
بسم الله الرحمن الرحيم

مرور سیستماتیک و متاآنالیز

دکتر انسیه جنابی
عضو هیات علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان

انواع مقالات در علوم پزشکی

- Original Article
- Review Article
- Case Reports
- Editorial
- Short Communication (short papers)
- Letter to Editor

- مقاله پژوهشی اصیل
- مقاله مروری
- مقاله گزارش مورد
- سرمقاله (سخن سردبیر)
- مقاله کوتاه
- نامه به سردبیر

انواع مقالات مروری در علوم پزشکی

- مقالات مروری سنتی
  مرور روایتی
  - Traditional Review Articles (Narrative Review)
- مقالات مروری نظام‌مند
  مرور ساختاردار
  - Systematic Review (Meta-analysis)

Hierarchy of studies

سلسله مراتب مطالعات

Evidence Pyramid

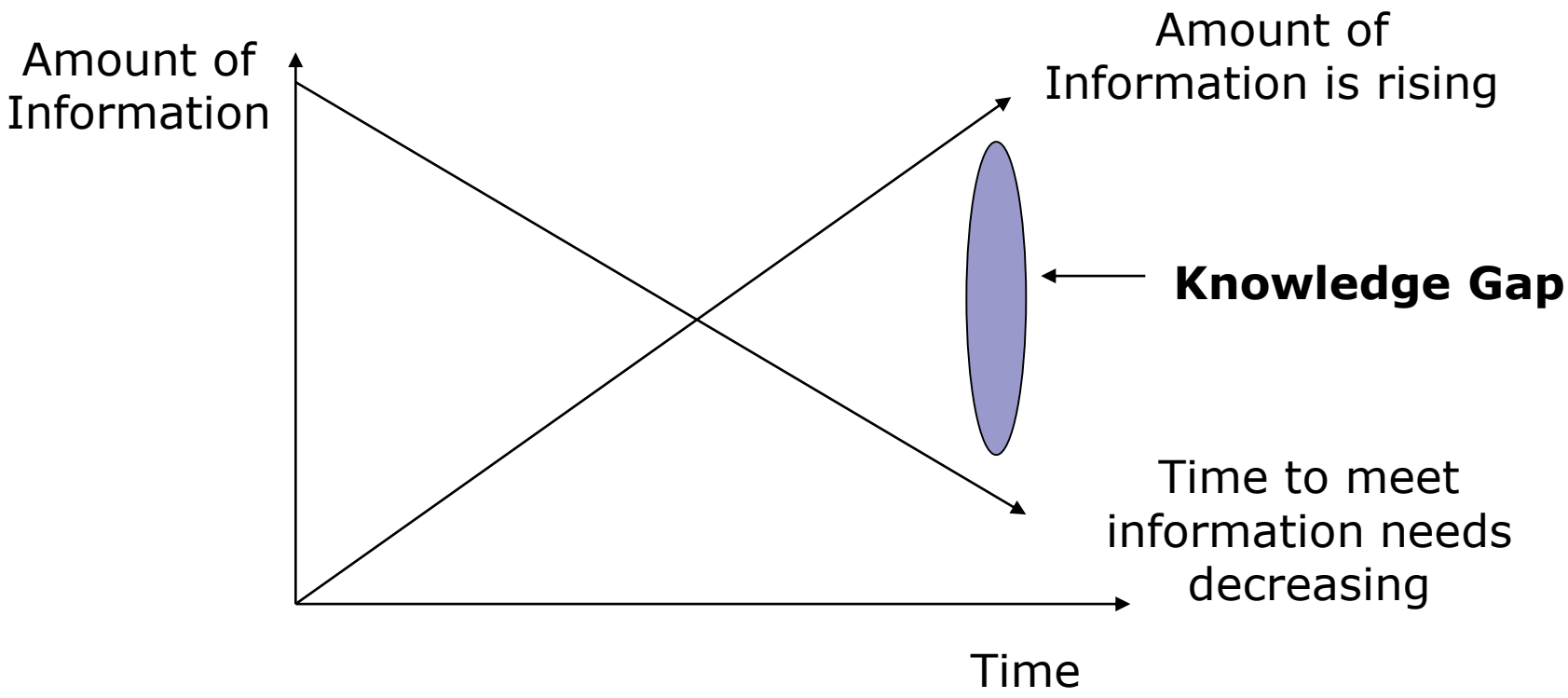
هرم شواهد

Levels of Evidence

Level of Evidence	Type of Study
1a	Systematic reviews of randomized clinical trials (RCTs)
1b	Individual RCTs
2a	Systematic reviews of cohort studies
2b	Individual cohort studies and low-quality RCTs
3a	Systematic reviews of case-controlled studies
3b	Individual case-controlled studies
4	Case series and poor-quality cohort and case-control studies
5	Expert opinion based on clinical experience

Adapted from: Sackett DL et al. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM*. 2nd ed. Churchill Livingstone; 2000.

مشکل فاصله اطلاعاتی



The Knowledge Gap

Half-time or Half-life of Clinical Medical Science is now

about 6 Month

Doubling time of biomedical science was

about 19 years in 1991

Doubling time of
biomedical science was

about 20 months in 2001

So you work in a job which:

- Its half-time (half-life) is 6 months, &
- In 2020 it is projected to be 0.2 years
- You works in a ever-changing & ever-growing profession !

- So you should keep updating !

Systematic reviews

- Postdam Consultation on Meta-analysis (Cook et al, 1995) defined a systematic review as
- **"application of scientific strategies that limit bias to the systematic assembly, critical appraisal and synthesis of all relevant studies on a specific topic"**

The Cochrane review groups

Systematic Reviews

- **Systematic review** is a method of
  - locating,
  - appraising,
  - and synthesizing evidence
  - while making explicit efforts to limit bias
- > a quarter of a century since Gene Glass coined the term "meta-analysis" to refer to the quantitative synthesis of the results of primary studies

Systematic Review

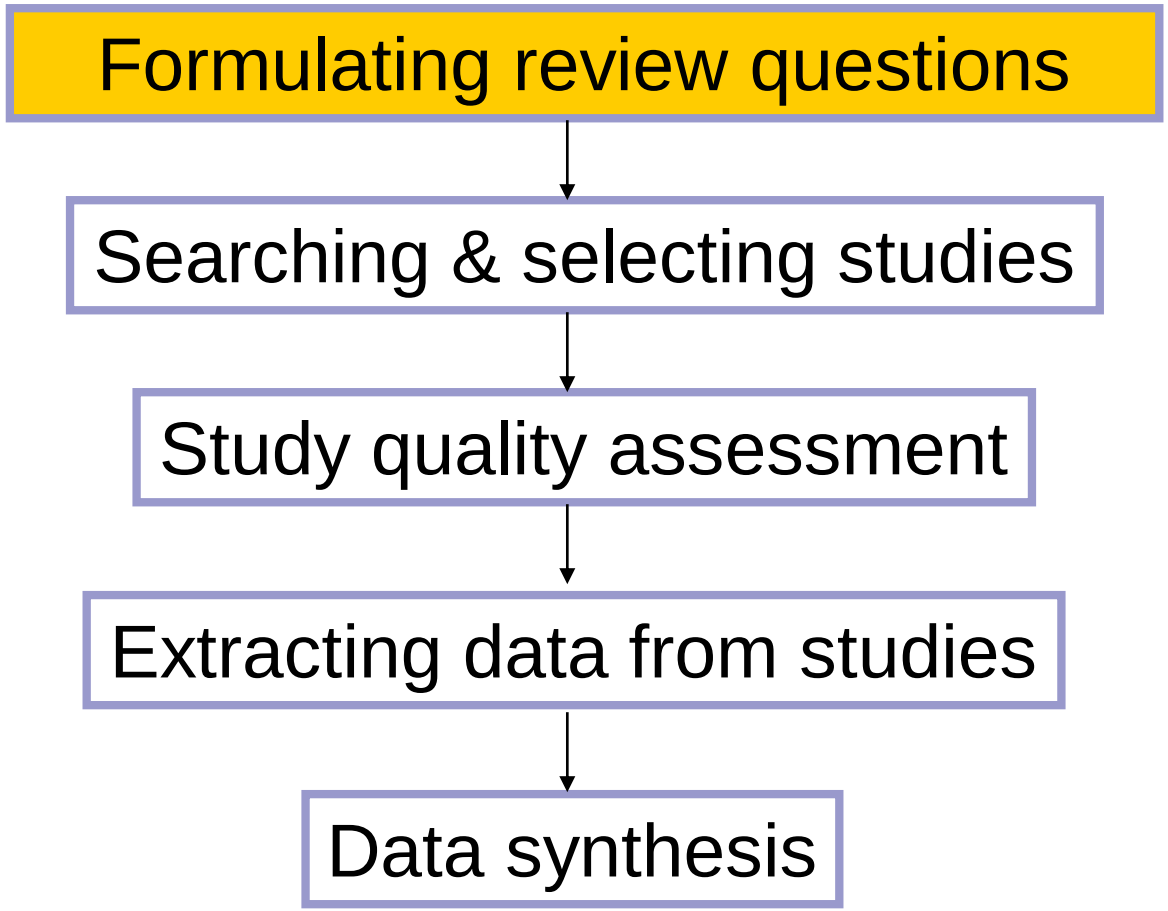
“Scientific tool which can be used to

summaries, appraise, and communicate the results and implications of otherwise unmanageable quantities of research" (NHS CRD, 1996).

They are not conventional Reviews

- Follow a strict methodological and statistical protocol
  - more comprehensive
  - minimising the chance of bias
  - improves transparency, repeatability and reliability

مراحل انجام مطالعه مروری نظام‌مند (۱)



مشخصات موضوع مناسب

- موضوعاتی که مورد علاقه و توجه جامعه علمی باشند
- موضوعاتی که در خصوص آنها اختلاف نظر وجود داشته باشد.
- وجود تعداد حداقلی مطالعه اولیه در خصوص موضوع مورد نظر وجود داشته باشد.
- موضوعاتی که در تصمیم گیری های بالینی و یا مدیریتی اهمیت داشته باشند.

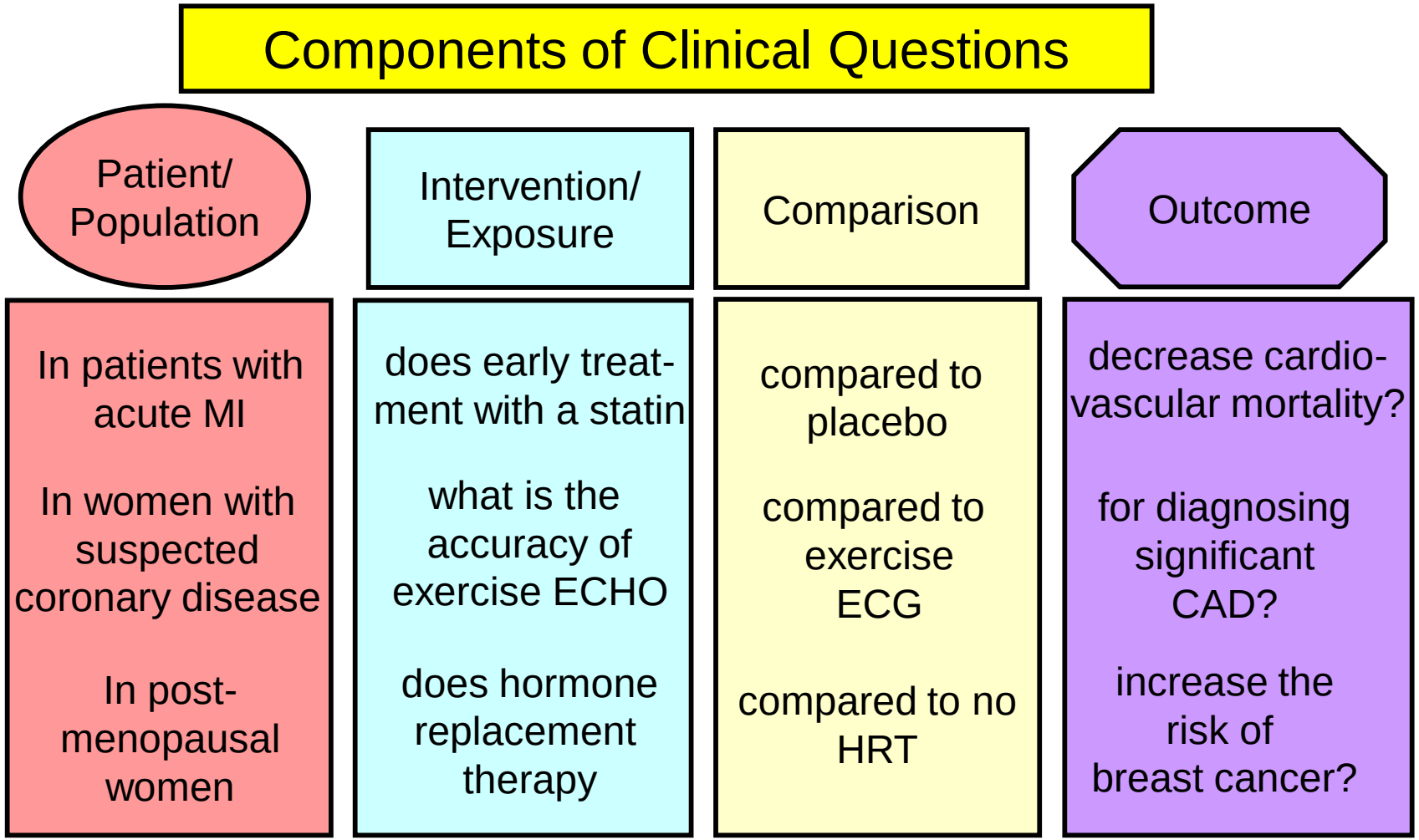
قالب‌بندی عنوان مطالعه مروری نظام‌مند

- The first and most important decision in preparing a review is to determine its focus
- This is best done by asking clearly framed questions.
- Define a four part clinical question, breaking the question down into its component parts

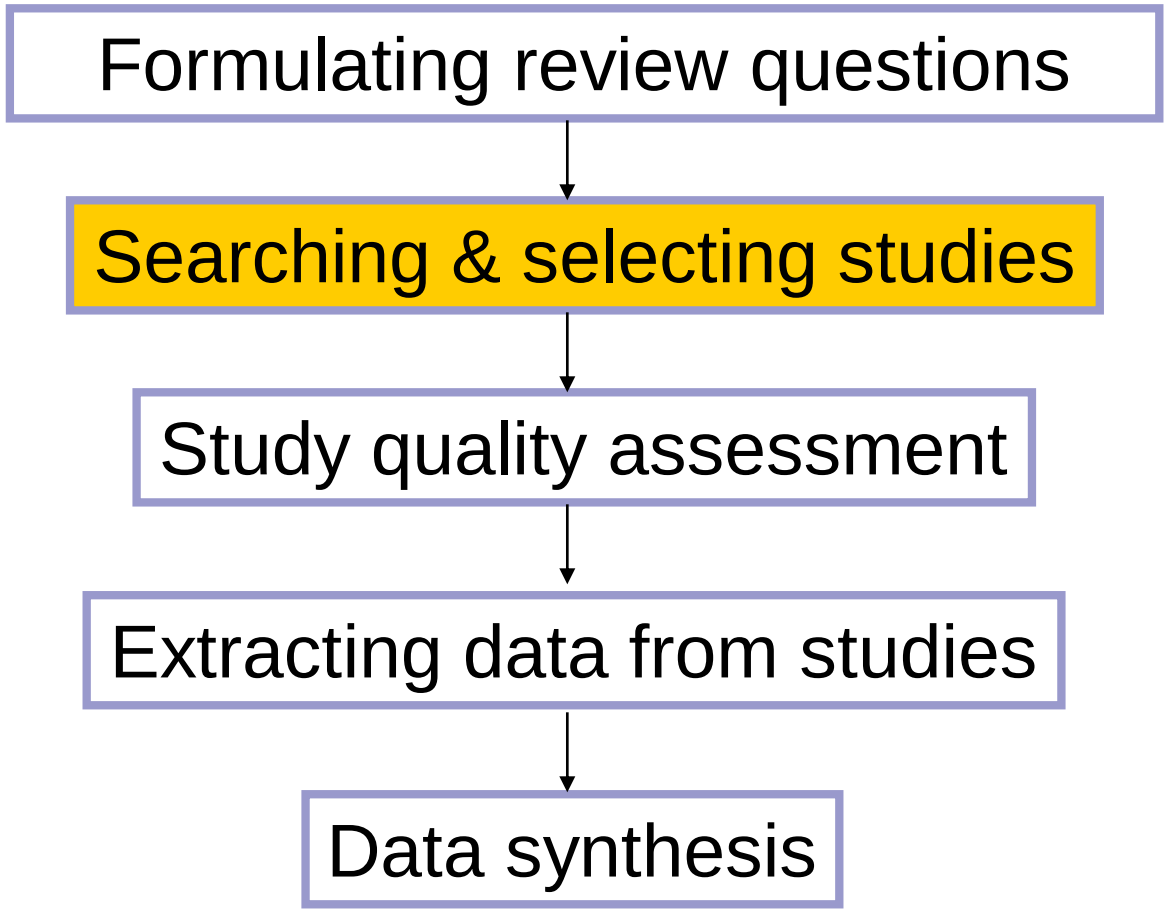
Question components: PICO

- What types of **P**atients?
- What types of **I**nterventions?
- What types of **C**omparison?
- What types of **O**utcomes?

طراحی سئوال بالینی در قالب PICO



مراحل انجام مطالعه مروری نظام‌مند



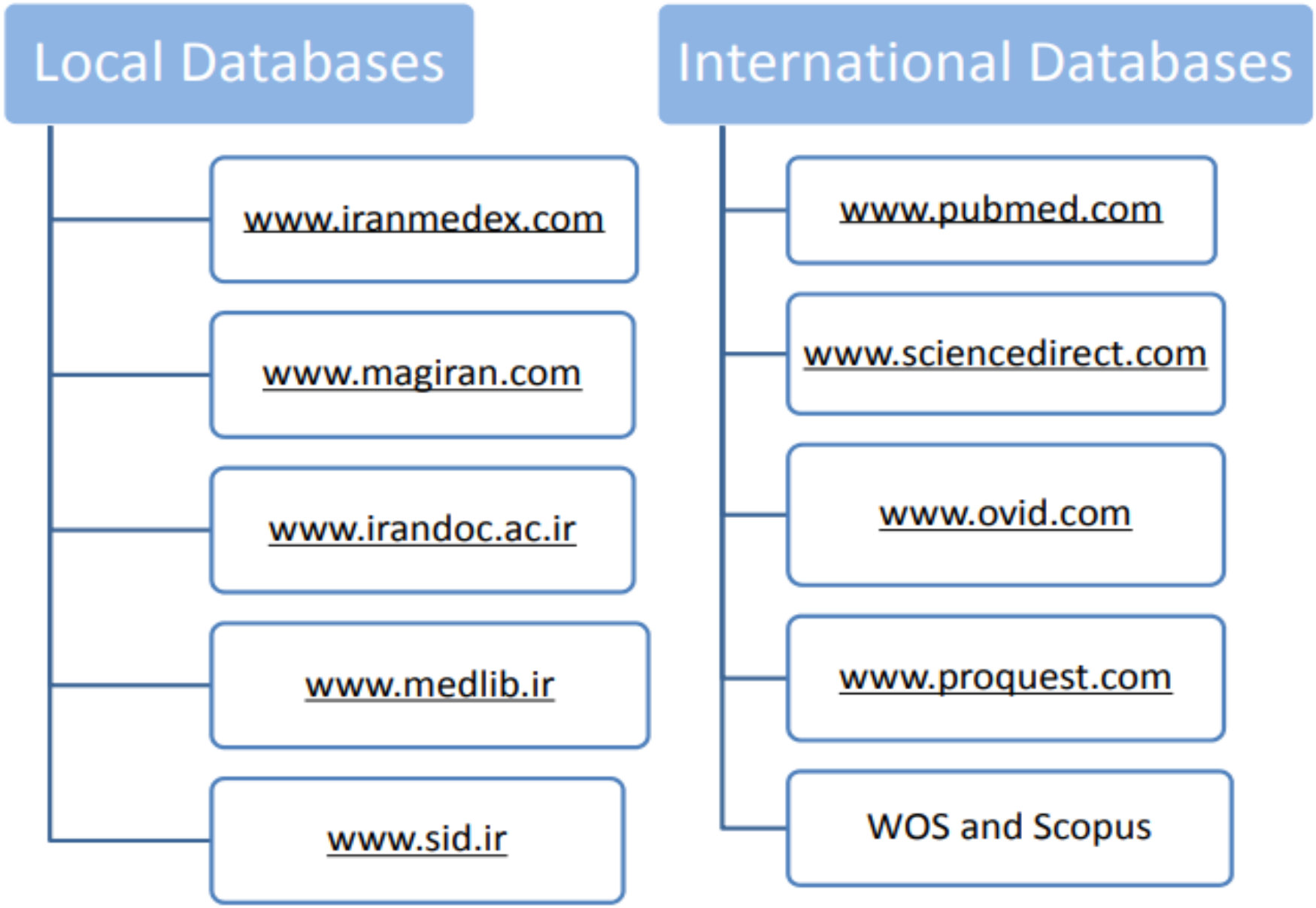
Selecting studies

- performing a comprehensive, objective, and reproducible search of the literature
- selecting studies which meet the original inclusion and exclusion criteria

can be the most time-consuming and challenging task in preparing a systematic review

منابع اطلاعاتی مورد استفاده در مطاعات مروری نظام‌مند

- **Electronic databases**
  - MEDLINE, PubMed, SCOPUS, EMBASE, Web Of Science
  - The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- **Conference proceedings & abstract books**
- **Hand searching**
- **“Grey literature”** (thesis, Internal reports, pharmaceutical industry files)
- **Checking reference lists**
- **Unpublished sources** known to experts in the specialty (seek by personal communication)
- **Raw data** from published trials (داده های خام)


Local Databases
www.iranmedex.com
www.magiran.com
www.irandoc.ac.ir
www.medlib.ir
www.sid.ir
International Databases
www.pubmed.com
www.sciencedirect.com
www.ovid.com
www.proquest.com
WOS and Scopus

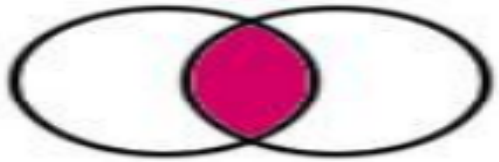
Generating A Search Strategy

- Multiple electronic databases and the internet using a range of Boolean search-terms
- Foreign language searches
- Include grey literature to avoid publication bias (see subsequent slides)
- Search bibliographies and contact experts

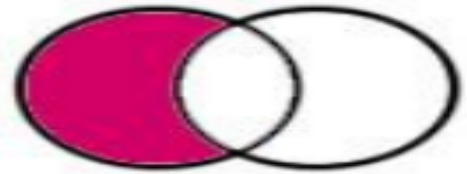
Creating a search strategy

1- Boolean Operators

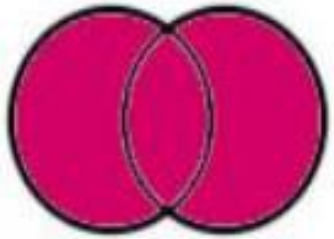
- *And searches for articles containing both words*
- *food and poison*



- *And Not searches for articles that do not contain the following words*
- *tumor and not malignant*



- *Or searches for articles containing either or both words weather or climate*



- rehabilitation OR exercise OR exercise therapy OR sports OR exertion OR physical training OR aerobics OR kinesiotherapy

Resource Finder سامانه منبع یاب

Scopus

Search Sources Lists SciVal ↗

Create account Sign in

Document search

Compare sources >

Documents Authors Affiliations Advanced

Search tips

Search

Article title, Abstract, Keywords

E.g., "Cognitive architectures" AND robots

> Limit

Reset form Search

Search history | Combine queries... e.g. #1 AND NOT #3.

17 ((TITLE-ABS-KEY (**vitamin d**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**ergocalciferol**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**ergocalciferol**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**calciferol**))) AND ((TITLE-ABS-KEY (**hypertension**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**hypertension**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**blood pressure**))) AND ((TITLE-ABS-KEY (**randomized controlled trial**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**randomised controlled trial**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**randomized controlled trial**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**randomised controlled trial**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**controlled clinical trial**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**placebo**)))	1,077 document results
16 (TITLE-ABS-KEY (**randomized controlled trial**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**randomised controlled trial**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**randomized controlled trial**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**randomised controlled trial**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**controlled clinical trial**)) OR (TITLE-ABS-KEY (**placebo**))	907,818 document results
15 TITLE-ABS-KEY (**placebo**)	313,897 document results
14 TITLE-ABS-KEY (**controlled clinical trial**)	705,276 document results
13 TITLE-ABS-KEY (**randomised controlled trial**)	514,125 document results
12 TITLE-ABS-KEY(**Randomized Controlled Trial**)	514,125 document results
11 TITLE-ABS-KEY(**Randomised Controlled Trial**)	514,125 document results
10 TITLE-ABS-KEY(**Randomized Controlled Trial**)	514,125 document results
9 (**TITLE-ABS-KEY(Hypertension)**) OR (**TITLE-ABS-KEY(Hypertension)**) OR (**TITLE-ABS-KEY(Blood Pressure)**)	1,014,945 document results
8 TITLE-ABS-KEY(**Blood Pressure**)	633,579 document results
7 TITLE-ABS-KEY(**Hypertension**)	579,080 document results
6 TITLE-ABS-KEY(**Hypertension**)	579,080 document results
5 (**TITLE-ABS-KEY(Vitamin D)**) OR (**TITLE-ABS-KEY(Ergocalciferol)**) OR (**TITLE-ABS-KEY(Ergocalciferol)**) OR (**TITLE-ABS-KEY(Calciferol)**)	94,798 document results
4 TITLE-ABS-KEY(**Calciferol**)	613 document results
3 TITLE-ABS-KEY(**Ergocalciferol**)	8,297 document results
2 TITLE-ABS-KEY(**Ergocalciferol**)	8,297 document results

National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubMed.gov

Search PubMed

Search

Advanced

PubMed® comprises more than 30 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. Citations may include links to full-text content from PubMed Central and publisher web sites.

Add terms to the query box

Title/Abstract | Enter a search term | AND

Show Index

Query box

Body mass index[Title/Abstract]

Search

History and Search Details

Download Delete

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#3	•••	›	Search: **body mass index**	245,073	02:47:37
#2	•••	›	Search: **(Body mass index[Title/Abstract]) AND (Tumor[Title/Abstract])**	4,921	02:42:55

Search PubMed

Search

Advanced

PubMed® comprises more than 30 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. Citations may include links to full-text content from PubMed Central and publisher web sites.

Learn

About PubMed

FAQs & User Guide

Finding Full Text

Find

Advanced Search

Clinical Queries

Single Citation Matcher

Download

E-utilities API

FTP

Batch Citation Matcher

Explore

MeSH Database

Journals

Legacy PubMed (available until at

Search results

Items: 1 to 20 of 666

☐ **Neoplasms**

1. New abnormal growth of tissue. Malignant **neoplasms** show a greater degree of anaplasia and have the properties of invasion and metastasis, compared to benign **neoplasms**.
Year introduced: /diagnosis was NEOPLASM DIAGNOSIS 1964-1965

☐ Buschke-Lowenstein **Tumor**

2. Exophytic **tumor** of the anogenital region associated with HPV infections. It becomes a large cauliflower-like, hyperkeratotic, verrucous mass that is locally destructive with little atypical cells. Histologically, **tumor** cells are broad rete peg structures that tend to invade deeper than CONDYLOMATA ACUMINATA.
Year introduced: 2013

THE COCHRANE LIBRARY

Independent high-quality evidence for health care decision making

from The Cochrane Collaboration

SEARCH THE COCHRANE LIBRARY

Title, Abstract or Keywords

GO

or try an Advanced Search

HOME | SIGN UP | LEARN | ACCESS | HELP

Notice to all users: New and improved article display for systematic reviews on The Cochrane Library – more info

Plus - The Wiley Online Library has downtime scheduled for Saturday 3rd September at 10am (UK), for 2 hours, causing disrupted access to The Cochrane Library Reviews. We apologise for any inconvenience caused.

BROWSE COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS

Issue 8 of 12, Aug 2011

- Anaesthesia & pain control (167)
- Blood disorders (106)
- Cancer (355)
- Child health (1280)
- Complementary & alternative medicine (468)
- Consumer & communication strategies (49)
- Dentistry & oral health (124)

SPECIAL COLLECTIONS

Care homes for older people

International Clinical Trials Day 2011

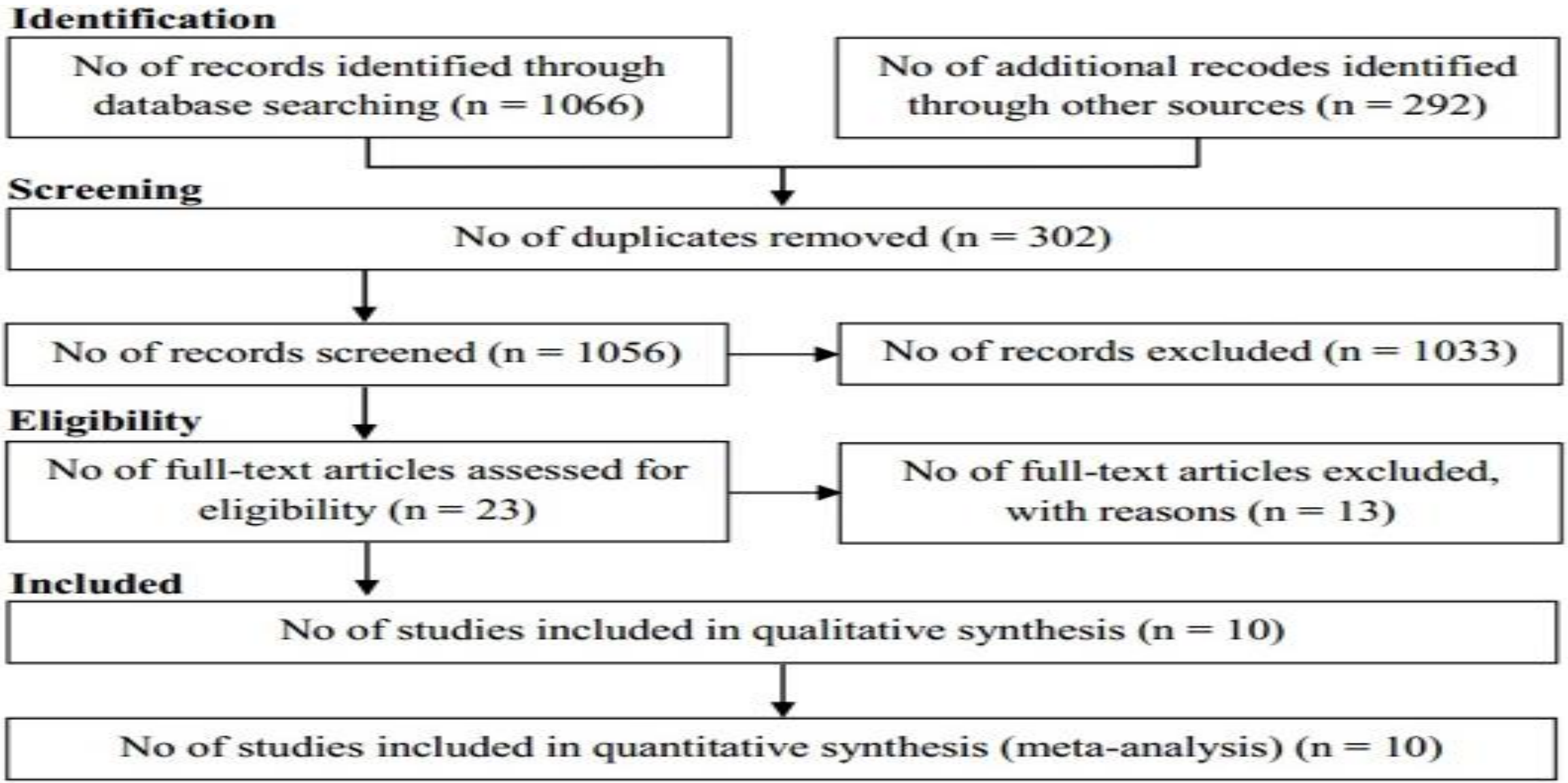
World No Tobacco Day

View all

EDITORIAL

The use of Cochrane Reviews in NICE clinical guidelines

The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) produces clinical guidelines for the National Health Service (NHS) in England and Wales. These guidelines are developed by groups that combine people with expertise in conducting systematic reviews and health economic analyses, with those with expertise in the clinical area (from healthcare


Identification
No of records identified through database searching (n = 1066)
No of additional recodes identified through other sources (n = 292)
Screening
No of duplicates removed (n = 302)
No of records screened (n = 1056)
No of records excluded (n = 1033)
Eligibility
No of full-text articles assessed for eligibility (n = 23)
No of full-text articles excluded, with reasons (n = 13)
Included
No of studies included in qualitative synthesis (n = 10)
No of studies included in quantitative synthesis (meta-analysis) (n = 10)

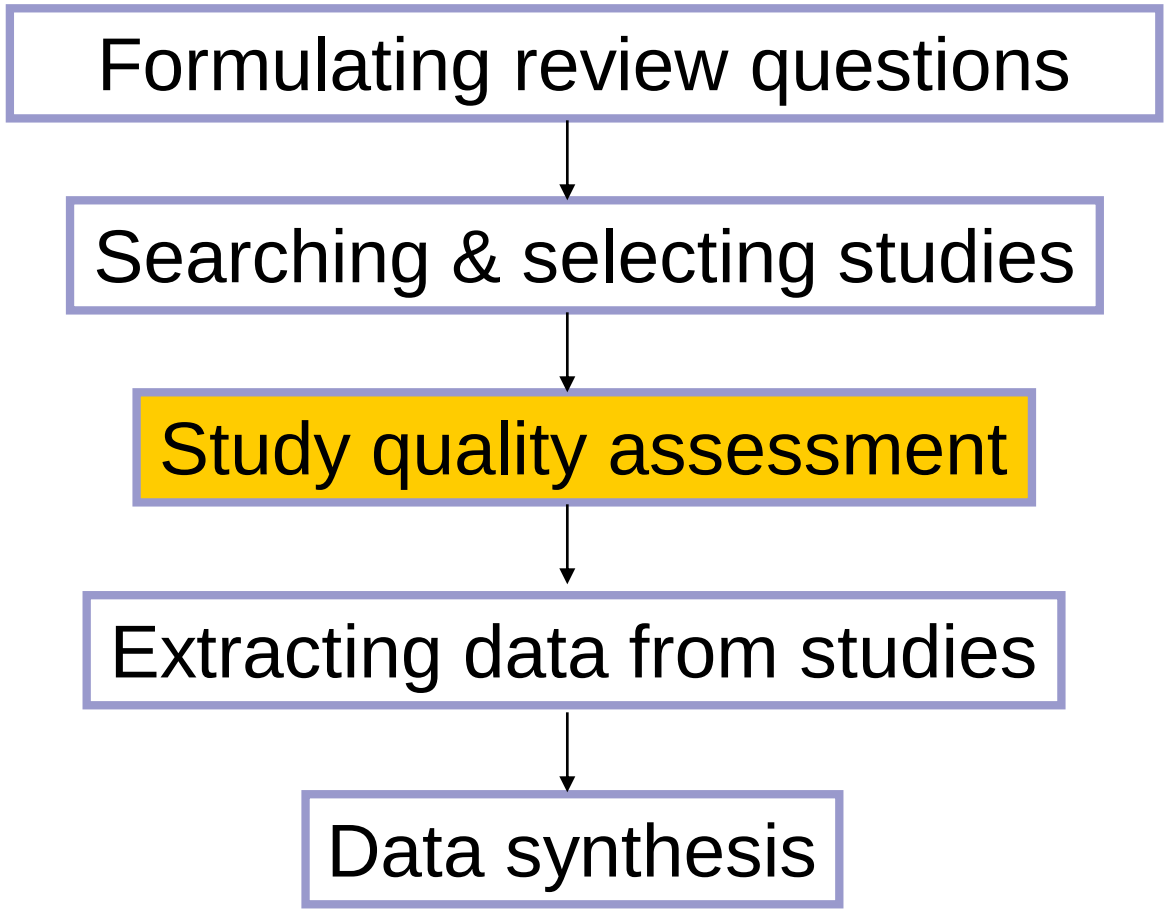
Study selection

- **Examine identified studies**
  1. Titles and abstracts
  2. Full text reports
- Studies have to meet pre-specified criteria for inclusion in the review
  - A single failed eligibility criterion is sufficient for a study to be excluded from a review.

Study Selection

- Assessment of eligibility of studies should be done by at least two people, ideally independently.
  - Any disagreements should be resolved either via discussion or by 3rd author.
- Classification of the studies
  - Include
  - Exclude
  - Unsure

مراحل انجام مطالعه مروری نظام‌مند (۳)



Appraising Study Quality

- There is no such thing as a perfect study, all studies have weaknesses, limitations, biases
- Interpretation of the findings of a study depends on design, conduct and analysis, as well as on the population, interventions, and outcome measures
- The researchers in a primary study did not necessarily set out to answer your review question

Quality Assessment

- The methodological quality should be assessed by at least two people independently.
- Many tools have been proposed for assessing the quality of studies, including:
  - **Scales**
    - in which various components of quality are scored and combined to give a summary score;
  - **Checklists**
    - in which specific questions are asked

Quality Assessment: Cochrane Randomized Clinical Trials

- Cochrane criteria for judging risk of bias in RCTs
  - Sequence generation
  - Allocation concealment
  - Blinding of participants and personnel
  - Incomplete outcome data
  - Selective outcome reporting
- Judgment
  - Yes
  - No
  - Unknown

Quality Assessment: Delphi checklist Randomized Clinical Trials

- **Delphi checklist (2010)**

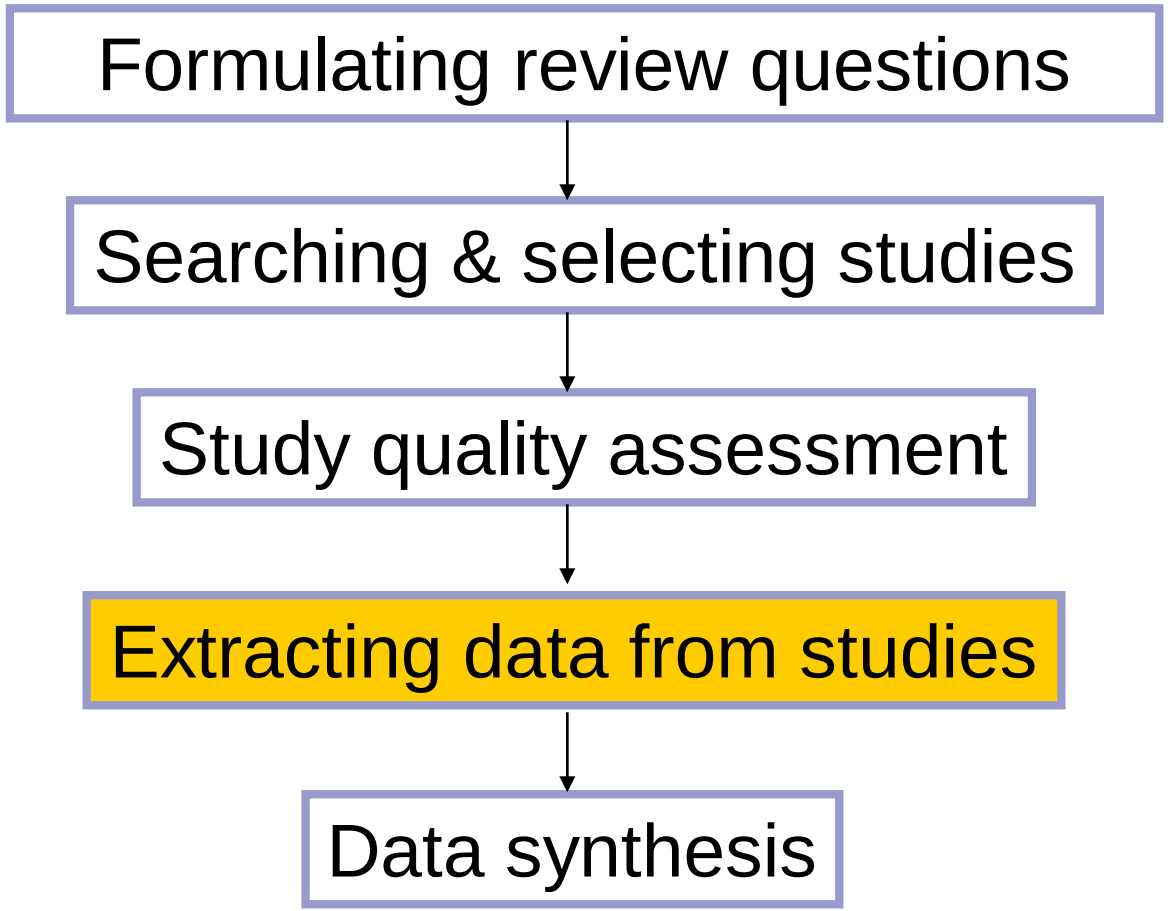
1) Was a standard randomization performed?
2) Was the allocation of intervention concealed?
3) Was the patient blinded?
4) Was the care provider blinded?
5) Was the outcome assessor blinded?
6) Were the two groups similar at baseline?
7) Were the eligibility criteria well-defined?
8) Was the variability of the outcome presented?
9) Was an intention-to-treat analysis performed?

- We allocate a maximum score of nine to each study.

Quality Assessment (case control, Cohort)

- **Newcastle Ottawa Statement (NOS) Manual (2009)**
- This scale includes a set of items and allocates a maximum of nine stars to the following domains:
  - Selection
  - Comparability
  - Exposure
  - Outcome

مراحل انجام مطالعه مروری نظام‌مند (۴)



Measure of treatment/Risk Effect

- The effect measures of choice should be stated.
  - Dichotomous data
    - Risk Ratio (RR)
    - Odds Ratio (OR)
    - Risk Difference (RD)
  - Continuous data
    - Mean Difference (MD)
    - Standardized Mean Difference (SMD)
  - Count data
    - Rate Ratio (RR)
  - Time-to-event data
    - Hazard Ratio

Odds Ratio, Risk Ratio, Rate Ratio, Risk Difference

	Event	No event	Total	Person-year
Intervention experimental	a 80	b 20	n_1 100	py_1 425
Control intervention	c 40	d 60	n_2 100	py_2 472

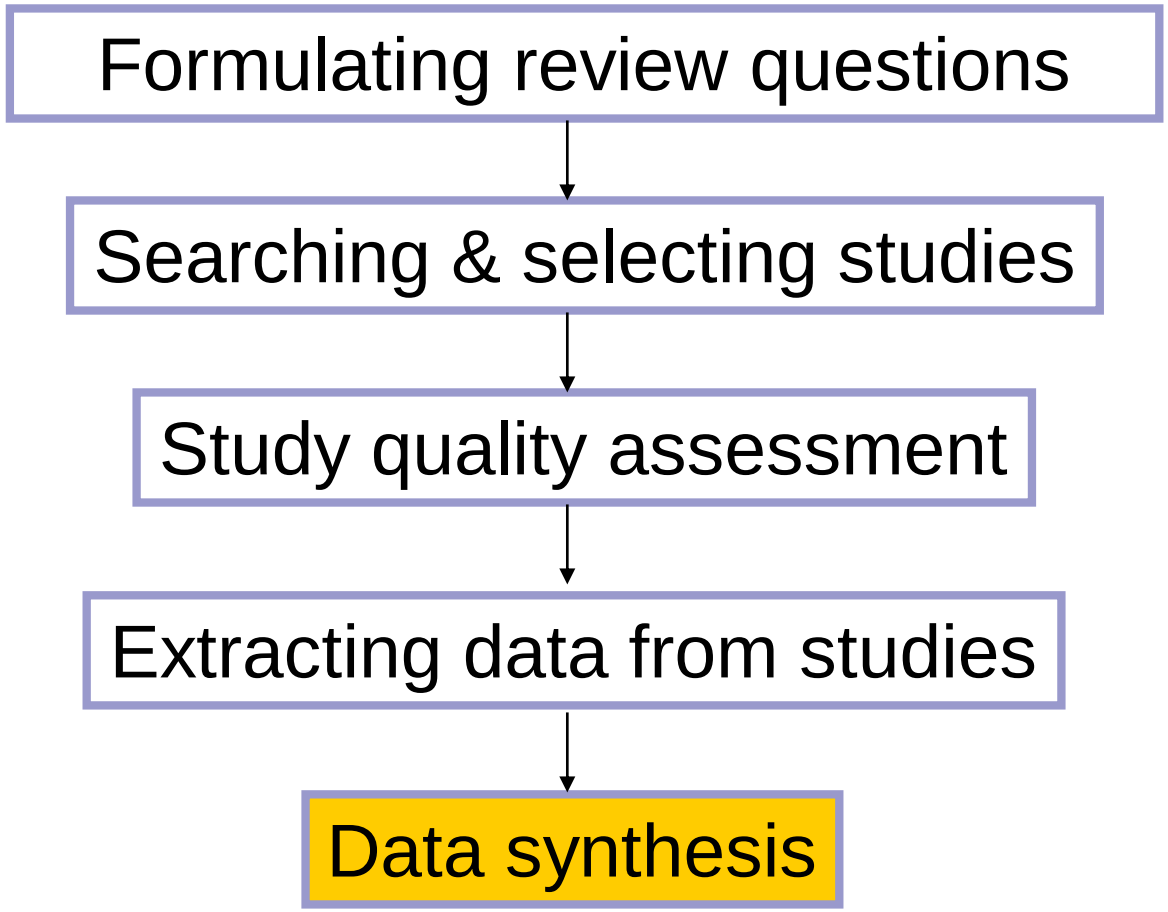
$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{80/20}{40/60} = 6$$

$$RR = \frac{a/n_1}{c/n_2} = \frac{80/100}{40/100} = 2$$

$$RR = \frac{a/py_1}{c/py_2} = \frac{80/425}{40/472} = 2.2$$

$$RD = (a/n_1) - (c/n_2) = 0.8 - 0.4 = 0.4 = 40\%$$

مراحل انجام مطالعه مروری نظام‌مند (۵)



Meta-Analysis

- when an overview incorporates a specific statistical strategy for assembling the results of several studies into a single estimate

کجا نباید متاآنالیز انجام نداد؟

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

مراحل یک متاآنالیز

- محاسبه یک شاخص مشترک در تمام مطالعات اولیه
- ترکیب شاخص محاسبه شده بر اساس نتایج مطالعات اولیه و محاسبه میانگین وزن داده شده
- بررسی میزان ناهمگونی نتایج مطالعات اولیه
- اصلاح روش های بکار گرفته شده بر اساس میزان ناهمگونی نتایج مطالعات اولیه و بررسی علل احتمالی ایجاد کننده آن از طریق روش های آماری
- ارائه نتایج بصورت روشن و استفاده صحیح از نمودارهای مربوطه

تنها آن دسته از مطالعات مرور ساختاریافته که دارای متدولوژی یکسان و نتایج همگن باشند را می توان با استفاده از متاآنالیز با یکدیگر ترکیب نمود

مدل های آماری در متاآنالیز

اغلب متاآنالیزها برپایه یکی از دومدل آماری زیر هستند

- **مدل با اثرات ثابت (FIXED EFFECTS)**
- **مدل با اثرات تصادفی(RANDOM EFFECTS)**

مدل ثابت

فرض:

- پارامتر مورد بررسی در تمام مطالعات اولیه مقدار حقیقی ثابتی دارد
- تفاوت بین مقادیر محاسبه شده در مطالعات مختلف، تنها به دلیل شانس و تصادف حاصل از نمونه‌گیری‌های مکرر (sampling variation) است.

مدل تصادفی

فرض: پارامتر اندازه گیری شده خود توزیع نرمالی داشته و هر مطالعه مقداری از آن را اندازه گرفته است.

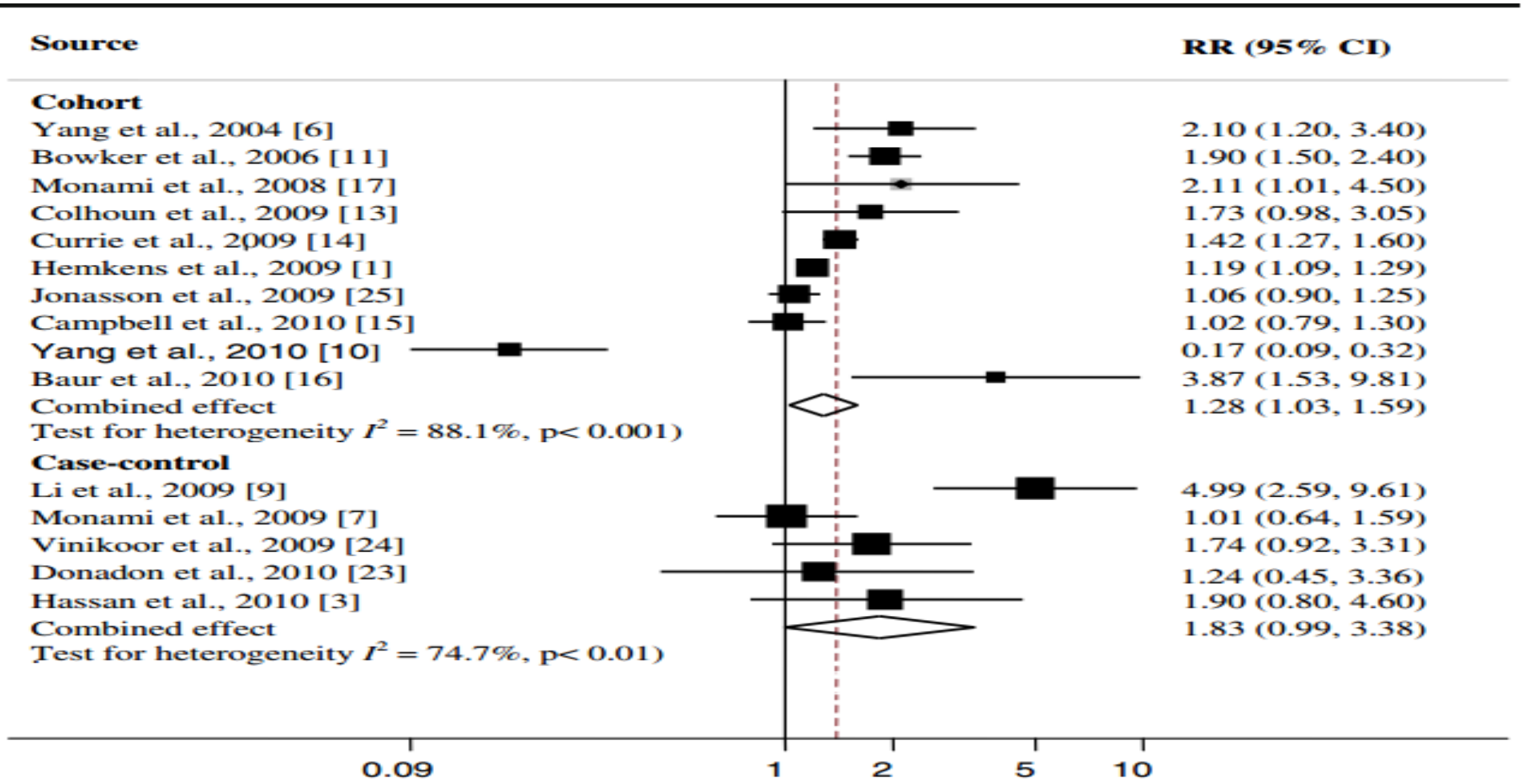
- در مدل تصادفی، تفاوت‌های دیده شده در بین نتایج مطالعات اولیه دو ریشه دارند؛

1. به دلیل تصادف حاصل از نمونه گیری‌های مکرر
2. به دلیل تغییرات تصادفی مقدار واقعی پارامتر در مطالعات مختلف

- بنابراین ناهمگنی (heterogeneity) بین مطالعات را تنها در مدل با اثرات تصادفی می توان محاسبه کرد

نمودار انباشت

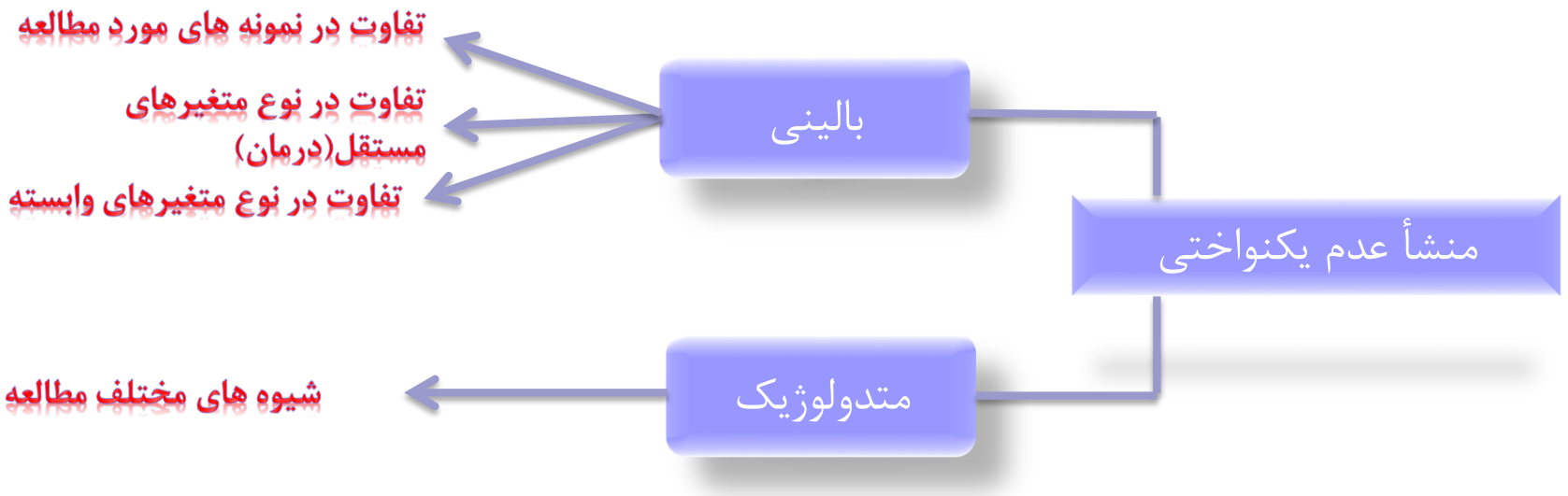
- این نمودار اطلاعات تک تک مطالعات و برآیند نهایی آن ها را به نمایش می گذارد.
- در این نمودار، برآورد هر مطالعه با یک مربع سیاه رنگ و حدود اطمینان ۹۵٪ برآورد با یک خط عرضی نمایش داده می شود. اندازه مربع سیاه رنگ، وزن هر مطالعه را در متاآنالیز نشان می دهد.
- در پایین نمودار انباشت، یک لوزی ترسیم می گردد که در واقع مقدار برآیند وزن داده شده مربع ها است. قطر افقی لوزی نیز نشان دهنده دامنه اطمینان ۹۵٪ برآیند شاخص مورد مطالعه است.
- بهترین معیار مرتب کردن، معیاری است که احتمالاً بیشترین تاثیر را در ایجاد ناهمگونی داشته باشد.


Source
RR (95% CI)
Cohort
Yang et al., 2004 [6]
2.10 (1.20, 3.40)
Bowker et al., 2006 [11]
1.90 (1.50, 2.40)
Monami et al., 2008 [17]
2.11 (1.01, 4.50)
Colhoun et al., 2009 [13]
1.73 (0.98, 3.05)
Currie et al., 2009 [14]
1.42 (1.27, 1.60)
Hemkens et al., 2009 [1]
1.19 (1.09, 1.29)
Jonasson et al., 2009 [25]
1.06 (0.90, 1.25)
Campbell et al., 2010 [15]
1.02 (0.79, 1.30)
Yang et al., 2010 [10]
0.17 (0.09, 0.32)
Baur et al., 2010 [16]
3.87 (1.53, 9.81)
Combined effect
1.28 (1.03, 1.59)
Test for heterogeneity $I^2 = 88.1\%$, p< 0.001)
Case-control
Li et al., 2009 [9]
4.99 (2.59, 9.61)
Monami et al., 2009 [7]
1.01 (0.64, 1.59)
Vinikoor et al., 2009 [24]
1.74 (0.92, 3.31)
Donadon et al., 2010 [23]
1.24 (0.45, 3.36)
Hassan et al., 2010 [3]
1.90 (0.80, 4.60)
Combined effect
1.83 (0.99, 3.38)
Test for heterogeneity $I^2 = 74.7\%$, p< 0.01)
0.09
1
2
5
10

آزمون ها و نمودارهای بررسی ناهمگونی

ناهمگونی یا عدم تجانس(Heterogeneity)

- هرگونه عدم یکنواختی در مطالعات وارد شده درمتاآنالیز (τ^2) ناهمگونی خوانده می شود
- هرگونه ناهمگونی چه به شکل متدلوژیک و چه به شکل بالینی، باعث بروز ناهمگونی آماری (Statistical heterogeneity) می گردد.



آزمون های بررسی ناهمگونی

- هرگونه عدم یکنواختی در مطالعات وارد شده در متاآنالیز، ناهمگونی خوانده می شود. عدم یکنواختی ممکن است منشا بالینی و یا منشا متدلوژیک داشته باشد. مهم ترین دلایل در منشا بالینی، شامل تفاوت در نمونه های مورد مطالعه، تفاوت در نوع درمان ها و تفاوت در متغیرهای وابسته می باشد.
- ناهمگونی با منشا متدولوژیک، ممکن است به دلیل شیوه های مختلف مطالعه ایجاد شده باشد. به طور مثال، طول مدت متفاوت پیگیری و یا شیوه حذف اثر فاکتورهای مخدوش کننده می تواند منشا ناهمگونی باشد.

آزمون آی‌دو (I2)

- بیانگردرصدی از واریانس و انحراف کلی بین مطالعات است که به دلیل ناهمگونی بین مطالعات به وجود آمده است، نه دراثرتصادف و اثر نمونه گیری های مکرر.

Higgins Categories:

25%	low heterogeneity
50%	moderate heterogeneity
75%	high heterogeneity

Cochrane Handbook 2008 Categories:

0% - 40%	might not be important
30% - 60%	moderate heterogeneity
50% - 90%	substantial heterogeneity
75% - 100%	considerable heterogeneity

شیوه های برخورد با عدم تجانس...

در صورتی که میزان ناهمگونی زیاد باشد انجام متاآنالیز و ترکیب نتایج آنها خالی از اشکال نیست.

1. **بررسی مجدد مطالعات**

بررسی مجدد مطالعات برای کسب اطمینان از صحت نتایج و اصلاح هر گونه ایراد و یا خطا در هنگام استخراج، ثبت و یا ورود اطلاعات به رایانه

2. **عدم توجه به وجود عدم تجانس و انجام متاآنالیز به روش اثر ثابت**

این شیوه توصیه نمی شود.

3. **انجام متاآنالیز به روش تصادفی**

در تعدیل برآورد مربوطه و دامنه اطمینان کمک می‌کند ولی بدلیل عدم کارایی در تعیین دلیل احتمالی ایجاد کننده ناهمگونی در بسیاری از مواقع بهترین شیوه نیست.

4. **تغییر مبنای شاخص**

مثلاً می‌توان بررسی کرد که آیا میزان ناهمگونی برای خطر نسبی و نسبت شانس و یا تفاضل میانگین ها و تفاضل استاندارد میانگین برابر است؟

...شیوه های برخورد با عدم تجانس

5. **بررسی ریشه ایجاد عدم تجانس ازطریق انجام تحلیل در زیرگروهها**

مطالعات بر اساس بعضی از فاکتورهای احتمالی ایجاد کننده ناهمگونی تقسیم شده و در هر دسته تحلیل آماری مجزا انجام می شود.

در صورتی که در هر زیرگروه ناهمگونی کاهش قابل ملاحظه‌ای مشاهده شود، مبین آن است که عامل ایجاد کننده ناهمگونی، فاکتور مذکور بوده است.

ایراد: کم شدن حجم نمونه در زیرگروهها

6. **حذف برخی از مطالعاتی که بیشترین عدم تجانس را با بقیه دارند**

ابتدا باید با دقت دلیل احتمالی تفاوت یک یا چند مطالعه با بقیه را سنجید.

ایراد: حذف بعضی مطالعات بدون دلیل و یا شناخت علت تفاوت‌ها باعث ایجاد سوگیری در نتایج می شود

...شیوه های برخورد با عدم تجانس...

7. انجام متا رگرسیون

یکی از بهترین شیوه‌های برخورد با ناهمگونی به دلیل

- امکان بررسی وجود ناهمگونی بین یافته‌های مطالعات
- کمک به یافتن دلیل ناهمگونی
- رفع مشکل کم بودن حجم نمونه (در روش متاآنالیز زیرگروهها)
- مشخص کردن میزان و جهت اثر فاکتورهای تأثیرگذار

...شیوه های برخورد با عدم تجانس

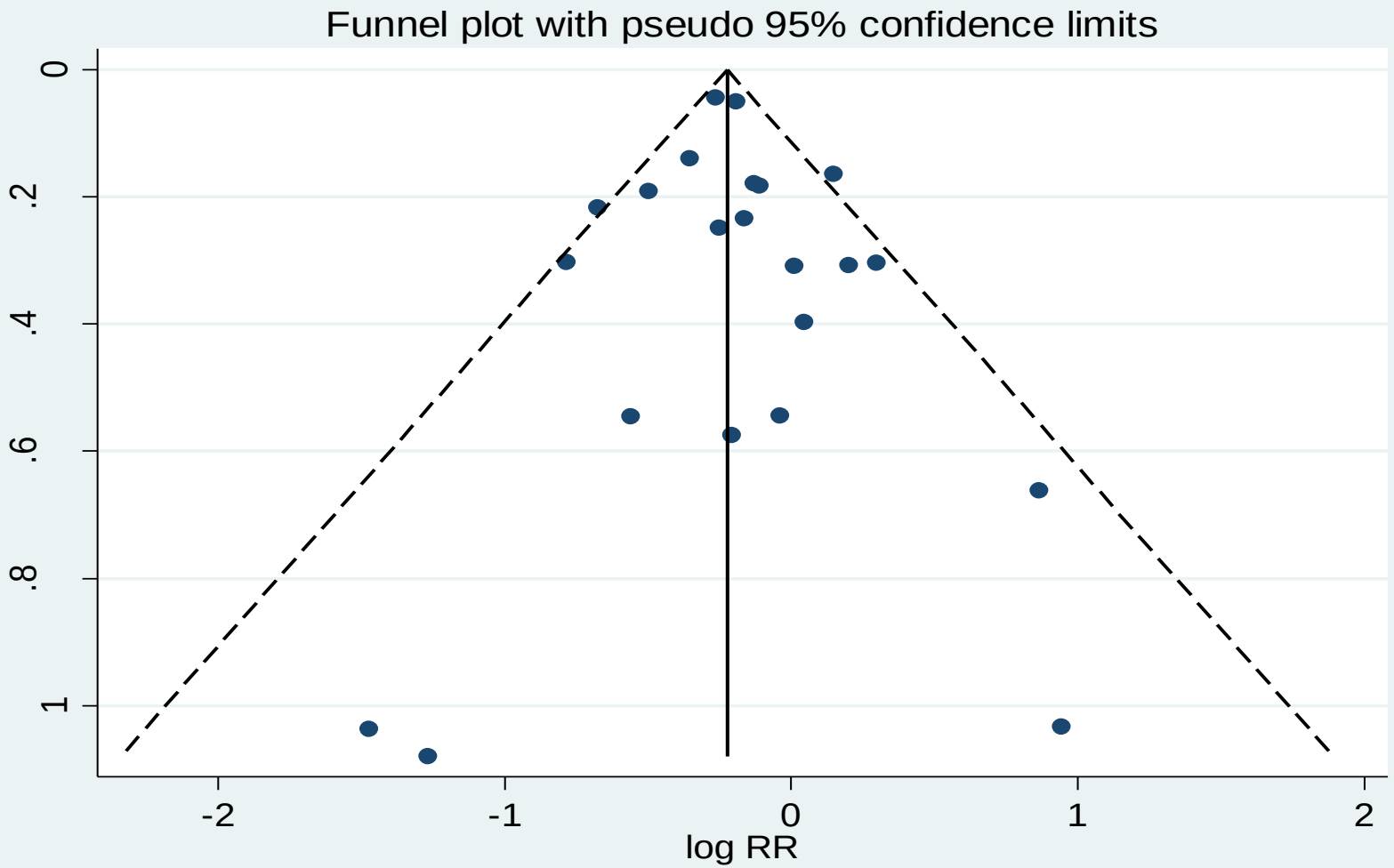
اگر به هیچ شکل امکان یکسان نمودن و آماده‌سازی نتایج مطالعات اولیه برای متاآنالیز وجود نداشت، باید از متاآنالیز صرفنظر کرد و به یکی از روش های زیر عمل کرد:

1. توصیف نتایج مطالعات و دسته‌بندی آنها
2. استفاده از روش های کیفی و انجام فراتلفیق (Meta Synthesis).
3. استفاده از روش شمارش آراء (Vote Counting) در راستای بیان آماری جهت ارتباط و بدون امکان کمّی نمودن شدت ارتباط

بررسی سوگیری انتشار

- نمودار قیفی
- آزمون های تایید تقارن نمودار قیفی که شامل:
  - آزمون های Begg و Egger
  - Trim & Fill

نمودار قیفی (Funnel Plot)



نمودار پراکنش ساده است که شاخص برآورد شده از هر مطالعه را نسبت به حجم نمونه یا دقت (precision) آن مطالعه ترسیم می‌کند.

معمولاً شاخص در محور افقی (x) و حجم نمونه یا دقت مطالعه در محور عمودی (y) نمایش داده می‌شود.

نکته: تعداد مطالعات مورد بررسی از ۱۰ مورد کمتر نباشد.

مطالعه بزرگتر، دقت بیشتر، متمرکز در قسمت فوقانی نمودار

مطالعات کوچک، دقت کمتری، در پایین نمودار به صورت پراکنده قرار می‌گیرند.

در صورتی‌که سوگیری در انتشار نتایج وجود نداشته باشد نمودار پراکنش نتایج مطالعات به صورت یک قیف وارونه ظاهر می‌شود.

آزمون آماری ایگر

- دراین آزمون از روش رگرسیون خطی برای بررسی سوگیری درانتشار نتایج استفاده می شود.
- درصورت عدم سوگیری درانتشار نتایج مطالعات، عرض ازمبدأ صفر خواهد بود و خط رگرسیون از مبدأ عبور خواهد کرد، در حالی که اگر سوگیری در انتشار نتایج وجود داشته باشد، فاصله اطمینان عرض از مبدأ صفر را شامل نخواهد شد وخط رگرسیون از مبدأ عبور نخواهد کرد.

metabias a b c d, or egger graph mlabel(trial)

```
Tests for Publication Bias

Begg's Test

  adj. Kendall's Score (P-Q) =     -39
         Std. Dev. of Score =   20.21
          Number of Studies =      15
                          z  =   -1.93
                    Pr > |z| =   0.054
                          z  =    1.88 (continuity corrected)
                    Pr > |z| =   0.060 (continuity corrected)

Egger's test
```

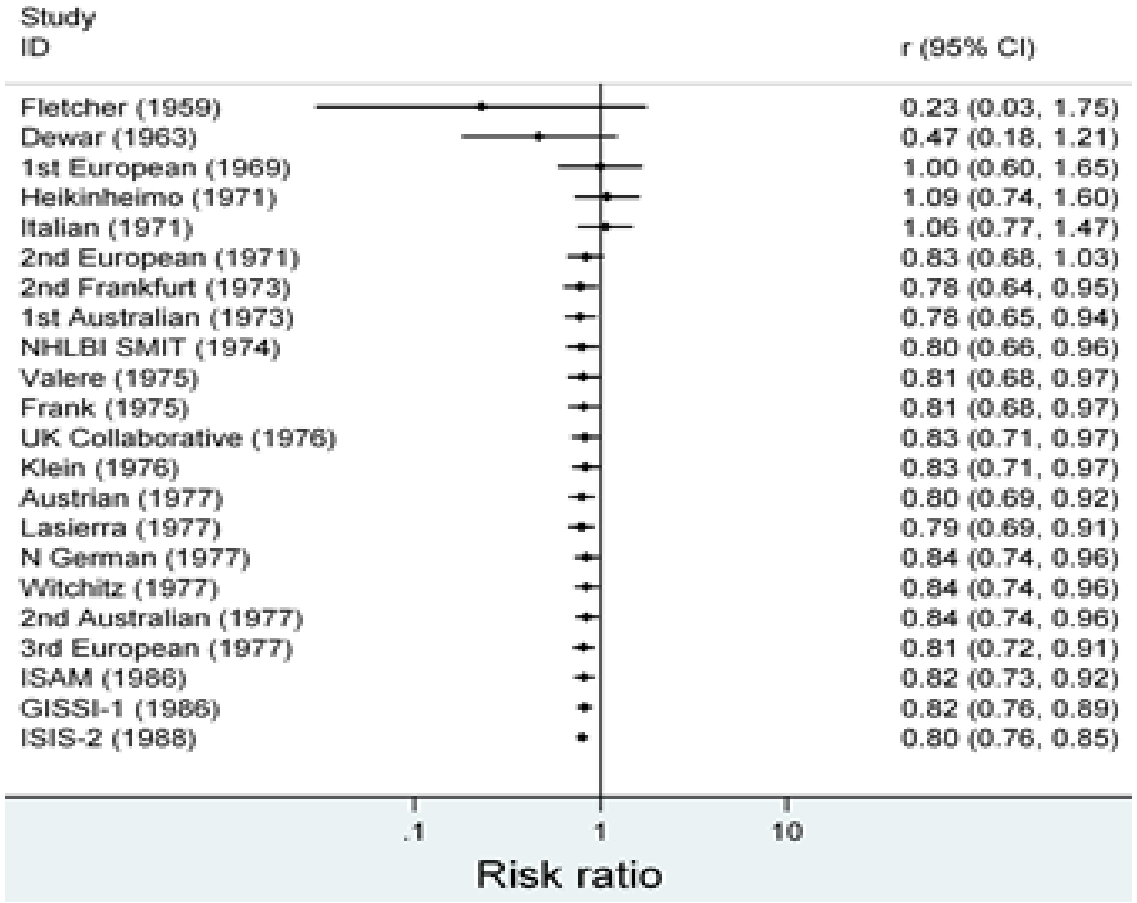
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
slope	3.58846	.3028293	11.85	0.000	2.934237	4.242683
bias	.3347999	.5981815	0.56	0.585	-.9574927	1.627092

آزمون آماری بگ

- ضریب همبستگی بین شاخص استاندارد و خطای معیار مربوطه را نشان می دهد.
- اگر نمودار قیفی متقارن باشد و سوگیری در انتشار نتایج وجود نداشته باشد این ضریب صفر و مقدار P-value، معنی دار نخواهد بود.
- از سوی دیگر، هنگامی که نمودار قیفی نامتقارن باشد مبین آن است که مطالعات کوچک که خطای معیار بزرگی دارند، دارای شاخص استاندارد بزرگی می باشند.
- برعکس وقتی این ضریب منفی است، مبین آن است که مطالعات بزرگ که خطای معیار کوچکتری دارند، ازشاخص استاندارد بزرگی برخوردارند

Cumulative Meta-Analysis متاآنالیز تجمعی

- متاآنالیز تجمعی شکل خاصی از نمودار انباشت است که برای بررسی روند تغییرات شاخص مورد مطالعه در طول زمان بکار می‌رود. برای این منظور ابتدا مطالعات را بر اساس زمان از قدیمی‌ترین به جدیدترین مرتب کرده و سپس از نرم افزار می‌خواهیم تا متاآنالیز تجمعی را انجام دهد.
- با استفاده از این روش می توان روند تغییرات شاخص مورد مطالعه را در طول زمان مشخص کرد.


Study
ID
r (95% CI)
Fletcher (1959) 0.23 (0.03, 1.75)
Dewar (1963) 0.47 (0.18, 1.21)
1st European (1969) 1.00 (0.60, 1.65)
Heikinheimo (1971) 1.09 (0.74, 1.60)
Italian (1971) 1.06 (0.77, 1.47)
2nd European (1971) 0.83 (0.68, 1.03)
2nd Frankfurt (1973) 0.78 (0.64, 0.95)
1st Australian (1973) 0.78 (0.65, 0.94)
NHLBI SMIT (1974) 0.80 (0.66, 0.96)
Valere (1975) 0.81 (0.68, 0.97)
Frank (1975) 0.81 (0.68, 0.97)
UK Collaborative (1976) 0.83 (0.71, 0.97)
Klein (1976) 0.83 (0.71, 0.97)
Austrian (1977) 0.80 (0.69, 0.92)
Lasierra (1977) 0.79 (0.69, 0.91)
N German (1977) 0.84 (0.74, 0.96)
Witchitz (1977) 0.84 (0.74, 0.96)
2nd Australian (1977) 0.84 (0.74, 0.96)
3rd European (1977) 0.81 (0.72, 0.91)
ISAM (1986) 0.82 (0.73, 0.92)
GISSI-1 (1986) 0.82 (0.76, 0.89)
ISIS-2 (1988) 0.80 (0.76, 0.85)
.1
1
10
Risk ratio

Thank you