

کارگاه مطالعات مروری و متاآنالیز

دکتر ابوالفضل محمدیگی

دکتری تخصصی اپیدمیولوژی

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی قم

Beigi60@gmail.com

انواع مطالعات

- مطالعات اولیه: بررسی و استخراج اطلاعات به صورت مستقیم از نمونه ها

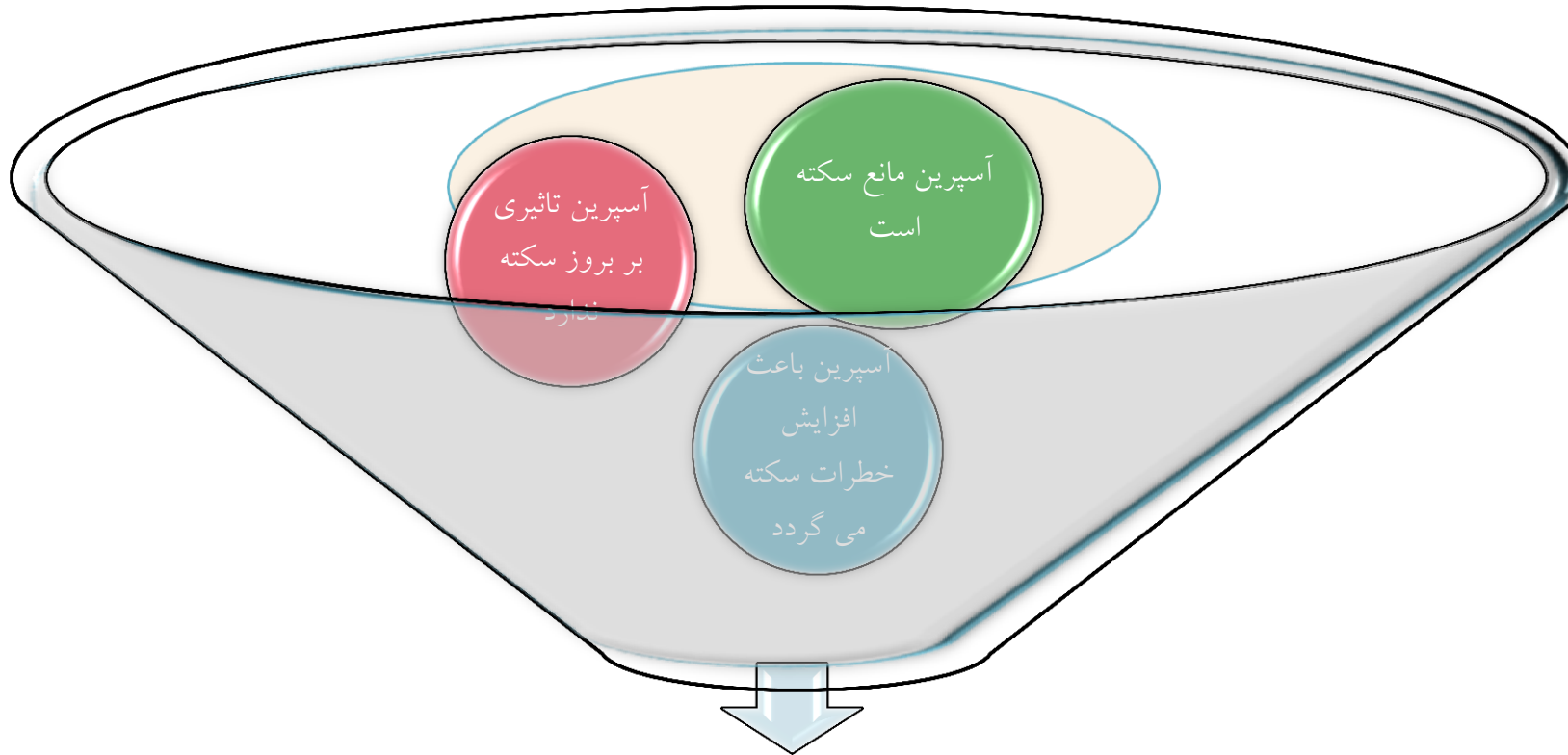
- Experiment, case control, cohort, clinical trail, survey

- مطالعات ثانویه: ترکیب و تحلیل اطلاعات مطالعات اولیه

- Review, Systematic review, Meta analysis,

- مطالعات ثالثیه؟؟؟؟

مفهوم مطالعه اولیه و ثانویه



بالاخره آسپرین تجویز شود یا خیر؟

مصادیق مطالعات ثانویه

- مرور ساختار یافته و تحلیل کمی نتایج (متاآنالیز) و یا تحلیل کیفی نتایج (متاستز)
- تعیین بار بیماریها
- مطالعات سود و زیان، هزینه اثر بخشی

مرور ساختار یافته و متاآنالیز

- به مطالعاتی گفته می شود که منابع موجود را با قانونی از پیش تعیین شده و با روشی با حساسیت بالا (sensitive search) جستجو نموده و سپس منابع یافته شده را بررسی نقادانه (critical appraisal) می نماید.
- جستجوی نظام مندی است که بر اساس قوانین و ضوابط از قبل تعیین شده انجام می شود.
- **متاآنالیز:** روشهای آماری است که سعی می نماید اطلاعات بدست آمده در مرور ساختار یافته را ترکیب نموده و نتیجه گیری مبتنی بر مستندات ارایه نماید و به سوالات پژوهش پاسخ داده خواهد شد.

Systematic Review

مرور سیستماتیک

مروری ساختارمند

مروری ساختاردار

مروری نظام مند

تعریف مطالعه مرور نظام مند

• مطالعه مرور نظام مند، به مطالعه ای سیستماتیک ، نظام مند و هدفمند اطلاق میشود که در طی مراحل ساختارمند، با بهره گیری از روش علمی و مشخص، اهداف خاصی را دنبال میکند و ماحصل اطلاعات را مورد تجزیه و تحلیل قرار داده و دانش جدیدی تولید میشود.

- مطالعه ای است سیستماتیک که همه ابعاد سیستم یا سازه های اصلی را مورد مطالعه قرار میدهد
- **نظام مند** است که در طی مراحل تعریف شده و منسجم، نسبت به جمع آوری، تجزیه و تحلیل و نتیجه گیری و سنتز دانش جدید اقدام میکند
- **هدفمند** است چراکه به سوالات و فرضیات مشخص جواب می دهد

Definition:

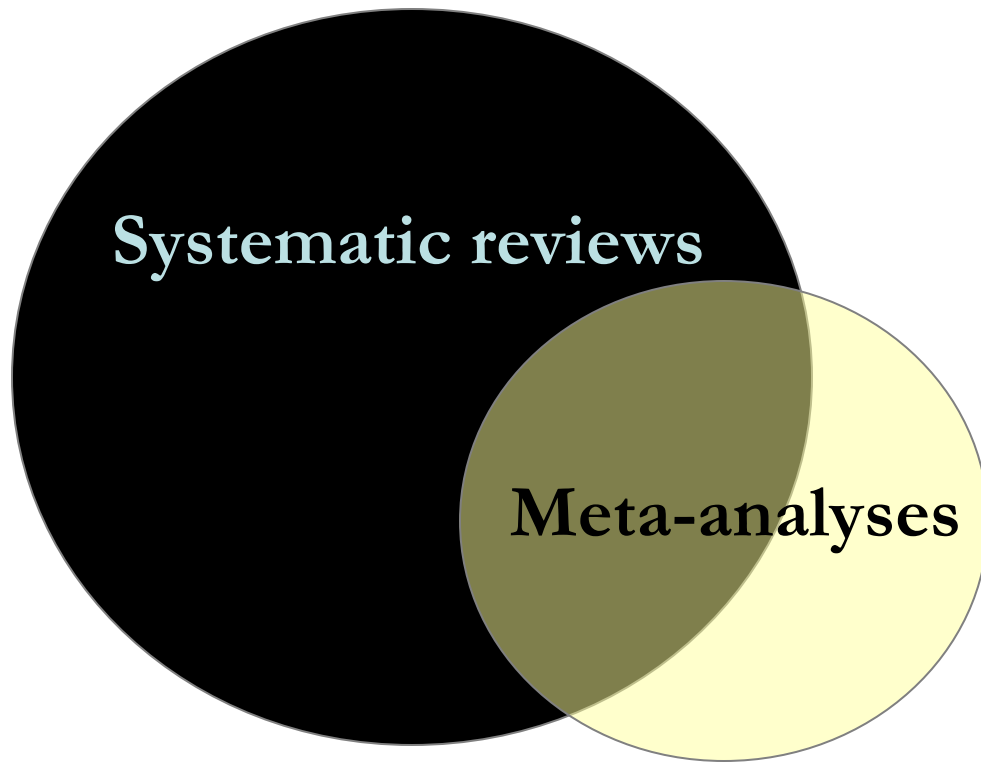
David Sackett;

- **Review**: واژه ای کلی که سعی در یکی کردن نتایج دو یا چند مطالعه در یک موضوع خاص دارد
- **Narrative R.**: مروری که بدون برنامه توسط یک نفر و بدون انجام جستجوی جامع باشد
- **systematic reviews or overview**: مروری که تمام منابع موجود در مورد موضوع را بررسی می کند با روشی نظام مند و با حساسیت بالا و حداقل توسط دو ارزیاب مختلف
- **متاآنالیز**: روش آماری خاص جهت یکی کردن نتایج چند مطالعه و تعیین یک برآورد خاص

تفاوت مطالعات مروری نظام‌مند (systematic reviews) با مقالات مروری (review articles OR narrative reviews)

- در مقالات مروری، جمع‌آوری مطالعات اولیه، نظام‌مند نیست و بر اساس سلیقه نویسنده است. مرور مبتنی بر شواهد نیست و هیچ‌یک از مزایای ذکر شده برای مطالعات مروری نظام‌مند را ندارند.
- منابع خاکستری؟؟
- منابعی هستند که مرور همتایان را پشت سر گذاشته و معمولاً مشتمل بر صفحات اینترنتی، پایان‌نامه‌ها، چکیده‌ی مقاله‌های ارائه شده در همایش‌های علمی و مقالاتی می‌باشند که در روزنامه‌ها یا مجلات با اعتبار کم به چاپ رسیده‌اند.

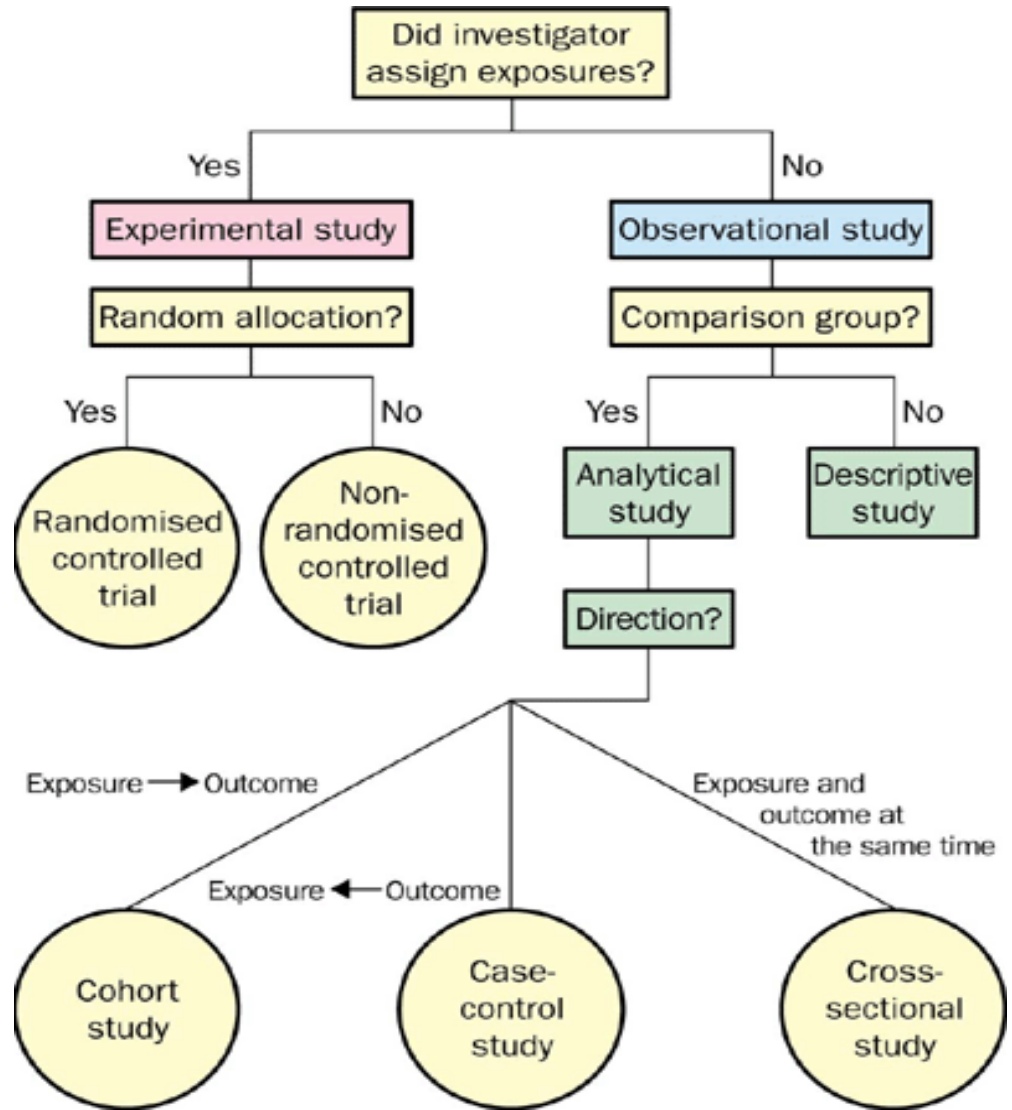
مرور ساختار یافته و متاآنالیز



چرا مطالعات مروری؟

- بمباران اطلاعات
- مطالعات ضعیف (سوگیری، حجم نمونه کم)
- تناقضات موجود در نتایج مطالعات
- از دست دادن زمان و سرمایه
- مطالعات تکراری و غیر لازم
- تهیه راهنماهای بالینی مبتنی بر شواهد
- شناسایی نیازهای پژوهشی

Specific types of study



The Hierarchy of Evidence

1. Systematic reviews & meta-analyses
2. Randomised controlled trials
3. Cohort studies
4. Case-control studies
5. Cross sectional surveys
6. Case reports
7. Expert opinion



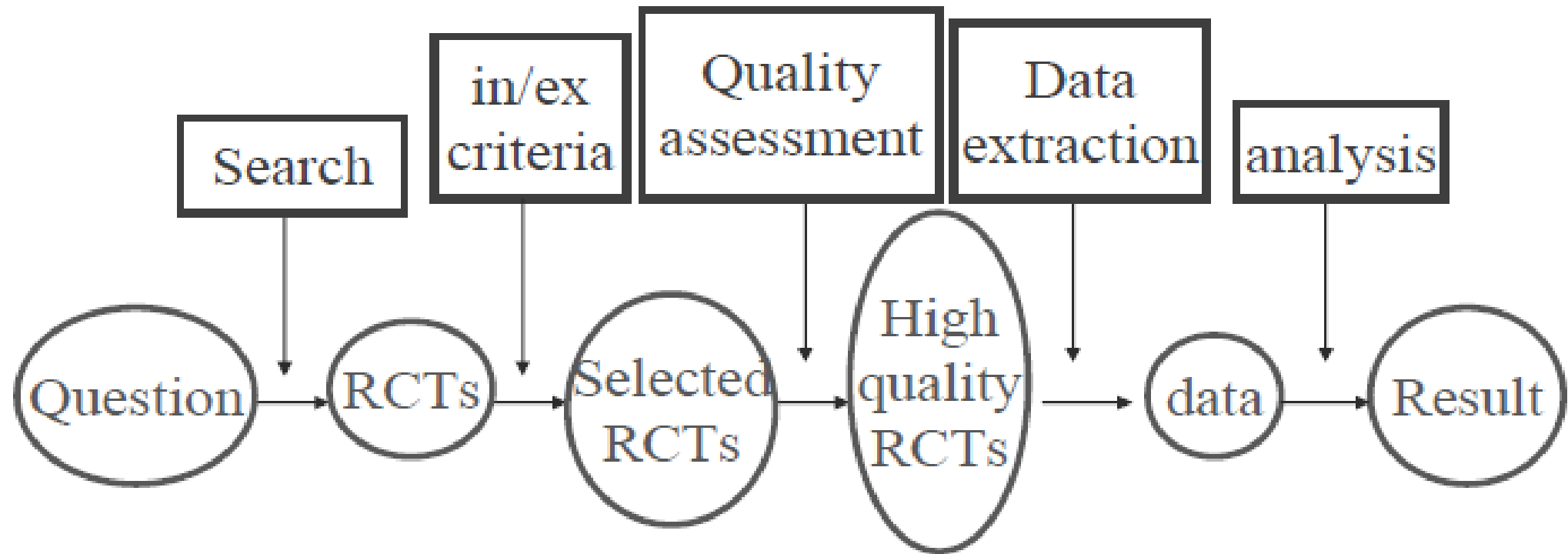
دلایل استفاده از مطالعات مروری نظام‌مند

- نتایج ارایه شده از **دقت آماری** بالاتری برخوردارند.
- نتایج ارایه شده از جامعیت و در نتیجه **تعمیم پذیری** بیشتری نسبت به مطالعات اولیه برخوردارند.
- در مطالعات مروری نظام‌مند می‌توان **علل وریشه‌های اختلاف نظر** را یافت و تحلیل مناسب بر روی آنها انجام داد.
- مطالعات مروری نظام‌مند جایگاه مناسبی برای یافتن **نقصان شواهد** (evidence gap) در زمینه مسأله مورد نظر می‌باشند.
- مطالعات مروری نظام‌مند جایگاه مناسبی برای مقایسه مطالعات اولیه با یکدیگر و **آشکار ساختن ایرادات روش شناختی‌ای** است که روایی مطالعات را مخدوش می‌کند ولی تا کنون مخفی مانده است.
- بنابراین نتایج این مطالعات **قابلیت بکارگیری در تصمیم‌گیری** را دارند در صورتی که مطالعات اولیه معمولاً فاقد این ویژگی هستند.

مراحل انجام مرور ساختار یافته

- مرحله ۱ : طراحی سوال ساختاریافته (PICO)
- مرحله ۲ : پیدا کردن مقالات مربوطه (جستجوی شواهد)
- مرحله ۳ : بررسی کیفیت مقالات (ارزیابی نقادانه)
- مرحله ۴ : استخراج نتایج و خلاصه کردن شواهد
- مرحله ۵ : تفسیر یافته ها و متاآنالیز

مراحل انجام مرور ساختار یافته در RCTs



شکل ۱. مراحل انجام یک مرور نظام‌مند

اجزای کلی یک مقاله مرور سیستماتیک

- مقدمه : بیان مسئله ، مروری کوتاه بر مطالعات ساختاری قبلی و بیان لزوم و هدف
- روش کار: پایگاههای مطالعاتی ، استراتژی جستجو (واژگان کلیدی، زمان ، روند انتخاب و تعداد مقالات منتخب) ، معیارهای ورود و خروج و نحوه ارزیابی کیفی مقالات
- نتایج: فهرست مقالات منتخب در قالب جدول (جمعیت مطالعه، روشهای مداخله، دلیل از دست رفتن شرکت کنندگان، اطلاعات مربوط به پایش مداخله، ارزیابی های پس از مداخله و پیگیری ها، گزارش پیامدهای اصلی و نسبت شانس یا اندازه های تاثیر، تفاوت های بین پروتوکل های درمانی، مداخلات همراه، عوامل مخدوش کننده، طول مدت پیگیری ها، میزان های ریزش و شاخص های پیامد) متاآنالیز در صورت ممکن
- بحث : همانند مطالعه پژوهشی اصیل ، بحث یافته ها جدید مبتنی بر مرور مطالعات

سوال پژوهشی

• باید:

۱. مهم و مورد توجه محققین و متخصصین باشد.
۲. بین افراد متخصص و در کتب و منابع علمی و مقالات اختلاف نظر باشد
۳. به اندازه کافی تحقیق در آن زمینه صورت گرفته باشد
۴. نتیجه گیری از نظر اجرایی و تخصصی مهم باشد
۵. بهتر است فرد محقق نیز در آن زمینه سررشته و تخصص داشته باشد

خصوصیات سوال پژوهش

- بایست دقیقاً روشن کند که هدف از تحقیق چیست؟
- سوال نباید بسیار گسترده باشد به شکلی که ترکیب اطلاعات مطالعات، غیر منطقی باشد
- از طرفی سوالات بسیار محدود نیز باعث کاهش تعداد مطالعات قابل ورود و همچنین کم نمودن اعتبار خارجی نتایج خواهد شد.

حیطه های مورد توجه در سوال پژوهش

- **جامعه مورد مطالعه:** شدت بیماری، معیارهای تشخیصی، تظاهرات بیماری، سن و جنس بیماران،
- **متغیر مستقل:** نوع و شدت متغیر و تعریف دقیق آن، دوز دارو، نوع آموزش و
- **متغیر وابسته:** مشخصات و تعاریف دقیق بیماری و مدت زمان دنبال نمودن آنها، علائم و شیوه اندازه گیری و
- **نوع مطالعات اولیه:** آیا تنها مطالعات مداخله ای مد نظر است یا مطالعات تحلیلی نیز وارد خواهند شد؟

Question components : PICO

- What types of **P**articipants?
- What types of **I**nterventions?
- What types of **C**omparisons?
- What types of **O**utcomes?

Example

• مقایسه کارایی داروی الف با داروی ب در کاهش درد ناشی از جراحی در بیماران مبتلا به اپاندیسیت

➤ P= بیماران مبتلا به اپاندیسیت

➤ A= داروی الف

➤ C= داروی ب

➤ O= کاهش درد

مقایسه تاثیر دو داروی پروپرانول و سدیم والپرات در پیشگیری از حملات میگرن

• عنوان پژوهش:
تأثیر موسیقی بر بیماران مبتلا به بیماری قلبی

• سوال پژوهش:
What are the effects of music on people with coronary heart disease?

• چه جزئی را ندارد؟

مثال ۳

- سوال پژوهش:
شیوع کم وزنی در کودکان ایرانی چقدر است؟
- چه جزئی را ندارد؟

Observational VS RCT

4 Ws

- What?
- Where?
- When?
- Who/To whom?

PICO

- Patients/participants?
- Intervention?
- Comparison?
- Outcome?

کار گروهی

• لطفا هر گروه:

- موضوع مناسبی را برای یک مرور ساختار یافته و متاآنالیز انتخاب کند
- سوال مشخص و دقیق برای آن موضوع را بر اساس 4Ws یا PICO تنظیم کند.

۲- یافتن مقالات و شواهد

خصوصیات اصلی جستجوی ساختار یافته در مرور نظام مند

- دارای پایایی بالا است یعنی تکرار پذیر است
- در چند مرحله انجام می شود و در ابتدا، جستجو بسیار گسترده و با حساسیت بالا است و در مراحل آخر اختصاصی می شود
- دارای استراتژی و برنامه است و کلید واژه های مشخص و تعریف شده دارد.
- استراتژی جستجو تنها زمانی که اقدام به انجام آن کردید نهایی می شود، چرا که آزمون و خطا فرایندی اجتناب ناپذیر در دستیابی به شواهد می باشد.

ملزومات جستجوی شواهد در مرور ساختارمند

- مفهوم حساسیت و اختصاصی بودن جستجو
- منابع الکترونیک و منابع کاغذی
- مفهوم grey literature:

– منابع خاکستری، منابعی هستند که مرور همتایان را پشت سر گذاشته و معمولاً مشتمل بر صفحات اینترنتی، پایان نامه‌ها، چکیده‌ی مقاله‌های ارائه شده در همایش‌های علمی و مقالاتی می‌باشند که در روزنامه‌ها یا مجلات با اعتبار کم به چاپ رسیده‌اند.

- آشنایی با بانکهای اطلاعات اصلی در علوم پزشکی
- شناخت کلید واژه های مناسب
- آشنایی با نرم افزارهای مناسب مدیریت منابع

تدوین استراتژی اولیه جستجو در منابع

۱. اولین گام در تدوین استراتژی جستجو، استفاده از واژگان کلیدی مساله به عنوان محور جستجو در موتورهای جستجوی اینترنتی و پایگاههای دادهای کتابخانهای است.
۲. جستجوی دستی در مجلات تخصصی از طریق فهرست آنها
۳. استفاده از فهرست منابع انتهایی مقالات، جهت دستیابی به مطالعات مرتبط بیشتر
۴. استفاده از پایگاههای ثبت مطالعات برای پیگیری نتایج مطالعاتی که احتمال چاپ نشدن آنها در مجلات وجود دارد

منظور از استراتژی جستجو چیست؟

- بطور ساده تهیه یک دستور العمل شفاف برای جستجو است.
- اصول استراتژی جستجو در پایگاه‌های مختلف تقریباً مشابه است
- اما جزئیات استراتژی جستجو در پایگاه‌های مختلف تفاوت‌هایی با یکدیگر دارد.

Operators یا عملگرها

AND •

OR •

NOT •

“....” •

...* •

• عملگرها در پایگاه‌های مختلف ممکن است با هم تفاوت داشته باشند

پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی

- Medline
- Embase
- ISI
- Scopus
- Biological Abstracts
- CINAHL
- Psychinfo
- Chemical Abstracts
- PubMed CENTRAL

پایگاه‌های الکترونیک مقالات

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

پایگاه‌های اطلاعاتی منطقه‌ای

منطقه‌ای:

- EMRO
- Emrmedex

کشوری:

- IranMedex
- Medlib
- SID
- Magiran
- IranPsych

مراحل جستجو:

- ۱- انتخاب پایگاه مطالعاتی
- ۲- تعیین کلید واژه های اصلی
- ۳- تعیین کلیدواژه های مترادف
- ۴- ترکیب مفاهیم و طراحی استراتژی جستجو
- ۵- تعیین محدودیت ها و فیلتر های مورد نیاز
- ۶- انجام جستجو
- ۷- بازیابی و ارزیابی نتایج (در صورت نیاز بازبینی و تکرار جستجو)
- ۸- استخراج مطالعات

مثال: بررسی تاثیر ورزش بر بیماران دیابتی نوع ۱ و ۲ در ایران

– کلید واژه های اصلی:

- ۱- ورزش (Exercise)
- ۲- دیابت نوع ۱ و ۲ (Diabetes Mellitus Type1,2)
- ایران (Iran)

تعیین کلیدواژه های مترادف:

Exercise: Exercise*OR sport* OR Athletic* OR (physical AND (practice* OR fitness))

Diabetes Mellitus Type1,2: Diabetes*OR NIDDM OR IDDM OR T1DM OR T2DM

Iran

ترکیب مفاهیم و طراحی استراتژی جستجو :

exercise*OR sport* OR Athletic* OR (physical AND (practice* OR fitness))) AND (diabetes*OR NIDDM OR MODY OR IDDM OR T1DM OR T2DM) AND Iran

مرحله ۳: بررسی کیفیت مقالات (ارزیابی نقادانه)

What is critical appraisal?

- Critical appraisal is the **assessment** of evidence by **systematically** reviewing its **relevance**, **validity** and **results** to specific situations.

Chambers, R. (1998).

Critical Appraisals Skills Programm (CASP) روشی برای نقد مقالات و ارزیابی کیفی مقالات است (شامل ۸ چک لیست مختلف)

<https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>

Three questions

- **Valid?**

Is the methodology appropriate to answer the question.

Is it carried out in a sound way, eliminating bias and confounding?

- **Reliable?**

Are the results real or because of chance?

- **Applicable?**

Will the results help locally?

مراحل بررسی منابع

۱. بررسی عناوین مقالات و خارج نمودن منابع کاملاً غیر مرتبط

۲. بررسی خلاصه مقالات و تقسیم مقالات به سه دسته

۱. مرتبط

۲. غیر مرتبط

۳. غیر قابل تشخیص

۳. بررسی متن کامل مقالات دسته اول و سوم و خارج نمودن مقالاتی که یا غیر مرتبط هستند، یا اطلاعات لازم را ندارند و یا از نظر کیفیت حداقل معیارهای مورد نیاز را ندارند.

ارزیابی کیفیت مقالات

- بایست بسته به نوع مطالعات از چک لیستهای مناسب استفاده کرد.

- CONSORT
- STORBE/GRACE
- AMSTAR /COSMIN/PRISMA

- بایست به پاشنه های آشیل مطالعات توجه داشت
- شناسایی خطاهای تصادفی و خطاهای منظم در مطالعات

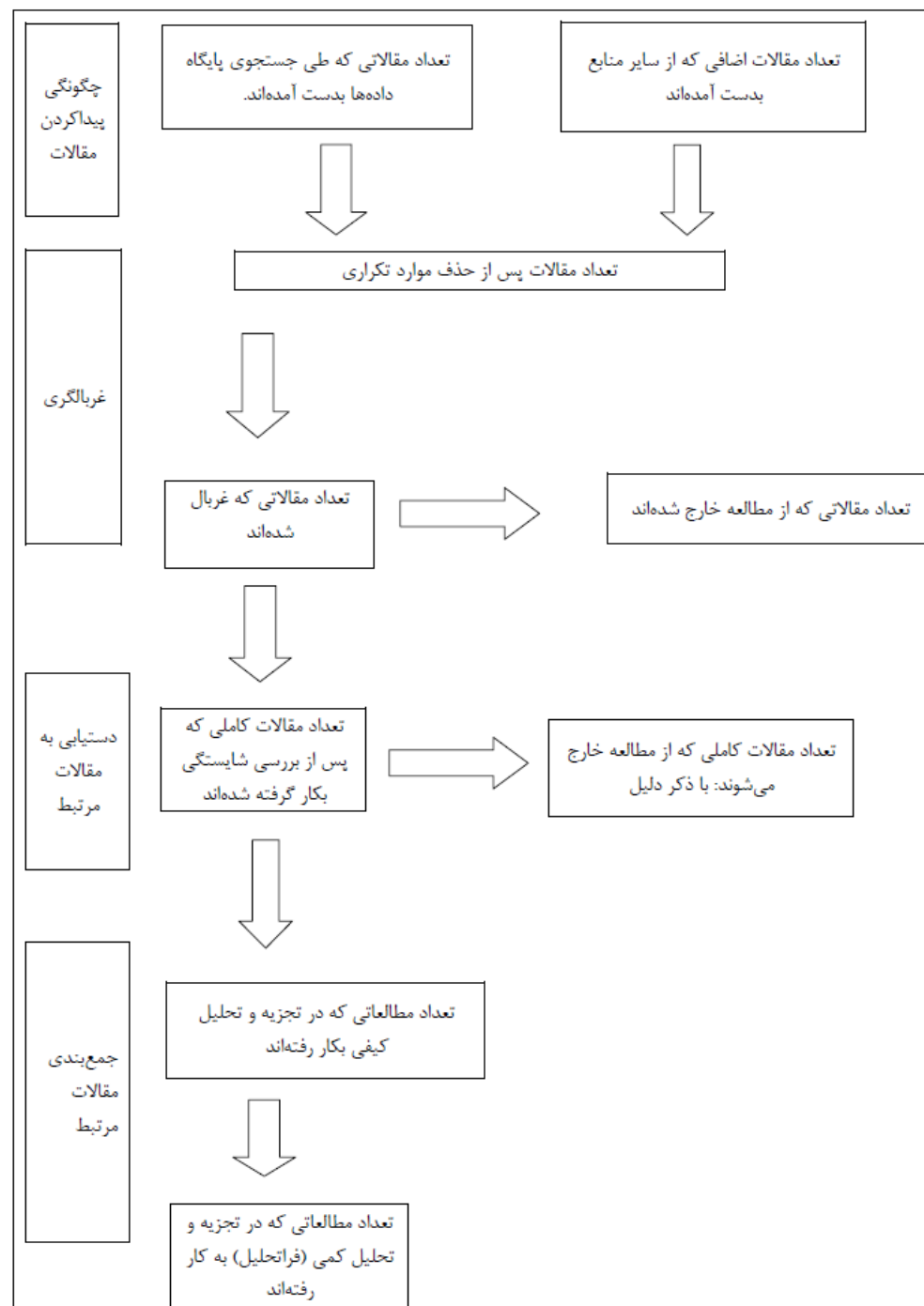
پیشنهاد	شماره	چک‌لیست STROBE
الف) یا استفاده از واژه‌های متداول، نوع مطالعه در عنوان یا چکیده ذکر گردد. ب) در قسمت چکیده، خلاصه‌ای مفید و متوازن از نحوه انجام مطالعه و نتایج حاصله بیان شود.	۱	عنوان و چکیده مقدمه
دریاره پیشینه علمی و استدلال‌های انجام مطالعه توضیح داده شود.	۲	پیش‌زمینه / استدلال انتخاب موضوع
دریاره اهداف اختصاصی مطالعه، مشتمل بر فرضیات از پیش تعیین‌شده، توضیح داده شود.	۳	اهداف روش‌ها
اجزای کلیدی نوع مطالعه، در قسمت‌های ابتدایی بیان گردد.	۴	نوع مطالعه
دریاره محیط اجرای مطالعه، مشتمل بر مکان(ها) و تاریخ‌های مرتبط، از جمله مدت‌زمان(های) نمونه‌گیری، مواجهه، پیگیری و جمع‌آوری داده‌ها توضیح داده شود.	۵	محیط (زمان و مکان) پژوهش
الف) معیارهای ورود، منابع و روش‌های انتخاب شرکت‌کنندگان بیان گردد و دریاره روش‌های پیگیری توضیح داده شود. ب) برای مطالعات همسان‌شده، دریاره معیارهای همسان‌سازی و تعداد افراد مواجهه‌یافته و مواجهه‌نیافته توضیح داده شود.	۶	شرکت‌کنندگان در مطالعه
به‌وضوح تمامی پیامدها، مواجهه‌ها، عوامل پیش‌بینی‌کننده، مخدوش‌کننده احتمالی و دارای اثر متقابل، تعریف گردد و در صورت وجود، معیارهای تشخیصی ارائه شود.	۷	متغیرها
برای هر یک از متغیرهای مورد مطالعه، منابع جمع‌آوری داده‌ها و روش‌های ارزیابی (اندازه‌گیری) بیان گردد. در صورت وجود بیش از یک گروه، در خصوص یکسان بودن روش‌های ارزیابی توضیح داده شود.	۸	منابع داده‌ها / اندازه‌گیری
دریاره هرگونه تلاش برای مقابله با منابع احتمالی سوگیری، توضیح داده شود.	۹	سوگیری

عنوان و چکیده	۱-۱ قرار دادن واژه کارآزمایی تصادفی شده در عنوان
سابقه و هدف	۲-۱ خلاصه ساختار مند مشتمل بر طراحی آزمایش، روش‌ها، نتایج و نتیجه‌گیری‌ها
سابقه و هدف	مقدمه
سابقه و هدف	۱-۲ پیشینه علمی و بیان منطق طراحی مطالعه
سابقه و هدف	۲-۲ اهداف خاص و یا فرضیات
طراحی کارآزمایی	روش‌ها
طراحی کارآزمایی	۱-۳ شرح طراحی مطالعه (مانند موازی، عاملی) و میزان تخصیص
طراحی کارآزمایی	۲-۳ تغییرات مهم در روش کار، پس از شروع کارآزمایی (مانند معیارهای واجد شرایط بودن)، با ذکر دلایل
شرکت‌کنندگان	۱-۴ معیارهای ورودی شرکت‌کنندگان
شرکت‌کنندگان	۲-۴ مکان اجرای مطالعه و جمع‌آوری داده‌ها
مداخلات	۵- ذکر نوع مداخله برای هر گروه با تشریح جزئیات کافی با هدف تکرار مطالعه، از جمله چگونگی و زمانی انجام مداخلات
عواقب	۶-۱ تشریح مقیاس‌های از پیش تعیین‌شده برای پیامدهای اولیه و ثانویه مطالعه، از جمله بیان اینکه چگونه و چه زمانی ارزیابی شده‌اند.
عواقب	۶-۲ هرگونه تغییر در پیامدهای کارآزمایی بعد از آغاز، با ذکر دلایل
عواقب	۷-۱ بیان چگونگی تعیین حجم نمونه

PRISMA Check List

۳	توجیه لزوم اجرای مطالعه و مرور در اطلاعات موجود شناخته شده
۴	ارایه یک جمله صریح و روشن از سؤال پژوهش با ذکر دقیق جزئیات PICO
روش پژوهش	
۵	در صورت وجود، ارایه پروتکل مرور و آدرس آن (برای مثال: آدرس سایت) و اطلاعات ثبت مطالعه نظیر کد ثبت
۶	توصیف ویژگی‌های مطالعه (به عنوان مثال: PICO و طول مدت مطالعه) و ویژگی‌هایی که به عنوان معیار ورود مطالعات در نظر گرفته شده‌اند (برای مثال: سال‌های مورد بررسی، زبان و وضعیت انتشار مطالعات)
۷	توصیف تمام منابع اطلاعاتی مورد جستجو (به عنوان مثال، پایگاه‌های اطلاعاتی با تاریخ جستجو در آن‌ها، ارتباط با نویسندگان مطالعات به منظور شناسایی مطالعات پیش‌تر) و تاریخ و زمان آخرین جستجو.
۸	شرح کامل راهبرد جستجوی الکترونیکی برای حداقل یک پایگاه اطلاعاتی (شامل هرگونه محدودیت استفاده شده در جستجو) به طوری که قابل تکرار و پیگیری باشد.
۹	ذکر فرآیند انتخاب مطالعات (یعنی شرایط ورود مطالعات به مرور نظام‌مند و در صورت امکان به فراتحلیل)
۱۰	توصیف روش استخراج داده‌ها از مطالعات (به عنوان مثال: استفاده از فرم‌های جمع‌آوری داده، انجام پیش مطالعه برای ارزیابی فرم‌ها، استخراج داده‌ها در دو نسخه به طور مستقل از هم) و هرگونه فرآیندی برای به‌دست آوردن و تأیید داده‌ها از محققان
۱۱	ارایه فهرست و تعریف کلیه متغیرهای مورد استفاده در استخراج داده‌ها (به عنوان مثال PICO و منابع مالی) و تمام فرضیات و ساده‌سازی‌های در نظر گرفته شده
۱۲	توصیف روش‌های مورد استفاده برای ارزیابی خطر سوگیری‌های موجود در مطالعات مورد بررسی (از جمله خصوصیات سوگیری‌های رخ داده در مطالعه یا سطح پیامد)، و این که این اطلاعات چگونه در ترکیب داده‌ها استفاده می‌شوند.
۱۳	ذکر شاخص‌های اصلی سنجش شده در هر مطالعه (به عنوان مثال: نسبت خطر، تفاوت میانگین‌ها)
۱۴	توصیف روش آماده‌سازی داده‌ها و ترکیب نتایج مطالعات و در صورت انجام، روش تعیین میزان توافق مطالعات اولیه (به عنوان مثال: I^2) در فراتحلیل
۱۵	توصیف روش ارزیابی سوگیری‌هایی که ممکن است نتیجه تجمعی مطالعات را تحت تأثیر قرار دهند (به عنوان مثال: سوگیری در انتشار و گزارش انتخابی مطالعات)
۱۶	توصیف آنالیزهای جانبی (برای مثال: تحلیل حساسیت یا آنالیز زیرگروه‌ها، متارگرسیون): در صورت انجام، نشان می‌دهند که از بیش تعیین شده‌اند.

PRISMA Flow Chart



AMSTAR Scoring

AMSTAR Question	YES	NO	Can't Say	Not applicable
"A priori" design provided		*		
Duplicate study selection and data extraction		*		
Comprehensive literature search			*	
Publication status as an inclusion criterion		*		
List of studies (included and excluded) provided		*		
Characteristics of the included studies provided	*			
Quality assessment			*	
Quality used appropriately			*	
Methods used to combine appropriate			*	
Publication bias assessed		*		
Conflict of interest stated		*		

Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews

Beverley J Shea*^{1,5}, Jeremy M Grimshaw^{†2}, George A Wells³, Maarten Boers^{†4}, Neil Andersson⁵, Candyce Hamel^{†5}, Ashley C Porter⁵, Peter Tugwell², David Moher⁶ and Lex M Bouter^{†1}

BMC Medical Research Methodology 2007, **7**:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10

نحوه برخورد با کیفیت مطالعات

- بایست توجه داشت که مطالعاتی که حداقل کیفیت را ندارند نباید وارد مطالعه شوند.
- تقسیم بندی مقالات بر اساس کیفیت آنها به سه سطح عالی، خوب، و متوسط و تحلیل جداگانه نتایج آنها
- محاسبه نمره کیفیت و وزن دادن به نتایج بر اساس نمره کیفیت

مشکلات ارزیابی کیفیت

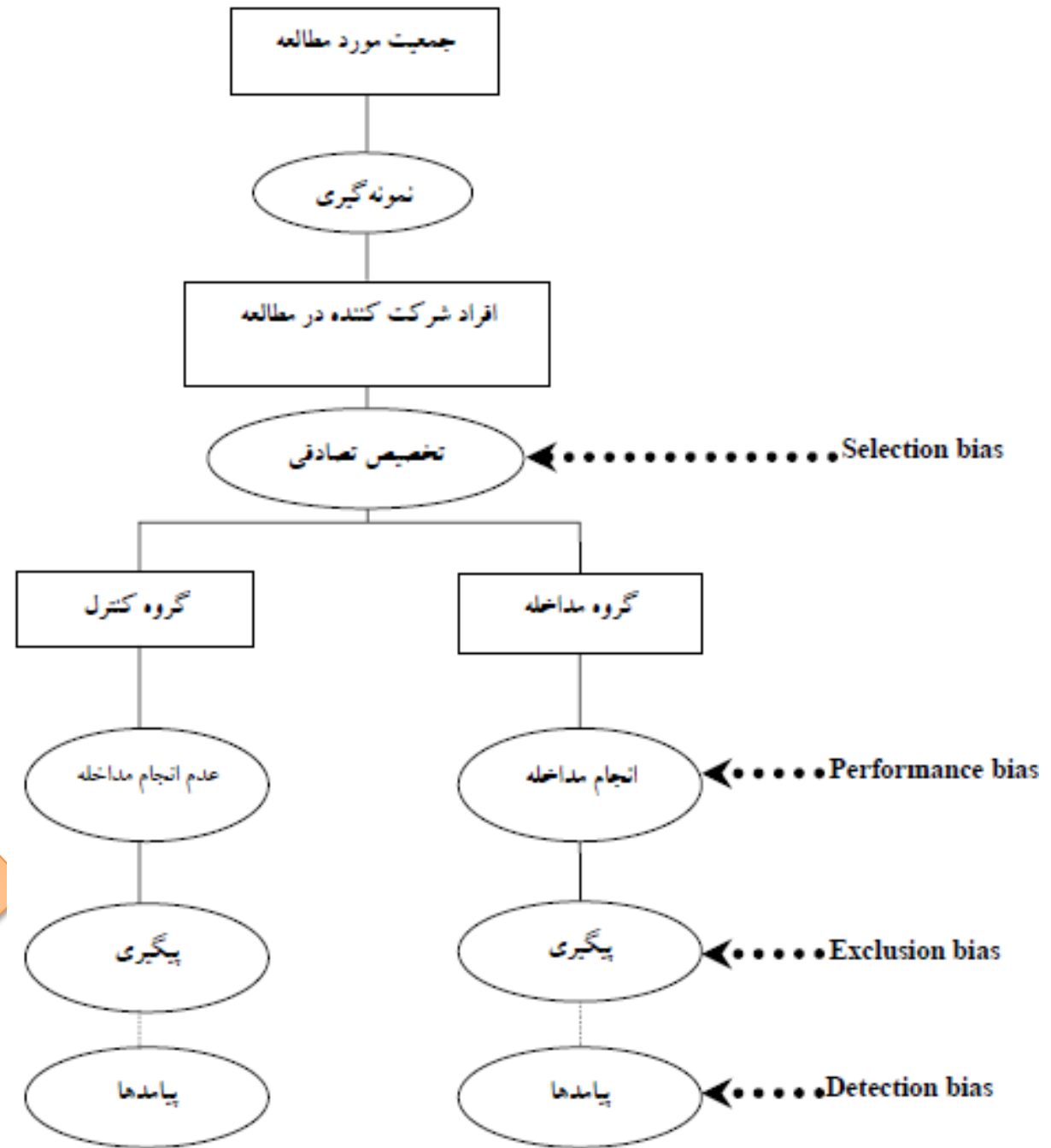
- آیا متن مقاله و یا گزارش واقعاً مبین کیفیت واقعی اطلاعات است؟
- آیا یک داور می تواند به راحتی کیفیت نتایج و همچنین کیفیت مطالعات را تشخیص دهد
- تغییر میزان سخت گیری داوران در طول مدت ارزیابی
- رابطه بین شانس چاپ شدن نتایج با کیفیت مطالعات
- چاپ نشدن برخی مطالعات خوب به دلایل سیاسی و اخلاقی و یا patent

نمونه چک لیست مورد استفاده در RCTs

جدول شماره ۱. نمونه‌ای از یک چک‌لیست

خیر	بلی	
		آیا قرارگیری بیماران در گروه‌های درمانی تصادفی بود؟
		آیا تصادفی سازی پنهان نگه داشته شد؟
		آیا پزشکان و بیماران از نوع درمان بی‌اطلاع نگه داشته شدند؟
		آیا پیگیری بیماران به مدت کافی و به طور کامل صورت گرفت؟
		آیا بیماران در گروه‌هایی که تصادفی شدند مورد آنالیز قرار گرفتند؟

Control for Biases in RCTs



نمونه چک لیست معیارهای ورود مورد استفاده در RCTs

- RCT; yes/no
- Double blinded
- Follow up excess up 2 years for cohort studies
- Population group; adults or children

آیا صرف چاپ شدن مقاله نشان معتبر بودن اطلاعات است

J Eval Clin Pract. 2007 Dec;13(6):920-9.

AIM AND OBJECTIVE: To evaluate the validity of study outcomes of published papers that report the effects of clinical pathways (CP).

Using a quality-scoring assessment tool, **33% of the papers were classified as of good quality**, whereas **67% were classified as of low quality**. Of the studies, 10.4% controlled for confounding by matching and 59.1% adopted parametric statistical tests without testing variables on normal distribution. Differences in outcomes were not always statistically tested.

CONCLUSION: Readers should be cautious when interpreting the results of clinical pathway evaluation studies because of the confounding factors and sources of contamination affecting the evidence-based validity of the outcomes.

نکته مهم

- ارزیابی نقادانه همیشه لازم است
- هیچ مرور سیستماتیکی نمیتواند جانشین یک مطالعه اولیه خوب طراحی شده شود.
 - استفاده از منیزیوم در MI
 - سال ۱۹۹۰: مطالعه حاکی از کاهش قابل توجه در مورتالیتی بود.
 - سال ۱۹۹۳: متآنالیز انجام شده نشان داد: «موثر، بی خطر، ساده و کم هزینه»
 - سال ۱۹۹۵: مطالعه ISIS 4 نشان داد که تاثیری ندارد.

کارگروهی

- ارزیابی کیفیت مطالعات مروری پیش رو

مرحله ۴ : استخراج نتایج و خلاصه کردن شواهد

استخراج نتایج

- معمولاً فرمهایی برای خلاصه کردن یافته های هر مطالعه طراحی می شوند:

Excel
Epi Data

- کاغذی
- الکترونیکی

- چه چیزی را باید از مطالعات استخراج کنیم؟

- فرد گردآوری کننده
- آدرس کتابشناختی دقیق محل برداشت نتایج شامل عنوان مقاله، نویسنده(گان)، نام مجله، سال انتشار، email و یا تلفن تماس نویسنده رابط
- اطلاعات مربوط به کیفیت و متدولوژی مطالعه
- شاخصهای (Statistics) مورد مطالعه

Endnote
Reference Manager

اطلاعات لازم برای استخراج

- اطلاعات کتابشناختی مقالات
 - اطلاعات مربوط به فرد استخراج کننده
 - اطلاعات مربوط به کیفیت مقالات
 - اطلاعات مرتبط به سوال پژوهش
- نوع پژوهش
 - حجم نمونه
 - میزان یا اندازه اثر (در کل جامعه و در زیر گروههای مربوط)

استخراج نتایج

- در تمامی مراحل (مرور عناوین، خلاصه و متن کامل مقالات) باید اطلاعات استخراج و ثبت شود.
- مهمترین مرحله ثبت اطلاعات در زمان بررسی متن کامل مقاله است.

آماده سازی اطلاعات برای آنالیز

- پارامترهای اصلی در مطالعات توصیفی میانگین و فراوانی و البته انحراف معیار آنها است

- پارامترهای اصلی در مطالعات تحلیلی شدت اثر و انحراف استاندارد مربوطه می باشد

OR —

RR —

PR —

شاخص های اندازه یا شدت اثر

- Risk Ratio
- Risk difference
- Odds Ratio
- Rate Ratio
- Rate difference
- Hazard Ratio
- ضریب همبستگی

Effect sizes

- The general form for continuous measures is

$$ES = \frac{\bar{X}_T - \bar{X}_C}{SD}$$

- For dichotomous outcomes (e.g. treatment success or failure)
- - The usual indices of ES are the odds ratio (OR) for case-control studies; and the relative risk (RR) for RCTs and cohort studies.

Effect sizes

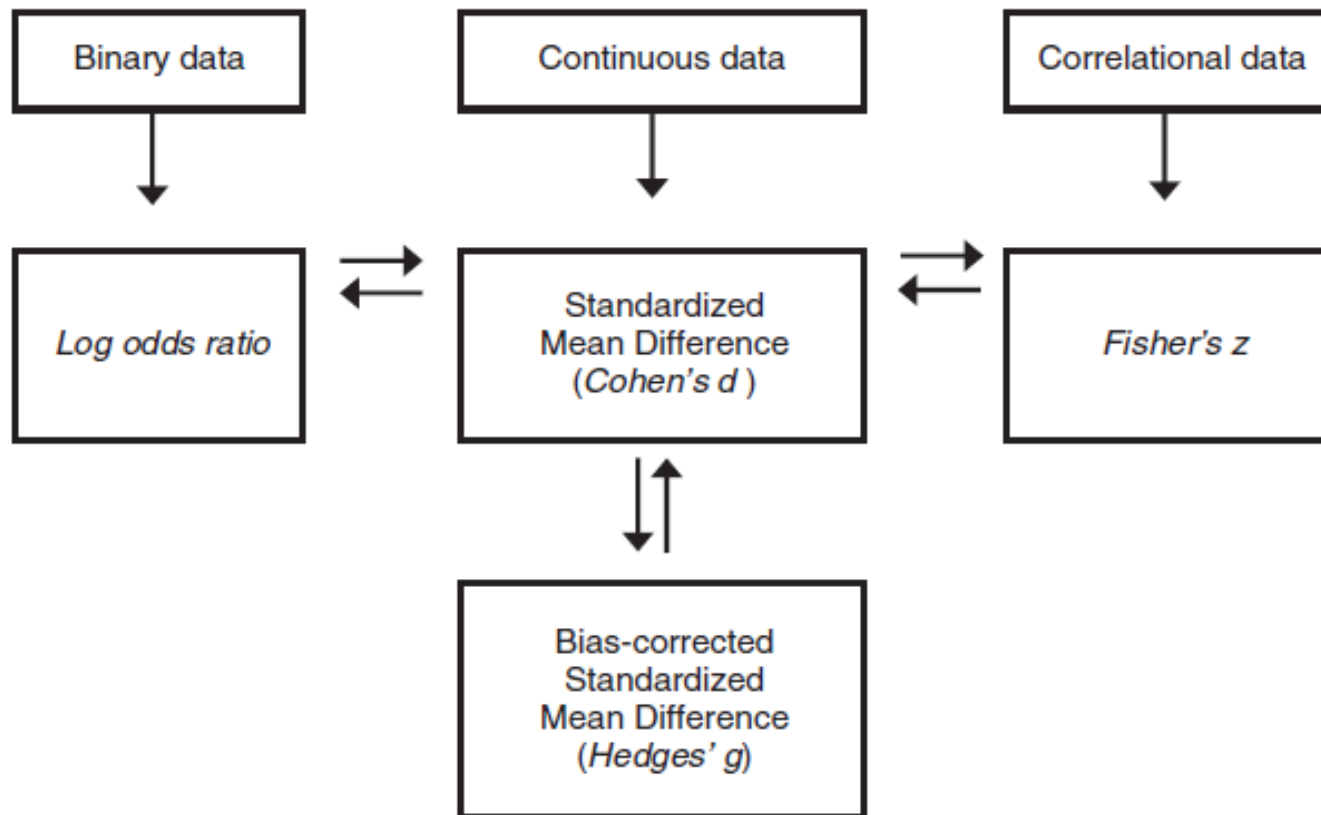
- There are three different ways for calculating effect size in continuous measures.
 1. **Cohen's $d = M_E - M_C / \text{sigma}$ (population SD)**
 2. Glass 's $\text{delta} = M_E - M_C / \text{SD control group}$
 3. Hedges' $g = M_E - M_C / \text{SD (sample SD)}$

تبدیل شاخصها

- معمولاً شاخصهای بیان شده در مطالعات مختلف دقیقاً یک شکل نیستند و بایست تلاش شود که با استفاده از روشهای استاندارد این یکسان سازی صورت پذیرد.
- تفاوت بین شاخصهای گزارش شده گاه به دلیل **تفاوت مفهومی** متغیرهای اندازه گیری شده هستند (شیوه های مختلف تعیین چاقی)، گاه به دلیل **شیوه اندازه گیری** (روشهای مختلف سنجش یک متغیر در آزمایشگاه) و گاه به دلیل تفاوت در **روش مطالعه و تحلیل آماری** (محاسبه ضریب خطر و یا نسبت شانس)
- بهتر است تعداد مرگ یا رخداد مورد نظر در هر گروه مداخله و کنترل به اضافه تعداد جمعیت هر گروه در ستونهای مجزا وارد شوند.

Converting Among Effect Sizes

Effect Size and Precision



Converting from the log odds ratio to d
Converting from d to the log odds ratio
Converting from r to d
Converting from d to r

Figure 7.1 Converting among effect sizes.

Converting Among Effect Sizes

$$d = \text{LogOddsRatio} \times \frac{\sqrt{3}}{\pi}, \quad V_d = V_{\text{LogOddsRatio}} \times \frac{3}{\pi^2},$$

$$\text{LogOddsRatio} = d \frac{\pi}{\sqrt{3}}, \quad V_{\text{LogOddsRatio}} = V_d \frac{\pi^2}{3}.$$

$$d = \frac{2r}{\sqrt{1-r^2}}, \quad V_d = \frac{4V_r}{(1-r^2)^3}$$

$$r = \frac{d}{\sqrt{d^2 + a}} \quad a = \frac{(n_1 + n_2)^2}{n_1 n_2} \quad V_r = \frac{a^2 V_d}{(d^2 + a)^3}$$

مرحله ۵ : تفسیر یافته ها

چرا متاآنالیز؟

- برای افزایش قدرت (Power)
- برای افزایش دقت (Precision)
- برای پاسخ به سوالات بدیع
- برای حل و فصل تناقض (Inconsistency)

اهداف و کاربردهای متاآنالیز

- ترکیب شدت اثرهای استخراج شده از مطالعات مختلف و بیان اثر تجمعی
- بررسی میزان عدم تجانس (heterogeneity) نتایج مطالعات مختلف
- بررسی عوامل موثر مهم در ایجاد کننده عدم تجانس

گسترده‌گی رابطه مورد بررسی

۱. متغیر مستقل و وابسته مشخص: مقایسه اثر دو دارو در کاهش فشار خون
۲. مقایسه چندین روش درمانی: درمان‌های موضعی قارچ بین انگشتان پا
۳. متغیر مستقل و وابسته وسیع: تاثیر برنامه های آموزشی تلویزیونی بر اختلالات رفتاری کودکان
۴. رابطه بین شدت اثر و متغیرهای موثر مانند رابطه بین دز استروئیدهای استنشاقی و میزان تاثیر آنها

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

اصل کلی و مهم متاآنالیز

- به زبان ساده، متاآنالیز عبارت است از میانگین وزن داده شده اثر مورد نظر در مطالعات مختلف
- پس باید در استخراج نتایج نه تنها میزان اثر را ثبت نماییم بلکه باید میزان وزن آنها را نیز تعیین کنیم.
- معمولاً وزن مطالعات ترکیبی از حجم نمونه و میزان انحراف معیار متغیر مورد نظر است.
- قبل از انجام متاآنالیز بایستی تورش انتشار و هتروژنیتی چک گردد

مثالهایی از میانگین وزن داده شد

- نمرات داوطلبین کنکور
- محاسبه میانگین دانشجویان با توجه تعداد واحدهای هر درس
- محاسبه امتیاز افراد برای قرعه کشی بانکها

$$\hat{y} = \frac{\sum w_i \hat{y}_i}{\sum w_i}$$

with $w_i \approx \frac{1}{v_i}$

وزن دهی (Weight)

- چه شاخصی را می توان به عنوان وزن مطالعات در نظر گرفت؟
 - حجم نمونه
 - **عکس واریانس**
 - کیفیت مقالات
- روشهای مختلف محاسبه واریانس
 - برای میانگین و فراوانی
 - روش مرسوم برای محاسبه واریانس
 - برای مقدار اثر
 - **Woolf**
 - **Mantel-Haenzel**
 - **Peto**

مقدار وزن در مدل‌های ثابت و تصادفی

- در مدل‌های ثابت، مقدار وزن معمولاً معکوس واریانس (انحراف استاندارد) است.
- در مدل‌های تصادفی، مقدار وزن معمولاً ترکیب معکوس واریانس (انحراف استاندارد) و فاصله شاخص محاسبه شده در مطالعه با برآورد کلی شاخص است. به عبارتی در مدل‌های تصادفی به مطالعات دور از مرکز وزن کمتری تعلق می‌گیرد.

Publication bias

- The exclusion of negative studies due to un-submitting and un-publishing, leads to biased results and will overestimate the overall effect size.
- There are many methods for checking for publication bias
 - Perhaps the most widely used method for determining if publication bias may be operating is to draw a **funnel plot**.

Funnel plot

- نمودار کیفی نموداری بصری است که اندازه مطالعه (وزن) را در محور عمودی و اندازه اثر را در محور افقی نشان می دهد و مطالعات بزرگتر به سر قیف و مطالعات کوچکتر به ته قیف متمایل می شوند.
- در نبود تورش انتشار مطالعات توزیع یکنواختی در دو طرف قیف خواهند داشت.

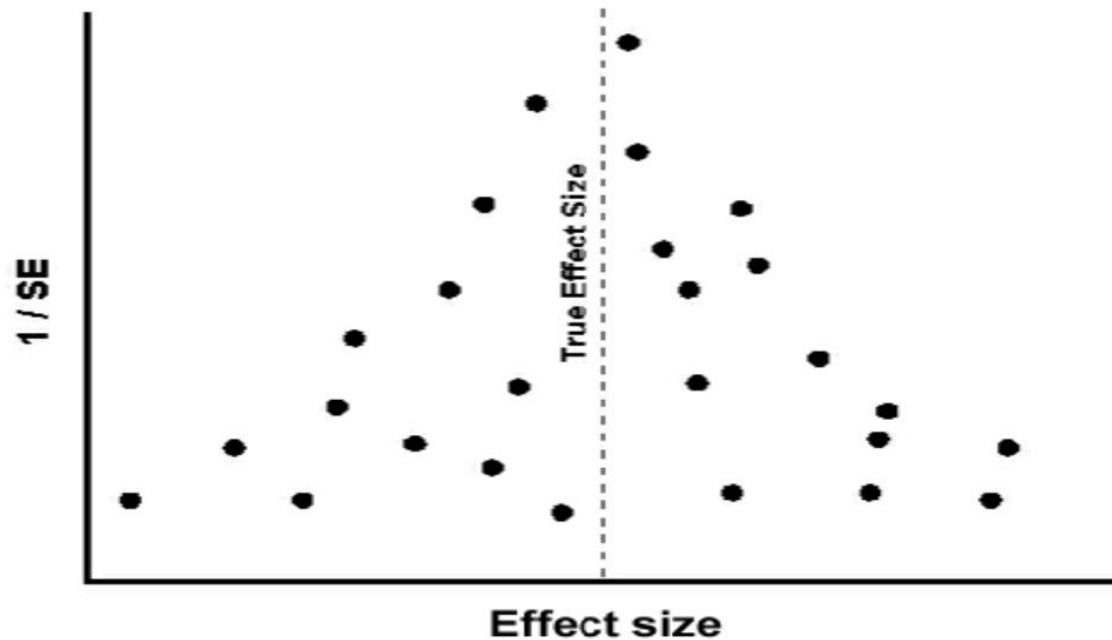


Figure 1.
A fictitious funnel plot with no publication bias

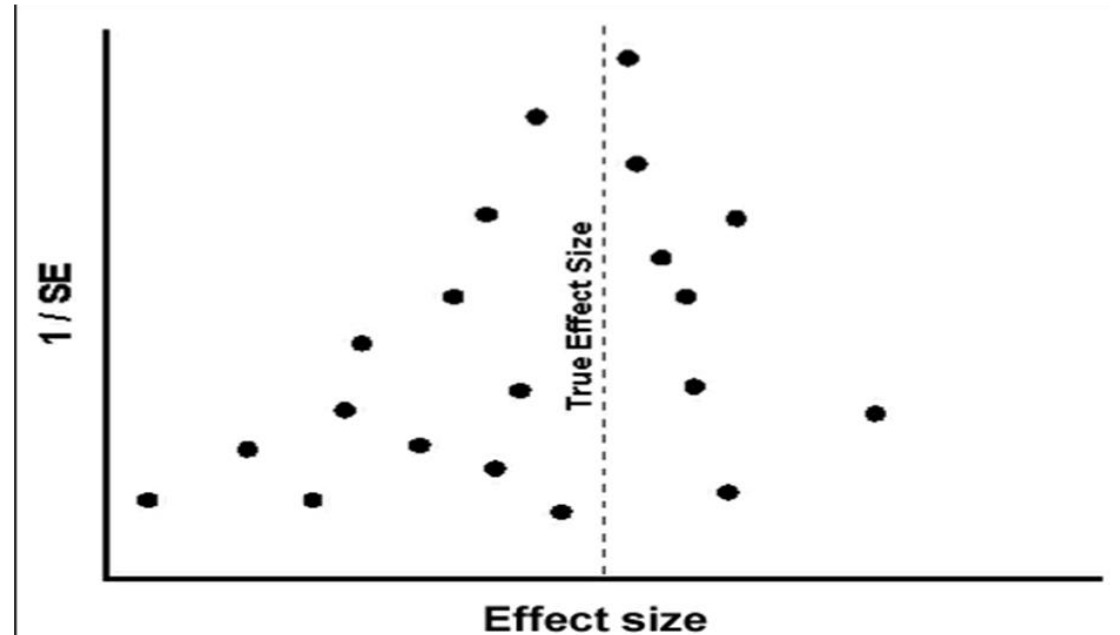


Figure 2
The same plot showing publication bias.

Is there evidence of bias?

- نمودار کیفی ذهنی است و تعیین تورش انتشار با آزمون آماری نیز مقدور است .

1. Begg and Mazumdar's rank correlation test

2. Egger's regression

- This test reports the rank correlation (Kendall's tau) between the standardized effect size and the variances (or standard errors) of these effects.
- They also note that the test has low power unless there is severe bias, and so **a non-significant tau should not be taken as proof that bias is absent.**

Egger's regression

- Like the rank correlation test, is intended to quantify the bias captured by the funnel plot.
- This differs from Begg and Mazumdar's test in that Egger uses the actual values of the effect sizes and their precision, rather than ranks.
- They report that power for this test is generally higher than power for the rank correlation method, but is still low unless there is severe bias or a substantial number of studies.

Testing for homogeneity

- بررسی هتروژنیته اصلی اساسی در متاآنالیز هست و در تعیین مدل آماری موثر است
- Homogenous studies = fixed model
- Heterogonous studies= random model

Type of Heterogeneity

1- clinical heterogeneity:

- is the clinical differences in studies with respect to patients, interventions and outcomes

2. methodological heterogeneity:

- includes differences such as type of study,
- study quality, length of study and approach to analysis (for example intention-to-treat)

3. statistical heterogeneity

- individual trials in a systematic review may seem to measure the same outcomes but have results that are not consistent with each other, for example some trials showing benefit and some showing harm
- heterogeneity may be apparent when looking at the forest plot

Testing for homogeneity

- Evaluated by three tests;
 1. **Q test**
 2. **τ^2**
 3. **I^2 index**
- The Q test is computed by summing the squared deviations of each study's effect estimate from the overall effect estimate, weighting the contribution of each study by its inverse variance.

COMPUTING Q

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i (Y_i - M)^2, \quad (16.1)$$

where W_i is the study weight ($1/V_i$), Y_i is the study effect size, and M is the summary effect and k is the number of studies. In words, we compute the deviation of each effect size from the mean, square it, weight this by the inverse-variance for that study, and sum these values over all studies to yield the weighted sum of squares (WSS), or Q .

The same formula can be written as

$$Q = \sum_{i=1}^k \left(\frac{Y_i - M}{S_i} \right)^2 \quad (16.2)$$

an equivalent formula, useful for computations, is

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i Y_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^k W_i Y_i \right)^2}{\sum_{i=1}^k W_i}.$$

(between-studies variance) τ^2

$$T^2 = \frac{Q - df}{C}$$

where

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i Y_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^k W_i Y_i \right)^2}{\sum_{i=1}^k W_i},$$

$$df = k - 1,$$

where k is the number of studies, and

$$C = \sum W_i - \frac{\sum W_i^2}{\sum W_i}.$$

I² index

- The I² index measures the extent of true heterogeneity, dividing the difference between the result of the Q test and its degrees of freedom ($k-1$) by the Q value itself and multiplying by 100.
- When the Q statistic is less than or equal to the degrees of freedom, then I² is truncated to zero.???

I^2 index

- Q is statistically under-powered when the number of studies is low and when the sample size within the studies is low.
- A meta-analysis with $I^2 = 0$ means that all variability in effect size estimates is due to sampling error within studies.
- On the other hand, a meta-analysis with $I^2 = 50$ means that half of the total variability among effect sizes is caused not by sampling error but by true heterogeneity between studies.

I^2 index

75%: large heterogeneity

50%: moderate heterogeneity

25%: low heterogeneity

نمودار انباشت (forest plot): می تواند کمک کننده در تعیین هتروژنیته باشد

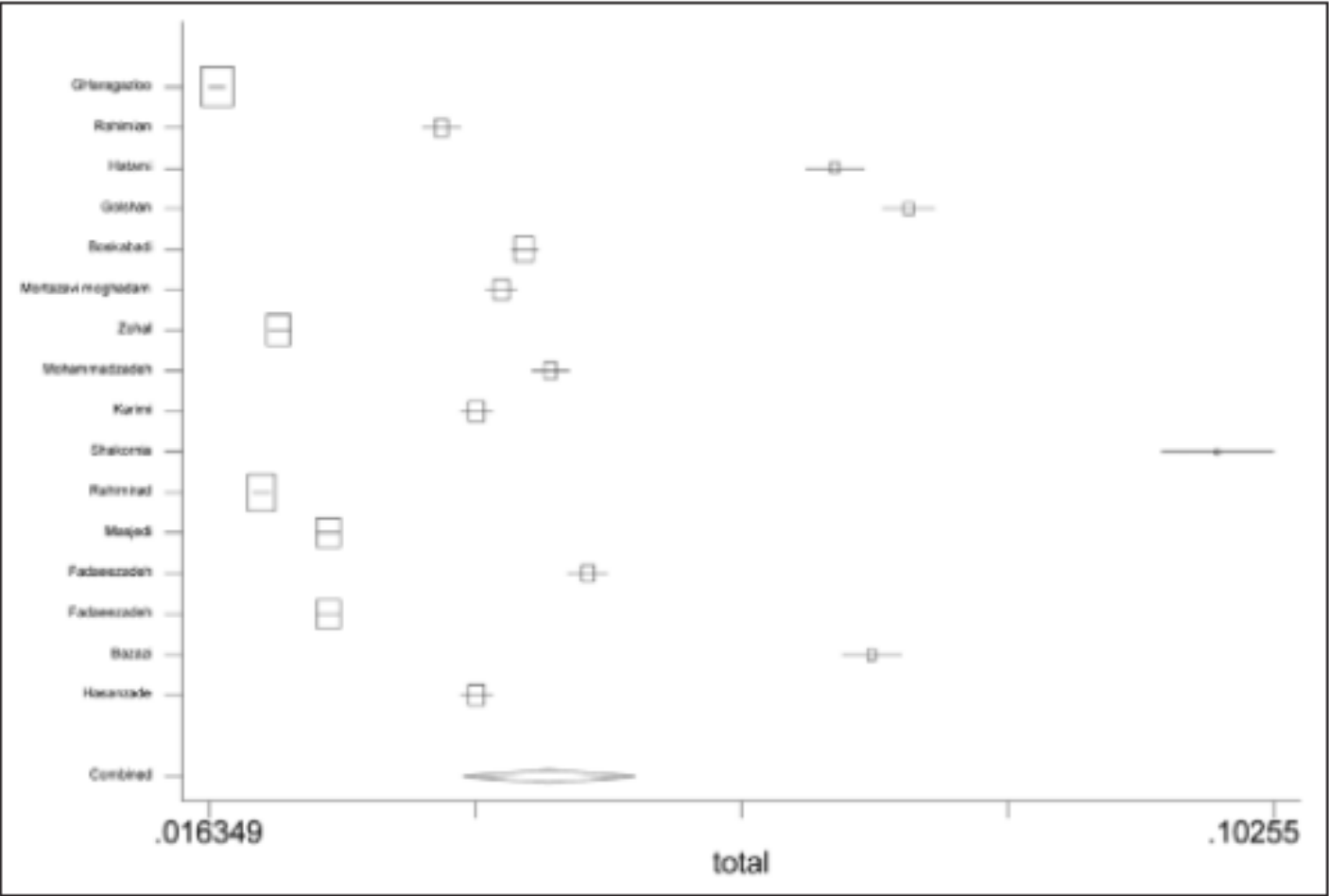


Figure 3: Forest plot of Asthma prevalence in Iranian guidance school children

اگر نامتجانس بودند ...

- بررسی مجدد مطالعات ...
- صرف نظر از متاآنالیز
- شناسایی منبع ایجاد کننده عدم تجانس
- انجام مدل تصادفی متاآنالیز
- تغییر مبنای شاخص
- بررسی در زیر گروهها
- آنالیز حساسیت

مدلهای ثابت و مدلهای تصادفی

- در مدلهای ثابت فرض بر این است که تنها عامل ایجاد پراکندگی در نتایج مطالعات مختلف، تغییرات تصادفی حاصل از نمونه‌گیریهای متعدد از یک جامعه است.
- در مدلهای تصادفی فرض بر این است که تفاوت‌های مشاهده شده به دلیل نمونه‌گیریهای مختلف و همچنین تفاوت در پارامتر مورد اندازه‌گیری در مطالعات مختلف است.

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.

Mean effect size

- In the fixed-effect analysis each study was weighted by the inverse of its variance.

$$W_i^* = \frac{1}{V_{Y_i}^*}, \quad V_{Y_i}^* = V_{Y_i}$$

- In the random-effects analysis, too, each study will be weighted by the inverse of its variance.
- The difference is that the variance now includes the original (within studies) variance plus the estimate of the between-studies variance, τ^2

$$V_{Y_i}^* = V_{Y_i} + \tau^2.$$

Mean effect size

$$W_i^* = \frac{1}{V_{Y_i}^*}, \quad (12.6)$$

where $V_{Y_i}^*$ is the within-study variance for study i plus the between-studies variance, T^2 . That is,

$$V_{Y_i}^* = V_{Y_i} + T^2.$$

The weighted mean, M^* , is then computed as

$$M^* = \frac{\sum_{i=1}^k W_i^* Y_i}{\sum_{i=1}^k W_i^*}, \quad (12.7)$$

that is, the sum of the products (effect size multiplied by weight) divided by the sum of the weights.

The variance of the summary effect is estimated as the reciprocal of the sum of the weights, or

$$V_{M^*} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i^*}, \quad (12.8)$$

یک مثال عددی از متاآنالیز

Example for meta analysis

Table 14.4 Dataset 2 – Part A (basic data).

Study	Treated			Control		
	Events	Non-events	<i>n</i>	Events	Non-events	<i>n</i>
Saint	12	53	65	16	49	65
Kelly	8	32	40	10	30	40
Pilbeam	14	66	80	19	61	80
Lane	25	375	400	80	320	400
Wright	8	32	40	11	29	40
Day	16	49	65	18	47	65

Example for meta analysis

$$\text{OddsRatio}_1 = \frac{12 \times 49}{53 \times 16} = 0.6934,$$

$$\text{LogOddsRatio}_1 = \ln(0.6934) = -0.3662,$$

$$V_{\text{LogOddsRatio}_1} = \frac{1}{12} + \frac{1}{53} + \frac{1}{16} + \frac{1}{49} = 0.1851.$$

$$W_1 = \frac{1}{0.1851} = 5.4021,$$

$$W_1 Y_1 = 5.4021 \times (-0.3662) = -1.9780,$$

Example for meta analysis

Table 14.5 Dataset 2 – Part B (fixed-effect computations).

Study	Effect size Y	Variance Within V_Y	Weight W	Calculated quantities		
				WY	WY^2	W^2
Saint	-0.366	0.185	5.402	-1.978	0.724	29.184
Kelly	-0.288	0.290	3.453	-0.993	0.286	11.925
Pilbeam	-0.384	0.156	6.427	-2.469	0.948	41.300
Lane	-1.322	0.058	17.155	-22.675	29.971	294.298
Wright	-0.417	0.282	3.551	-1.480	0.617	12.607
Day	-0.159	0.160	6.260	-0.998	0.159	39.190
Sum			42.248	-30.594	32.705	428.503

The sum of W is 42.248 and the sum of WY is -30.594 .

$$M = \frac{-30.594}{42.248} = -0.7241,$$

$$V_M = \frac{1}{42.248} = 0.0237,$$

$$SE_M = \sqrt{0.0237} = 0.1539,$$

$$LL_M = (-0.7241) - 1.96 \times 0.1539 = -1.0257,$$

$$UL_M = (-0.7241) + 1.96 \times 0.1539 = -0.4226,$$

and

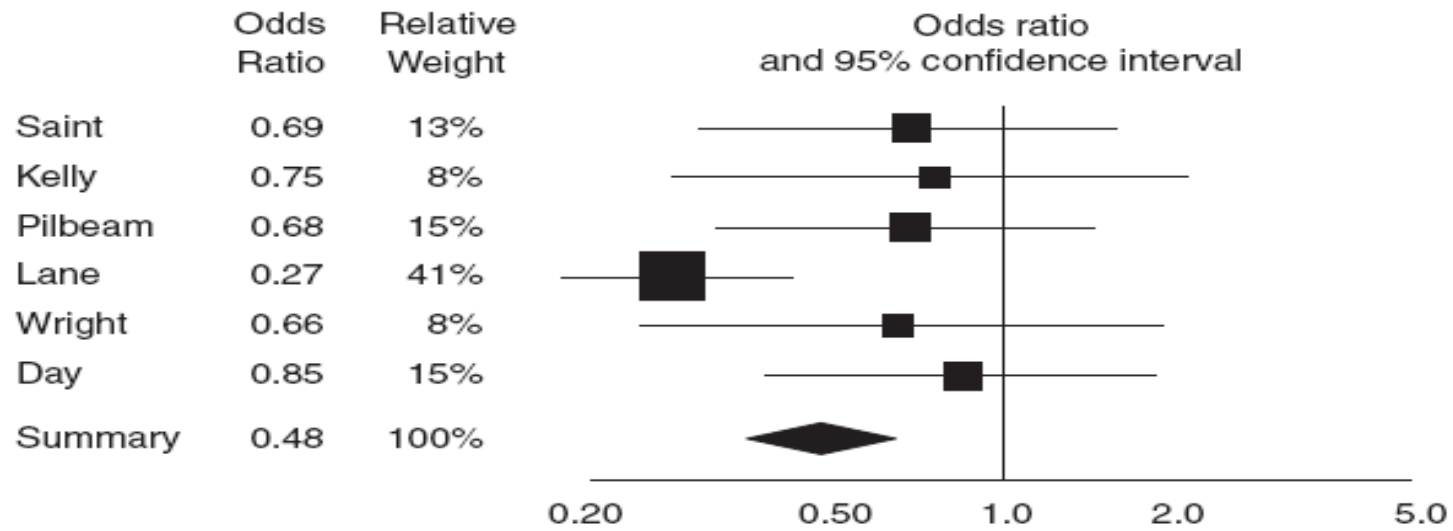
$$Z = \frac{-0.7241}{0.1539} = -4.7068.$$

$$OddsRatio = \exp(-0.7241) = 0.4847,$$

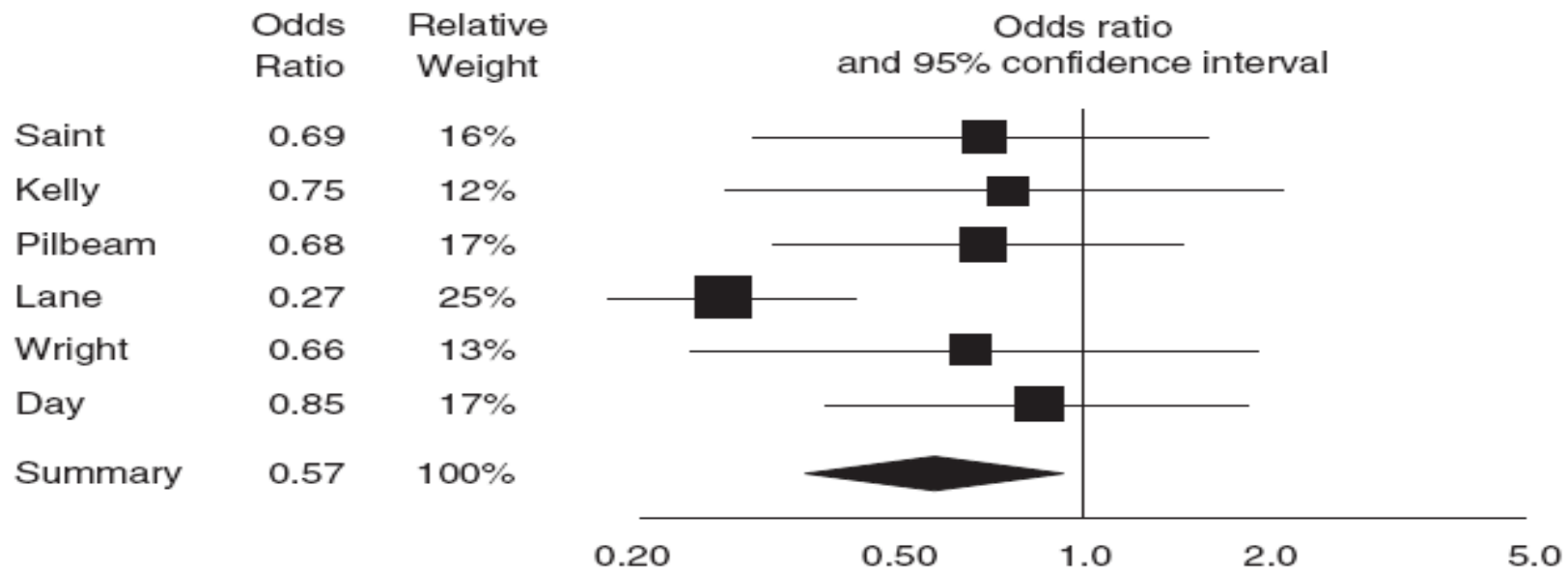
$$LL_{OddsRatio} = \exp(-1.0257) = 0.3586,$$

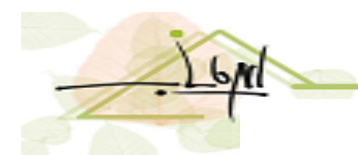
$$UL_{OddsRatio} = \exp(-0.4226) = 0.6553.$$

Odds ratio (Fixed effect)



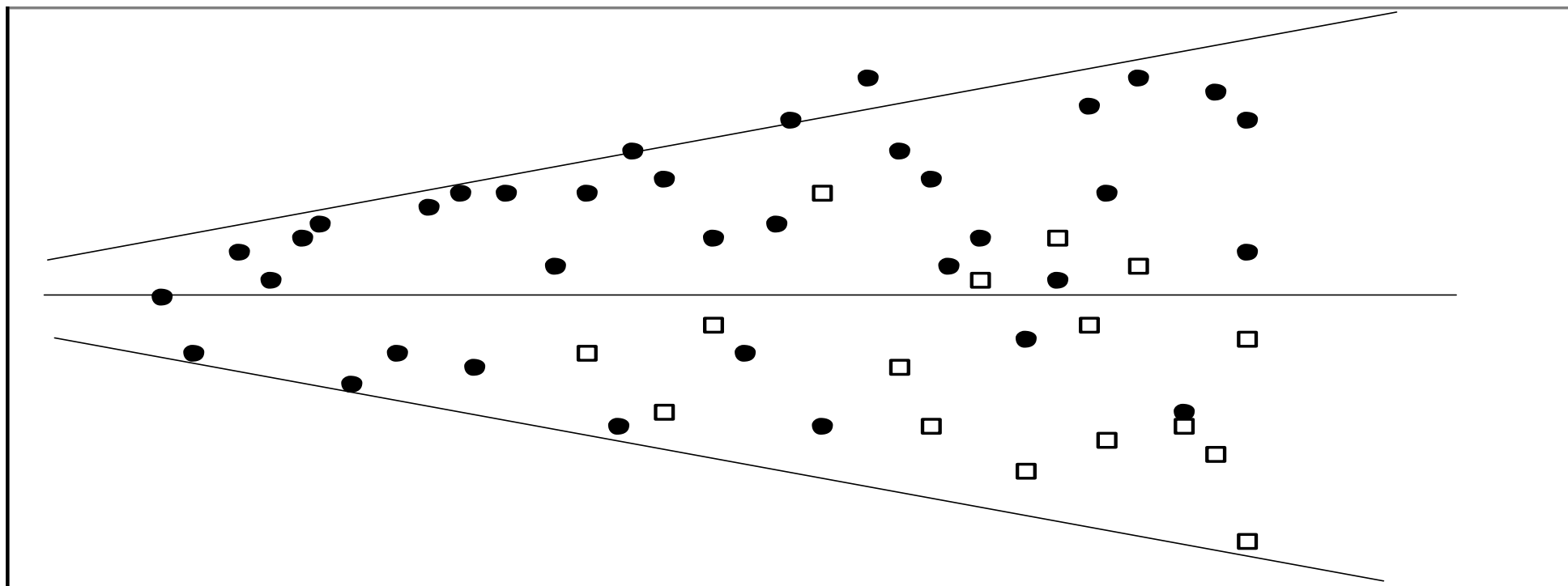
Odds ratio (Random effects)





● نتایج مطالعات کشف شده

□ نتایج مطالعات سانسور شده



تشکر از توجه شما عزیزان

