

کارگاه آموزشی مرور سیستماتیک

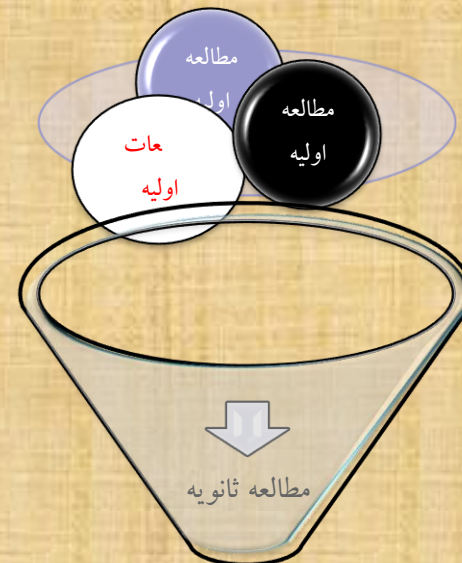
ایوب شکوفا منشی
عضو هیات علمی دانشکده علوم پزشکی

اهدافی که می‌خواهیم در پایان این جلسه به آن برسیم

- منظور از مطالعات ثانویه چیست؟
- انواع مطالعات ثانویه کدامند؟
- منظور از مرور سیستماتیک چیست و کمی تاریخچه؟
- مرور سیستماتیک چه ویژگی دارد که مقالات مروری سنتی ندارند؟
- جایگاه مرور سیستماتیک در شواهد کجاست؟
- مرور سیستماتیک چه مراحل دارد؟
- آیا مرور سیستماتیک و متاآنالیز مضراتی هم دارند؟

مطالعات اولیه و ثانویه

- تحقیقات اولیه (primary research)
اگر پژوهشگر اطلاعات را به طور مستقیم از نمونه بدست آورد.
- تحقیقات ثانویه (secondary research)
استفاده از اطلاعات و بانک های اطلاعاتی که در مطالعات دیگر تهیه شده اند.



انواع تحقیقات ثانویه (secondary research)

1. Secondary analysis: تجزیه و تحلیل مجدد بانک اطلاعاتی

- در راستای هدف مطالعه قبلی

- برای هدف جدید

2. Secondary study: ترکیب چند بانک اطلاعاتی مختلف و انجام تجزیه و تحلیل برای پاسخ به

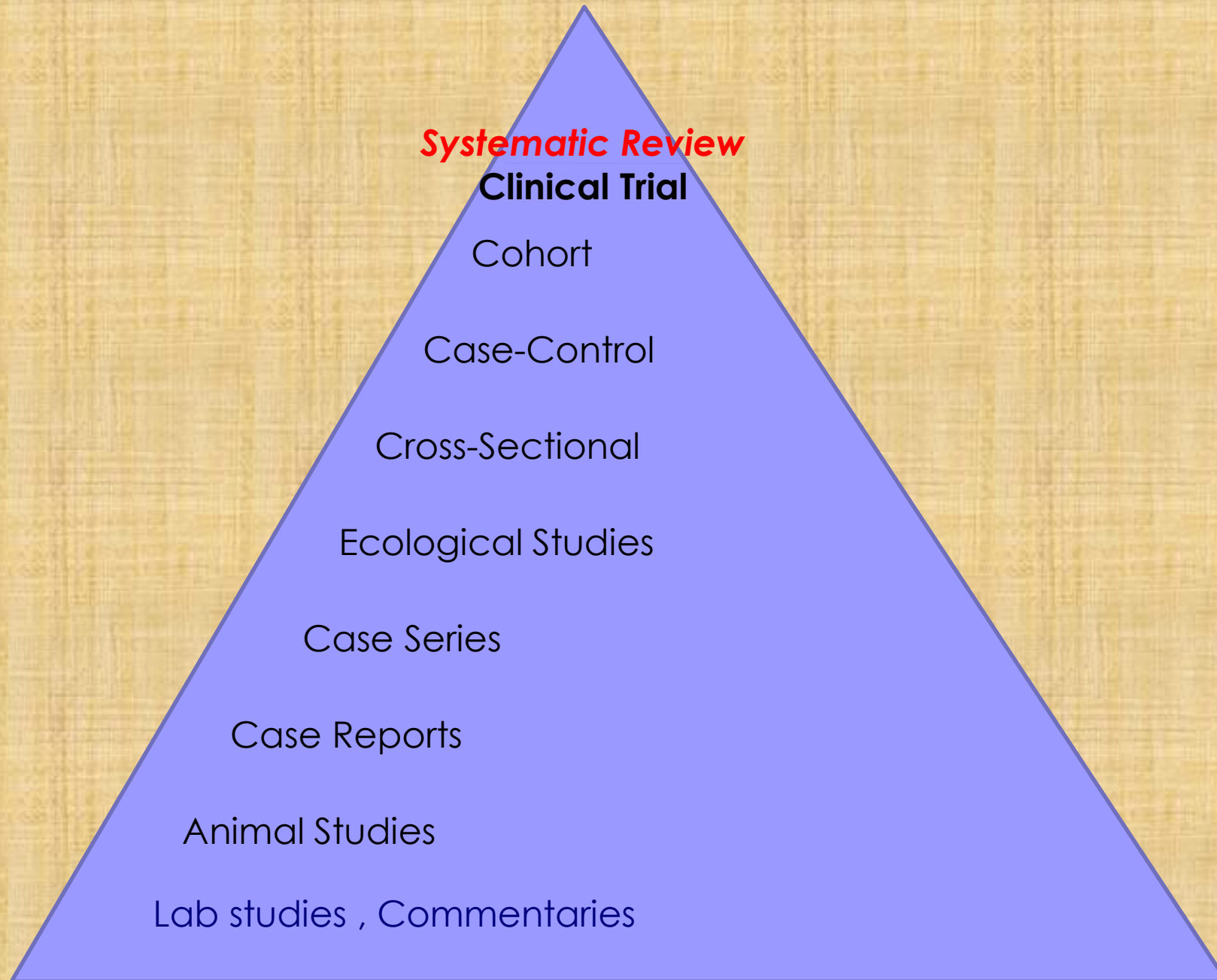
سوال جدید

- مثال: سیستماتیک ریویو و متا آنالیز، مدلسازی، مطالعات مروری، تخمین بار بیماریها،

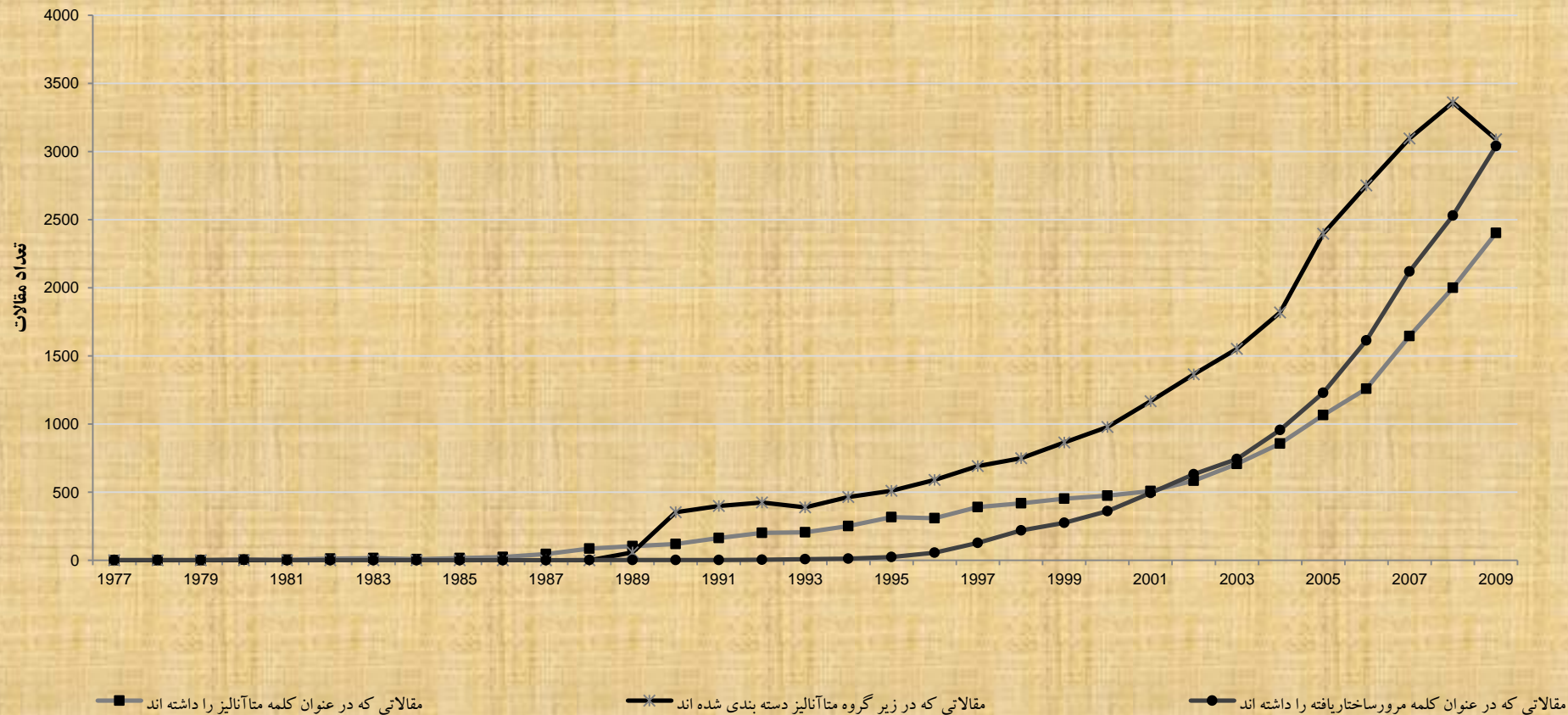
محاسبات اقتصادی، تحلیل تصمیم گیری

3. Auxiliary study: افزودن اطلاعات جدید بدست آمده در مطالعه حاضر به بانک های اطلاعاتی

موجود و انجام تجزیه و تحلیل



تعداد مقالاتی که در PubMed تحت عنوان مطالعات مرور ساختاریافته و متاآنالیز وارد شده است. اولین مقاله در سال ۱۹۷۷ (Smith ML et. al.) وارد شده که اصول انجام متاآنالیز را شرح داده است.



تعریف Systematic Review

■ مرور سیستماتیک ... مرور نظام‌مند ... مرور ساختاریافته

■ روشی است که به ما کمک میکند تا شواهد را پیدا کنیم، شواهد پیدا شده را مورد بررسی نقادانه قرار دهیم، از ترکیب آنها شواهد بسازیم و تمام اینها را به گونه‌ای انجام دهیم که کمترین سوگیری را داشته باشیم.

دلایل توجه به مطالعات مرور ساختاریافته و متاآنالیز در دنیای امروز

1. بمباران اطلاعات: رشد بسیار سریع علمی، ارائه دهندگان خدمات بهداشتی درمانی، محققین و سیاستگذاران سلامت با حجم عظیمی از اطلاعات روبرو هستند.
2. بررسی و توجه به کیفیت مطالعات به دلیل وجود مطالعات ضعیف (سوگیری، حجم نمونه کم و) در بین مطالعات خوب
3. وجود تناقضات در نتایج مطالعات مختلف
4. صرفه جویی در زمان
5. پیشگیری از انجام مطالعات تکراری و غیر ضروری و انجام تحقیقات بر اساس نیازهای واقعی
6. تهیه راهنماهای بالینی (Clinical guidelines) مبتنی بر شواهد و طبابت و یا مدیریت بر پایه بهترین مستندات.
7. شناسایی نیازهای پژوهشی و خلأ های علمی

جستجوی ساختار یافته (Systematic Review)

تعریف: جستجوی ساختاریافته منابع و مستندات که بر اساس قوانین و ضوابط از قبل تعیین شده انجام می شود. چنین مدلی از بررسی منابع دارای خصوصیات زیر است:

1. متدولوژی مشخص دارد.
2. در فرآیند آن شواهد، بصورت نقادانه ارزیابی شده و خود نیز قابل ارزیابی و نقد است.
3. به سؤال مشخصی پاسخ دهد و به عبارتی بسیار هدفمند می باشد.
4. با روش هایی سوگیری ها را محدود کرده و خطاهای تصادفی را نیز کاهش می دهد.

پایایی و روایی

□ پایایی (reliability) بالا : در صورت تکرار توسط فرد دیگری یافته‌ها باید بسیار نزدیک به هم باشند. باعث می‌شود که اعتماد خوانندگان به نتایج افزایش یافته و نقش فرد جستجوکننده منابع و اعمال نظر وی در تصمیم‌گیری نهایی به حداقل برسد.

□ اعتبار (validity) بالا:

■ الف: حساسیت (Sensitivity): در صورت انجام قانونمند، سعی می‌شود ابتدا منابع موجود چنان جستجو گردند که کمتر مستندی از دست برود

■ ب: ویژگی (specificity) بالا : در مراحل بعدی جستجو به تدریج مستندات و منابع کمتر مرتبط حذف می‌شوند و نهایتاً سعی می‌شود تحلیل بر پایه مستندات کاملاً مرتبط و البته معتبر صورت پذیرد

متاآنالیز (meta-analysis)

تعریف: بکارگیری روش‌های آماری خاص برای خلاصه نمودن و ترکیب نتایج مطالعات مستقل بدست آمده در مرور ساختاریافته برای یافتن دقیق‌ترین شکل ارتباط بین متغیرهای مورد بررسی و نتیجه‌گیری مبتنی بر مستندات.

- تنها آن دسته از مطالعات مرور ساختاریافته که دارای متدولوژی یکسان و نتایج همگن (homogen) باشند را می‌توان با استفاده از متاآنالیز با یکدیگر ترکیب نموده و برآیند کلی نتایج آنها را به روش آماری برآورد نمود.
- هر مطالعه مرور ساختار یافته لزوماً یک مطالعه متاآنالیز نیست ولی هر مطالعه متاآنالیز اساساً یک مرور ساختاریافته هم هست.

■ انواع روش‌های آنالیز:

Meta analysis

Meta Synthesis

Holo Analysis

مراکز و سازمان های فعال

- **Cochrane collaboration**
- **Joanna Briggs Institution**
- **The Center for Reviews & Dissemination**
- **Campbell collaboration**

مراحل انجام مرور ساختارمند و متا آنالیز

■ بر اساس سایت و کتاب راهنمای کاکرین

۱. تعریف دقیق موضوع و سؤال پژوهش
۲. انتخاب اولیه مقالات در قالب یک بررسی ساختاریافته اولیه
۳. بررسی اعتبار علمی مقالات و منابع
۴. استخراج اطلاعات
۵. تحلیل آماری و ارائه آن
۶. تفسیر و بحث نتایج

۱- تعریف دقیق موضوع تحقیق و سؤال پژوهش

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 تصمیم‌گیری‌های بالینی و یا مدیریتی اهمیت داشته باشند

مشخصات سوال مناسب

■ سؤال پژوهش باید به دنبال پاسخی مشخص، محدود و قابل اندازه‌گیری باشد.

اگر سوال بسیار گسترده باشد: ترکیب اطلاعات مطالعات غیرمنطقی می‌شود / اگر سوال بسیار محدود باشد: تعداد مطالعات واجد شرایط و همچنین اعتبار خارجی کاهش می‌باید.

■ سؤال پژوهش نیز باید به صورت ساختاریافته باشد و اجزاء اصلی مرور ساختاریافته (PICOTS) را دربرگیرد: جامعه مورد مطالعه (population)، مداخله یا مواجهه (intervention/exposure)، قیاس‌شونده (comparison)، پیامد (outcome)، زمان (time or duration) و نوع مطالعه (study design).

نکته: در تمامی انواع مطالعاتی که پیامد آنها می‌تواند در مطالعات مرور ساختاریافته مورد ارزیابی قرار گیرد ممکن است الزاماً تک تک این اجزاء وجود نداشته و قابل بررسی نباشند.

اهمیت سؤال پژوهش در مراحل بعدی

- تعیین استراتژی جستجوی منابع اطلاعاتی وابسته به سؤال پژوهش است.
 - کلید واژه‌ها باید به شکلی انتخاب شوند که موضوع مورد پژوهش را به خوبی پوشش دهند.
 - بانک‌های اطلاعاتی باید به شکلی انتخاب شوند که موضوع مورد پژوهش را به خوبی پوشش دهند.
 - مرحله استخراج نتایج نیز تحت تاثیر سوال پژوهش است
 - مرحله تحلیل نتایج نیز وابسته به سؤال مورد پژوهش است
- نکته : امکان تغییر سؤال پژوهش در حین انجام مطالعه می‌باشد.

2- انتخاب اولیه مقالات در قالب يك بررسی ساختاریافته اولیه

حساسیت و اختصاصی بودن جستجو

■ حساسیت یک جستجو: چند درصد مقالات مرتبط، کشف و گزینش شده‌اند. راهکارها:

جستجو از چندین بانک اطلاعاتی (حتی منابع چاپ نشده)

استفاده از واژه‌های نسبتاً عام

جستجوی مقالات به زبان‌های مختلف

افزایش دامنه سال‌های مورد بررسی

استفاده از کلمات مترادف و ترکیب آنها با عملگر «یا (OR)»

به طور کلی می‌توان با مقایسه تعداد مقالات یافت شده اولیه و تعداد مقالاتی که در نهایت به مرحله تحلیل اطلاعات وارد می‌شوند، تا حدودی به میزان حساسیت استراتژی جستجو پی‌برد

■ ویژگی یا اختصاصی بودن : چه میزان مقالات غیرمرتبط گزینش شده‌اند. راهکار:

استفاده از عملگر «و (AND)» در ترکیب کلمات

دو شاخص فوق نسبت معکوس دارند. محقق باید در ابتدا بهترین استراتژی جستجو را تعیین نماید تا میزان اختصاصی بودن و حساسیت جستجوی خود را به حداکثر برساند.

منابع مورد استفاده در جستجو

■ منابع

□ اطلاعات چاپ شده

- بانک‌های اطلاعات الکترونیکی
- Medlind, embase, ISI web of knowledge, web of Science, cochrane library, SID, Iranmedex, Magiran
- خلاصه مقالات کنفرانس‌ها و کنگره بین‌المللی (مثل ISI proceeding)
- بانک‌های اطلاعاتی کاغذی یا غیر الکترونیک (جستجوی دستی)

□ اطلاعات چاپ نشده

- مکاتبه با کارشناسان رشته مربوطه
- مراجعه به سایتهای مرتبط: پروتکل‌های تحقیقاتی، گزارشات سازمانهای بین‌المللی و دولتی (مثل WHO, MOH)، بانک اطلاعاتی مربوط به کارآزمایی‌های بالینی در حال اجرا

□ منابع دیگر

- جستجوی سایر مقالات مروری مرتبط
- مرور منابع مورد استفاده در مطالعات مورد بررسی

سایر پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی

- Medline
- Embase
- ISI
- Scopus
- Cochrane
- Biological Abstracts
- CINAHL
- Psycinfo
- Chemical Abstracts

پایگاه‌های الکترونیک مقالات

- Elsevier Science
- Ovid
- Blackwell Science
- Oxford university Press
- Springer
- Proquest
- Ebsco

پایگاه‌های اطلاعاتی منطقه‌ای

منطقه‌ای:

- EMRO
- Emrmedex

کشوری:

- IranMedex
- SID
- Magiran
- IranPsych

تدوین استراتژی جستجو...

■ دستورالعمل جستجو برای منابع الکترونیک و دستی دقیقاً یکسان نیست.

■ اما در کل می‌توان یک الگوی کلی ارائه نمود:

1. با توجه به PICOTS، کلید واژه‌ها را مشخص نمود

■ استفاده از لغات کنترل شده «Controlled vocabulary terms» در زمان جستجو:

■ در مدلاین و کاکرین تحت عنوان MeSH (Medical Subject Headings)

■ در EMBASE تحت عنوان Emtree

■ سبب غلبه بر مشکلاتی از قبیل وجود کلمات مترادف و اشکال متفاوت املائی شود. اما ممکن است عبارات MeSH

برای همه موضوعات موجود نباشد.

- **PICOT** stands for:
- **P**opulation/ Patient Problem: Who is your patient? (Disease or Health status, age, race, sex)
- **I**ntervention: What do you plan to do for the patient? (Specific tests, therapies, medications)
- **C**omparison: What is the alternative to your plan? (ie. No treatment, different type of treatment, etc.)
- **O**utcome: What outcome do you seek? (Less symptoms, no symptoms, full health, etc.)
- **T**ime: What is the time frame? (This element is not always included.)
- Your PICOT question will fall under one of these types:
 - Therapy/Prevention
 - Diagnosis
 - Etiology
 - Prognosis

... تدوین استراتژی جستجو

2. استفاده از عملگرهای AND, OR, NOT

3. Truncation

▪ علاوه بر بکار بردن اسامی مترادف برای یک کلمه گاهی لازم است اسامی مخفف و املاهای متفاوت نیز در جستجو وارد شوند.

▪ مثلاً در مدلاین استفاده از *

4. زبان مطالعات

5. سال چاپ مطالعات

حساسیت و ویژگی جستجو

■ حساسیت (**sensitivity**): تا حد امکان شواهد مرتبط یافته شود.

■ ویژگی (**specificity**): تا حد امکان شواهد غیر مرتبط یافته نشود.

چگونه ویژگی جستجو را افزایش دهیم؟

استفاده از کلید واژه‌های اختصاصی‌تر

جستجو در بازه زمانی محدودتر

جستجو در منابع اطلاعاتی تخصصی

استفاده از عملگرهایی مثل AND و NOT یا

limitation ها در استراتژی جستجو

چگونه حساسیت جستجو را افزایش دهیم؟

استفاده از کلید واژه‌های عمومی‌تر

جستجو در بازه زمانی طولانی‌تر

جستجو در منابع اطلاعاتی بیشتر

استفاده از عملگرهایی مثل OR و * در

استراتژی جستجو

1. جستجوی بانک‌های اطلاعاتی و گزینش اولیه مقالات

پیشنهاد می‌شود دو تیم جستجوگر مستقل تشکیل داده و تیم‌ها به صورت جداگانه منابع را جستجو نمایند تا بدین شکل مطمئن شوند که نتایج به اندازه کافی پایایی دارند.

2. مرور اجمالی خلاصه مقالات و نگه داشتن تنها گروهی که مرتبط هستند

□ گاهی تصمیم‌گیری بر اساس خلاصه مقاله ممکن نیست. برای بالا بردن حساسیت جستجو باید تصمیم در خصوص میزان ارتباط برخی مقالات با موضوع تحقیق را به بعد از مطالعه متن کامل مقاله موکول کرد.

□ در این مرحله نیز بهره‌گیری از دو تیم مستقل باعث افزایش دقت می‌گردد. در صورت وجود اختلاف نظر بین دو تیم، گروه یا فرد سومی نظر می‌دهد.

□ کورسازی

❖ استفاده از نرم‌افزارهایی همچون Procite, Reference manager, Mendely و یا Endnote

سوگیری‌های مرتبط با استراتژی جستجو...

■ سوگیری در انتشار (Publication bias)

یکی از محدودیتهای اصلی برای تعمیم نتایج مطالعات متاآنالیز به کل جامعه است

❖ استفاده از تکنیک‌های آماری برای شناسایی احتمال سوگیری در انتشار و کاهش اثر آن

■ سوگیری ناشی از زبان جستجو (Language bias)

■ سوگیری ناشی از استفاده از بانک‌های اطلاعاتی

مقالاتی که در کشورهای جهان سوم در نمایه‌های محلی ثبت می‌گردند.

■ سوگیری ناشی از استناد (Citation bias)

زمانیکه منابع مقالات به عنوان اصلی‌ترین راه دستیابی به مقالات مرتبط مورد استفاده قرار می‌گیرد

...سوگیری‌های مرتبط با استراتژی جستجو

■ سوگیری ناشی از چاپ مجدد (Multiple publication bias)

1. چاپ بیش از یک مرتبه نتایج یک مطالعه در مجلات مختلف
2. چاپ نتایج یک مطالعه به صورت عرضی در بیش از یک مقاله: مثل چاپ نتایج مطالعات چند مرکزی (multi center studies)
3. چاپ نتایج یک مطالعه به صورت طولی در بیش از یک مقاله: مثل چاپ مقالات دنباله‌دار از مطالعات همگروهی و یا کارآزمایی‌های طولانی

■ تورش ناشی از دستیابی به داده‌ها

گاهی آماره مورد نظر برای انجام متاآنالیز در مقاله ارائه نشده برای محاسبه آن باید به داده‌های اصلی دسترسی داشت. نتایج نهایی آن مقاله (مثبت یا منفی) می‌تواند بر تمایل نویسنده مقاله برای در اختیار گذاشتن داده‌ها تأثیرگذار باشد.

سنجش کیفیت مطالعات (quality assessment)

هدف اصلی: استخراج داده‌ها با بالاترین پایایی (reliability) و اعتبار (validity) می‌باشد.

دسته بندی داده‌های استخراج شده از مقالات:

دسته اول: برای ارزیابی کیفیت مطالعات بکار می‌روند

دسته دوم: مستقیماً در راستای سؤال پژوهش بوده و معمولاً میزان تأثیر فاکتور مورد مطالعه و میزان واریانس یا دامنه اطمینان آن را نشان می‌دهند.

■ در منابع مربوط به «Evidence Based Medicine» این قسمت تحت عنوان ارزیابی نقادانه (Critical Appraisal) آورده می‌شود.

■ متأسفانه هنوز شیوه استاندارد و جامعی برای سنجش اعتبار نتایج مقالات مختلف وجود ندارد. ابزارهایی مثل STROBE و CONSORT برای بهبود گزارش مقالات هستند نه برای سنجش کیفیت واقعی مطالعات

■ توصیه می‌شود که هر مقاله و یا گزارش را حداقل دو نفر مطالعه و بررسی نمایند

نحوه برخورد و شیوه سنجش کیفیت در مرور ساختار یافته و متاآنالیز

- الف- تقسیم نمودن مقالات به سه گروه بر اساس احتمال بروز سوگیری در نتایج آنها (با احتمال کم، متوسط و زیاد سوگیری)
- ب- تدوین مقیاس عددی: برای ارزیابی کیفیت مقالات به صورت عددی مقیاس‌های زیادی با دستورالعمل‌های متفاوت طراحی شده‌اند.

نحوه برخورد با نمرات حاصل از ارزیابی کیفیت مطالعات در نتیجه‌گیری نهایی

در تمام این روش‌ها باید فقط مقالات و مطالعاتی وارد مطالعه نمود که حداقل نمره را کسب نموده باشند.

1. تقسیم‌بندی مقالات به زیرگروه‌هایی بر اساس کیفیت آنها و انجام آنالیزهای مربوطه در زیرگروه‌های جداگانه (subgroup analysis).

2. تعیین ارتباط بین امتیاز کیفیت مقالات و نتایج آنها

3. وزن دادن مقالات بر اساس کیفیت آنها: معیار وزن‌دهی نه تنها بر اساس دقت (دامنه اطمینان شاخص) مطالعه باشد بلکه امتیاز کیفیت نیز در تعیین وزن مطالعات دخالت دارد.

هر یک از این روش‌ها دارای امتیازات و محدودیت‌های خاصی هستند

استخراج نتایج...

هدف از استخراج نتایج

1. یکسان‌سازی و استاندارد کردن داده‌ها به منظور ادغام و آنالیز داده‌ها (گزارش شاخص‌های متفاوت در مطالعات مختلف)
2. جمع‌آوری داده‌هایی به منظور ارزیابی نقادانه کیفیت و واجد شرایط بودن مقالات
3. برجسته کردن و شناسایی داده‌های مهم اولیه مورد نیاز برای انجام متاآنالیز

مثال: بررسی علل احتمالی ایجاد کننده ناهمگونی در بین نتایج مقالات

استفاده از چند مرورگر مستقل جهت استخراج داده‌ها و رسیدن به یک توافق جمعی؛ و در صورت عدم توافق، رایه روشی مشخص و قابل دفاع برای رفع اختلاف نظر

...استخراج نتایج

طراحی فرم جمع آوری داده ها

□ داده های مربوط به سند مورد بررسی

شماره مقاله، نوع گزارش، منبع، نام نویسنده اول، سال چاپ، نام فرد جمع آوری کننده، تاریخ بررسی کیفیت و استخراج داده ها

□ داده های مربوط به مطالعه

نوع مطالعه، نام مطالعه، مکان، سال انجام مطالعه، تعداد افراد مورد مطالعه، مشخصات زمینه ای مهم در تحلیل آماری

□ داده های مربوط به متغیرهای اصلی در متاآنالیز

چرا از متاآنالیز استفاده می شود...

1. ترکیب شدت اثرهای استخراج شده از مطالعات مختلف و بیان اثر تجمعی
2. پاسخ به سوالاتی که مطالعات اولیه نمی توانند به آنها پاسخ بدهند
در مطالعات اولیه ممکن است بعضی متغیرها مانند گروه سنی و یا جنسی نمونه‌ها، و یا دوز داروی مصرفی ثابت باشند. هر یک از مطالعات اولیه به تنهایی نمی توانند به تأثیر متغیرهایی که ثابت بوده‌اند پاسخ دهند. در متاآنالیز به دلیل تفاوت‌های بین مطالعات اولیه، می توان به نقش و تأثیر آنها پرداخت.
3. ارزیابی دقیق‌تر تفاوت‌های موجود بین یافته‌های مطالعات
برای جمع‌بندی بهتر و دقیق‌تر نتایج مطالعات مختلف، و حتی بررسی آماری دلایل تفاوت‌های بین مطالعات، انجام متاآنالیز یکی از کارآمدترین روش‌ها است.

...چرا از متاآنالیز استفاده می شود

4. افزایش توان آماری (statistical power)

توان آماری [احتمال کشف یک رابطه آماری معنی دار در صورت وجود آن رابطه] رابطه مستقیمی با حجم نمونه دارد. ممکن است هیچ یک از مطالعات اولیه به اندازه کافی حجم نمونه نداشته باشند و به همین دلیل توان آماری آنها زیر سؤال باشد. در متاآنالیز، چون نتیجه گیری آماری بر اساس ترکیب نتایج مطالعات اولیه است، توان آماری افزایش می یابد.

5. افزایش دقت

چون دقت تخمین میزان اثر نیز با حجم نمونه رابطه دارد، لذا دامنه اطمینان حاصل از مطالعات متاآنالیز همیشه دقیق تر از دامنه اطمینان مطالعات اولیه است.

اهداف متاآنالیز در مطالعات توصیفی

1. تخمین بهترین عدد از شاخص مورد نظر بعد از ترکیب نتایج مطالعات اولیه
2. تعیین میزان توافق (consistency) نتایج مطالعات اولیه
3. تعیین فاکتورهای احتمالی ایجاد کننده اختلاف بین نتایج مطالعات اولیه

محدودیت‌ها:

1. عدم ترکیب راحت اطلاعات به دلیل یکسان نبودن روش نمونه‌گیری در مطالعات مختلف و همچنین تعاریف متفاوت از پدیده مورد نظر
2. شیوه وزن دادن به نتایج مطالعات: مبنای اصلی وزن در متاآنالیز حجم نمونه مطالعه است (به عنوان مثال سه مطالعه در شهرهای تهران، کرمان و شیراز با حجم نمونه یکسان)

اهداف متاآنالیز در مطالعات تحلیلی

1. جهت و میزان اثر چگونه است؟
2. آیا اثر مذکور از نظر آماری معنی‌دار است؟
3. آیا شدت اثر در مطالعات مختلف همخوانی دارد؟
4. در صورت عدم همخوانی شدت اثر در بین مطالعات مختلف، آیا می‌توان دلیلی برای توجیه تفاوت‌ها یافت؟
5. آیا مستندات کافی برای قبول اثر مذکور وجود دارد؟

انواع متا آنالیز بر حسب گستردگی رابطه مورد بررسی

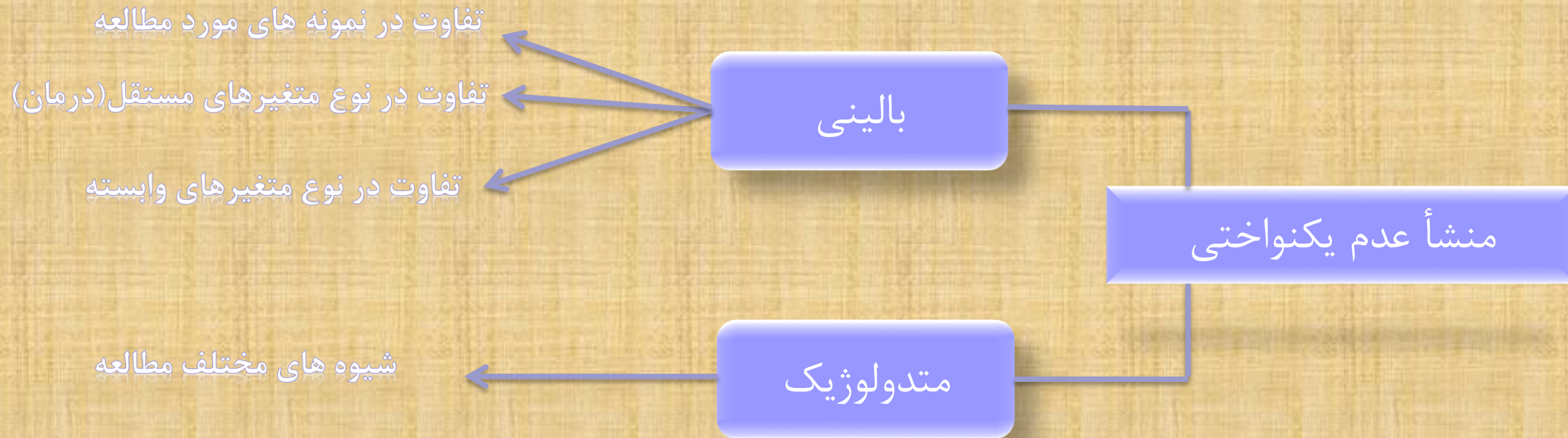
1. بررسی رابطه بین دو متغیر مستقل و وابسته و یا مقایسه اثربخشی دو درمان مشخص (اکثر مطالعات متا آنالیزی)
2. مقایسه بیش از چند نوع درمان با هدف تعیین بهترین نوع درمان
از آنجایی که با زیاد شدن تعداد درمان‌ها، تعداد مقایسه‌ها به شدت افزایش می‌یابد و همچنین امکان یافتن مقالات مربوطه کاهش می‌یابد، در عمل نتایج اینگونه متا آنالیز ضعیف‌تر می‌شود.
3. بررسی رابطه بین شدت اثر و بعضی متغیرهای مطالعات اولیه (استفاده محدود)
مثال: تعیین دوز مناسب داروهای استروئیدی استنشاقی در درمان آسم
4. گاهی ممکن است تعریف متغیرهای مستقل و وابسته بسیار وسیع باشد. به همین دلیل در این گونه مطالعات، لازم است محقق به صورت مستند توجیه نماید که چرا و به چه علت گزینه‌های مختلف را با یکدیگر ترکیب نموده و نتیجه حاصل چگونه باید تفسیر شود.

موارد نابجای استفاده از متاآنالیز

- ترکیب نتایج تحقیقاتی را که با یکدیگر تفاوت بسیار دارند
- ترکیب مطالعات با وجود تنوع روش‌های اجرا و تجزیه و تحلیل نتایج مطالعات اولیه
- استفاده از بعضی مطالعات اولیه با کیفیت پایین و تاثیر بر کل نتایج
- عدم توجه به سوگیری در انتشار
- حذف تعدادی از مطالعات به دلیل زبان مقاله

ناهمگونی یا عدم تجانس (Heterogeneity)...

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



آزمون ها و نمودارهای بررسی ناهمگونی

آزمونهای بررسی میزان ناهمگونی

۱. آزمون ساده مجذور کای که در متاآنالیز مجذور کای با علامت Q نشان داده می شود.

$$Q = \sum w_i(T_i - \bar{T})^2$$

□ ارزیابی معنی داری براساس میزان p-value (به دلیل کم بودن حجم نمونه و قدرت مطالعه معمولاً 0.01)

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

2. شاخص I^2

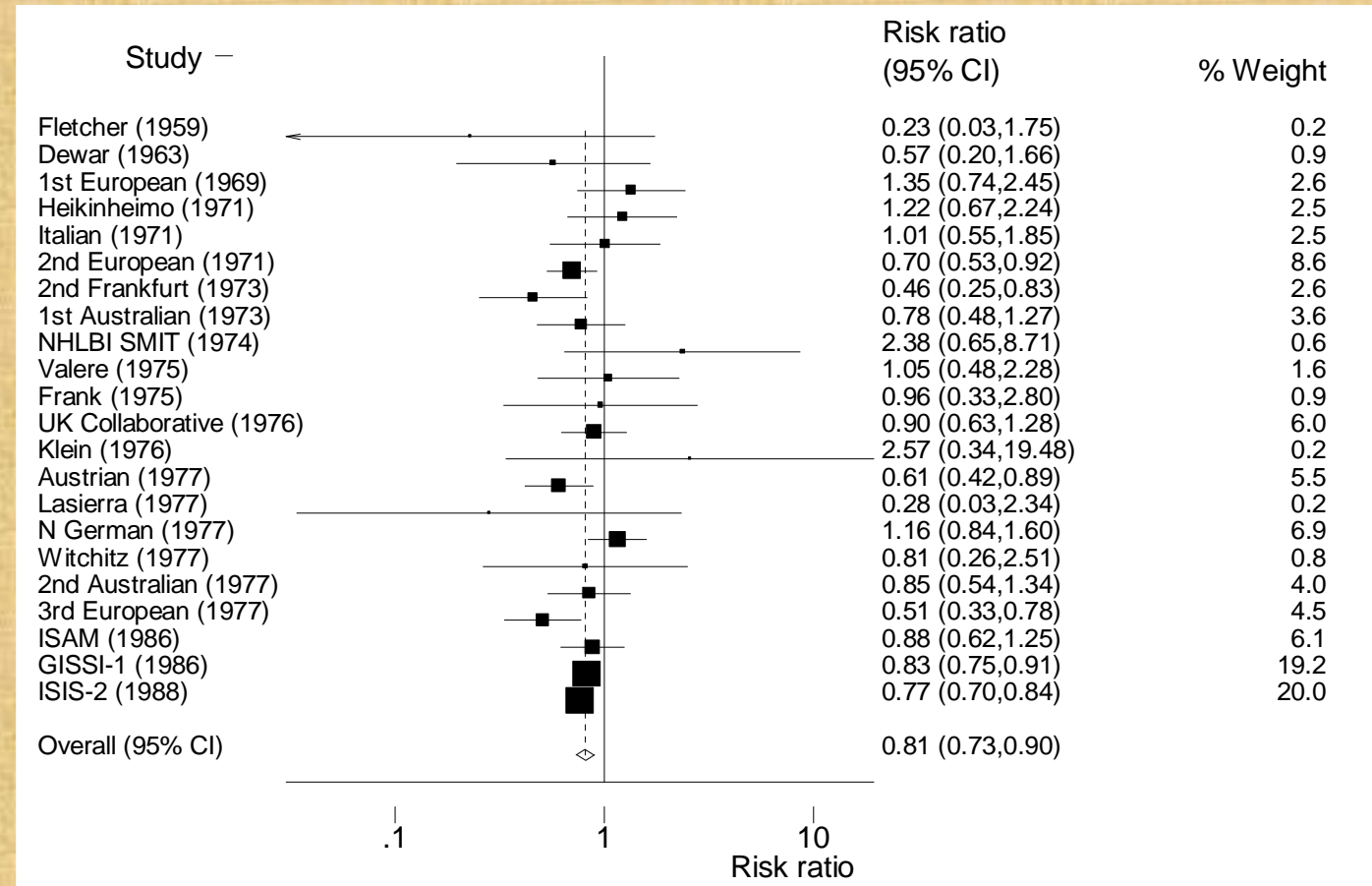
□ مقدار بالای ۵۰٪ مبین وجود ناهمگونی قابل ملاحظه در بین مطالعات است.

3. شاخص T^2

□ هرچه این عدد بزرگتر باشد نشان دهنده بزرگتر بودن واریانس بین مطالعات است

نمودار انباشت (FOREST PLOT)

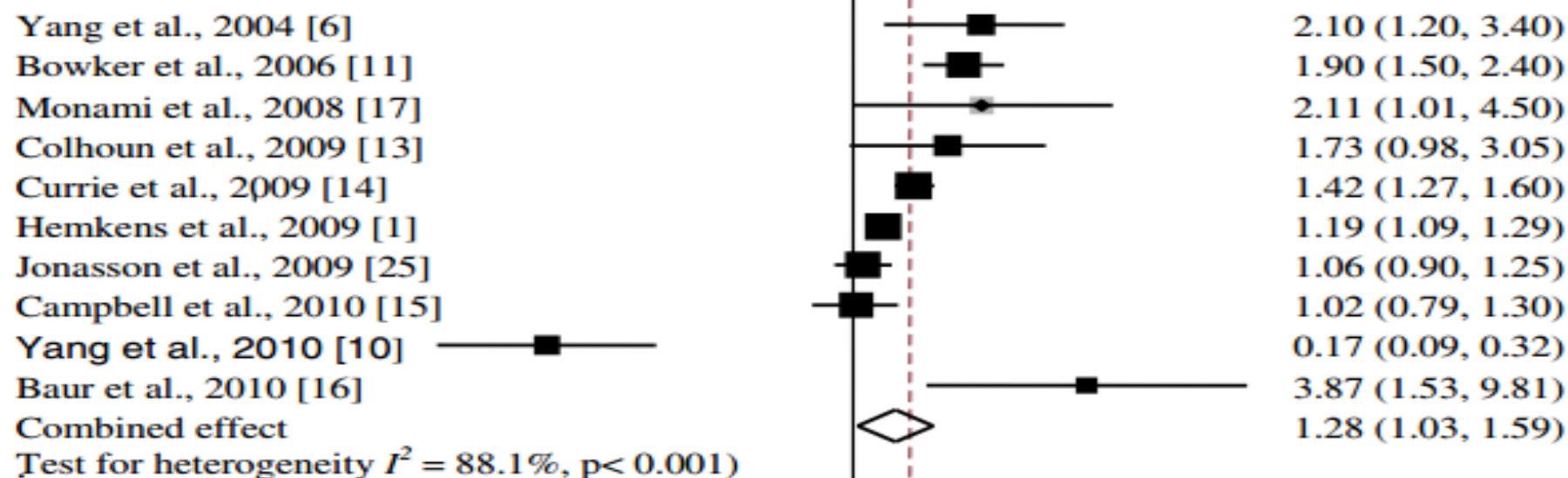
- رایج‌ترین نوع نمودار در متاآنالیز که اطلاعات تک تک مطالعات و برآیند نهایی آنها نشان می‌دهد.
- بهترین معیار مرتب کردن، معیاری است که احتمالاً بیشترین تأثیر را در ایجاد ناهمگونی داشته باشد.



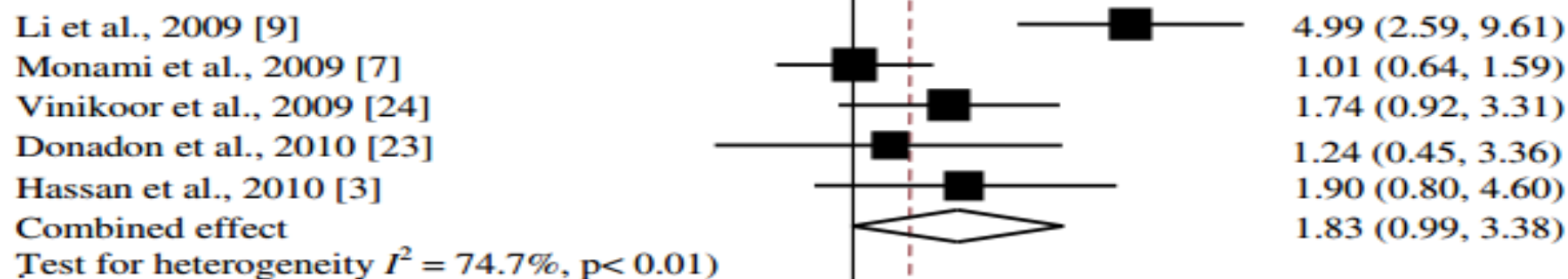
Source

RR (95% CI)

Cohort



Case-control



0.09

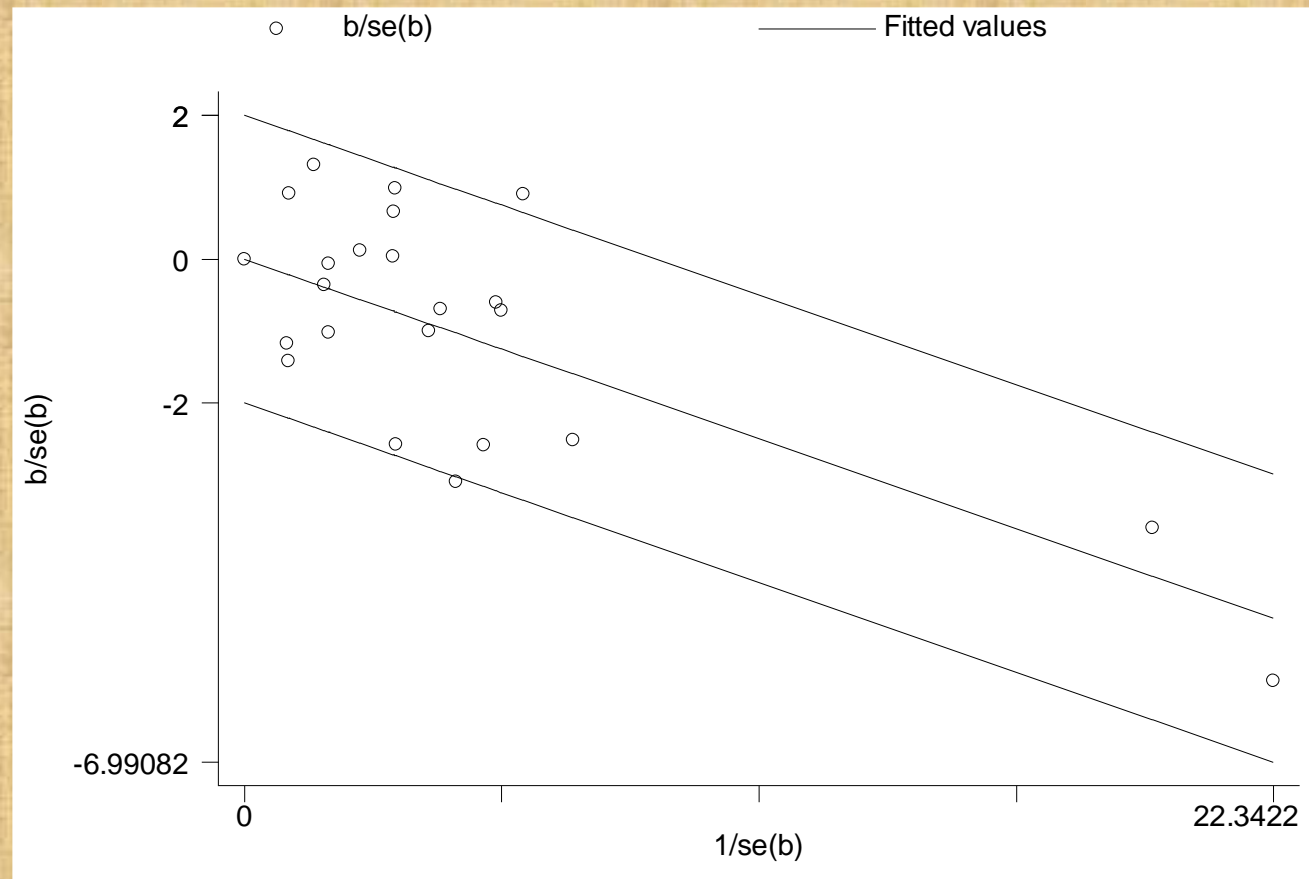
1

2

5

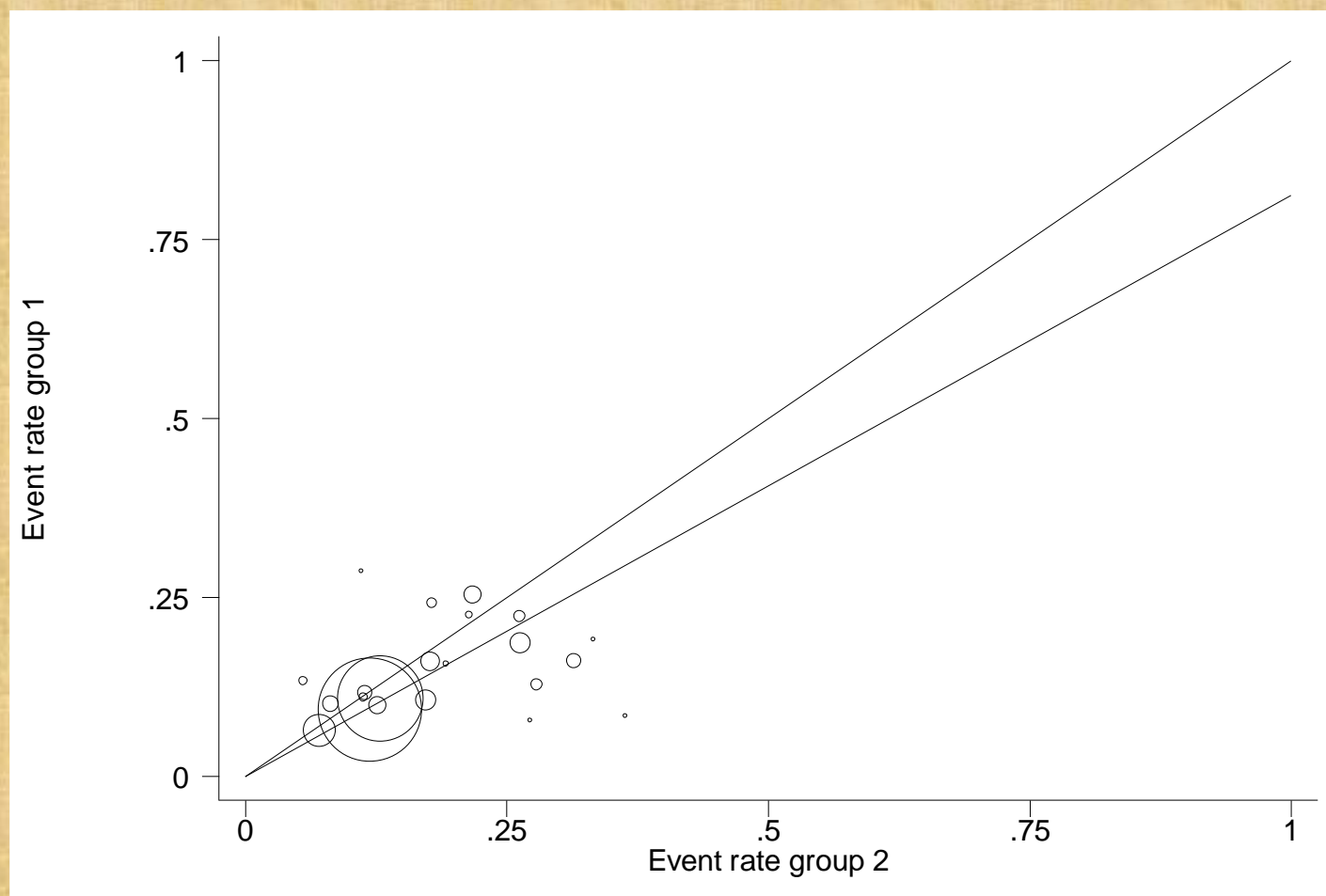
10

نمودار Galbraith



- سمت چپ: مطالعات کوچکتر، دقت کمتری، خطای معیار بزرگتری
- سمت راست: مطالعات بزرگتر، دقت بیشتر، خطای معیار کمتری
- شیب خط رگرسیون برابر مقدار پارامتر برآورد شده در مدل ثابت است.
- دو خط که در طرفین خط رگرسیون قرار گرفته‌اند و از نقاط -2 و $+2$ می‌گذرند حدود اطمینان 95% را نمایش می‌دهند.
- همگون بودن نتایج: تمام نقاط مربوط به مطالعات در حد فاصل دو خط -2 و $+2$ یعنی در دامنه اطمینان 95% قرار گیرند.
- در صورتی که بعضی نقاط خارج از این دامنه قرار گیرند، نشان دهنده ناهمگونی نتایج آن مطالعات با نتایج سایر مطالعات است.

نمودار Labbe



- پراکنش یا فراوانی (درصد یا میزان) وقوع پیامد در گروه‌های مداخله و کنترل به ترتیب در محورهای عمودی و افقی ترسیم می‌شود.
- مساحت دواپر و مربعات متناسب با وزن هر مطالعه می‌باشد.
- خطی متناظر با فرضیه صفر (خط خنثی) که مبین عدم تفاوت در گروه‌های مداخله و کنترل است. که از مبدأ گذشته و همان نیمساز زاویه محورهای X و Y است.
- خط دیگری نیز رسم می‌شود که برآیند شاخص مورد مطالعه را نشان می‌دهد
- اگر نتایج مطالعات همگن باشند، دواپر یا مربعات باید حول «خط برآیند» قرار بگیرند. اگر نتایج برخی از مطالعات در فاصله زیادتری از این خط واقع شده باشند، مبین ناهمگونی است

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 می کند ولی بدلیل عدم کارایی در تعیین دلیل احتمالی ایجاد کننده ناهمگونی در بسیاری از مواقع بهترین شیوه نیست.

4. تغییر مبنای شاخص

مثلاً می توان 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 از طریق 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 زیر گروهها)
- مشخص کردن میزان و جهت اثر فاکتورهای تأثیرگذار

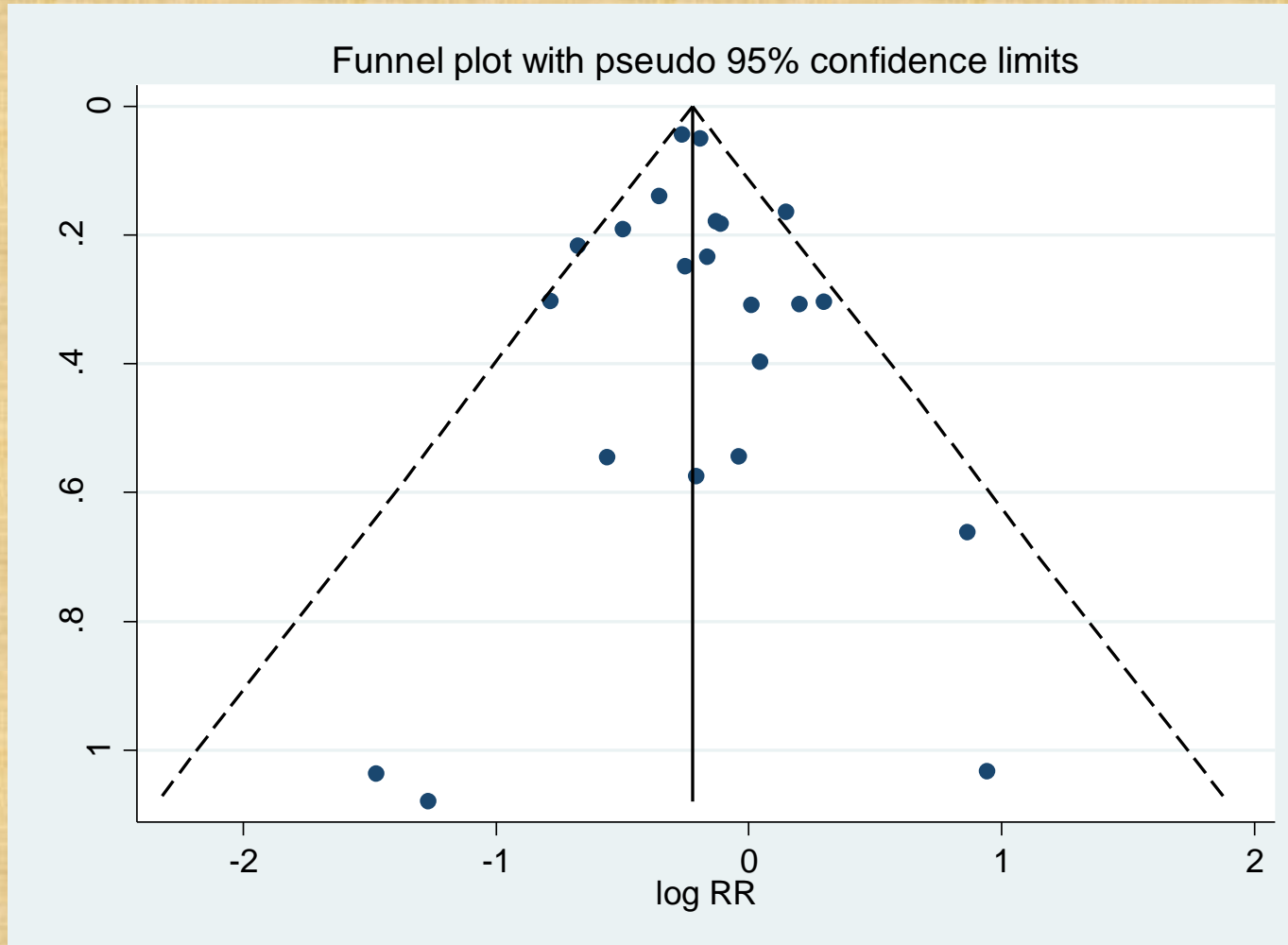
...شیوه های برخورد با عدم تجانس

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

1. توصیف نتایج مطالعات و دسته بندی 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 کمی نمودن شدت ارتباط
تقسیم تعداد مقالاتی که رابطه ای مثبت در بین متغیرهای مورد نظر نشان داده اند بر تعداد مقالاتی که رابطه منفی نشان داده اند و بررسی معنی دار بودن این نسبت با استفاده از آزمون غیر پارامتریک علامت (sign test)
4. روش پیچیده تر: تقسیم تعداد وزن داده شده مقالات بر اساس حجم نمونه و تعیین میزان دقت آماری و یا شدت اثر گزارش شده

آزمون ها و نمودارهای بررسی سوگیری انتشار

نمودار کیفی (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 صورتی که سوگیری در انتشار نتایج وجود نداشته باشد نمودار پراکنش نتایج مطالعات به صورت یک کیف وارونه ظاهر می‌شود.

Egger's publication bias plot

