسته های نرم افزاری مورد نیاز شما برای انجام متاانالیزاز نت دانلود و نصب می شود.

فراخواندن فایل در نرم افزار

- use “……..:\.....\metha-analysis-lab.dta", clear

محاسبه OR یا RR

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

	D+	D-
E+	**a**	**b**
E-	**c**	**d**

نحوه ساختن لگاریتم OR یا RR

- برای محاسبه لگاریتم OR یا RR از دستورات زیر استفاده می شود:

- gen logor=ln(rr)
- gen logrr=ln(rr)

نحوه محاسبه خطای معیار

- برای محاسبه خطای معیار لگاریتم OR یا RR از دستورات زیر استفاده می شود:

- gen selogrr=sqrt((1/a)-(1/(a+b))+(1/c)-(1/(c+d)))
- gen selogor=sqrt((1/a)-(1/b)+(1/c)+(1/d))

دستور meta

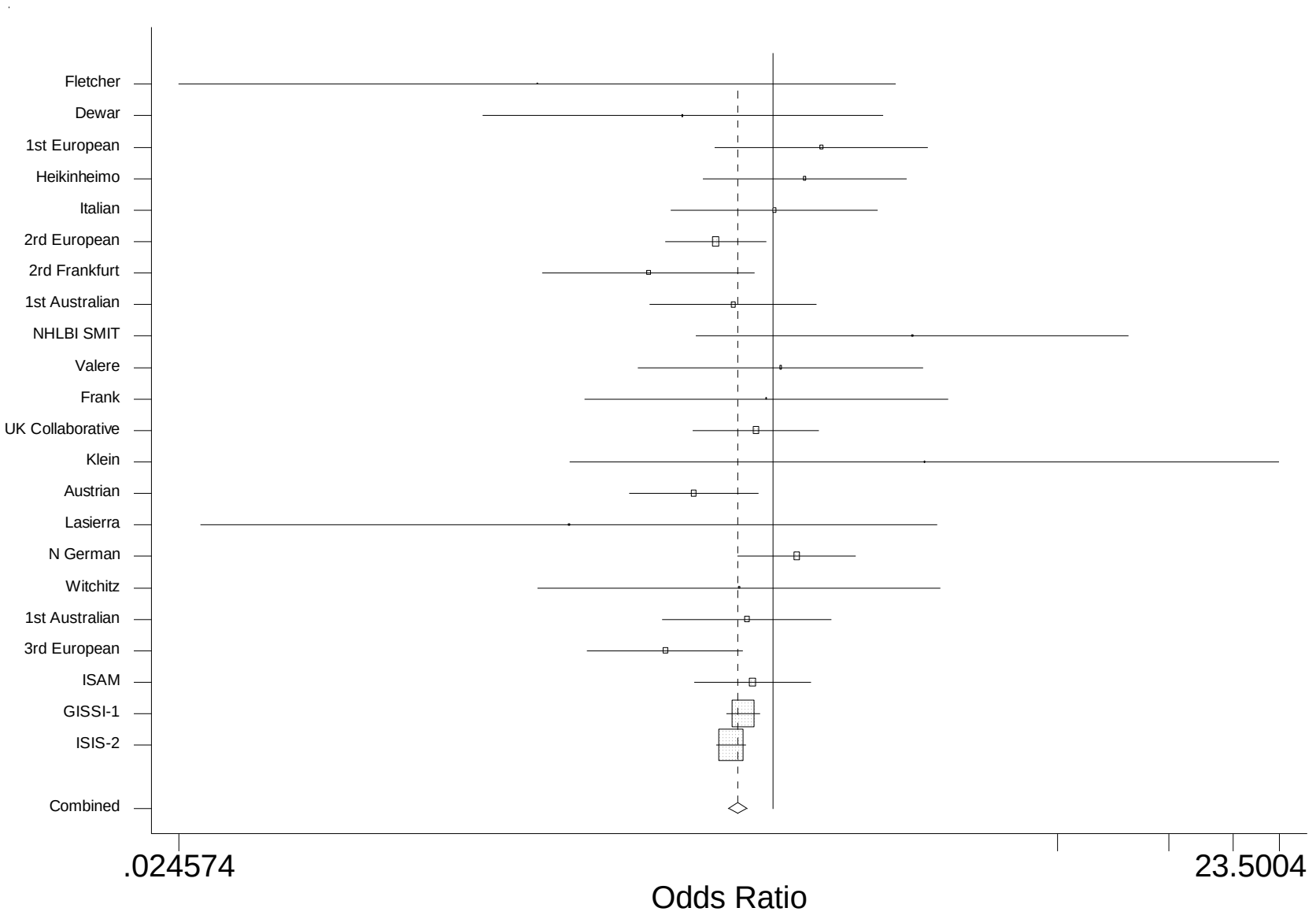
- دستور اصلی متاانالیز دستور meta می باشد:

- meta logrr selogrr
- meta logor selogor, eform

```
. meta logrr selogrr

Meta-analysis

        |  Pooled      95% CI          Asymptotic      No. of
Method  |     Est   Lower   Upper  z_value  p_value   studies
--------+-------------------------------------------------------
Fixed   |  -0.222  -0.279  -0.165   -7.627    0.000      22
Random  |  -0.208  -0.309  -0.107   -4.047    0.000

Test for heterogeneity: Q= 30.361 on 21 degrees of freedom (p= 0.085)
Moment-based estimate of between studies variance =  0.011

. meta logor selogor, eform

Meta-analysis (exponential form)

        |  Pooled      95% CI          Asymptotic      No. of
Method  |     Est   Lower   Upper  z_value  p_value   studies
--------+-------------------------------------------------------
Fixed   |   0.801   0.754   0.852   -7.115    0.000      22
Random  |   0.809   0.739   0.886   -4.559    0.000

Test for heterogeneity: Q= 24.976 on 21 degrees of freedom (p= 0.248)
Moment-based estimate of between studies variance =  0.006
```

نمودار انباشت

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


Fletcher
Dewar
1st European
Heikinheimo
Italian
2rd European
2rd Frankfurt
1st Australian
NHLBI SMIT
Valere
Frank
UK Collaborative
Klein
Austrian
Lasierra
N German
Witchitz
1st Australian
3rd European
ISAM
GISSI-1
ISIS-2
Combined
.024574
23.5004
Odds Ratio

```
. meta logrr selogrr, eform graph(r) cline xline(1) id( id) b2title(Odds Rtio)
print

Meta-analysis (exponential form)

       |  Pooled      95% CI          Asymptotic      No. of
Method |     Est   Lower   Upper  z_value  p_value   studies
-------+-----------------------------------------------------
Fixed  |   0.801   0.757   0.848   -7.627    0.000      22
Random |   0.812   0.734   0.898   -4.047    0.000

Test for heterogeneity: Q= 30.361 on 21 degrees of freedom (p= 0.085)
Moment-based estimate of between studies variance =  0.011

                 |      Weights       Study       95% CI
           Study |   Fixed  Random      Est   Lower   Upper
-----------------+-----------------------------------------
         Fletcher |    0.93    0.92     0.23    0.03    1.76
           Dewar  |    3.36    3.24     0.57    0.20    1.66
    1st European  |   10.79    9.63     1.35    0.74    2.45
     Heikinheimo  |   10.54    9.43     1.22    0.67    2.23
          Italian |   10.45    9.36     1.01    0.55    1.85
    2rd European  |   50.89   32.45     0.70    0.53    0.92
   2rd Frankfurt  |   10.87    9.69     0.46    0.25    0.83
  1st Australian  |   16.14   13.67     0.78    0.48    1.27
      NHLBI SMIT  |    2.28    2.22     2.38    0.65    8.72
          Valere  |    6.34    5.92     1.05    0.48    2.29
           Frank  |    3.38    3.25     0.96    0.33    2.79
UK Collaborative  |   29.99   22.47     0.90    0.63    1.29
           Klein  |    0.94    0.93     2.57    0.34   19.47
         Austrian |   27.09   20.80     0.61    0.42    0.89
         Lasierra |    0.86    0.85     0.28    0.03    2.32
         N German |   36.78   26.07     1.16    0.84    1.60
         Witchitz |    3.03    2.93     0.81    0.26    2.50
  1st Australian  |   18.23   15.15     0.85    0.54    1.35
    3rd European  |   21.14   17.10     0.51    0.33    0.78
            ISAM  |   31.16   23.11     0.88    0.62    1.25
          GISSI-1 |  389.09   72.78     0.83    0.75    0.92
           ISIS-2 |  499.17   75.91     0.77    0.71    0.84
```

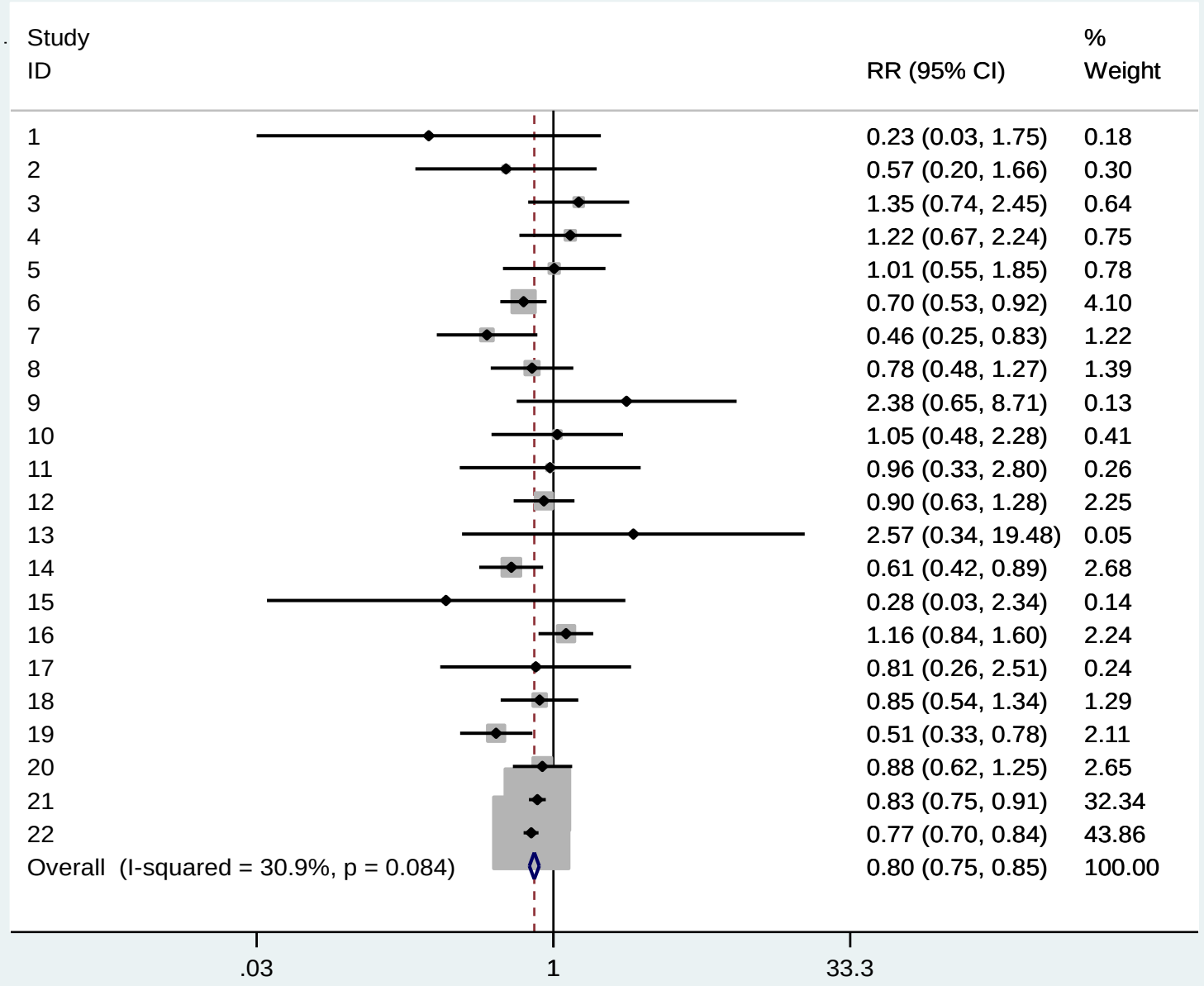
دستور metan

- شبیه دستور metaمی باشد ولی خودش بسته به دستور شاخص ها و فواصل اطمینان را حساب می کند. خروجی ان 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. مثلا:
- metan a b c d, or random

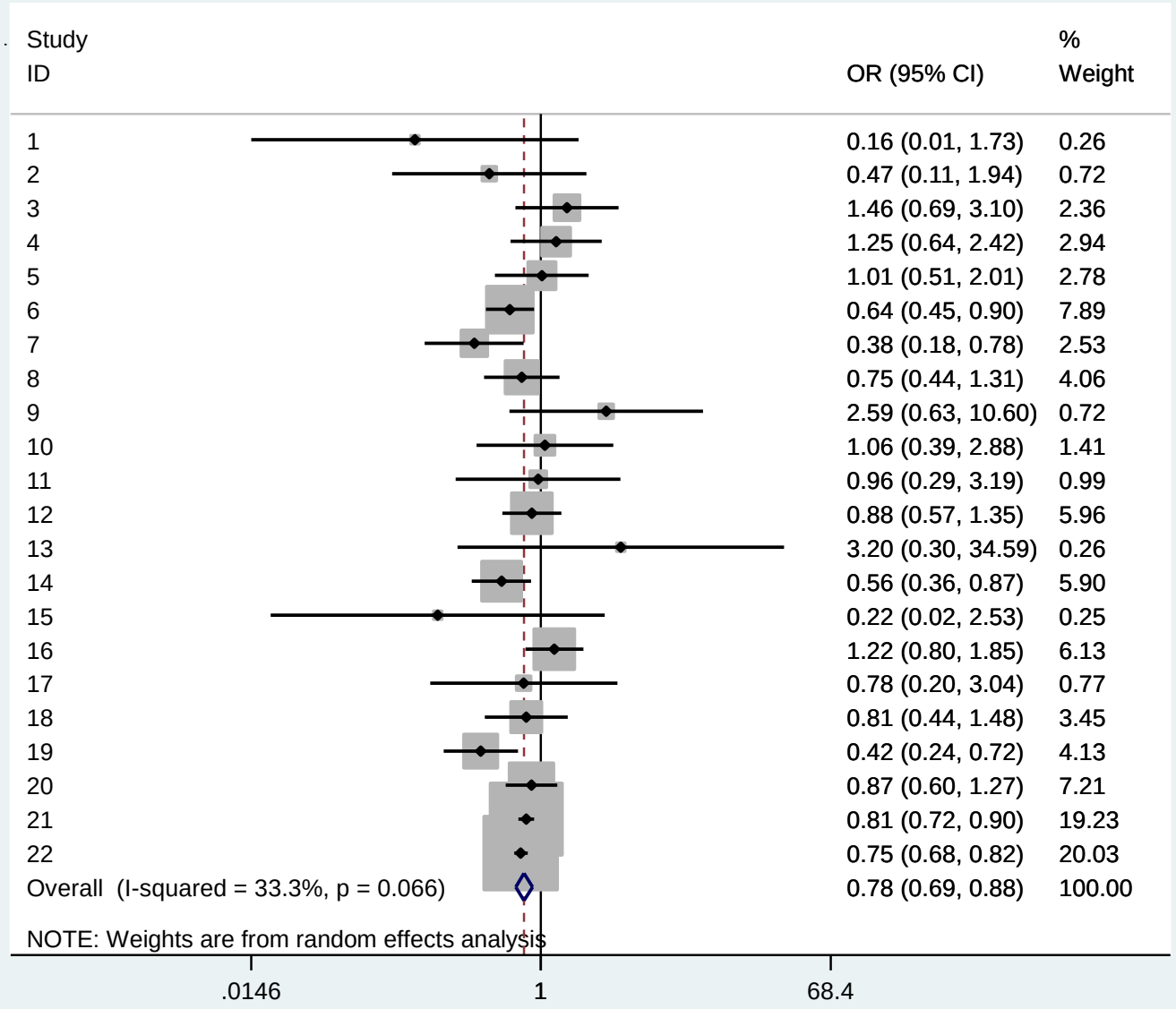
```
. metan a b c d
```

Study	RR	[95% Conf.	Interval]	% Weight
1	0.229	0.030	1.750	0.18
2	0.571	0.196	1.665	0.30
3	1.349	0.743	2.451	0.64
4	1.223	0.669	2.237	0.75
5	1.011	0.551	1.853	0.78
6	0.703	0.534	0.925	4.10
7	0.457	0.252	0.828	1.22
8	0.779	0.478	1.268	1.39
9	2.377	0.649	8.709	0.13
10	1.048	0.481	2.282	0.41
11	0.964	0.332	2.801	0.26
12	0.896	0.626	1.281	2.25
13	2.571	0.339	19.481	0.05
14	0.608	0.417	0.886	2.68
15	0.282	0.034	2.340	0.14
16	1.161	0.840	1.604	2.24
17	0.813	0.263	2.506	0.24
18	0.850	0.537	1.345	1.29
19	0.510	0.333	0.780	2.11
20	0.880	0.619	1.250	2.65
21	0.827	0.749	0.914	32.34
22	0.769	0.704	0.839	43.86
M-H pooled RR	0.799	0.755	0.845	100.00

```
  Heterogeneity chi-squared =  30.41 (d.f. = 21) p = 0.084
  I-squared (variation in RR attributable to heterogeneity) =  30.9%

  Test of RR=1 : z=   7.75 p = 0.000
```


Study ID
RR (95% CI)
% Weight
1 0.23 (0.03, 1.75) 0.18
2 0.57 (0.20, 1.66) 0.30
3 1.35 (0.74, 2.45) 0.64
4 1.22 (0.67, 2.24) 0.75
5 1.01 (0.55, 1.85) 0.78
6 0.70 (0.53, 0.92) 4.10
7 0.46 (0.25, 0.83) 1.22
8 0.78 (0.48, 1.27) 1.39
9 2.38 (0.65, 8.71) 0.13
10 1.05 (0.48, 2.28) 0.41
11 0.96 (0.33, 2.80) 0.26
12 0.90 (0.63, 1.28) 2.25
13 2.57 (0.34, 19.48) 0.05
14 0.61 (0.42, 0.89) 2.68
15 0.28 (0.03, 2.34) 0.14
16 1.16 (0.84, 1.60) 2.24
17 0.81 (0.26, 2.51) 0.24
18 0.85 (0.54, 1.34) 1.29
19 0.51 (0.33, 0.78) 2.11
20 0.88 (0.62, 1.25) 2.65
21 0.83 (0.75, 0.91) 32.34
22 0.77 (0.70, 0.84) 43.86
Overall (I-squared = 30.9%, p = 0.084) 0.80 (0.75, 0.85) 100.00
.03
1
33.3

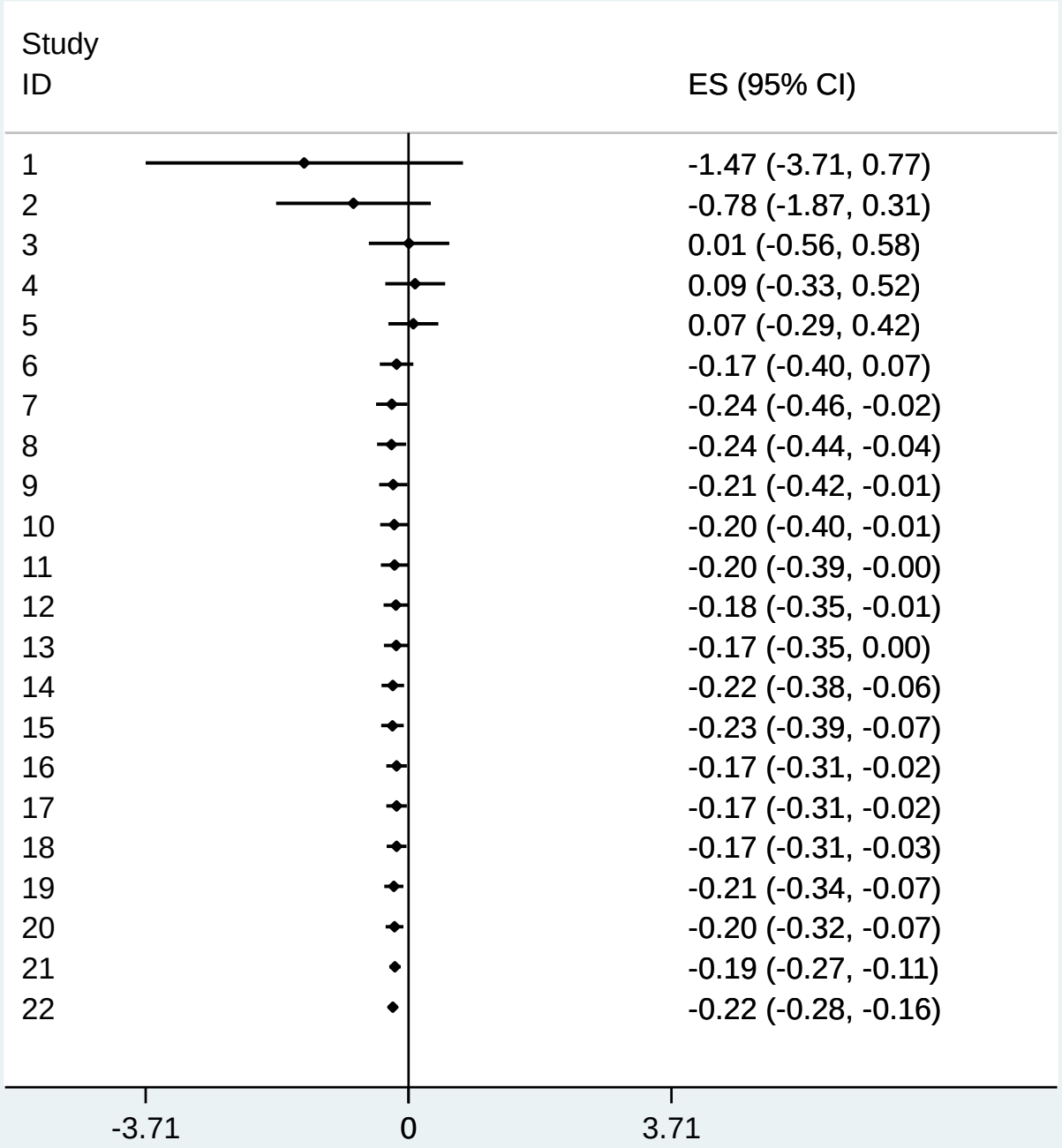
```
. metan a b c d, or  random

            Study |     OR     [95% Conf. Interval]     % Weight
------------------+-----------------------------------------------
1                 |  0.159        0.015     1.732          0.26
2                 |  0.471        0.114     1.942          0.72
3                 |  1.460        0.689     3.096          2.36
4                 |  1.248        0.643     2.423          2.94
5                 |  1.012        0.510     2.008          2.78
6                 |  0.635        0.447     0.903          7.89
7                 |  0.378        0.183     0.778          2.53
8                 |  0.754        0.436     1.306          4.06
9                 |  2.587        0.632    10.596          0.72
10                |  1.061        0.392     2.876          1.41
11                |  0.959        0.289     3.185          0.99
12                |  0.876        0.570     1.346          5.96
13                |  3.200        0.296    34.588          0.26
14                |  0.562        0.365     0.867          5.90
15                |  0.222        0.019     2.533          0.25
16                |  1.215        0.797     1.853          6.13
17                |  0.778        0.199     3.044          0.77
18                |  0.806        0.440     1.477          3.45
19                |  0.416        0.242     0.716          4.13
20                |  0.872        0.599     1.270          7.21
21                |  0.807        0.721     0.903         19.23
22                |  0.746        0.676     0.822         20.03
------------------+-----------------------------------------------
D+L pooled OR     |  0.782        0.693     0.884        100.00
------------------+-----------------------------------------------

  Heterogeneity chi-squared =  31.50 (d.f. = 21) p = 0.066
  I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) =  33.3%
  Estimate of between-study variance Tau-squared =  0.0168

  Test of OR=1 : z=   3.94 p = 0.000
```


Study ID
OR (95% CI)
% Weight
1 0.16 (0.01, 1.73) 0.26
2 0.47 (0.11, 1.94) 0.72
3 1.46 (0.69, 3.10) 2.36
4 1.25 (0.64, 2.42) 2.94
5 1.01 (0.51, 2.01) 2.78
6 0.64 (0.45, 0.90) 7.89
7 0.38 (0.18, 0.78) 2.53
8 0.75 (0.44, 1.31) 4.06
9 2.59 (0.63, 10.60) 0.72
10 1.06 (0.39, 2.88) 1.41
11 0.96 (0.29, 3.19) 0.99
12 0.88 (0.57, 1.35) 5.96
13 3.20 (0.30, 34.59) 0.26
14 0.56 (0.36, 0.87) 5.90
15 0.22 (0.02, 2.53) 0.25
16 1.22 (0.80, 1.85) 6.13
17 0.78 (0.20, 3.04) 0.77
18 0.81 (0.44, 1.48) 3.45
19 0.42 (0.24, 0.72) 4.13
20 0.87 (0.60, 1.27) 7.21
21 0.81 (0.72, 0.90) 19.23
22 0.75 (0.68, 0.82) 20.03
Overall (I-squared = 33.3%, p = 0.066) 0.78 (0.69, 0.88) 100.00
NOTE: Weights are from random effects analysis
.0146
1
68.4

دستور metacom

- این دستور انالیز 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:

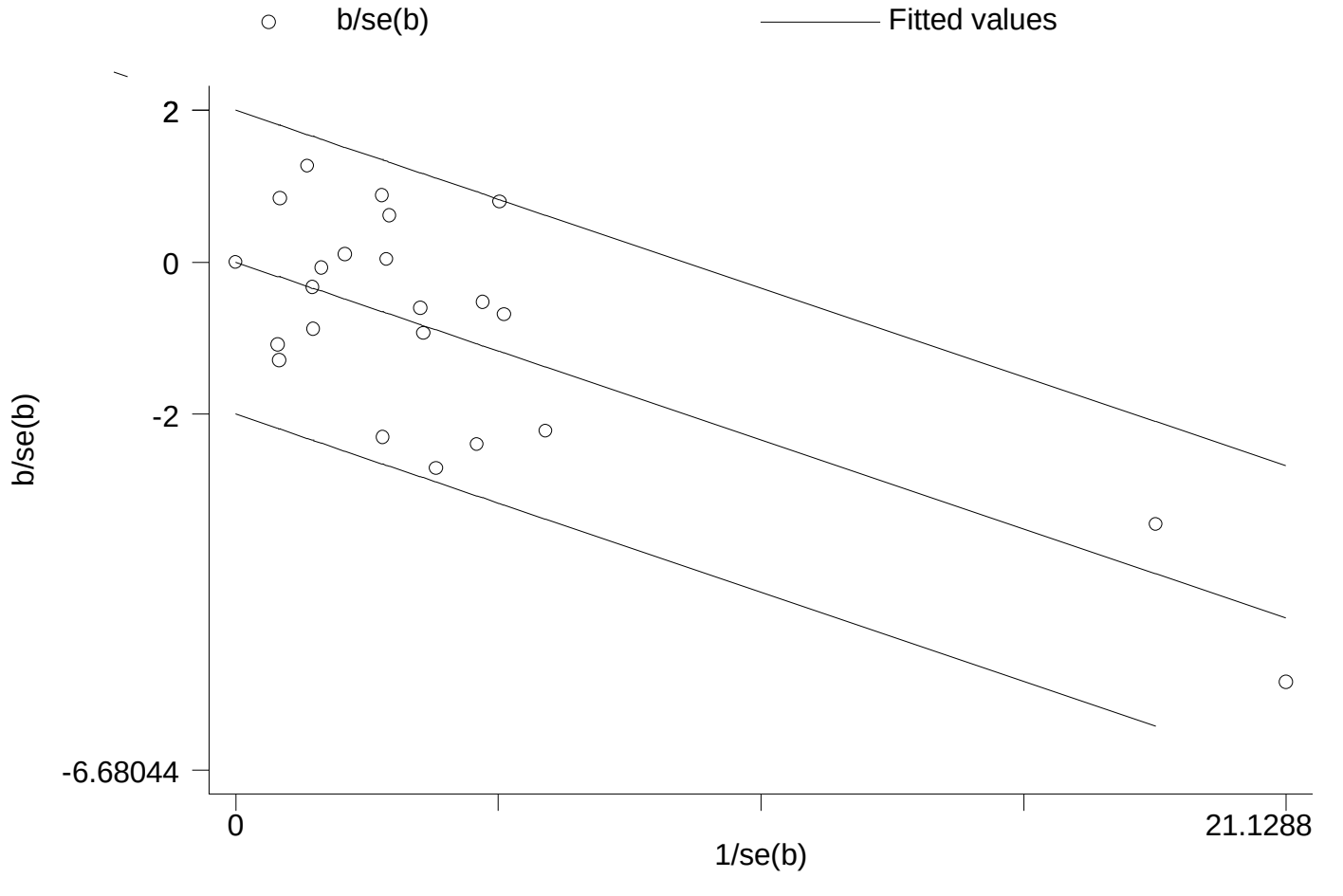
- sort year
- metacum logor selogor


Study ID
ES (95% CI)
1 -1.47 (-3.71, 0.77)
2 -0.78 (-1.87, 0.31)
3 0.01 (-0.56, 0.58)
4 0.09 (-0.33, 0.52)
5 0.07 (-0.29, 0.42)
6 -0.17 (-0.40, 0.07)
7 -0.24 (-0.46, -0.02)
8 -0.24 (-0.44, -0.04)
9 -0.21 (-0.42, -0.01)
10 -0.20 (-0.40, -0.01)
11 -0.20 (-0.39, -0.00)
12 -0.18 (-0.35, -0.01)
13 -0.17 (-0.35, 0.00)
14 -0.22 (-0.38, -0.06)
15 -0.23 (-0.39, -0.07)
16 -0.17 (-0.31, -0.02)
17 -0.17 (-0.31, -0.02)
18 -0.17 (-0.31, -0.03)
19 -0.21 (-0.34, -0.07)
20 -0.20 (-0.32, -0.07)
21 -0.19 (-0.27, -0.11)
22 -0.22 (-0.28, -0.16)
-3.71
0
3.71

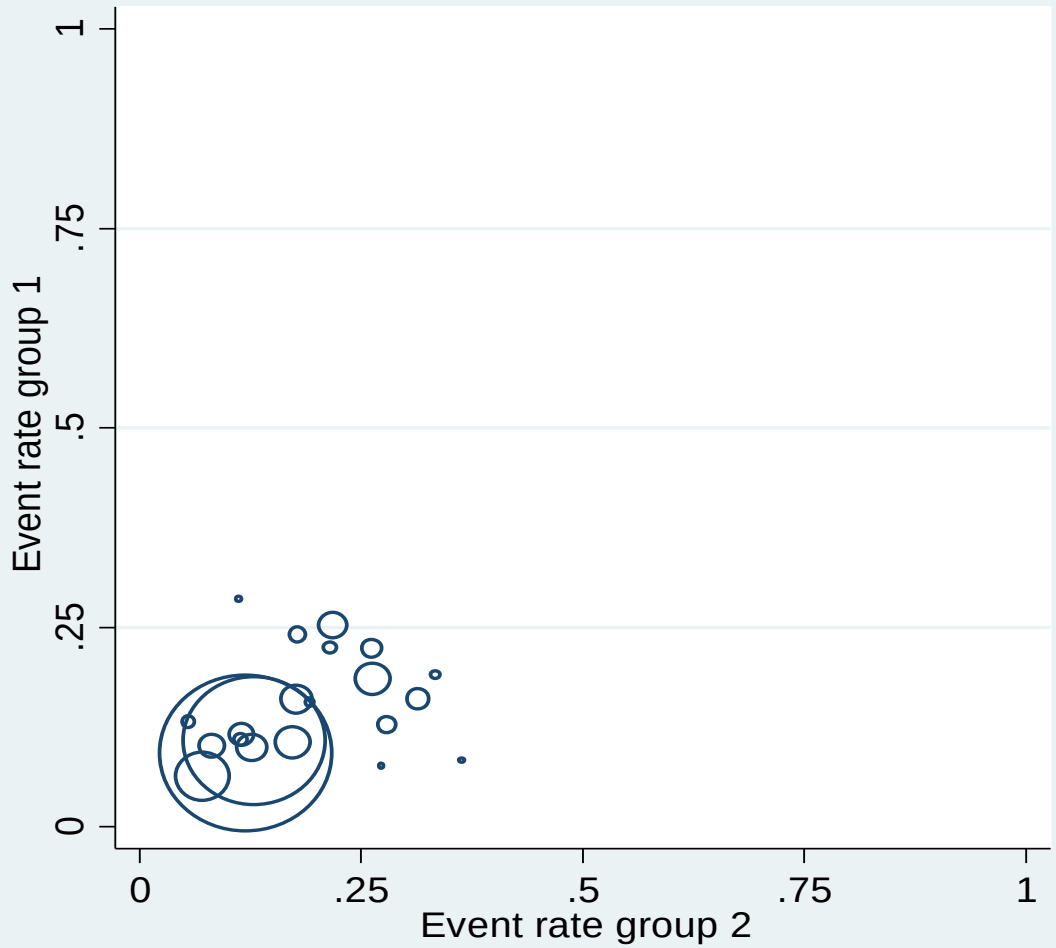
استفاده های دیگر از روش های گرافیکی

- 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.
- دستورmetafunnel: برای ترسیم نمودار قیفی (Funnel) استفاده می شود. این نمودار پرکاربرد ترین روش برای بررسی تورش انتشاراست 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.

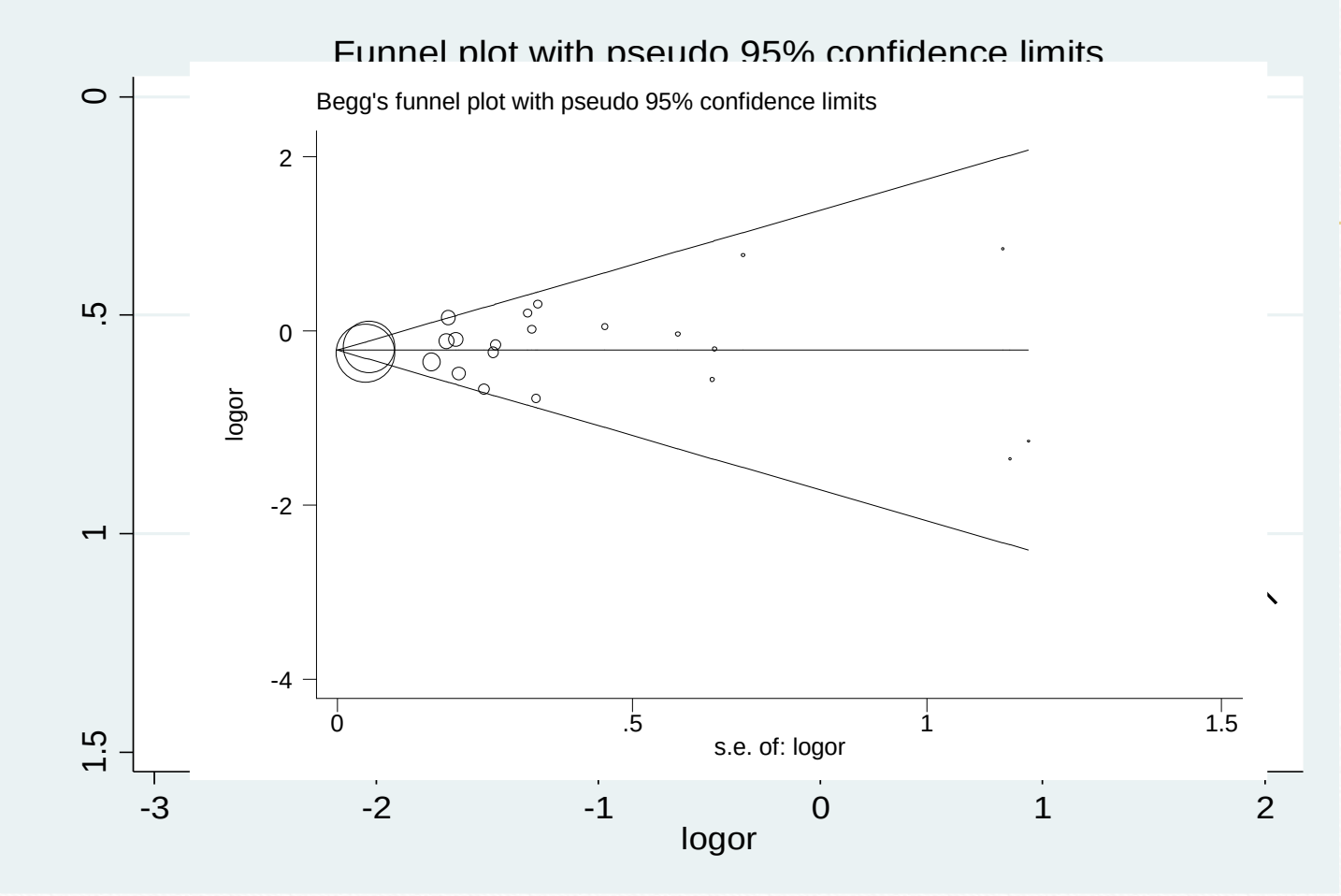
- galbr logor selogor



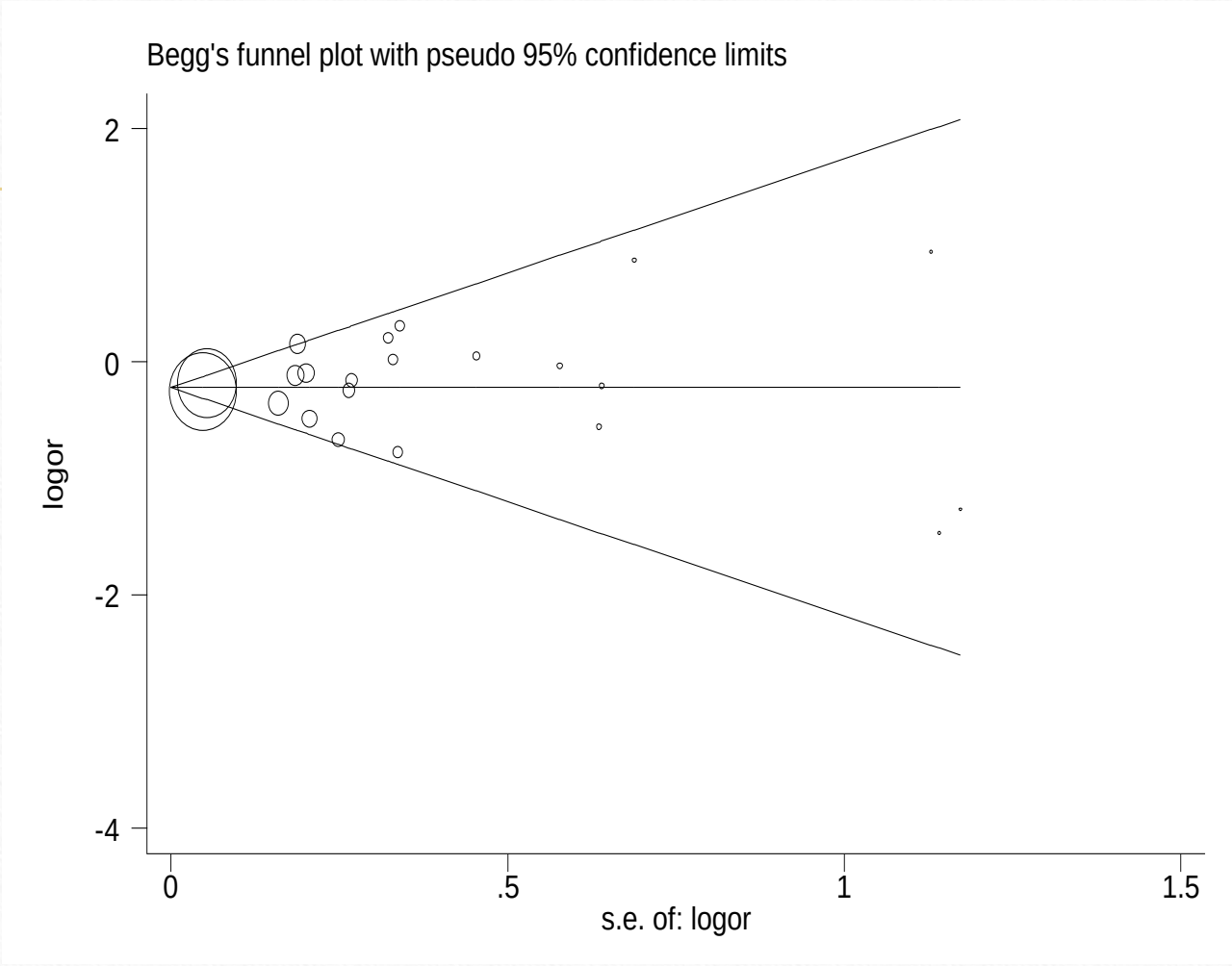
- labbe a b c d



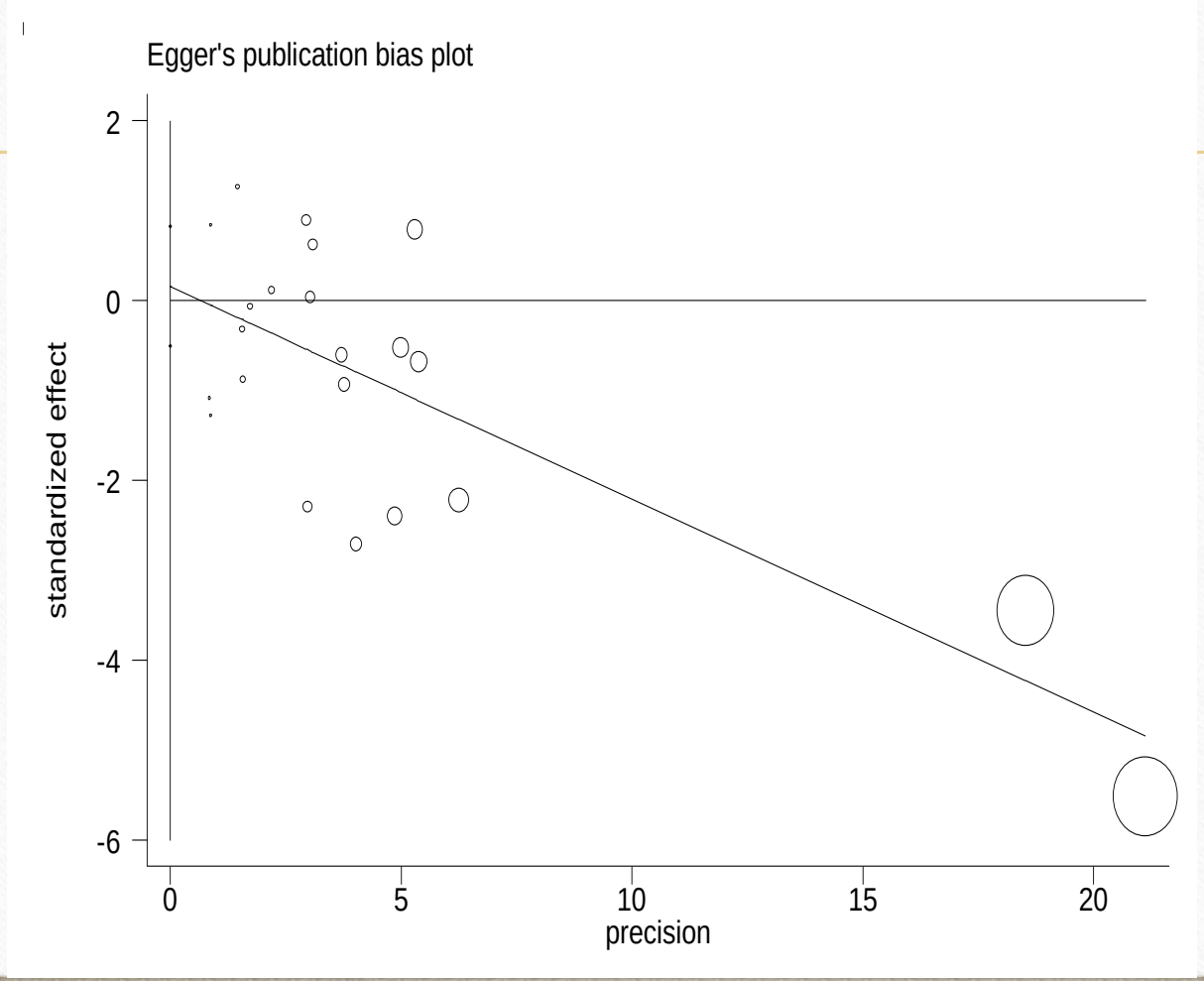
- metafunnel logor selogor



- metabias logor selogor, graph(begg) gweight



- metabias logor selogor, graph(egger) gweight

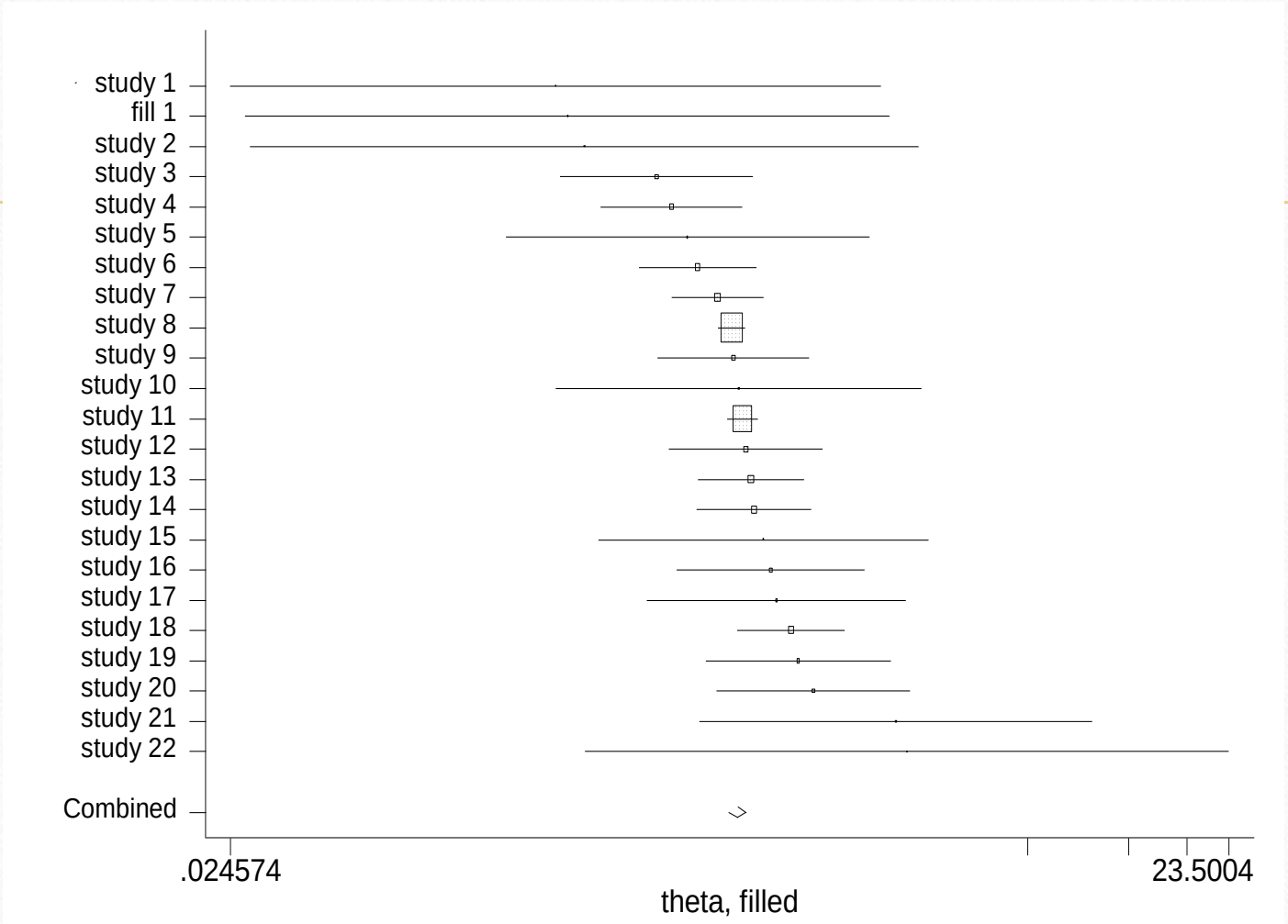


```
Tests for Publication Bias

Begg's Test

  adj. Kendall's Score (P-Q) =        7
        Std. Dev. of Score =    35.46
         Number of Studies =       22
                        z  =     0.20
                  Pr > |z| =    0.844
                        z  =     0.17 (continuity corrected)
                  Pr > |z| =    0.866 (continuity corrected)

Egger's test
------------------------------------------------------------------------------
     Std_Eff |      Coef.   Std. Err.      t    P>|t|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
       slope |  -.2368382   .0466611    -5.08   0.000    -.3341715   -.1395048
        bias |   .1562696   .3195264     0.49   0.630    -.5102508    .8227901
------------------------------------------------------------------------------
```

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 ان متغیر و شاخص رابطه خطی قابل گزارش است.
- ضرایب متارگرسیون نشان می دهد که به ازای هرواحد افزایش در متغیر مستقل تعریف شده در مدل شاخص مورد تحلیل چقدر تغییر می کند.

توجه: وقتی تعداد مطالعات کم است (عموما زیر ۱۰ تا)برآوردمتارگرسیونی زیاد دقیق نیست.

- metareg logor year, wsse(selogor)

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

Meta-regression                                 Number of obs   =        22
REML estimate of between-study variance         tau2            =  .001358
% residual variation due to heterogeneity       I-squared_res   =   19.44%
Proportion of between-study variance explained  Adj R-squared   = -206.27%
With Knapp-Hartung modification
------------------------------------------------------------------------------
       logor |      Coef.   Std. Err.      t    P>|t|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
        year |  -.0017923   .0066262    -0.27   0.790    -.0156144    .0120297
       _cons |   3.337273   13.14292     0.25   0.802    -24.07837    30.75291
------------------------------------------------------------------------------
```

استفاده از کادر محاوره ای

- db meta
- db metan
- db metacum
- ….
- …..

با تشکر از توجه شما

منبع مورد استفاده:
چاپ سوم کتاب مرورساختاریافته و متاآنالیز
انتشارات گپ