

متاآنالیز کارآزماییهای بالینی با فرض همگنی واریانسهای اثر تیمار و کاربرد آن در مطالعات اثر مصرف آسپیرین در کاهش مرگ و میر بیماران سکته قلبی

عبداله حاجی‌وندی^۱، دکتر غلامرضا بابایی، دکتر انوشیروان کاظم‌نژاد

چکیده مقاله

مقدمه. متاآنالیز یا فراتحلیل عبارت است از ترکیب نتایج مطالعات مستقلی که همگی هدف یکسانی را دنبال می‌کنند. انجام این کار در مورد کارآزماییهای بالینی مستقل و مشابه که از لحاظ عامل تیمار و پیامد یکسان هستند در سالهای اخیر رشد چشم‌گیری پیدا کرده و روشهای آماری مختلفی در این زمینه ارائه گردیده است. این روشها با تکیه بر تئوریهای آماری بدون نیاز به داده‌های اولیه و تنها با فراهم بودن مقدار تأثیر تیمار و واریانس آن در مطالعات مختلف آنها را با هم ادغام نموده برآورد دقیقتری برای میزان تأثیر تیمار ارائه می‌نماید.

روشها. روش آماری به کار گرفته شده در این تحقیق برای متاآنالیز کارآزماییهای بالینی تأثیر آسپیرین بر کاهش مرگ بیمارانی که دچار سکته قلبی شده‌اند بر اساس مدل اثر ثابت با فرض همگنی واریانسهای اثر تیمار در مطالعات مختلف می‌باشد. تعداد شش مقاله در باره موضوع از مقالات چاپ شده در مجلات مختلف پزشکی شناسایی و انتخاب شده و نتایج آنها توسط روش مذکور با هم ادغام گردیده‌اند.

نتایج. در مطالعاتی که متاآنالیز در مورد آنها صورت گرفت اثر مصرف آسپیرین بر کاهش مرگ و میر توسط نسبت شانس (Odds Ratio) و یا لگاریتم آن در گروه تیمار نسبت به گروه کنترل ارائه گردیده بود. تنها در یکی از مطالعات میزان مرگ در گروه تیمار (مصرف آسپیرین) بیش از گروه کنترل بوده است و در پنج مطالعه دیگر مرگ و میر در گروه تیمار کمتر از گروه کنترل بوده است. با این حال در هیچ کدام از مطالعات اختلاف مشاهده شده از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است. اما نتیجه متاآنالیز مطالعات ضمن اینکه برآورد فاصله‌ای کوتاهتری برای نسبت شانس (Odds Ratio) نسبت به مطالعات منفرد ارائه نموده است همچنین باعث معنی‌دار شدن آماری اختلاف مرگ و میر در گروه تیمار نسبت به گروه کنترل پس از ادغام پنج مطالعه گردیده است.

بحث. متاآنالیز کارآزماییهای بالینی با فرض همگنی واریانسهای اثر تیمار به دلیل استفاده از واریانس ترکیبی به جای واریانسهای منفرد برآورد دقیقتری برای اثر تیمار ارائه می‌نماید این روش برای مواقعی که تعداد نمونه به کار برده شده در مطالعات نسبتاً کم باشد بهتر عمل می‌کند اما در این تحقیق به دلیل اینکه تعداد نمونه‌ها در مطالعات منفرد نسبتاً بزرگ بوده است نتایج حاصله با متاآنالیز به روش معمول یعنی عدم استفاده از واریانس ترکیبی اختلاف زیادی نشان نداده است.

● واژه‌های کلیدی: فراتحلیل - همگنی واریانسها - واریانس ترکیبی

مقدمه

در این مقاله تلاش نموده‌ایم که خواننده را با اصول کلی و مدل‌های موجود در متاآنالیز آشنا نموده و چگونگی انجام کار را در صورتی که پیش فرض همگنی واریانسهای اثر تیمار برقرار باشد را برای ادغام مطالعات موجود در مورد تأثیر آسپیرین در کاهش مرگ بیماران سکته قلبی بکار گیریم. طرح موضوع همگن بودن واریانس اثر تیمارها و استفاده از واریانس مشترک در متاآنالیز برای اولین بار در این مطالعه انجام می‌گیرد. ابتدا تعاریف مربوط به متاآنالیز ارائه می‌گردد.

متاآنالیز عبارت است از تفحص کمی و سیستماتیک نتایج مجموعه‌ای از مطالعات جدا از هم به منظور ادغام یافته‌های حاصل از آنها (۱). تعاریف دیگر برای متاآنالیز که در منابع دیگر یافت گردید عبارتند از: متاآنالیز عبارت است از بررسی کمی و ترکیب نتایج مطالعات مشابه اما مستقل (۲).

متاآنالیز یا مرور سیستماتیک روشی آماری است که در آن نتایج چندین مطالعه مستقل در هم ادغام می‌گردند با این هدف که به سؤالی که نتوان از یک مطالعه به تنهایی برسیم، پاسخ گوئیم (۳).

متاآنالیز پروسه‌ای است شامل شناسایی، انتخاب، ارزیابی و ترکیب مطالعات مربوط به یک سؤال ویژه تحقیقاتی (۴). تعاریف مشابه دیگری را می‌توان در منابع متعددی پیدا کرد. در ادامه اهداف متاآنالیز مرور می‌گردند. اهداف متاآنالیز شامل چند بعد می‌گردد. با ترکیب اطلاعات مربوط به مطالعات مختلف تحلیل ترکیبی نتایج از توان آماری بیشتری نسبت به یک مطالعه منفرد برای تشخیص تأثیر تیمار برخوردار می‌باشد. همچنین در جاهایی که چندین مطالعه دارای نتایج ضد و نقیض در مورد اثربخشی یک تیمار باشند. ترکیب آنها برآورد دقیقتری از اثربخشی تیمار و جهت آن (مضر یا مفید بودن) بدست می‌دهد (۲).

متاآنالیز اهداف متعددی دارد: از جمله مرور سیستماتیک شواهد پراکنده از کارآزماییهای بالینی به منظور تهیه خلاصه‌ای از نتایج مختلف در مورد یک سؤال تحقیقاتی، شناسایی و ترکیب نتایجی که متناسب با هم بوده و بتوان در مورد آنها چنین کاری انجام داد و فراهم آوردن یک تفسیر کلی و همگانی در مورد موضوع یا سؤال تحقیق. با ترکیب نتایج، توان آزمون در تشخیص اثر تیمار افزایش می‌یابد و برآورد دقیقتری از میزان اثر تیمار فراهم می‌گردد. متاآنالیز تفسیرهای یک جانبه از طرف مطالعات پراکنده را

توجیه توزیع χ^2 برای ملاک دوم قابل قبولتر از ملاک اول بوده و دارای توان بیشتری برای قبول فرضیه‌های مقابل $H_1: \theta < 0$ یا $H_1: \theta > 0$ می‌باشد. بنابراین می‌توان گفت تقریباً همیشه به عنوان ملاک آزمون انتخاب می‌گردد (۵).

در صورتی که نتیجه آزمون رد فرضیه اولیه باشد و در صورتی که اثر تیمار در تمامی مطالعات را یکسان بدانیم یعنی داشته باشیم:

$$\theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k = \theta$$

آنگاه بر آورد θ یعنی اثر تیمار در متاآنالیز، میانگین وزنی از $\hat{\theta}_i$ با وزن عکس واریانس برآوردگردد می‌باشد (۶).

$$\hat{\theta} = (\sum_i w_i \hat{\theta}_i) / \sum_i w_i \quad (1)$$

ضمن اینکه خواهیم داشت:

$$\sum_i w_i \hat{\theta}_i \approx N(\theta \sum_i w_i, \sum_i w_i) \quad (2)$$

که در نتیجه قادر به تشکیل فواصل اطمینان برای θ خواهیم بود (۷). ضمناً توجه کنیم که فواصل اطمینان برای θ در متاآنالیز همیشه کوتاهتر از فواصل اطمینان برای مطالعات منفرد می‌باشد. زیرا واریانس $\hat{\theta}$ در این حالت برابر $(\sum_i w_i)^{-1}$ می‌باشد که همیشه کوچکتر از واریانس $\hat{\theta}_i$ یعنی w_i می‌باشد. مدل‌های موجود در متاآنالیز:

در صورتی که اثر تیمار در تمامی مطالعات مقداری ثابت مانند θ فرض شود یعنی:

$$\theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k = \theta$$

آنگاه مدل با اثر ثابت Fixed effects Model خواهیم داشت. اما در مدل با اثر تصادفی Random effects Model فرض بر این است که θ در تمامی مطالعات یکسان نبوده بلکه دارای یک توزیع آماری می‌باشد که معمولاً نرمال فرض می‌شود که در نتیجه در مدل با اثر تصادفی میانگین توزیع θ_i که با θ نشان می‌دهیم پارامتر مورد نظر در متاآنالیز مطالعات خواهد بود (۴). مدل با اثر تصادفی اولین بار توسط Liard & Dersimonian ارائه گردید (۸).

مساوی بودن اثر تیمار در مطالعات مختلف را وجود homogeneity و نابرابری اثر تیمار در مطالعات مختلف را وجود heterogeneity می‌گوییم که در متاآنالیز قبل از انتخاب مدل معمولاً وجود آن را آزمون می‌کنند (۹). یکی از ملاکهای آزمون نابرابری اثر تیمارها ملاک Q می‌باشد که تحت فرض $H_0: \theta_i = \theta \quad i=1,2,3,4,\dots,k$ دارای توزیع χ^2 با درجه آزادی $k - 1$ می‌باشد (۱۰).

$$Q = \sum_i w_i (\theta_i - \theta)^2$$

در صورتی که برابری θ_i ها توسط این آزمون رد شود توافق کلی بر این است که بایستی از مدل با اثر تصادفی در متاآنالیز استفاده شود (۴). اما توان این آزمون بطور کلی پایین می‌باشد (۹). بنابراین معنی‌دار نشدن این آزمون نباید تنها دلیل برای قبول مدل با اثر ثابت قرار گیرد (۴).

در مدل با اثر تصادفی نیز همانند مدل با اثر ثابت میانگین وزنی از $\hat{\theta}_i$ ها برآورد اثر تیمار یعنی θ خواهد بود. اما بایستی وزنها را با مشارکت دادن واریانس بین مطالعات σ_B^2 تعدیل کنیم. اگر وزن جدید را w_i^* بنامیم خواهیم داشت:

$$w_i^* = 1 / (w_i^* + \sigma_B^2)$$

که ممکن است برخی در جهت مثبت بودن اثر تیمار و برخی در جهت منفی بودن اثر تیمار باشند را در هم ادغام نموده تفسیر دقیقتری ارائه می‌نماید. متاآنالیز همچنین در مورد تفاوت‌های موجود در مورد میزان اثربخشی (مثبت بودن) تأثیر تیمار در مطالعات مختلف (heterogeneity) تحقیق می‌نماید (۵). می‌توان گفت متاآنالیز هم دارای بعد کمی و هم کیفی می‌باشد. تعیین روش‌های یافتن مطالعات موجود در مورد یک مسئله تحقیق، ارزیابی در مورد مناسب بودن آنها، نقاط ضعف و قدرت متدولوژی آنها و در نتیجه تعیین معیارهای انتخاب آنها برای ادغام جنبه کیفی متاآنالیز می‌باشد که به نوبه خود از اهمیت زیادی نیز برخوردار می‌باشد. بعد کمی متاآنالیز شامل روش‌های آماری در ترکیب نتایج و تفسیر نتایج می‌باشد (۵).

چهارچوب کلی روش‌های ادغام نتایج مطالعات توسط متاآنالیز و همچنین مدل‌های موجود در قسمت روشها ارائه خواهد شد. در این قسمت همچنین چگونگی کاربرد یکی از این روشها با فرض همگنی واریانس در مطالعات منفرد برای مطالعات تأثیر مصرف آسپیرین بر کاهش مرگ و میر بیماران سخته قلبی ارائه می‌گردد. هدف اصلی از این کار آشنایی با کاربرد عملی روش متاآنالیز پیشنهادی می‌باشد که بر اساس استفاده از واریانس ترکیبی به جای واریانسهای منفرد در برآورد اثر تیمار می‌باشد که برای اولین بار مطرح می‌گردد. ضمن اینکه انتظار داریم برآورد دقیقتری برای میزان تأثیر مصرف آسپیرین در کاهش مرگ بیماران سخته قلبی توسط روش جدید حاصل شده باشد که در قسمت نتایج مقاله ارائه خواهد گردید.

روشها

چگونگی ادغام نتایج در متاآنالیز

فرض کنیم به تعداد K مطالعه داریم که در هر کدام گروه مداخله با گروه کنترل مقایسه می‌گردد و متغیر پاسخ در تمام مطالعات یکسان می‌باشد. میزان اثر تیمار در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل را در مطالعه i ام با θ_i نشان می‌دهیم برای مثال θ_i می‌تواند لگاریتم نسبت شانس - Log - odds ratio برای پاسخ باینری و یا میانگین اختلافهای دو گروه برای پاسخ کمی پیوسته باشد. همچنین برآورد θ_i در مطالعه i ام را با $\hat{\theta}_i$ و معکوس واریانس $\hat{\theta}_i$ را با w_i نشان می‌دهیم و فرض می‌کنیم که توزیع مجانبی $\hat{\theta}_i$ نرمال باشد. بنابراین بطور مجانبی داریم.

$$\hat{\theta}_i \sim N(\theta, w_i^{-1}) \quad i=1,2,\dots,k$$

فرضیه اولیه یا صفر در متاآنالیز بدین صورت بیان می‌گردد.

$$H_0: \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k = 0$$

که بیانگر عدم اختلاف بین گروه مداخله و کنترل و به بیان دیگر بی‌اثر بودن اثر تیمار در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل می‌باشد. دو ملاک آزمون فرضیه صفر عبارتند از: (۵)

الف - $\sum_i w_i \hat{\theta}_i^2$ که تحت H_0 دارای توزیع χ^2 با درجه آزادی k می‌باشد.
ب - $(\sum_i w_i \hat{\theta}_i)^2 / \sum_i w_i$ که تحت فرضیه صفر دارای χ^2 با درجه آزادی یک می‌باشد.

این حالت n تعداد نمونه گروه تیمار می‌باشد و گروه کنترل نداریم. مانند مطالعاتی که مقادیر پاسخ قبل و بعد از تیمار مبنای ارزیابی اثر تیمار می‌باشد. حال اگر فرض کنیم که واریانس اثر تیمار در جوامع مختلف یعنی $\sigma^2_{\theta_i}$ ها یکسان باشند. (همچنانکه در آنالیز واریانس در مقایسه گروههای مختلف و همچنین در آنالیز رگرسیون برای واریانس متغیر پاسخ برای مقادیر مختلف متغیر(های) مستقل چنین فرضی مکرراً مورد استفاده قرار می‌گیرد). یعنی اینکه اختلاف w_i ها را ناشی از تعداد نمونه به کار رفته در مطالعات مختلف بدانیم و نه بخاطر اختلاف در واریانس جوامع مختلف، آنگاه میتوان قبل از تعیین وزنها (w_i ها) بجای $\sigma^2_{\theta_i}$ از واریانس مشترک آنها σ^2_{θ} استفاده نماییم. مسلماً در صورت همگنی واریانس جوامع در مطالعات مختلف برآورد واریانس مشترک می‌تواند برآوردهای منفرد $\sigma^2_{\theta_i}$ را بهبود بخشیده در نتیجه وزن مناسبتری برای $\hat{\theta}_i$ در برآورد θ بدست آوریم. به بیان دیگر در این تحقیق پیشنهاد می‌گردد همچنانکه در متاآنالیز با ادغام مطالعات سعی می‌نماییم با ترکیب $\hat{\theta}_i$ ها برآورد بهتری برای θ بدست آوریم. سعی کنیم که $\sigma^2_{\theta_i}$ نیز ادغام گردد تا برآورد بهتری برای σ^2_{θ} (واریانس مشترک اثر تیمار در جوامع مختلف) بدست آوریم که در نتیجه برآورد دقیقتری برای اثر تیمار کل (Overall treatment effect) حاصل گردد. در صورتی که در عمل برخی از $\sigma^2_{\theta_i}$ ها اختلاف معنی‌داری با دیگر $\sigma^2_{\theta_i}$ ها نشان دهند می‌توان، آنها را کنار گذاشت و برآورد مشترک برای واریانس را برای بقیه $\sigma^2_{\theta_i}$ ها بدست آورد. مسلماً این روش در مواقعی که تعداد نمونه به کار گرفته شده در تمام مطالعات یا برخی از آنها کم باشد و $\sigma^2_{\theta_i}$ ها بخوبی برآورد نگردند، مناسبتر خواهد بود.

کاربرد روش در متاآنالیز مطالعات اثر آسپیرین در بیماران

سکته قلبی

مطالعات متعددی در مورد تأثیر آسپیرین بر کاهش مرگ و میر بیماران که دچار سکته قلبی شده‌اند تاکنون انجام شده است. از بین این مطالعات آنهایی که به صورت کارآزمایی بالینی با دو گروه تیمار (مصرف آسپیرین) و گروه کنترل (بدون مصرف دارو) بوده‌اند و مقدار مواجهه و پیگیری در آنها تقریباً یکسان بوده است تعیین گردیده است. تعداد این مطالعات برابر شش مطالعه بوده است که در تحقیقی توسط روشهای معمول ادغام گردیده‌اند (۴). در این تحقیق روش متاآنالیز پیشنهادی بر مبنای استفاده از واریانس ترکیبی اثر تیمار به جای واریانسهای منفرد در ادغام این شش مطالعه به منظور برآورد اثر تیمار کل به کار گرفته شده است. در ابتدا لازم بود که فرضیه برابری واریانسها در مطالعات مختلف آزمون گردد به همین منظور ترکیبهای مختلف از شش مطالعه از لحاظ برابری واریانسها آزمون گردیدند و برای مطالعاتی که نتیجه آزمون، برابری واریانسها بوده است واریانس ترکیبی محاسبه و به جای واریانسهای منفرد در برآورد اثر تیمار کل به کار گرفته شده است. انتخاب مدل متاآنالیز با اثر ثابت یا تصادفی نیز بر اساس محاسبه Q و مقایسه آن با مقدار کای اسکوار جدول انجام گرفت. سپس فاصله اطمینان

بنابراین برآورد θ برابر می‌شود با:

$$\hat{\theta} = (\sum_i w_i^* \hat{\theta}_i) / \sum_i w_i^* \quad (3)$$

و واریانس θ برابر است با:

$$v(\hat{\theta}) = 1 / \sum_i w_i^*$$

بنابراین در مدل با اثر تصادفی در واقع دو پارامتر مجهول داریم یکی اثر تیمار θ و دیگری واریانس بین گروهها σ^2_B روشهای مختلفی برای برآورد پارامترهای مجهول مدل تاکنون پیشنهاد گردیده است. اولین روش توسط Dersimonain & Liard ارائه گردید که در آن σ^2_B بر اساس روش گشتاورها محاسبه گردید (۸). همچنین روشهای مبتنی بر استنتاج بیزی (۳) و روشهای برآورد درستنمایی (۸) از جمله روشهای بکار گرفته شده در برآورد پارامترهای مدل می‌باشند. در ادامه مباحث مربوط به فرض همگنی واریانسهای اثر تیمارها در مطالعات مختلف و مزایای استفاده از واریانس ترکیبی به جای واریانسهای منفرد در متاآنالیز که برای اولین بار توسط نگارنده پیشنهاد شده ارائه می‌گردد.

فرض همگنی واریانسهای اثر تیمار:

از مهمترین اجزاء (مؤلفه‌ها) برآورد اثر تیمار ادغام شده (overall treatment effect) در متاآنالیز وزنی است که به هر کدام از اثرات تیمار در مطالعات پراکنده ($\hat{\theta}_i$ ها) می‌دهیم. برای $\hat{\theta}_i$ (اثر برآورده شده در مطالعه i ام) این وزن برابر عکس واریانس $\hat{\theta}_i$ می‌باشد که با w_i نشان می‌دهیم. در متاآنالیز با اثر تصادفی داریم:

$$w_i^* = 1 / (w_i^{-1} + \sigma^2_B)$$

که σ^2_B واریانس ناشی از اختلافهای موجود بین $\hat{\theta}_i$ ها در مطالعات مختلف می‌باشد و w_i^{-1} برابر واریانس برآوردگر اثر تیمار در مطالعه i ام می‌باشد. هر دو مؤلفه σ^2_B و w_i^{-1} در عمل نامعلومند که σ^2_B توسط مدل بکار گرفته شده در متاآنالیز برآورد می‌گردد و در وزن w_i^* شرکت داده می‌شود. اما w_i^{-1} توسط همان مطالعه i ام برآورد می‌گردد که ممکن است به دلیلی منجمله کم بودن تعداد نمونه بکار گرفته شده در مطالعه i ام به خوبی آورد نگردد. عدم دقت در w_i^{-1} به مفهوم دقیق نبودن وزن داده شده به $\hat{\theta}_i$ در برآورد θ می‌باشد. لذا عدم دقت w_i^{-1} منجر به برآورد غیردقیق θ (اثر تیمار کل) می‌گردد.

در روشهای فعلی متاآنالیز w_i^{-1} یا همان برآورد واریانس $\hat{\theta}_i$ در مطالعه i ام، مستقیماً در w_i^* شرکت داده می‌شود، اما توجه کنیم که w_i^{-1} یا واریانس $\hat{\theta}_i$ (برآوردگر اثر تیمار در مطالعه i ام) خود بایستی تابعی از تعداد نمونه بکار گرفته شده در مطالعه i ام و واریانس اثر تیمار یا واریانس جامعه i ام باشد (۲). به بیان دیگر می‌توان نوشت $w_i^{-1} = f(n, m, \sigma^2_{\theta_i})$ که منظور از $\sigma^2_{\theta_i}$ واریانس اثر تیمار در جامعه i ام و n و m تعداد نمونه به کار رفته در گروههای تیمار و کنترل در مطالعه i ام می‌باشد در نتیجه با جایگذاری معادل $\sigma^2_{\theta_i}$ در w_i^* داریم:

$$w_i^* = 1 / (f(n, m, \sigma^2_{\theta_i}) + \sigma^2_B)$$

در ساده‌ترین حالت می‌توانیم داشته باشیم $f(n, m, \sigma^2_{\theta_i}) = \sigma^2_{\theta_i} / n$ که در

مطالعه عدد صفر را شامل می‌گردند. قبل از ادغام نتایج این مطالعات به روش استفاده از واریانس ترکیبی لازم بود که واریانسهای منفرد از لحاظ برابری آزمون گردند. با توجه به نوع متغیر پاسخ که برنولی می‌باشد واریانسها در مطالعات مختلف برابر $p_i q_i$ می‌باشد لذا آزمون برابری آنها منجر به آزمون برای p_i ها می‌گردد که با ملاک کای اسکوار امکان‌پذیر می‌گردد. محاسبه واریانس مشترک نیز توسط محاسبه p مشترک که میانگین وزنی از p_i ها است امکان‌پذیر می‌باشد.

$P_{pooled} = \sum w_i p_i = (\sum X_i) / (\sum n_i)$ $\sigma^2_{pooled} = P_{pooled}(1 - P_{pooled})$
 آزمون برابری واریانسها در کل شش مطالعه هم در گروههای تیمار و هم در گروههای کنترل منجر به رد فرضیه برابری واریانسها گردید اما در زیر گروههایی از این شش مطالعه نتیجه آزمونها دال بر برابری واریانسها بوده است که نتایج آنها در جدول شماره ۲ آورده شده است.

محاسبه شده برای اثر تیمار توسط روش پیشنهادی با فاصله اطمینان محاسبه شده در مطالعه انجام شده قبلی مقایسه گردیده است.

نتایج

در جدول شماره یک اطلاعات مربوط به نتایج شش مطالعه انتخابی که در مورد تأثیر مصرف آسپیرین در کاهش مرگ بیماران سکته قلبی می‌باشد آورده شده است.

با توجه به جدول ۱، در مطالعات شماره‌های ۵-۱ میزان مرگ و میر در گروهی که آسپیرین مصرف می‌کرده است کمتر از گروه شاهد می‌باشد. اما در مطالعه ششم مرگ و میر در گروه شاهد کمتر می‌باشد. با این حال در هیچکدام از مطالعات اختلافهای مشاهده شده معنی‌دار نمی‌باشند زیرا فواصل اطمینان محاسبه شده برای لگاریتم نسبت شانس در هر شش

جدول ۱: نتایج مطالعات مختلف در مورد تأثیر آسپیرین بر کاهش مرگ و میر

شماره مطالعه	گروه مصرف آسپیرین		گروه کنترل		Log(OR)	واریانس Log(OR)	فاصله اطمینان برای Log(OR)
	تعداد نمونه	نسبت مرگ	تعداد نمونه	نسبت مرگ			
۱	615	0.0797	624	0.1074	-0.3289	0.0389	(-0.715, 0.058)
۲	758	0.0580	771	0.0830	-0.3845	0.0412	(-0.78, 0.013)
۳	317	0.0852	309	0.1054	-0.2158	0.0753	(-0.754, 0.322)
۴	832	0.1226	850	0.1482	-0.2196	0.0205	(-0.500, 0.038)
۵	810	0.1049	406	0.1281	-0.2257	0.0352	(-0.593, 0.142)
۶	2267	0.1085	2257	0.0970	-0.1246	0.0096	(-0.067, 0.317)

جدول ۲: نتیجه آزمون برابری واریانسها در ترکیبهای مختلف از مطالعات

p-value	شماره مطالعات (کنترل)	p-value	شماره مطالعات (تیمار)
۰/۰۰۰	۱ و ۲ و ۳ و ۴ و ۵ و ۶	۰/۰۰۰	۱ و ۲ و ۳ و ۴ و ۵ و ۶
۰/۰۰۱	۱ و ۲ و ۳ و ۴ و ۵	۰/۰۷۰	۱ و ۲ و ۳ و ۴ و ۵
۰/۰۰۰	۲ و ۳ و ۴ و ۵	۰/۲۱۰	۲ و ۳ و ۴ و ۵
۰/۴۵۰	۱ و ۲ و ۳ و ۴	۰/۱۶۶	۱ و ۲ و ۳ و ۴
۰/۳۵۵	۴ و ۵	۰/۴۵۴	۴ و ۵

پنج می‌باشد که در سطح خطای ۵٪ فرضیه برابری اثر تیمارها رد نمی‌شود لذا مدل متاآنالیز با اثر ثابت را به کار می‌گیریم.

اثر تیمار را می‌توان به دو حالت $\log OR$ یا OR نشان داد. در صورتی که θ را برابر $\log OR$ بگیریم برآورد فاصله‌ای برای آن را با ضریب اطمینان دلخواه می‌توان از رابطه (2) به دست آورد. همچنین با گرفتن Antilog از فواصل اطمینان $\log OR$ فواصل اطمینان برای OR یا همان نسبت شانس به دست می‌آید. در جدول شماره ۳ نتایج حاصل توسط روش متاآنالیز معمولی و متاآنالیز با استفاده از واریانس مشترک برای شش مطالعه تأثیر آسپیرین بر کاهش مرگ در بیماران سکته قلبی، آورده شده است.

بر اساس نتایج جدول ۲ می‌توانیم در برخی از مطالعات فرض را بر برابری واریانسها گرفته و واریانس مشترک را محاسبه کرده و به کار بگیریم. در گروههای تیمار، واریانس ترکیبی را برای مطالعات ۱ و ۲ جداگانه و برای مطالعات ۳ و ۴ و ۵ نیز جداگانه محاسبه می‌کنیم. در گروههای شاهد نیز واریانس ترکیبی برای مطالعات ۱ و ۲ و ۳ و ۴ جداگانه و برای مطالعات ۵ و ۶ نیز جداگانه محاسبه می‌کنیم و به جای واریانسهای منفرد، در تعیین وزنها به منظور برآورد اثر کل، به کار می‌گیریم. ملاک Q برای آزمون homogeneity اثر تیمارها در این شش مطالعه برابر $9/88$ یا درجه آزادی

جدول ۳: برآوردهای اثر تیمار (مصرف آسپیرین) توسط متاآنالیز با و بدون استفاده از واریانس ترکیبی مشترک برای شش مطالعه (ضرایب اطمینان ۹۵ درصد می‌باشد)

روش متاآنالیز	log OR	برآورد فاصله‌ای برای log OR	OR	OR برای فاصله‌ای
روش معمول	-0.1014	(-0.227, 0.024)	۰/۹۰۴	(0.797, 1.024)
روش پیشنهادی	-0.1032	(-0.229, 0.022)	۰/۹۰۲	(0.790, 1.023)

برای پنج مطالعه باقیمانده انجام می‌دهیم. ملاک Q برای این پنج مطالعه برابر ۰/۶۳ با درجه آزادی چهار می‌باشد که با P-value بیش از ۹۰٪ با قاطعیت بر همگنی و انتخاب مدل با اثر ثابت تأکید می‌کند. نتایج حاصل از ادغام این پنج مطالعه را در جدول شماره ۴ داریم.

با توجه به نتایج جدول ادغام نتایج شش مطالعه به روش پیشنهادی نیز مانند روش معمول نتوانسته است تأثیر تیمار را معنی‌دار کند که علت آن می‌تواند متناقض بودن نتایج مطالعه ششم با دیگر مطالعات باشد (جدول شماره یک). بنابراین در مرحله بعد مطالعه ششم را خارج نموده متاآنالیز را

جدول ۴: برآوردهای اثر تیمار (مصرف آسپیرین) توسط متاآنالیز با و بدون استفاده از واریانس ترکیبی مشترک برای پنج مطالعه (ضرایب اطمینان ۹۵ درصد می‌باشد)

روش متاآنالیز	log OR	برآورد فاصله‌ای برای log OR	OR	OR برای فاصله‌ای
روش معمول	-0.269	(-0.434, -0.104)	۰/۷۶۴	(0.648, 0.901)
روش پیشنهادی	-0.273	(-0.438, -0.107)	۰/۷۶۰	(0.645, 0.899)

با توجه به نتایج جدول متاآنالیز در هر دو روش منجر به معنی‌داری شدن تأثیر آسپیرین در کاهش مرگ بیماران گردیده است. اما اختلاف زیادی در فواصل اطمینان تشکیل شده توسط دو روش مشاهده نمی‌گردد که علت آن بزرگ بودن تعداد نمونه در مطالعات می‌باشد که باعث گردیده تأثیر مقدار واریانس در تشکیل فواصل اطمینان نسبت به تأثیر تعداد نمونه کاهش یابد.

بحث

یکی از مهمترین مزایای متاآنالیز افزایش توان آزمون در نشان دادن تأثیر تیمار می‌باشد (۲) زیرا متاآنالیز از تعداد نمونه بیشتری نسبت به مطالعات منفرد سود می‌جوید.

این مزیت در این تحقیق به خوبی مشهود است زیرا در هیچکدام از شش مطالعه انجام گرفته (جدول شماره یک) تأثیر تیمار یعنی مصرف آسپیرین از لحاظ آماری معنی‌دار نگردیده بود اما ادغام مطالعات شماره یک الی پنج توسط هر دو روش متاآنالیز به کار گرفته شده منجر به معنی‌دار شدن اثر آسپیرین در کاهش مرگ و میر گردید. همچنین انتظار داریم روش متاآنالیز با استفاده از واریانس ترکیبی در مقایسه با روش معمول که از واریانسهای منفرد سود می‌جوید برآورد فاصله‌ای دقیقتری برای نسبت شانس Odds Ratio ایجاد نموده باشد. منظور از فاصله اطمینان دقیقتر بالاتر بودن احتمال سطح پوشش پارامتر مجهول جامعه (در اینجا مقدار تأثیر مصرف آسپیرین در کاهش تعداد مرگ) توسط آن فاصله می‌باشد. البته

قدردانی

از جناب آقای دکتر محمدرضا مشکانی استاد محترم بخش آمار دانشگاه شهید بهشتی که در مباحث نظری مربوط به روشهای آماری به کار گرفته شده در این تحقیق راهنماییهای ارزنده‌ای نموده‌اند کمال تشکر و سپاس را داریم و توفیق روزافزون ایشان را در عرصه‌های علمی آرزو مندیم.

- 1- Dickersin K. & Berlin J.A.; *Meta-analysis: state-of-the-science*; *Epidemiologic reviews*; 1992, 14: 154-176.
- 2- Sharon L. & Normand t.; *Tutorial in Biostatistics: Meta-analysis Formulating, Evaluating Combining and Reporting*; *Statistic in Medicine*; 1999, 18: 321-359.
- 3- Smith T. et al.; *Bayesian approaches to Random-Effets Meta-Analysis: A Comparative study*; *Statistics in Medicine*; 1995, 14: 2685-2699.
- 4- Brockwell S.E.& Gordon.; *A comparison of statistical methods for meta-analysis*; *Statistics in Medicine*; 2001, 20: 825-840.
- 5- Armitage A.; *Meta-analysis of clinical Trails*; in: *Encyclopedia of Biostatistics*; 1985: 2570-2578.
- 6- Hardy R.J. & thompson S.G.; *A likelihood approach to Meta-Analysis with random effects*; *Statistics in Medicine*; 1996, 15: 619-625.
- 7- Whitehead A. & Whitehead J; *A general parametric approach to the Meta-analysis of randomized clinical trials*; *Statistic in Medicine*; 1991, 10: 1665-1677.
- 8- Dersimonian R. and Laird N.; *Meta-analysis in clinical trials*; *Controlled Clinicl trials*; 1986, 7: 177-188.
- 9- Hardy R.J. & thompson S.G.; *Detecting and describing heterogeneity in Meta-Analysis*; *Statistics in Medicine*; 1998, 17: 841-856.
- 10- Cochran W.G.; *The combination of estimates from different experiments*; *Biometrics*; 1954, 10: 101-129.