Meta-analysis

به نام خداوند لوح و قلم
حقیقت نگار وجود و عدم

خدایی که داننده رازهاست
نخستین سرآغاز آغازهاست

HELLO!

I am Erfan Ayubi

Assistant Professor of Epidemiology
Social Determinants of Health Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

aubi65@gmail.com 09216289164 سامانه علم‌سنجی اعضای هیات علمی https://isid.research.ac.ir/Erfan_Ayubi

Who Should Attend

This workshop is intended for researchers, clinicians, educators, statisticians, graduate students, and anyone with an interest in understanding or performing meta-analyses.

Workshop Objectives

- To introduce meta-analysis and its principles
- To discuses about different effect sizes in meta-analysis
- To introduce two approaches to meta-analysis
- To evaluate heterogeneity and publication bias in meta-analysis
- To guide analyzing data and undertaking meta-analysis

1.

How a meta-analysis works

Why need meta-analysis

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

Why need meta-analysis

روزانه ۶۰۰۰ مقاله زیست پزشکی منتشر می شود

سالیانه ۳ میلیون مقاله منتشر می شوند

روزانه ۴۶ مقاله کارآزمایی بالینی جدید منتشر می شود

سالیانه ۳۰۰۰۰ مجله منتشر می شود

Information explosion

Meta-analysis is a set of techniques used “to combine the results of a number of different reports into one report to create a single, more precise estimate of an effect” (Ferrer, 1998). The aims of meta-analysis are “to increase statistical power; to deal with controversy when individual studies disagree; to improve estimates of size of effect, and to answer new questions not previously posed in component studies” (Hunter and Schmidt, 1990). All definitions stress that there must be a valid reason to combine the studies. Egger et al. (2002) wrote “Indeed, it is our impression that reviewers often find it hard to resist the temptation of combining studies when such meta-analysis is questionable or clearly inappropriate.” Although the frequency at which meta-analysis is used is increasing (Egger and Smith, 1997), meta-analysis has its detractors. In reality, if carefully performed, it yields useful information, but a meta-analysis of badly designed studies produces erroneous statistics and may be misleading. Ignoring heterogeneity and combining apples and oranges is a pervasive error in meta-analysis (Eysenck, 1995) and techniques exist to assess it (Ferrer, 1998; Tang and Liu, 2000). Other forms of bias also interfere with effective meta-analysis (Egger and Smith, 1998).

Potential advantages of meta-analyses

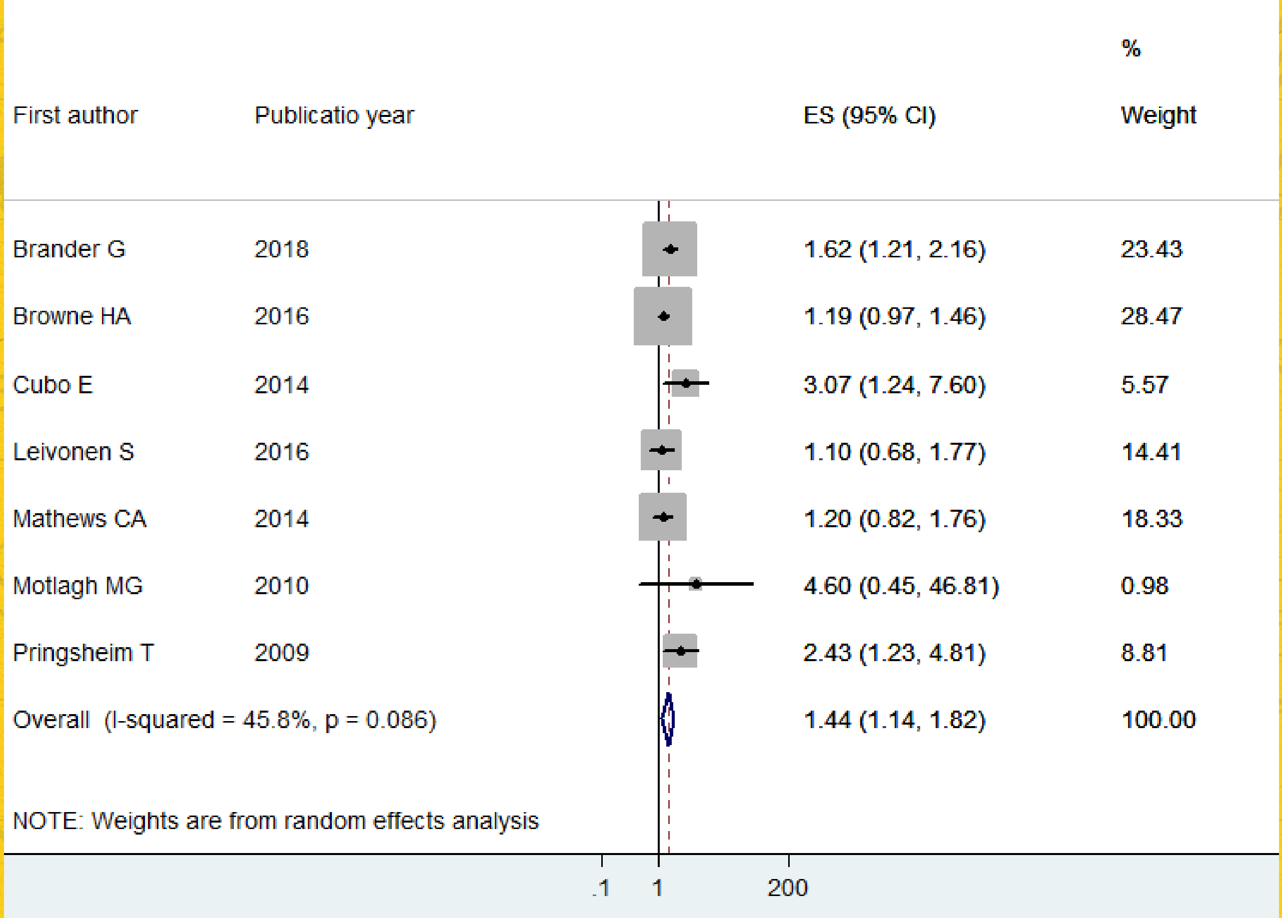
To improve power and precision

To answer questions not posed by the individual studies

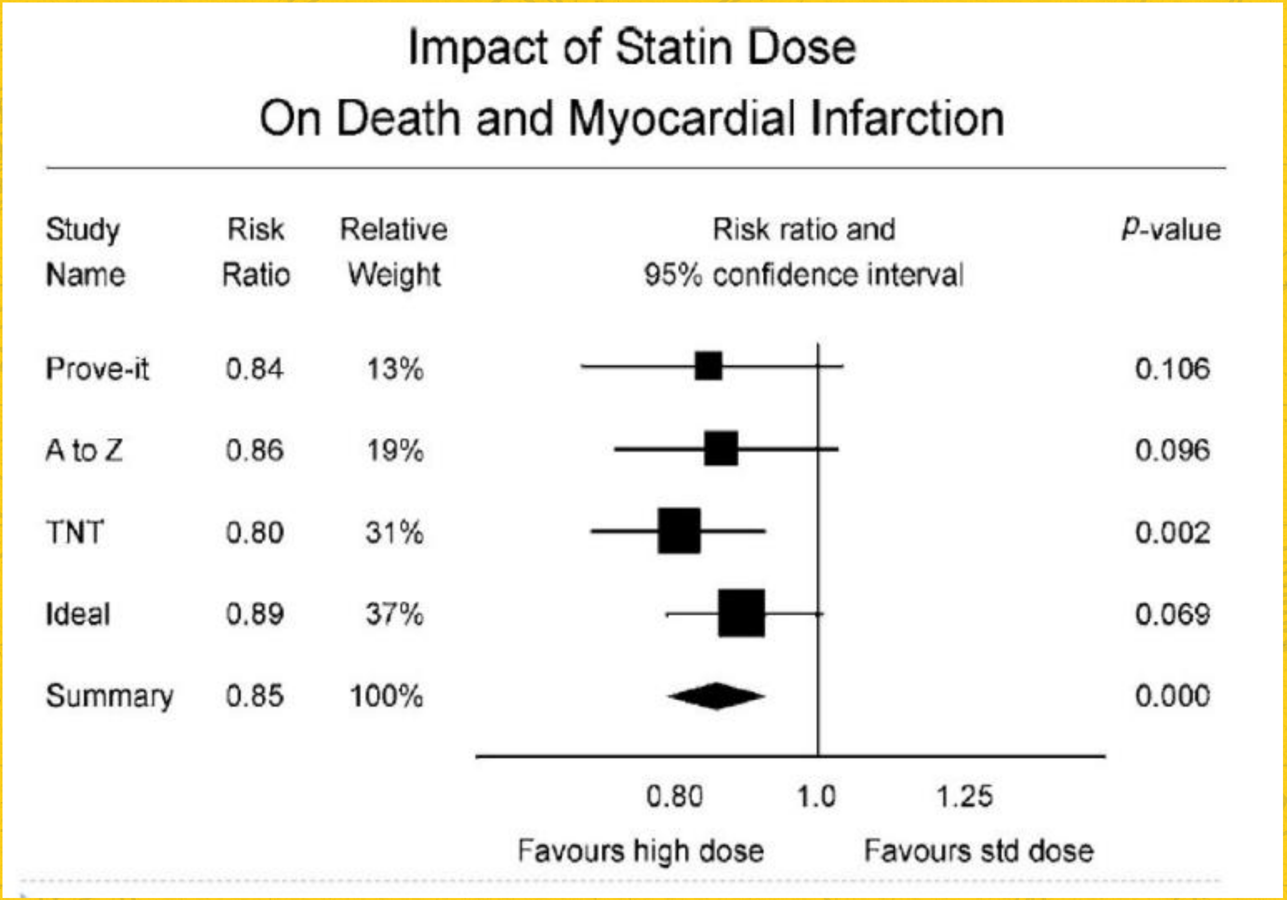
To settle controversies arising from apparently conflicting studies or to generate new hypotheses

Common mistakes in meta-analysis

- ترکیب نتایج تحقیقاتی را که با یکدیگر تفاوت بسیار دارند. مثال : تعیین عوامل خطر همه انواع سرطان ها دریک متا آنالیز به دلیل تنوع انواع سرطان ها و همچنین عوامل خطر متفاوت امکان پذیر نیست. به عبارتی دیگر نمی توان سیب و پرتقال را با هم ترکیب نمود (در نظر گرفتن یک PICOTS مشخص)
- 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. اگر یک یا چند مطالعه در مقایسه با بقیه از نظر متدلوژی تحقیق دقت کافی نداشته باشند ممکن نتیجه کل متاانالیز زیر سوال رود.
- عدم توجه به سوگیری در انتشار
- حذف تعدادی از مطالعات به دلیل زبان مقاله

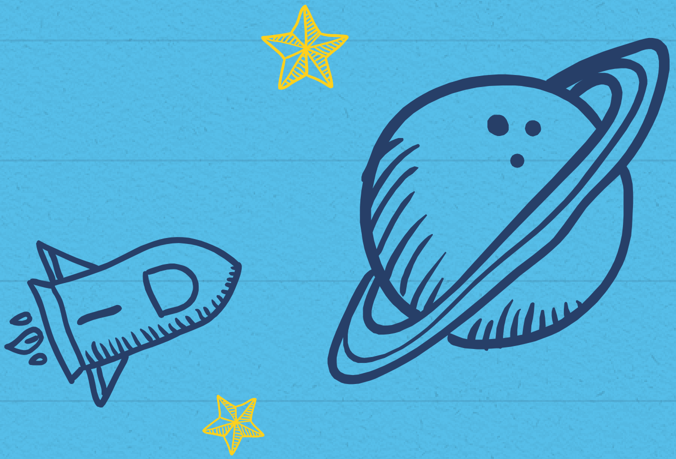


Effect of maternal smoking during pregnancy on the tic disorders n children


Impact of Statin Dose
On Death and Myocardial Infarction
Study Name
Risk Ratio
Relative Weight
Risk ratio and 95% confidence interval
P-value
Prove-it 0.84 13% 0.106
A to Z 0.86 19% 0.096
TNT 0.80 31% 0.002
Ideal 0.89 37% 0.069
Summary 0.85 100% 0.000
0.80
1.0
1.25
Favours high dose
Favours std dose

نکات مهم

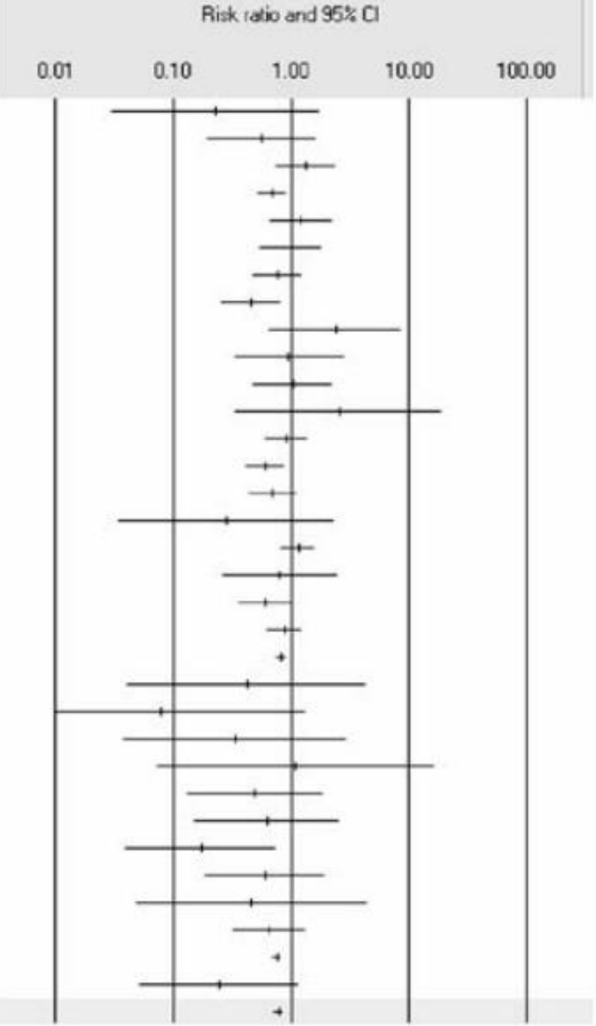
- برای انجام یک متاآنالیز ابتدا **اندازه اثر** و **واریانس** را برای هر مطالعه محاسبه می کنیم و سپس یک **میانگین وزنی** برای اندازه اثرها را محاسبه می کنیم.
- برای محاسبه میانگین وزنی، **وزن بیشتر به مطالعات دقیق تر** گمارش می شود. گمارش وزن ها بر اساس فرضیات در مورد **توزیع اثرات واقعی** است.



2. Why perform a meta-analysis

Impact of streptokinase on mortality

Study name	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Sample size Total	Year
Fletcher	0.229	0.030	1.750	0.155	23	1959
Dewar	0.571	0.196	1.665	0.305	42	1963
European 1	1.349	0.743	2.451	0.325	167	1969
European 2	0.703	0.534	0.925	0.012	730	1971
Heikinheimo	1.223	0.669	2.237	0.513	426	1971
Italian	1.011	0.551	1.853	0.973	321	1971
Australian 1	0.779	0.478	1.268	0.315	517	1973
Franfurt 2	0.457	0.252	0.828	0.010	206	1973
NHLBI SMIT	2.377	0.649	8.709	0.191	107	1974
Frank	0.964	0.332	2.801	0.946	108	1975
Valere	1.048	0.481	2.282	0.907	91	1975
Klein	2.571	0.339	19.481	0.361	23	1976
UK-Collab	0.922	0.609	1.394	0.699	595	1976
Austrian	0.608	0.417	0.886	0.010	728	1977
Australian 2	0.702	0.443	1.110	0.130	230	1977
Lasierra	0.282	0.034	2.340	0.241	24	1977
N Ger Collab	1.161	0.840	1.604	0.366	483	1977
Witchitz	0.813	0.263	2.506	0.718	58	1977
European 3	0.612	0.356	1.050	0.075	315	1979
ISAM	0.880	0.619	1.250	0.476	1741	1986
GISSI-1	0.827	0.749	0.914	0.000	11712	1986
Olson	0.429	0.041	4.439	0.477	52	1986
Baroffio	0.079	0.005	1.350	0.080	59	1986
Schreiber	0.333	0.038	2.925	0.322	38	1986
Cribier	1.095	0.073	16.427	0.948	44	1986
Sainsous	0.500	0.132	1.887	0.306	98	1986
Durand	0.621	0.151	2.555	0.510	64	1987
White	0.174	0.040	0.761	0.020	219	1987
Bassand	0.604	0.188	1.944	0.398	107	1987
Vlay	0.462	0.048	4.461	0.504	25	1988
Kennedy	0.654	0.322	1.331	0.241	368	1988
ISIS-2	0.769	0.704	0.839	0.000	17187	1988
Wisenberg	0.244	0.051	1.164	0.077	66	1988
	0.794	0.724	0.870	0.000		



Narrative review

Abelson

- *Doing arithmetic with words*, and, when the words are based on p-values *the words are the wrong words*

- P value=0.001
  - Large effect in a small sample
  - Slight effect in a large sample

- P value=0.5
  - Small effect in a large sample
  - Large effect in a small sample

By contrast in a Meta-analysis

- با اندازه اثر از هر مطالعه ای بیشتر از p-value کار می کنیم.

- همه اثرات در یک تحلیل آماری ترکیب می شوند.

مراحل انجام متاآنالیز

1. خلاصه نمودن مطالعات در نمودار و جداول
2. توجیه صحیح بودن ترکیب مطالعات از طریق متاآنالیز
3. محاسبه یک شاخص مشترک در تمام مطالعات اولیه
4. ترکیب شاخص محاسبه شده بر اساس نتایج مطالعات اولیه
5. محاسبه میانگین وزن داده شده، بررسی معنی داری ومحاسبه فاصله اطمینان برای آن
6. بررسی میزان ناهمگونی و بر اساس روش های گرافیکی و آزمون ها
7. اصلاح روش های بکار گرفته شده بر اساس میزان ناهمگونی و بررسی علل ناهمگونی
8. بررسی تورش انتشار و رسم نمودارها و ارائه نتایج

3.

Effect size types

The selection of a summary statistic for use in meta-analysis depends on balancing three criteria

- *Consistency*
- *Mathematical properties*
- *Ease of interpretation*

آماده سازی اطلاعات برای آنالیز

- مفهوم آماره و پارامتر

- پارامترها 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

رابطه بین معنی داری و شدت اثر

- معنی داری آماری یعنی احتمال بدست آمدن ارتباط و یا اختلاف مشاهده شده تنها به دلیل شانس و تصادف
- شدت اثر یعنی میزان ارتباط و یا اختلاف چه میزان است
- در حجم نمونه ثابت با افزایش شدت اثر میزان معنی داری نیز افزایش می یابد

Effect sizes based on means

- Raw (unstandardized) mean difference (D)
  - Based on studies with independent groups
  - Based on studies with matched groups or pre-post designs

- Standardized mean difference (d or g)
  - Based on studies with independent groups
  - Based on studies with matched groups or pre-post designs

- Response ratios (R)
  - Based on studies with independent groups

Effect sizes based on binary data

- Risk ratio (RR)
  - Based on studies with independent groups
- Odds ratio (OR)
  - Based on studies with independent groups
- Risk difference (RD)
  - Based on studies with independent groups

Effect sizes based on correlational data

- Correlation (r)
  - Based on studies with one group

Want big impact? Use big image.

4.

Effect sizes based on means

Raw (unstandardized) mean difference (d)

Example:

- The effect of calcium supplementation on weight change
- **Are Organic Foods Safer or Healthier Than Conventional Alternatives?**
- The association between Vitamin D status and preeclampsia

If we assume the variance in two samples are the same

$$D = \overline{X}_1 - \overline{X}_2.$$

$$V_D = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} S^2_{pooled},$$

$$S_{pooled} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}.$$

If we don't assume the variance in two samples are the same

$$V_D = \frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}.$$

In either case, the standard error of D is then the square root of V

$$SE_D = \sqrt{V_D}.$$

Example

For example, suppose that a study has sample means $\overline{X}_1 = 103.00$, $\overline{X}_2 = 100.0$ sample standard deviations $S_1 = 5.5$, $S_2 = 4.5$, and sample sizes $n_1 = n_2 = 50$. Th raw mean difference D is

$$D = 103.00 - 100.00 = 3.00.$$

If we assume that $\sigma_1 = \sigma_2$ then the pooled standard deviation within groups is

$$S_{pooled} = \sqrt{\frac{(50-1) \times 5.5^2 + (50-1) \times 4.5^2}{50 + 50 - 2}} = 5.0249.$$

The variance and standard error of D are given by

$$V_D = \frac{50 + 50}{50 \times 50} \times 5.0249^2 = 1.0100,$$

and

$$SE_D = \sqrt{1.0100} = 1.0050.$$

If we do not assume that $\sigma_1 = \sigma_2$ then the variance and standard error of D are given by

$$V_D = \frac{5.5^2}{50} + \frac{4.5^2}{50} = 1.0100$$

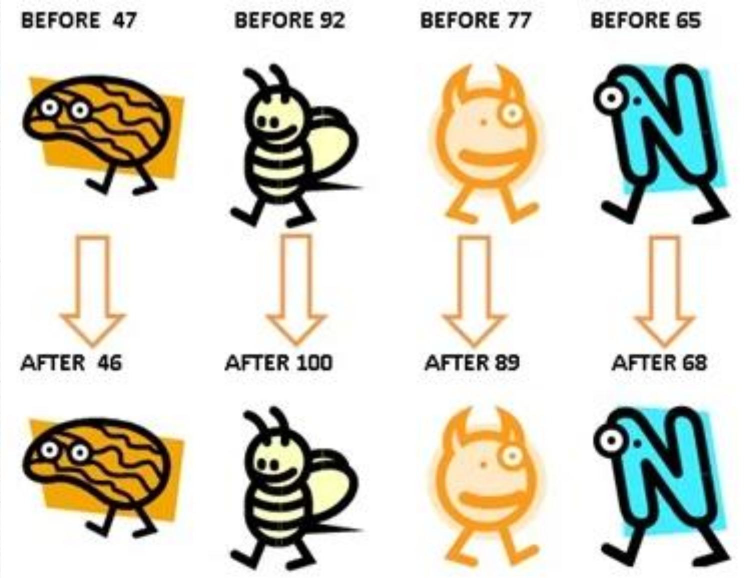
and

$$SE_D = \sqrt{1.0100} = 1.0050.$$

In this example formulas (4.3) and (4.5) yield the same result, but this will be true only if the sample size and/or the estimate of the variances is the same in the two groups.

Matched groups

- Cross-over trials
- Before after studies
- Paired samples



D for matched groups

$$D = \overline{X}_{diff},$$

$$V_D = \frac{S_{diff}^2}{n},$$

where n is the number of pairs, and

$$SE_D = \sqrt{V_D}.$$

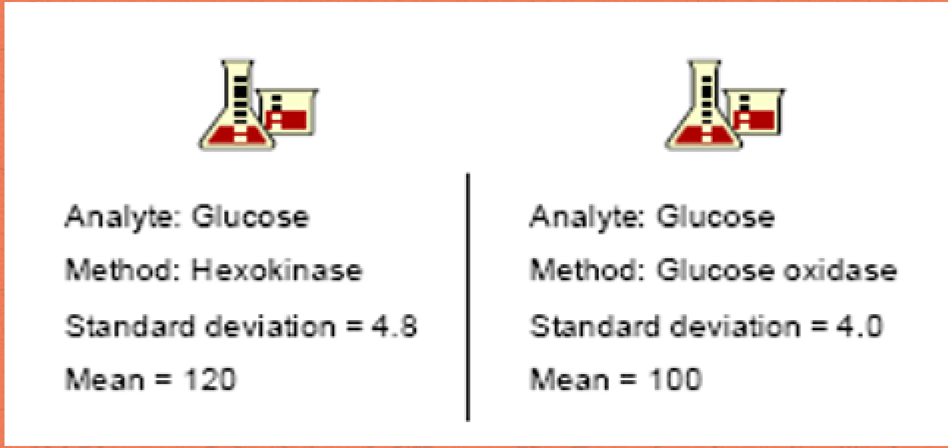
$$S_{diff} = \sqrt{S_1^2 + S_2^2 - 2 \times r \times S_1 \times S_2}$$

where r is the correlation between 'siblings' in matched pairs. If $S_1 = S_2$, then simplifies to

$$S_{diff} = \sqrt{2 \times S_{pooled}^2 (1 - r)}.$$

STANDARDIZED MEN DIFFERENCE (D)

- If different studies use different instruments
- Transform all effect sizes to a common metric



Independent groups

Cohen's d

$$d = \frac{\overline{X}_1 - \overline{X}_2}{S_{within}}.$$

$$S_{within} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$$V_d = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{d^2}{2(n_1 + n_2)}.$$

$$SE_d = \sqrt{V_d}.$$

Hedges' g

- **It turns out that d has a slight bias, tending to overestimate the absolute value of d in small samples.**

- This bias can be removed by a simple correction that yields an unbiased estimate of , with the unbiased estimate sometimes called Hedges' g (Hedges, 1981).

- **To convert from d to Hedges' g we use a correction factor, which is called J.** Hedges (1981) gives the exact formula for J, but in common practice researchers use an approximation

$$g = J \times d,$$

$$V_g = J^2 \times V_d,$$

$$SE_g = \sqrt{V_g}.$$

$$J = 1 - \frac{3}{4df - 1}.$$

- df is $n_1 + n_2 - 2$

A **g of 1** indicates the two groups differ by 1 standard deviation, a g of 2 indicates they differ by 2 standard deviations, and so on.

Key points

- For very small sample sizes (<20) choose Hedges' g over Cohen's d.
- For sample sizes >20, the results for both statistics are roughly equivalent.
- The main difference between Hedge's g and Cohen's D is that Hedge's g uses pooled weighted standard deviations (instead of pooled standard deviations).
- If standard deviations are significantly different between groups, choose **Glass's delta** instead. Glass's delta uses only the control group's standard deviation (SD_C).

Obtaining standard errors from confidence intervals: absolute (difference) measures

If a 95% confidence interval is available for an absolute measure of intervention effect (e.g. SMD, risk difference, rate difference), then the standard error can be calculated as

$$SE = (\text{upper limit} - \text{lower limit}) / 3.92.$$

For 90% confidence intervals divide by 3.29 rather than 3.92; for 99% confidence intervals divide by 5.15.

Most confidence intervals are 95% confidence intervals. If the sample size is large (say bigger than 100 in each group), the 95% confidence interval is 3.92 standard errors wide (3.92 = 2 × 1.96).

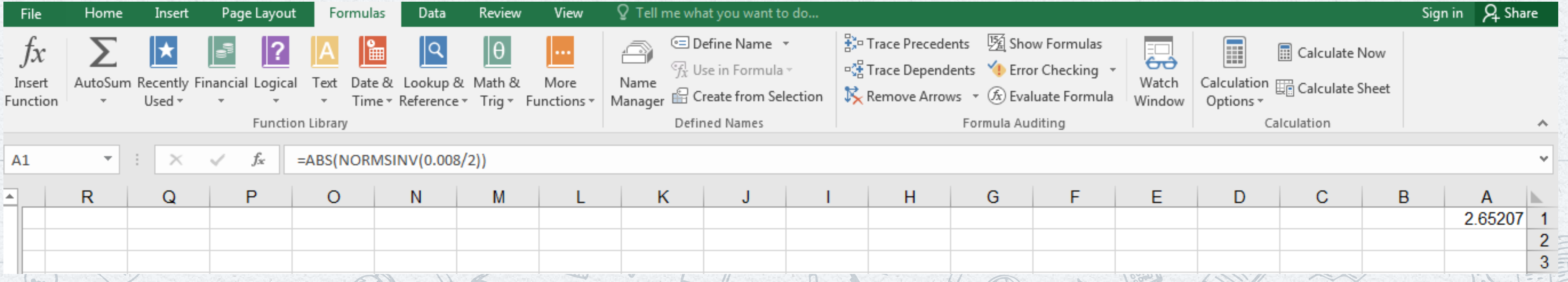
Group	Sample size	Mean	95% CI
Experimental intervention	25	32.1	(30.0, 34.2)
Control intervention	22	28.3	(26.5, 30.1)

Obtaining standard errors from P values: absolute (difference) measures

The first step is to obtain the Z value corresponding to the reported P value from a table of the standard normal distribution. A standard error may then be calculated as

SE = intervention effect estimate / Z.

As an example, suppose a conference abstract presents an estimate of a risk difference of 0.03 (P = 0.008). The Z value that corresponds to a P value of 0.008 is Z = 2.652. This can be obtained from a table of the standard normal distribution or a computer (for example, by entering **=abs(normsinv(0.008/2)** into any cell in a Microsoft Excel spreadsheet). The standard error of the risk difference is obtained by dividing the risk difference (0.03) by the Z value (2.652), which gives 0.011.



Normal Curve Areas

z	.00	.01	.02	.03	.04	.05	.06	.07	.08	.09
0.0	.0000	.0040	.0080	.0120	.0160	.0199	.0239	.0279	.0319	.0359
0.1	.0398	.0438	.0478	.0517	.0557	.0596	.0636	.0675	.0714	.0753
0.2	.0793	.0832	.0871	.0910	.0948	.0987	.1026	.1064	.1103	.1141
0.3	.1179	.1217	.1255	.1293	.1331	.1368	.1406	.1443	.1480	.1517
0.4	.1554	.1591	.1628	.1664	.1700	.1736	.1772	.1808	.1844	.1879
0.5	.1915	.1950	.1985	.2019	.2054	.2088	.2123	.2157	.2190	.2224
0.6	.2257	.2291	.2324	.2357	.2389	.2422	.2454	.2486	.2517	.2549
0.7	.2580	.2611	.2642	.2673	.2704	.2734	.2764	.2794	.2823	.2852
0.8	.2881	.2910	.2939	.2967	.2995	.3023	.3051	.3078	.3106	.3133
0.9	.3159	.3186	.3212	.3238	.3264	.3289	.3315	.3340	.3365	.3389
1.0	.3413	.3438	.3461	.3485	.3508	.3531	.3554	.3577	.3599	.3621
1.1	.3643	.3665	.3686	.3708	.3729	.3749	.3770	.3790	.3810	.3830
1.2	.3849	.3869	.3888	.3907	.3925	.3944	.3962	.3980	.3997	.4015
1.3	.4032	.4049	.4066	.4082	.4099	.4115	.4131	.4147	.4162	.4177
1.4	.4192	.4207	.4222	.4236	.4251	.4265	.4279	.4292	.4306	.4319
1.5	.4332	.4345	.4357	.4370	.4382	.4394	.4406	.4418	.4429	.4441
1.6	.4452	.4463	.4474	.4484	.4495	.4505	.4515	.4525	.4535	.4545
1.7	.4554	.4564	.4573	.4582	.4591	.4599	.4608	.4616	.4625	.4633
1.8	.4641	.4649	.4656	.4664	.4671	.4678	.4686	.4693	.4699	.4706
1.9	.4713	.4719	.4726	.4732	.4738	.4744	.4750	.4756	.4761	.4767
2.0	.4772	.4778	.4783	.4788	.4793	.4798	.4803	.4808	.4812	.4817
2.1	.4821	.4826	.4830	.4834	.4838	.4842	.4846	.4850	.4854	.4857
2.2	.4861	.4864	.4868	.4871	.4875	.4878	.4881	.4884	.4887	.4890
2.3	.4893	.4896	.4898	.4901	.4904	.4906	.4909	.4911	.4913	.4916
2.4	.4918	.4920	.4922	.4925	.4927	.4929	.4931	.4932	.4934	.4936
2.5	.4938	.4940	.4941	.4943	.4945	.4946	.4948	.4949	.4951	.4952
2.6	.4953	.4955	.4956	.4957	.4959	.4960	.4961	.4962	.4963	.4964
2.7	.4965	.4966	.4967	.4968	.4969	.4970	.4971	.4972	.4973	.4974
2.8	.4974	.4975	.4976	.4977	.4977	.4978	.4979	.4979	.4980	.4981
2.9	.4981	.4982	.4982	.4983	.4984	.4984	.4985	.4985	.4986	.4986
3.0	.4987	.4987	.4987	.4988	.4988	.4989	.4989	.4989	.4990	.4990

Source: This table is abridged from Table 1 of *Statistical Tables and Formulas*, by A. Hald (New York: John Wiley & Sons, Inc., 1952). Reproduced by permission of A. Hald and the publishers, John Wiley & Sons, Inc.

Computing d and g from studies that use pre-post scores or matched groups

$$d = \frac{\overline{Y}_{diff}}{S_{within}} = \frac{\overline{Y}_1 - \overline{Y}_2}{S_{within}}.$$

$$S_{within} = \frac{S_{diff}}{\sqrt{2(1-r)}},$$

$$V_d = \left(\frac{1}{n} + \frac{d^2}{2n}\right) 2(1-r),$$

$$SE_d = \sqrt{V_d}\,.$$

RESPONSE RATIOS (R)

- The response ratio (R) is often used in ecology.

- **In research domains where the outcome is measured on a physical scale (such as length, area, or mass)** and is unlikely to be zero, the ratio of the means in the two groups might serve as the effect size index.

$$R = \frac{\overline{X}_1}{\overline{X}_2} \tag{4.30}$$

where $\overline{X}_1$ is the mean of group 1 and $\overline{X}_2$ is the mean of group 2. The log response ratio is computed as

$$lnR = \ln(R) = \ln\left(\frac{\overline{X}_1}{\overline{X}_2}\right) = \ln(\overline{X}_1) - \ln(\overline{X}_2). \tag{4.31}$$

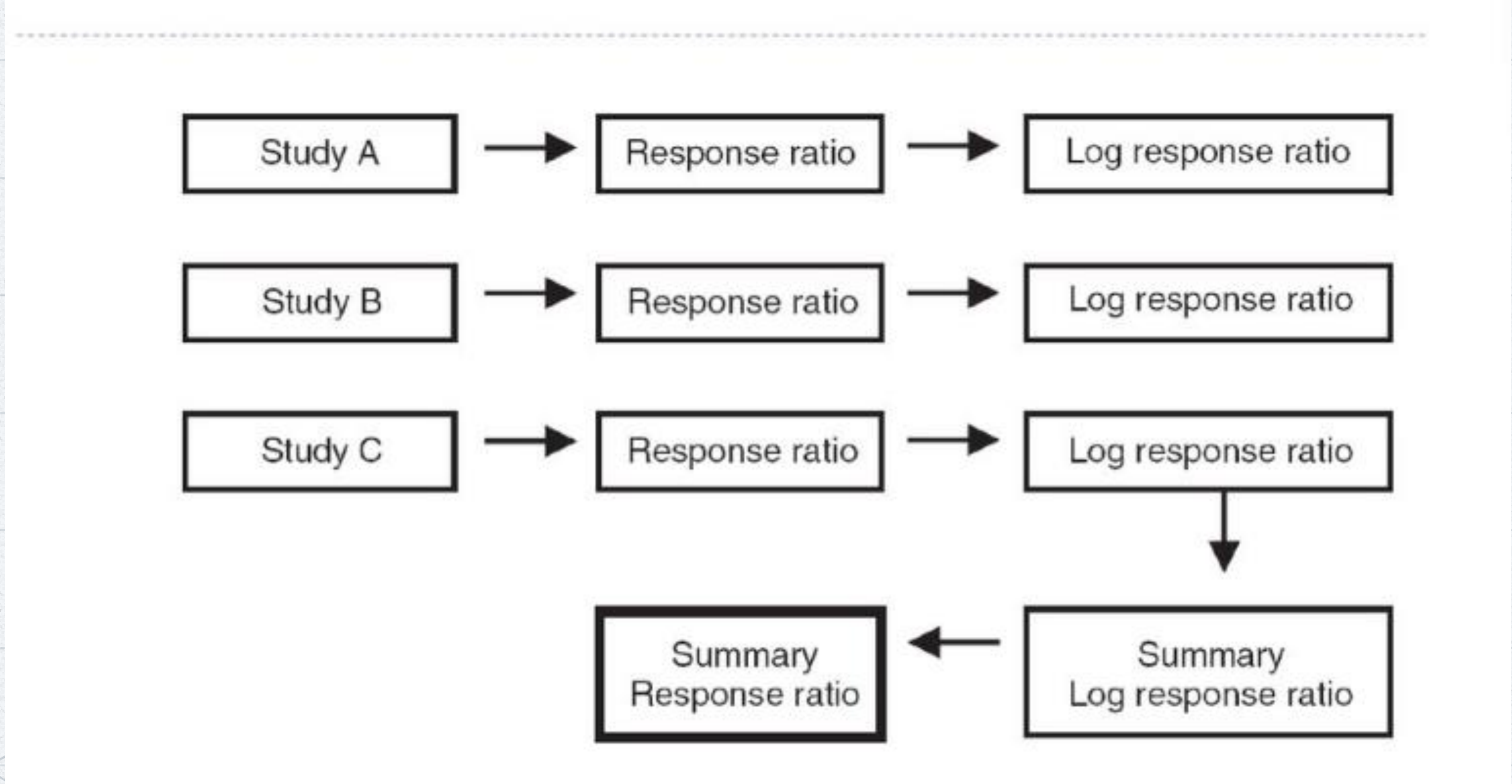
The variance of the log response ratio is approximately

$$V_{lnR} = S^2_{pooled}\left(\frac{1}{n_1\left(\overline{X}_1\right)^2} + \frac{1}{n_2\left(\overline{X}_2\right)^2}\right), \tag{4.32}$$

where S_{pooled} is the pooled standard deviation. The approximate standard error is

$$SE_{\ln R} = \sqrt{V_{lnR}}. \tag{4.33}$$

Response ratios are analyzed in log units



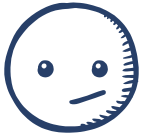
Including studies with different designs

- It is possible to compute an effect size and variance from studies that used two independent groups, from studies that used matched groups (or pre-post designs) and from studies that used clustered groups.

- These effect sizes may then be included in the same meta-analysis.

- Can we use D, d or g in the same analysis?

NO



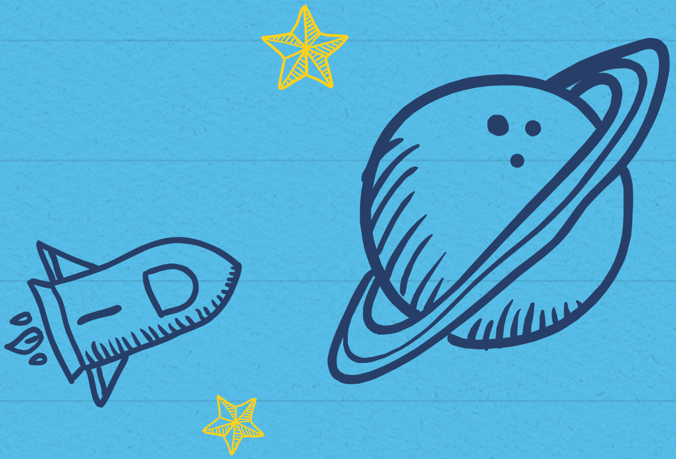
Meta-analysis of other outcomes

- ✗ Rare events
- ✗ No events in one or more arms
- ✗ Skewed data
- ✗ Rate ratio
- ✗ Hazard ratio
- ✗ Combining dichotomous and continuous outcomes

You can more detail at below link;

https://training.cochrane.org/handbook


Take a
Break!



5. Effect sizes based on binary data (2×2 tables)

THREE IMPORTANT EFFECT SIZES

- ✓ RISK RATIO (RR)
- ✓ ODDS RATIO (OR)
- ✓ RISK DIFFERENCE (RD)

RR

Table 5.1 Nomenclature for 2 × 2 table of outcome by treatment.

	Events	Non-Events	N
Treated	*A*	*B*	n_1
Control	*C*	*D*	n_2

Table 5.2 Fictional data for a 2 × 2 table.

	Dead	Alive	N
Treated	5	95	100
Control	10	90	100

Example

- Vitamin D deficiency and preeclampsia
- Dash diet and risk of cardiovascular disease
- Vegetable intake and colorectal cancer
- Bisphenol and childhood cancer

The computational formula for the risk ratio is

$$RiskRatio = \frac{A/n_1}{C/n_2}.$$

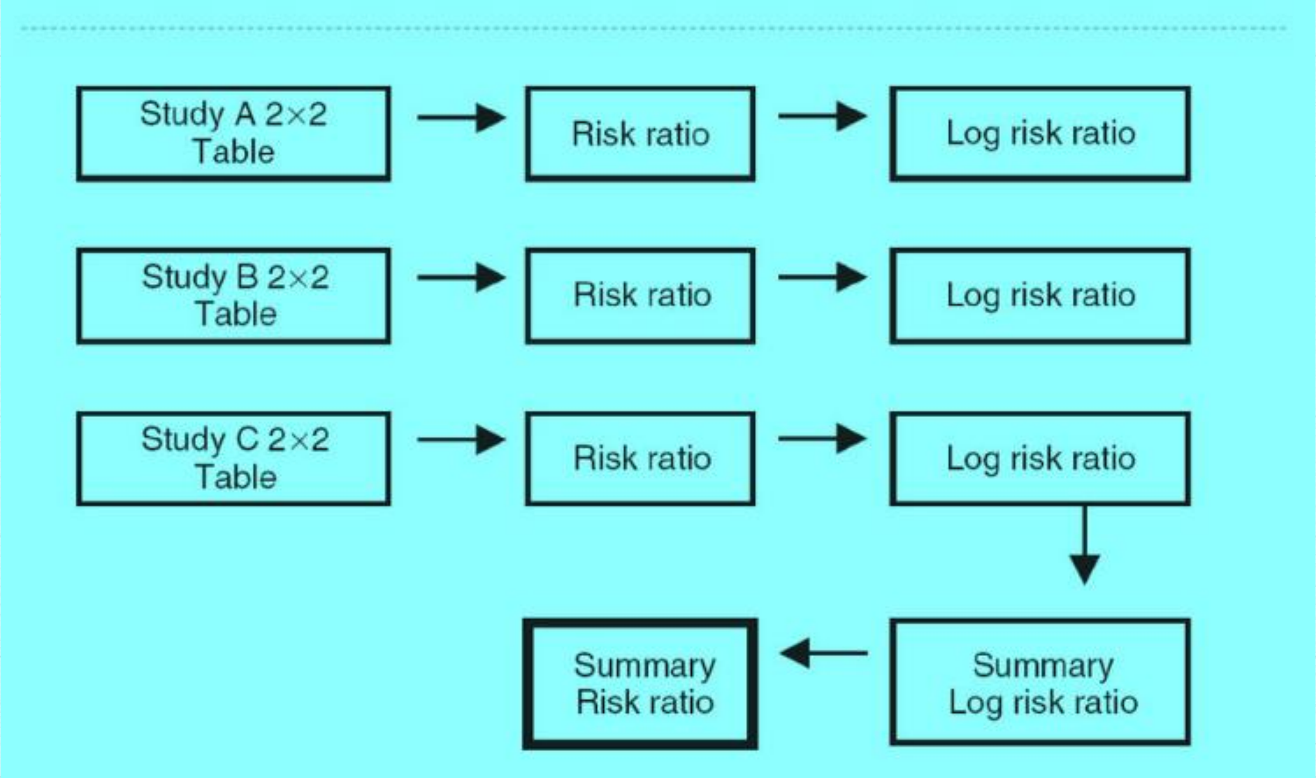
The log risk ratio is then

$$LogRiskRatio = \ln(RiskRatio),$$

with approximate variance

$$V_{LogRiskRatio} = \frac{1}{A} - \frac{1}{n_1} + \frac{1}{C} - \frac{1}{n_2},$$

$$SE_{LogRiskRatio} = \sqrt{V_{LogRiskRatio}}.$$



Study A 2×2 Table
Risk ratio
Log risk ratio
Study B 2×2 Table
Risk ratio
Log risk ratio
Study C 2×2 Table
Risk ratio
Log risk ratio
Summary Risk ratio
Summary Log risk ratio

$$RiskRatio = \exp(LogRiskRatio),$$

$$LL_{RiskRatio} = \exp(LL_{LogRiskRatio}),$$

and

$$UL_{RiskRatio} = \exp(UL_{LogRiskRatio})$$

OR

Table 5.1 Nomenclature for 2 × 2 table of outcome by treatment.

	Events	Non-Events	N
Treated	*A*	*B*	n_1
Control	*C*	*D*	n_2

Table 5.2 Fictional data for a 2 × 2 table.

	Dead	Alive	N
Treated	5	95	100
Control	10	90	100

Example

- Vitamin D deficiency and preeclampsia
- Dash diet and risk of cardiovascular disease
- Vegetable intake and colorectal cancer
- Bisphenol and childhood cancer

The computational formula for the odds ratio is

$$OddsRatio = \frac{AD}{BC}.$$

The log odds ratio is then

$$LogOddsRatio = \ln(OddsRatio),$$

with approximate variance

$$V_{LogOddsRatio} = \frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}$$

and approximate standard error

$$SE_{LogOddsRatio} = \sqrt{V_{LogOddsRatio}}.$$

$$OddsRatio = \exp(LogOddsRatio),$$

$$LL_{OddsRatio} = \exp(LL_{LogOddsRatio}),$$

and

$$UL_{OddsRatio} = \exp(UL_{LogOddsRatio}),$$

- When the risk of the event is low, the odds ratio will be similar to the risk ratio.

- Diabetes?
- Cancer?
- ….

What we usually do when studies have reported both RR and OR?????????

Obtaining standard errors from confidence intervals and P values: ratio measures

- The process of obtaining standard errors for ratio measures is similar to that for absolute measures, but with an additional first step. Analyses of ratio measures are performed on the natural log scale.
- For a ratio measure, such as a risk ratio, odds ratio or hazard ratio (which we will denote generically as RR here), first calculate

lower limit = ln(lower confidence limit given for RR)

upper limit = ln(upper confidence limit given for RR)

intervention effect estimate = lnRR

SE = (upper limit – lower limit) / 3.92.

For 90% confidence intervals divide by 3.29 rather than 3.92; for 99% confidence intervals divide by 5.15.

Risk difference

- The risk difference is the difference between two risk

$$RiskDiff = \left(\frac{A}{n_1}\right) - \left(\frac{C}{n_2}\right)$$

with approximate variance

$$V_{RiskDiff} = \frac{AB}{n_1^3} + \frac{CD}{n_2^3}$$

and approximate standard error

$$SE_{RiskDiff} = \sqrt{V_{RiskDiff}}.$$

Points:

- We can compute the risk of an event (such as the risk of death) in each group (for example, treated versus control). The ratio of these risks then serves as an effect size (the risk ratio).

- We can compute the odds of an event (such as ratio of dying to living) in each group (for example, treated versus control). The ratio of these odds then serves as the odds ratio.

- We can compute the risk of an event (such as the risk of death) in each group (for example, treated versus control). The difference in these risks then serves as an effect size (the risk difference).

- To work with the risk ratio or odds ratio we transform all values to log values, perform the analyses, and then convert the results back to ratio values for presentation.

- To work with the risk difference we work with the raw values.

Expressing intervention effects on log scales

The values of ratio intervention effects (such as the odds ratio, risk ratio, rate ratio and hazard ratio) usually undergo log transformations before being analysed, and they may occasionally be referred to in terms of their log transformed values. Typically the *natural* log transformation (log base *e*, written 'ln') is used.

Ratio summary statistics all have the common feature that the lowest value that they can take is 0, that the value 1 corresponds with no intervention effect, and the highest value that an odds ratio can ever take is infinity. This number scale is not symmetric. For example, whilst an odds ratio of 0.5 (a halving) and an OR of 2 (a doubling) are opposites such that they should average to no effect, the average of 0.5 and 2 is not an OR of 1 but an OR of 1.25. The log transformation makes the scale symmetric: the log of 0 is minus infinity, the log of 1 is zero, and the log of infinity is infinity. In the example, the log of the OR of 0.5 is –0.69 and the log of the OR of 2 is 0.69. The average of –0.69 and 0.69 is 0 which is the log transformed value of an OR of 1, correctly implying no average intervention effect.

Graphical displays for meta-analysis performed on ratio scales usually use a log scale. This has the effect of making the confidence intervals appear symmetric, for the same reasons.

6.

Effect sizes based on correlations

Correlation coefficient: r

- The estimate of the correlation parameter is simply the sample correlation coefficient, r.

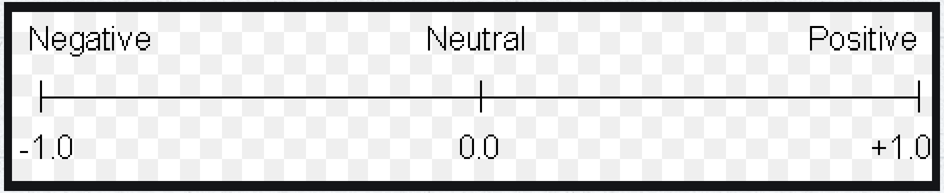
$$V_r = \frac{\left(1 - r^2\right)^2}{n - 1},$$

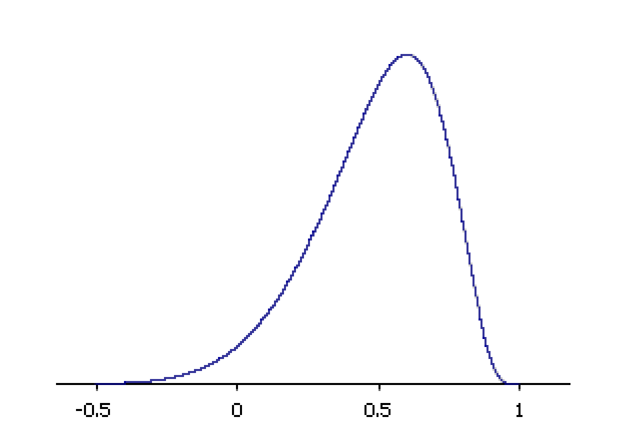
- Most meta-analysts do not perform syntheses on the correlation coefficient itself because the **variance depends strongly on the correlation.**

- Rather, the correlation is converted to the Fisher's z scale

Sampling Distribution of Pearson's r

- Assume that the correlation between quantitative and verbal SAT scores in a given population is 0.60. In other words, $\rho = 0.60$. If 12 students were sampled randomly, the sample correlation, r, would not be exactly equal to 0.60. Naturally different samples of 12 students would yield different values of r. The distribution of values of r after repeated samples of 12 students is the *sampling distribution* of r.

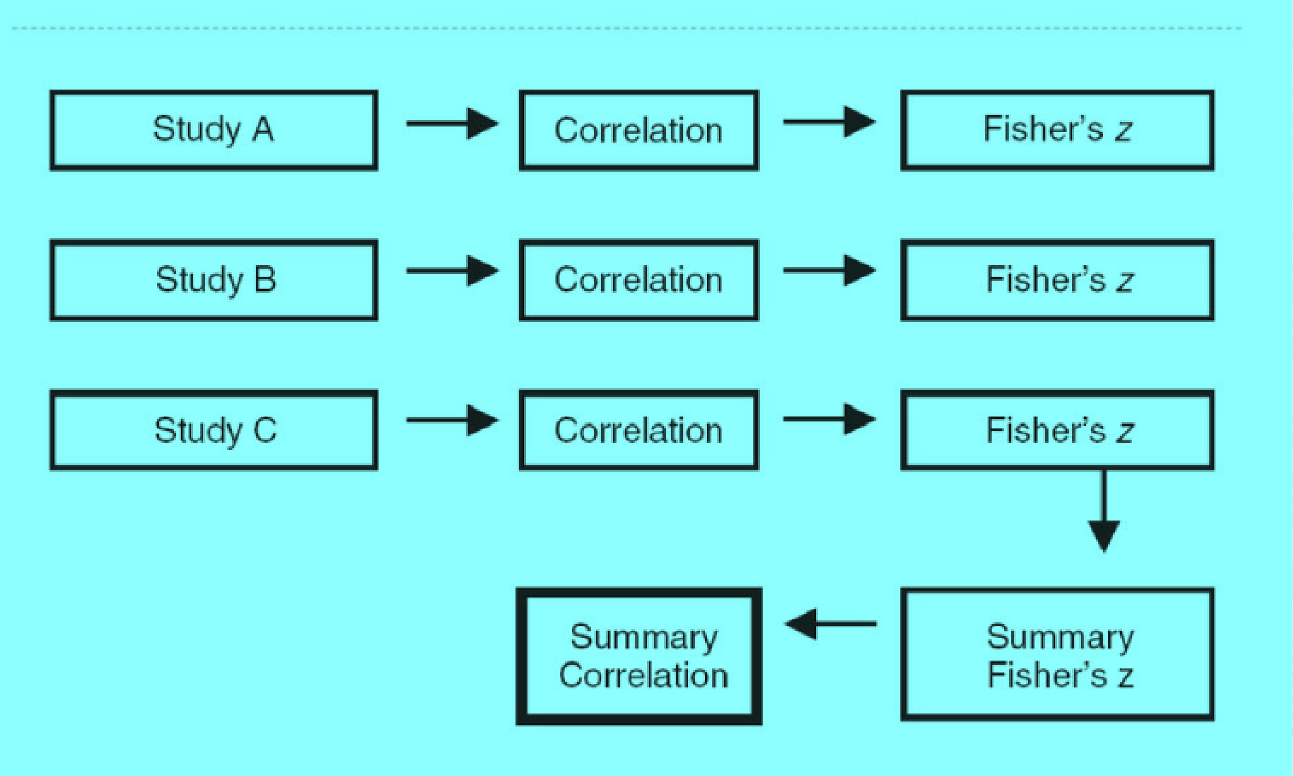




The sampling distribution of r for N = 12 and $\rho = 0.60$.

Fisher transformation table

r	z_r	r	z_r	r	z_r	r	z_r	r	z_r
.110	.110	.310	.321	.510	.563	.710	.887	.910	1.528
.115	.116	.315	.326	.515	.570	.715	.897	.915	1.557
.120	.121	.320	.332	.520	.576	.720	.908	.920	1.589
.125	.126	.325	.337	.525	.583	.725	.918	.925	1.623
.130	.131	.330	.343	.530	.590	.730	.929	.930	1.658
.135	.136	.335	.348	.535	.597	.735	.940	.935	1.697
.140	.141	.340	.354	.540	.604	.740	.950	.940	1.738
.145	.146	.345	.360	.545	.611	.745	.962	.945	1.783
.150	.151	.350	.365	.550	.618	.750	.973	.950	1.832
.155	.156	.355	.371	.555	.626	.755	.984	.955	1.886
.160	.161	.360	.377	.560	.633	.760	.996	.960	1.946
.165	.167	.365	.383	.565	.640	.765	1.008	.965	2.014
.170	.172	.370	.388	.570	.648	.770	1.020	.970	2.092
.175	.177	.375	.394	.575	.655	.775	1.033	.975	2.185
.180	.182	.380	.400	.580	.662	.780	1.045	.980	2.298
.185	.187	.385	.406	.585	.670	.785	1.058	.985	2.443
.190	.192	.390	.412	.590	.678	.790	1.071	.990	2.647
.195	.198	.395	.418	.595	.685	.795	1.085	.995	2.994


Study A
Correlation
Fisher's z
Study B
Correlation
Fisher's z
Study C
Correlation
Fisher's z
Summary Correlation
Summary Fisher's z

- Vitamin D status and BMI
- Refined carbohydrate consumption and IQ
- Dose of a medication and the colony count of a bacteria

The transformation from sample correlation r to Fisher's z is given by

$$z = 0.5 \times \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right).$$

The variance of z (to an excellent approximation) is

$$V_z = \frac{1}{n-3},$$

and the standard error is

$$SE_z = \sqrt{V_z}.$$

$$r = \frac{e^{2z}-1}{e^{2z}+1}.$$

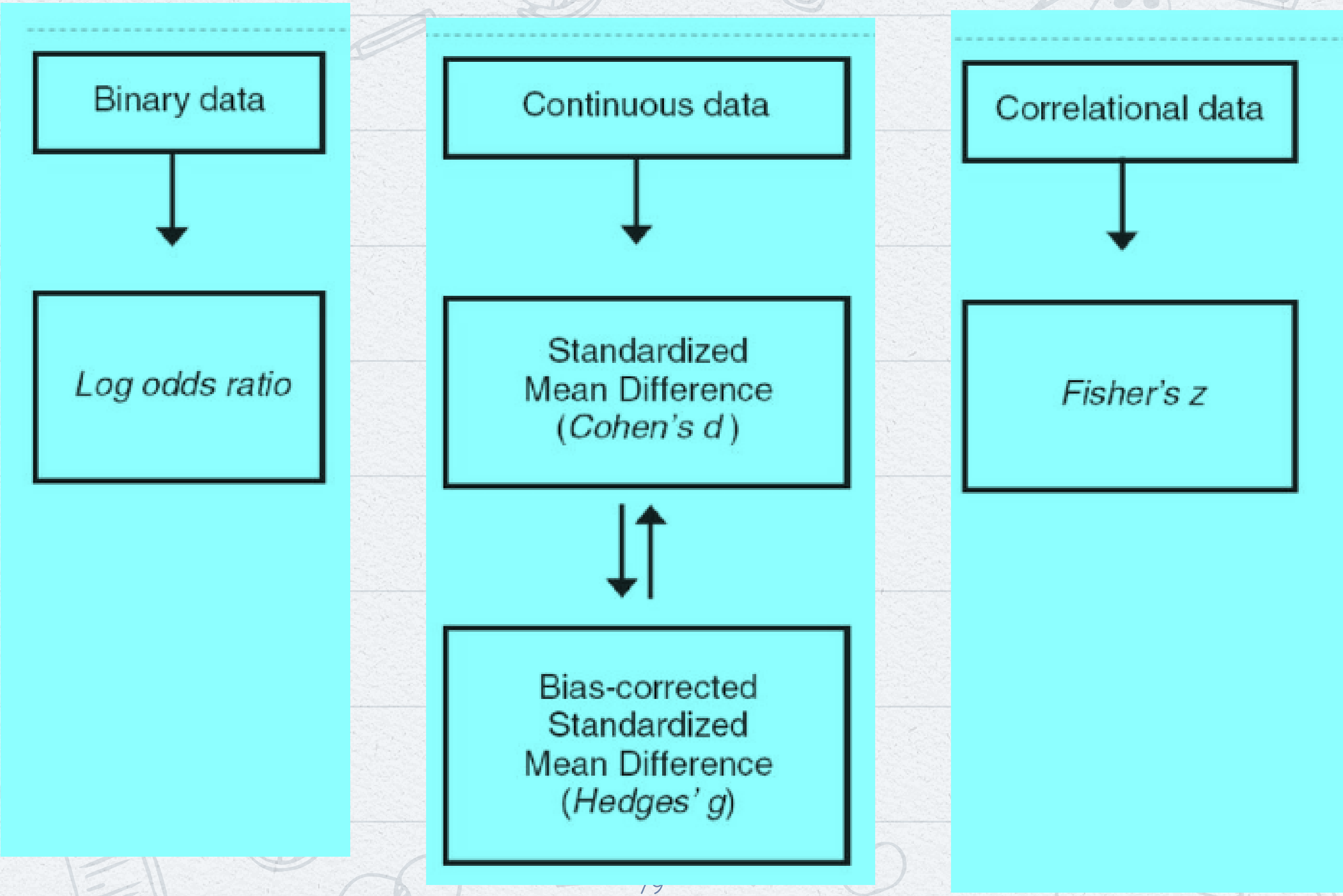
Points:

- When studies report data as correlations, we usually use the correlation coefficient itself as the effect size.

- We transform the correlation using the Fisher's z transformation and perform the analysis using this index. Then, we convert the summary values back t correlations for presentation.

CONVERTING AMONG EFFECT SIZES

- If all studies in the analysis are based on the same kind of data (means, binary, or correlational), the researcher should select an effect size based on that kind of data.
- When some studies use means, others use binary data, and others use correlational data, we can apply formulas to convert among effect sizes.
- Studies that used different measures may differ from each other in substantive ways, and we need to consider this possibility when deciding if it makes sense to include the various studies in the same analysis.


Binary data
Log odds ratio
Continuous data
Standardized Mean Difference (Cohen's d)
Bias-corrected Standardized Mean Difference (Hedges' g)
Correlational data
Fisher's z

SOME DESCRIPTIVE MEASURES

Meta-analysis of Mean; $(\bar{X}, \frac{s}{\sqrt{n}})$

Meta-analysis of prevalence or Ratio; $(p = \frac{x}{n}, \sqrt{\frac{p.q}{n}})$

نکته :

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

7.

SUMMARY (OVERALL) EFECT

Calculating summary (overall) effect

- Fixed effect model

- Random effects model

Symbols for true and observed effects

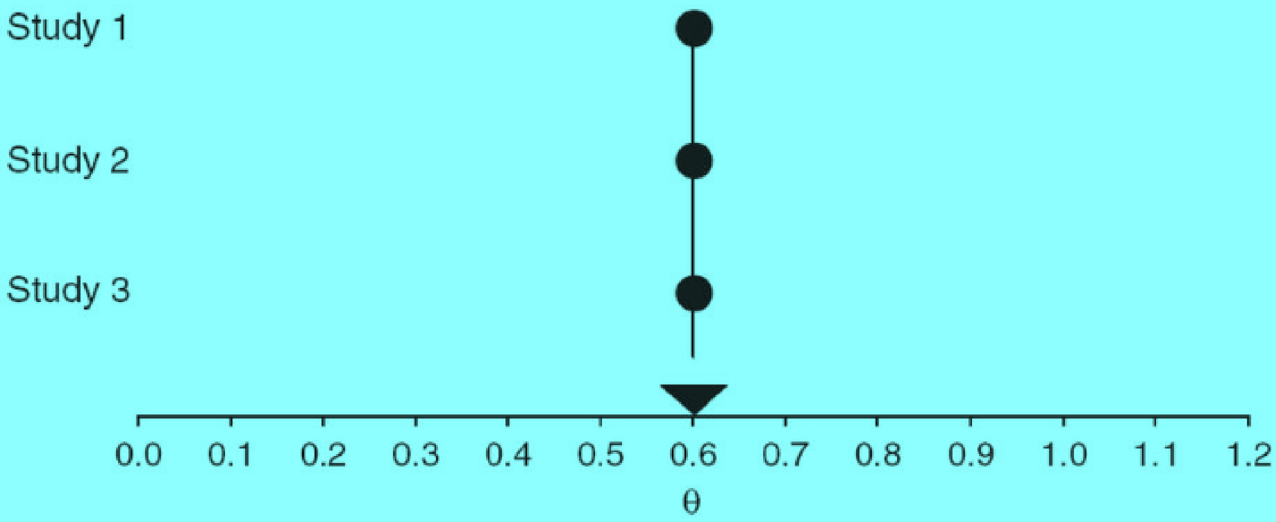
	True effect	Observed effect
Study	●	■
Combined	▼	◆

Fixed effect model

- Under the fixed-effect model all studies in the analysis share a common true effect.

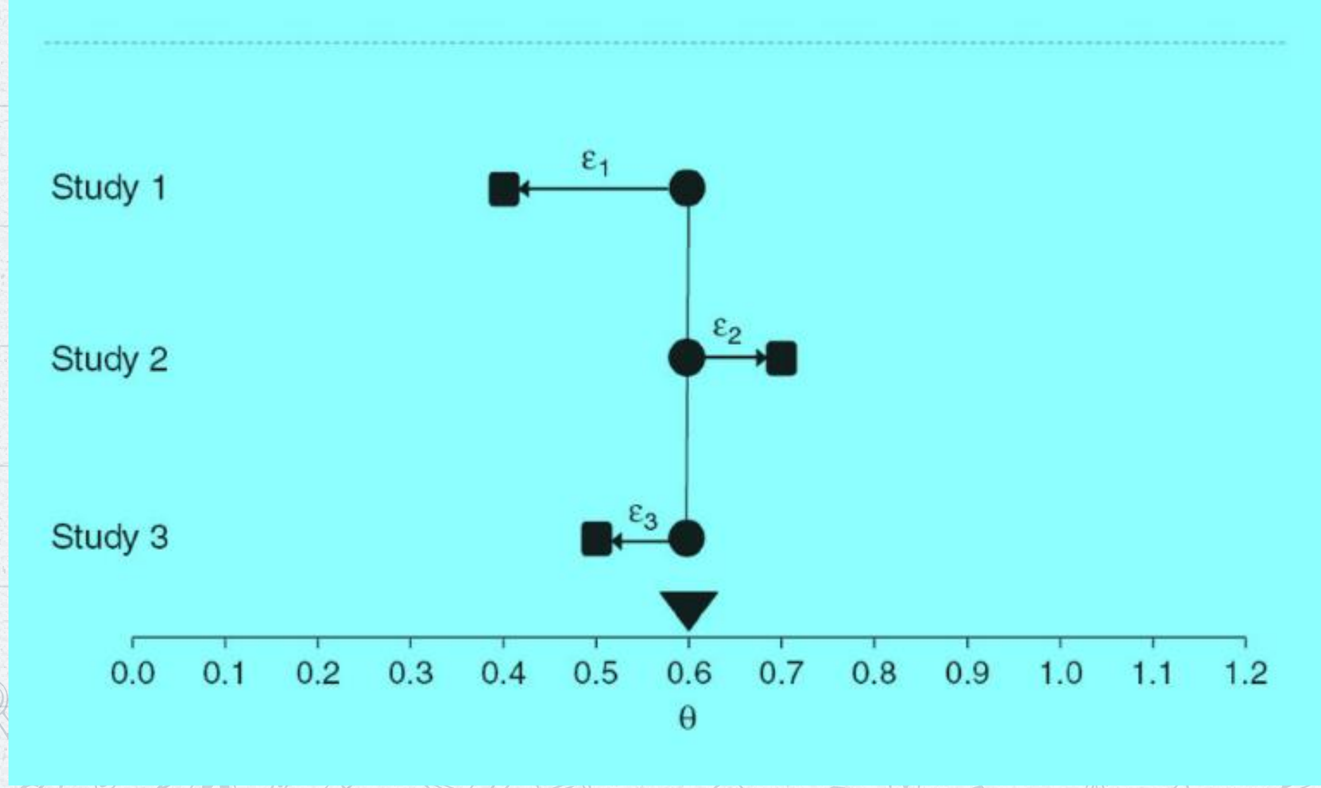
- The summary effect is our estimate of this common effect size, and the null hypothesis is that this common effect is zero (for a difference) or one (for a ratio).

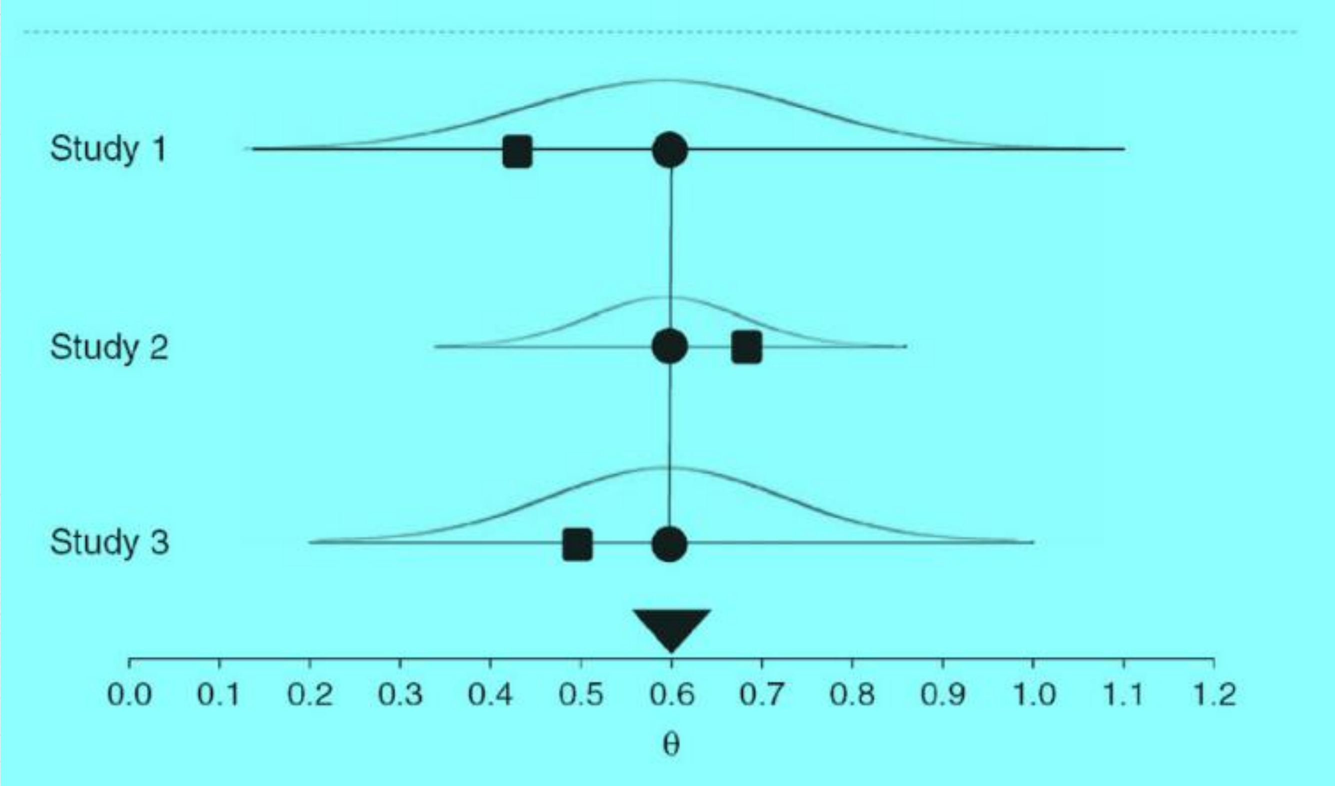
- All observed dispersion reflects sampling error, and study weights are assigned with the goal of minimizing this within-study error.


Study 1
Study 2
Study 3
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0
1.1
1.2
θ

- ✓ 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 است.




Study 1
Study 2
Study 3
0.0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 1.0 1.1 1.2
θ

$$W_i = \frac{1}{V_{Y_i}},$$

$$M = \frac{\sum_{i=1}^{k} W_i Y_i}{\sum_{i=1}^{k} W_i},$$

$$V_M = \frac{1}{\sum_{i=1}^{k} W_i},$$

$$SE_M = \sqrt{V_M}.$$

$$LL_M = M - 1.96 \times SE_M$$

$$UL_M = M + 1.96 \times SE_M.$$

Finally, a Z-value to test the null hypothesis that the common true effect θ is zero can be computed using

$$Z = \frac{M}{SE_M}.$$

For a one-tailed test the p-value is given by

$$p = 1 - \Phi(\pm|Z|), \tag{11.9}$$

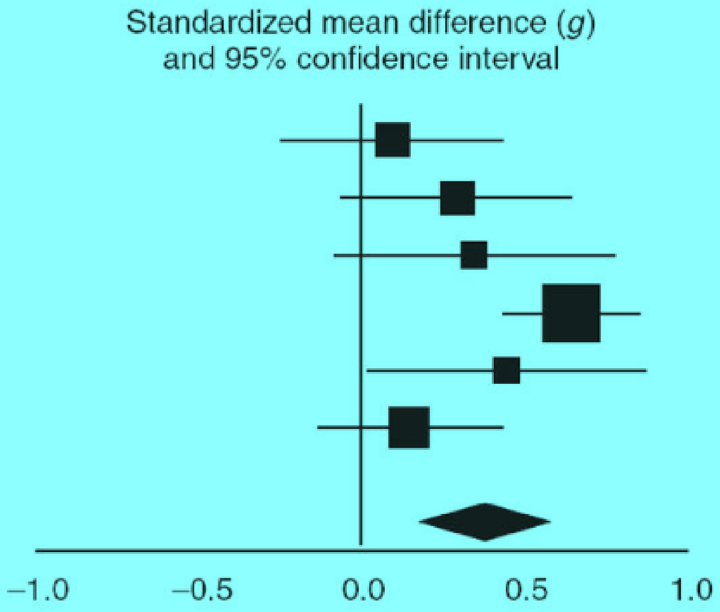
where we choose '+' if the difference is in the expected direction and '–' otherwise, and for a two-tailed test by

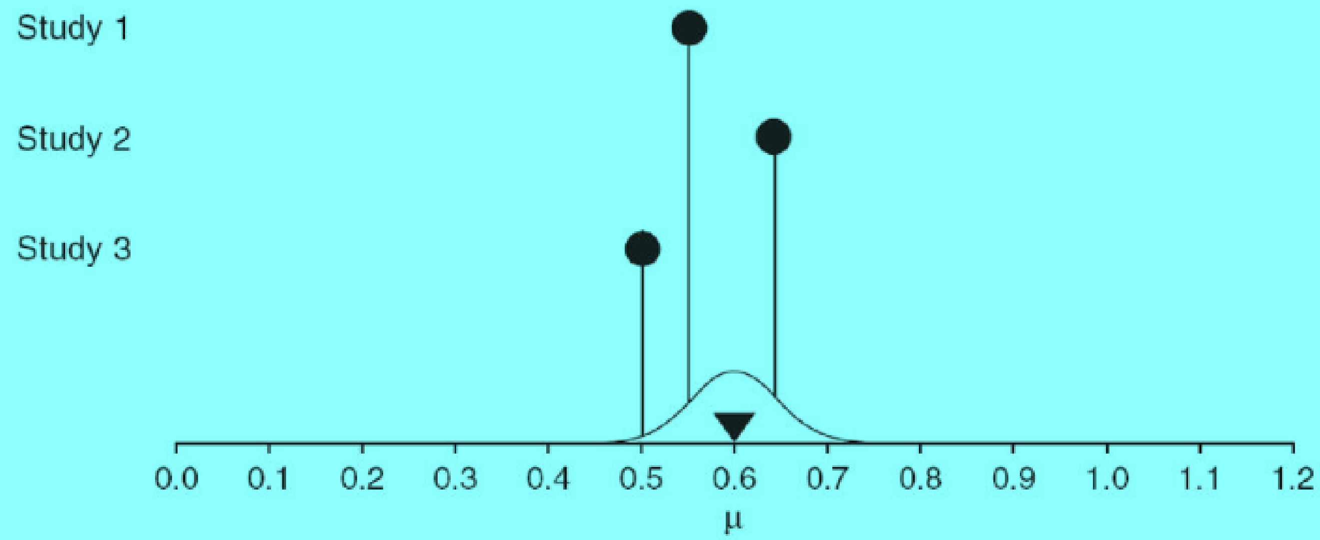
$$p = 2\left[1 - \left(\Phi(|Z|)\right)\right], \tag{11.10}$$

where $\Phi(Z)$ is the standard normal cumulative distribution. This function is tabled in many introductory statistics books, and is implemented in Excel as the function =NORMSDIST(Z).

Impact of Intervention (Fixed effect)

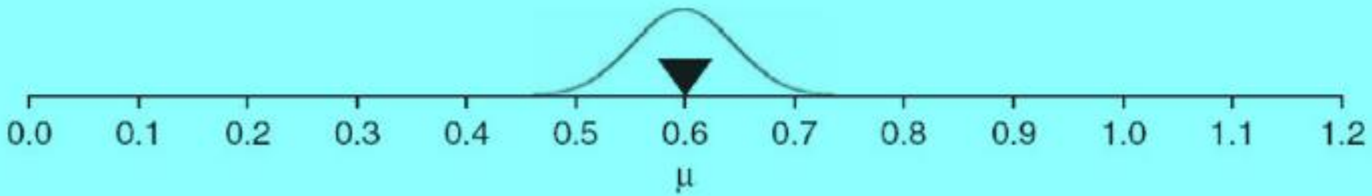
	Std Diff (g)	Relative Weight
Carroll	0.10	12%
Grant	0.28	13%
Peck	0.37	8%
Donat	0.66	39%
Stewart	0.46	10%
Young	0.19	18%
Summary	0.41	100%

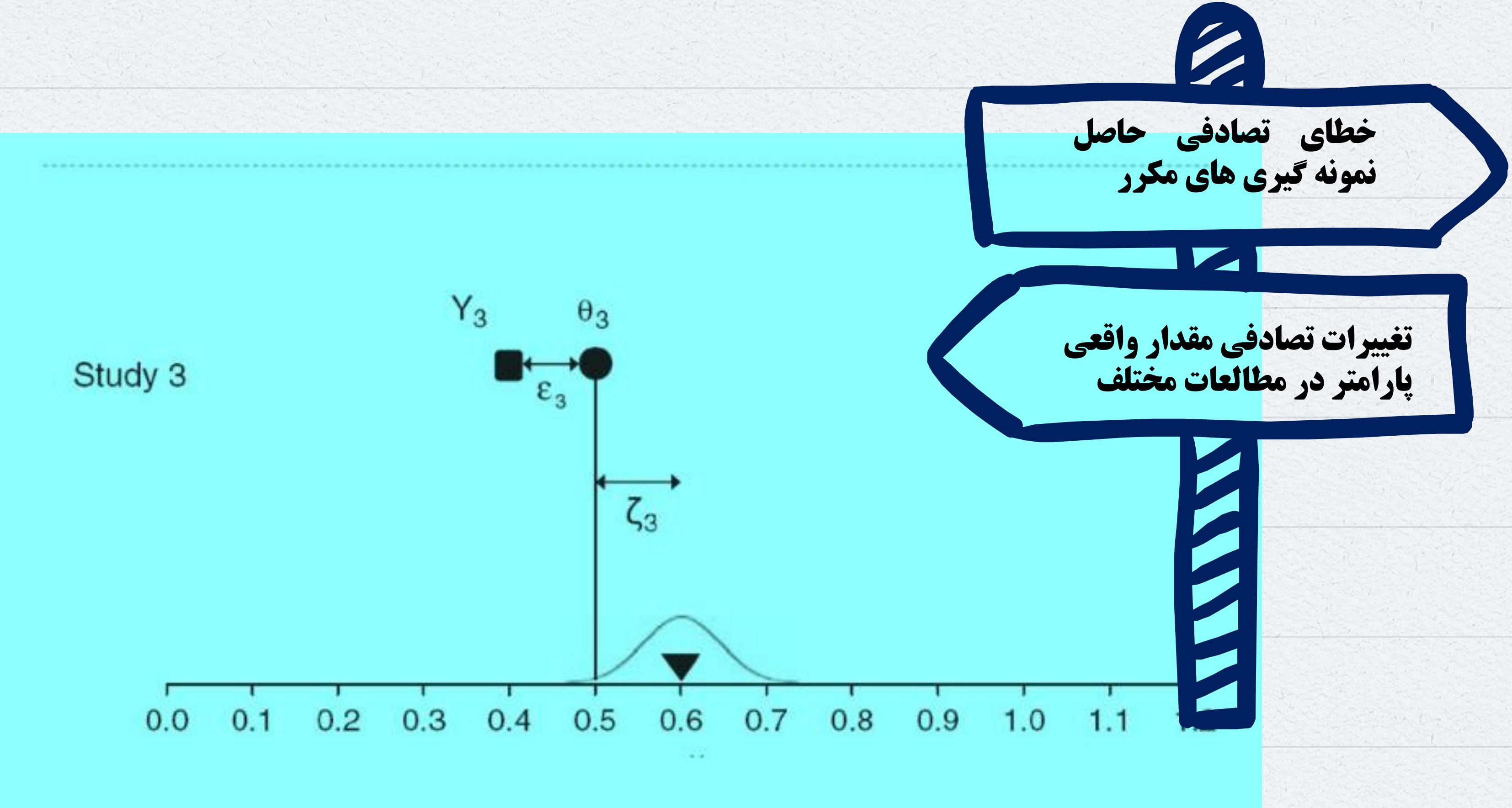


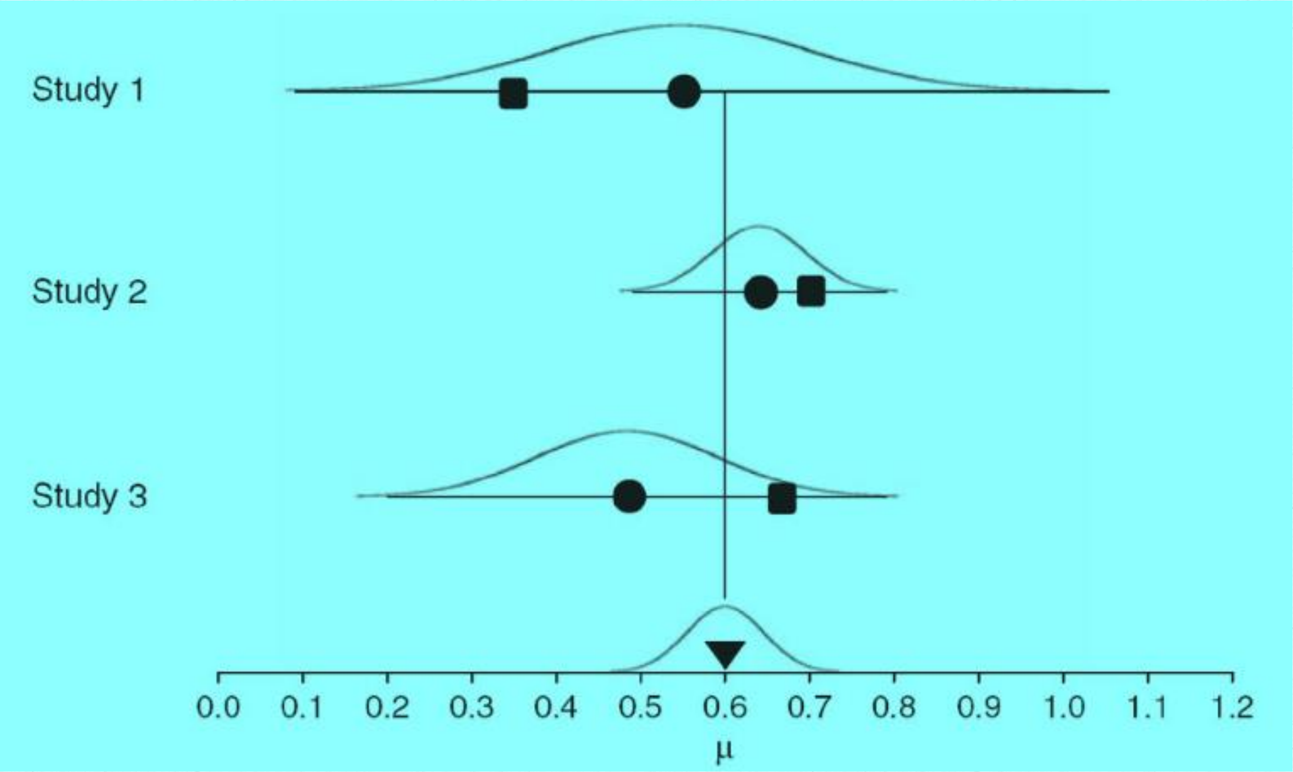


Study 1
Study 2
Study 3
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0
1.1
1.2
μ

Random effects model




خطای تصادفی حاصل
نمونه گیری های مکرر
تغییرات تصادفی مقدار واقعی
پارامتر در مطالعات مختلف
Study 3
Y3
θ3
ε3
ζ3
0.0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 1.0 1.1


Study 1
Study 2
Study 3
0.0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 1.0 1.1 1.2
μ

Random-Effects Model

- Under the random-effects model, the true effects in the studies are assumed to have been sampled from a distribution of true effects.

- The summary effect is our estimate of the mean of all relevant true effects, and the null hypothesis is that the mean of these effects is 0.0 (equivalent to a ratio of 1.0 for ratio measures).

- Since our goal is to estimate the mean of the distribution, we need to take account of two sources of variance.
- First, there is within-study error in estimating the effect in each study. (within study variation)
- Second (even if we knew the true mean for each of our studies), there is variation in the true effects across studies. (between study variation)
- Study weights are assigned with the goal of minimizing both sources of variance.

برآورد اثر بعداز ترکیب نتایج μ

$$M = \frac{\sum_{i=1}^{k} W_i Y_i}{\sum_{i=1}^{k} W_i},$$

درمدل با اثر تصادفی

$$w_i = \frac{1}{(v_i + \tau_i{}^2)}$$

درمدل با اثر ثابت

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

در مدل اثرات ثابت فرض می‌شود که همه مطالعات مربوط به یک جمعیت، از متغیر و تعاریف یکسانی استفاده می‌کنند. در حالیکه به عنوان مثال اثرات درمانی ممکن است با توجه به محل، میزان دوز دارو، شرایط مطالعه و ... متفاوت باشد. در عمل اثرات عوامل تصادفی در نظر گرفته نشده است.

- The parameter T^2 (tau-squared) is the between-studies variance (the variance of the effect size parameters across the population of studies)

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

Q reflects the total variance

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

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

Q either a weighted sums of squares (WSS) or a standardized difference (rather like Cohen's d is a standardized difference)

C, is a scaling factor

Since Q reflects the total variance, it must now be broken down into its component parts. If the only source of variance was within-study error, then the expected value of Q would be the degrees of freedom (*df*) for the meta-analysis where

$$df = (Number\ Studies) - 1$$

This allows us to compute the between-studies variance, τ^2, as

$$\tau^2 = \begin{cases} \dfrac{Q - df}{C} & \text{if } Q > df \\ 0 & \text{if } Q \leq df \end{cases}$$

where

$$C = \sum w_i - \frac{\sum w_i^2}{\sum w_i}$$

The numerator, *Q - df*, is the excess (observed minus expected) variance. The denominator, *C*, is a scaling factor that has to do with the fact that *Q* is a weighted sum of squares. By applying this scaling factor we ensure that tau-squared is in the same metric as the variance within-studies.

$$W_i^* = \frac{1}{V_{Y_i}^*}, \tag{12.6}$$

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

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

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

and the estimated standard error of the summary effect is then the square root of the variance,

$$SE_{M^*} = \sqrt{V_{M^*}}. \tag{12.9}$$

The 95% lower and upper limits for the summary effect would be computed as

$$LL_{M^*} = M^* - 1.96 \times SE_{M^*}, \tag{12.10}$$

and

$$UL_{M^*} = M^* + 1.96 \times SE_{M^*}. \tag{12.11}$$

Finally, a Z-value to test the null hypothesis that the mean effect μ is zero could be computed using

$$Z^* = \frac{M^*}{SE_{M^*}}. \tag{12.12}$$

For a one-tailed test the p-value is given by

$$p^* = 1 - \Phi(\pm|Z^*|), \tag{12.13}$$

where we choose '+' if the difference is in the expected direction or '–' otherwise, and for a two-tailed test by

$$p^* = 2[1 - (\Phi(|Z^*|))], \tag{12.14}$$

where $\Phi(Z^*)$ is the standard normal cumulative distribution. This function is tabled in many introductory statistics books, and is implemented in Excel as the function =NORMSDIST(Z*).

Fixed-Effect Versus Random-Effects Models

- A fixed-effect meta-analysis estimates a single effect that is assumed to be common to every study, while a random-effects meta-analysis estimates the mean of a distribution of effects.

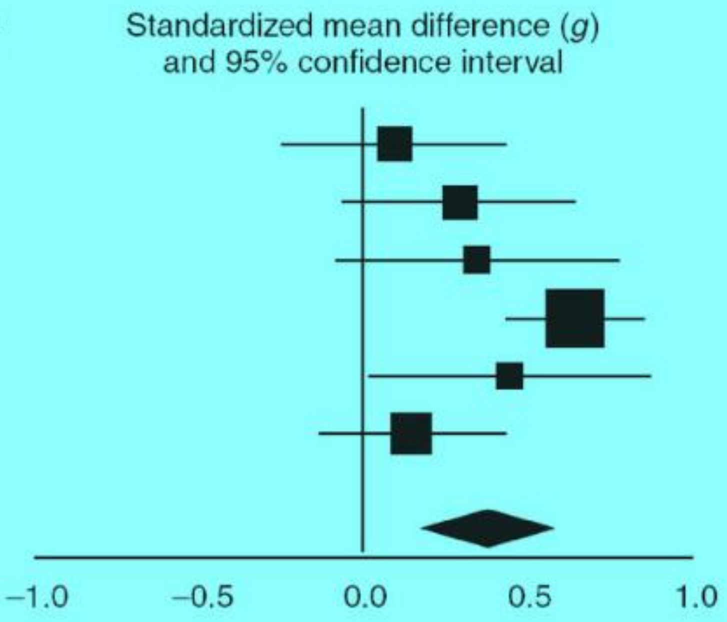
- **Study weights are more balanced under the random-effects model than under the fixed-effect model.**

- **Large studies are assigned less relative weight and small studies are assigned more relative weight as compared with the fixed-effect model.**

- **The standard error of the summary effect and (it follows) the confidence intervals for the summary effect are wider under the random-effects model than under the fixed-effect model.**

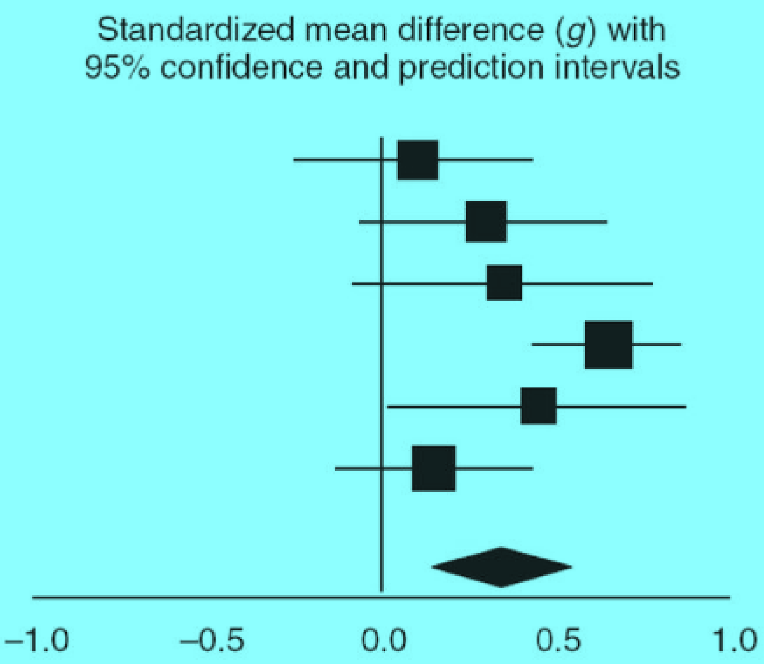
Impact of Intervention (Fixed effect)

	Std Diff (g)	Relative Weight
Carroll	0.10	12%
Grant	0.28	13%
Peck	0.37	8%
Donat	0.66	39%
Stewart	0.46	10%
Young	0.19	18%
Summary	0.41	100%

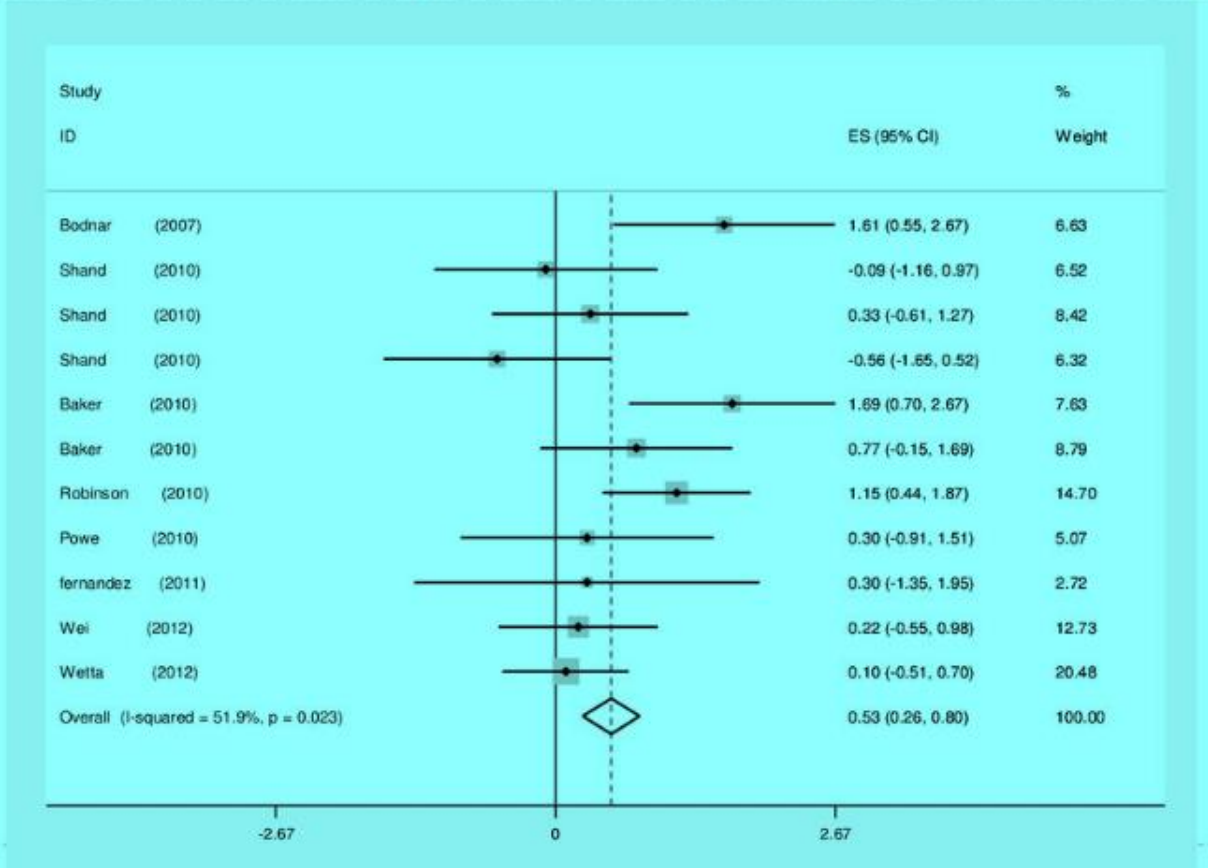


Impact of Intervention (Random effects)

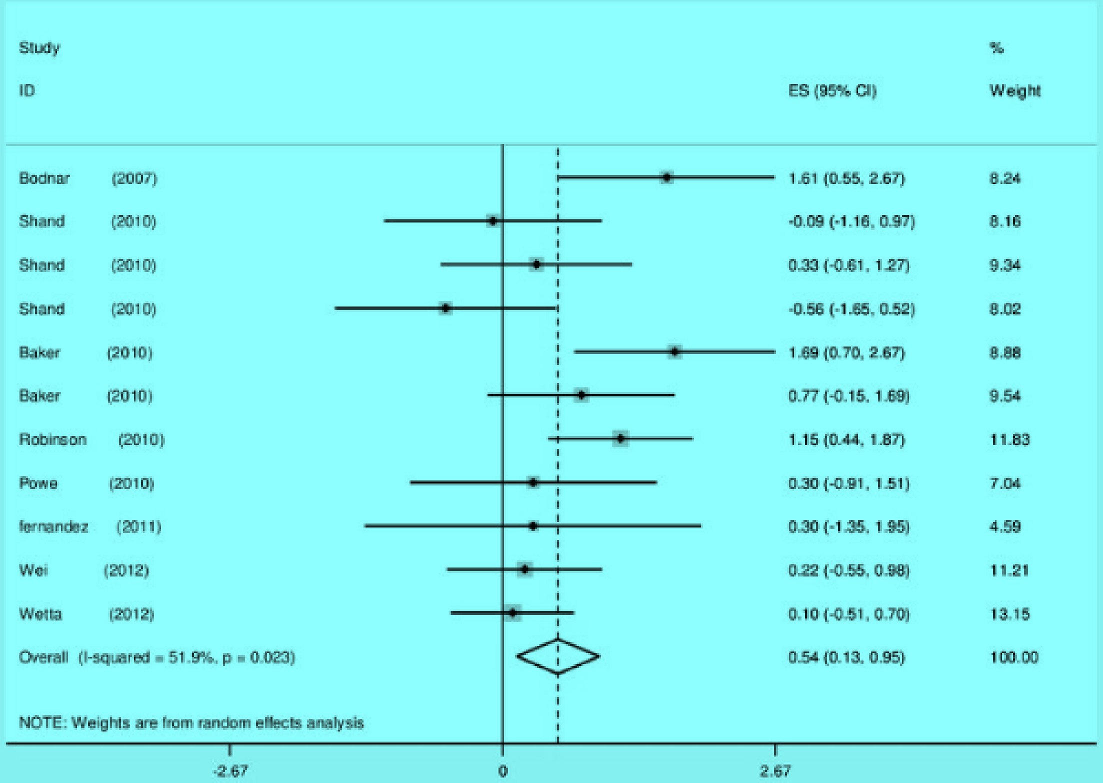
	Std Diff (g)	Relative Weight
Carroll	0.10	16%
Grant	0.28	16%
Peck	0.37	13%
Donat	0.66	23%
Stewart	0.46	14%
Young	0.19	18%
Summary	0.36	100%



Vitamin D and preeclampsia(fixed effect)



Random effects model



- The selection of a model must be based solely on the question of which model fits the distribution of effect sizes, and takes account of the relevant source(s) of error.

- When studies are gathered from the published literature, the random effects model is generally a more plausible match.

- **The strategy of starting with a fixed-effect model and then moving to a random-effects model if the test for heterogeneity is significant is a mistake, and should be strongly discouraged.**

روشهای معمول ترکیب نتایج در مطالعات بالینی

نوع داده	شاخص آماری	روش آماری	نوع
دوحالته	نسبت خطر(OR)	Woolf Mantel-haenzel Peto Der Saimonian -Laird Meta-regression	ثابت ثابت ثابت تصادفی تصادفی
	ضریب خطر(RR)	Mantel-haenzel Inverse Variance Der Saimonian -Laird Meta-regression	ثابت ثابت تصادفی تصادفی
	تفاضل خطر(RD)	Mantel-haenzel Inverse Variance Der Saimonian -Laird Meta-regression	ثابت ثابت تصادفی تصادفی
عددی	تفاضل میانگین ها ویا تفاضل میانگین های استاندارد	Inverse Variance Der Saimonian -Laird Meta-regression	ثابت تصادفی تصادفی

Inverse Variance Weighted Method

- یکی از ساده ترین شیوه ها برای ترکیب شاخص های میانگین وزن داده شده آنهاست و آسانترین شیوه وزن دادن به آنها ، وزن دهی بر مبنای معکوس واریانس شاخص (ها) در مطالعات مختلف می باشد.
- به عبارتی دیگر در صورتیکه در یک مطالعه واریانس ۵ و در مطالعه دوم برابر ۱۰ باشد وزن مطالعه اول ۲ برابر مطالعه دوم است (یک پنجم در مقابل یک دهم).
- از محاسن این شیوه درک آسان و محاسبه راحت آن می باشد.
- قابل استفاده برای ترکیب کلیه انواع شاخص ها می باشد.
- هم در مطالعات توصیفی و هم تحلیلی قابل استفاده است.
- همچنین با کمی تعدیل می توان از این روش در مدل های تصادفی استفاده کرد
- اگرشاخص مورد نظر از جنس نسبت ratio باشد باشد قبل از محاسبات باید تمامی اعداد لگاریتم گیری شوند و علمیات برای مبنای لگاریتم ها انجام شود.

$$W_i = \frac{1}{V_{Y_i}},$$

Erfan Ayubi

واریانس و همچنین شاخص های ساده ای مانند میانگین فرمول مشخص و ثابت دارند ولی در خصوص شاخص هایی مانند خطرنسبی RISK RATIO و نسبت شانس ODDS RATIO فرمول های متفاوتی وجود دارد که در زیر به شیوه هایی اشاره می شود که می توان این دو شاخص و واریانس آن را محاسبه نمود :

۱– روش وولف woolf

فرمول‌های متفاوتی وجود دارد که در ...

نسبی و واریانس آن را محاسبه نمود.

۱. روش وولف (Woolf): این روش برای محاسبه واریانس نسبت شانس (odds ratio [OR]) هر مطالعه، بر استفاده می‌شود و کاربرد آن بسیار وسیع است. در این روش، واریانس نسبت شانس هر مطالعه، بر اساس جدول و فرمول زیر مربوطه محاسبه می‌شود.

نتیجه	عامل خطر	
	منفی	مثبت
منفی	a_i	b_i
مثبت	c_i	d_i

$$OR_i = \frac{a_i \times d_i}{b_i \times c_i}$$

در فرمول بالا نسبت شانس برای مطالعه i برابر است با حاصل ضرب تعداد افراد خانه‌های منفی و ...بت برای عامل خطر و نتایج به صورت همزمان تقسیم بر حاصل ضرب تعداد افرادی که تنها برای یکی از ... خطر و یا نتیجه مثبت بوده‌اند.

Erfan Ayubi

برای ترکیب نسبت شانس‌ها در مطالعات مختلف می‌توان از فرمول زیر استفاده نمود.

$$Ln(OR) = \frac{\sum (w_i \times Ln(OR_i))}{\sum w_i}$$

که در این فرمول w_i برابر وزن مطالعه شماره i می‌باشد و اگر از فرمول معکوس واریانس استفاده شود محاسبه آن بسیار آسان است. برای محاسبه وزن هر مطالعه می‌توان از فرمول زیر استفاده نمود.

$$w_i = \frac{1}{Var(Ln(OR_i))} = \left(\frac{1}{(\frac{1}{a_i} + \frac{1}{b_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{d_i})} \right)$$

البته ایراداتی نیز به این شیوه وارد است که شاید مهمترین آنها در زمانی باشد که حجم نمونه یک یا چند مطالعه وارد شده در متاآنالیز کم باشد و یا بعضی از خانه‌ها صفر باشند. مثلاً اگر برای تعیین نسبت شانس بین مصرف هروئین و سرطان معده، تعداد مبتلایان به سرطان در گروه مصرف کننده (خانه d) در یک یا چند

Erfan Ayubi

مطالعه صفر باشد، محاسبه نسبت شانس در آن مطالعات غیر ممکن است و لذا به سادگی نمی‌توان نتایج انها را در متاآنالیز وارد نمود. البته در اینگونه موارد، توصیه شده است که یک عـدد کوچـک ماننـد ۰/۵ بـه تمـام خانه‌های جدول اضافه شود تا امکان محاسبات فراهم گردد. حتـی در بعضـی از نـرم‌افزارهـای آمـاری ماننـد RevMan به صورت اتوماتیک به خانه‌های دارای صفر عدد ۰/۵ افزوده می‌شـود (در قسـمت‌هـای بعـد ایـن تکنیک به تفصیل شرح داده خواهد شد). با این وجود اگرچه اضافه نمودن یک عدد ثابـت امکـان محاسـبه را فراهم می‌کند ولی در بعضی موارد دقت آن، مورد سؤال است. بنابراین در این گونه موارد توصیه می‌شود تـا از روش‌های جایگزین استفاده گردد.

۲) روش مانتل- هنزل (Mantel – Haenszel)

این شیوه تنها برای متاآنالیز متغیرهای وابسته دو حالته (dichotomous) کاربرد دارد. به عنوان مثال این شیوه را می‌توان در ترکیب نتایج مطالعاتی که بر روی مرگ و زندگی و یا بهبود و عدم بهبود انجام شده، بکار برد.

از محاسن این شیوه آن است که می‌تواند حتی در مواردی که حجم نمونه مطالعات کم هستند و یا بعضی خانه‌های جداول صفر می‌باشند نیز با دقت نسبتاً بالا استفاده نمود.

مقدار نسبت شانس حاصل از متاآنالیز بر اساس این روش، مشابه روش قبلی است و فرمول کلی آن برابر خواهد بود با

$$OR = \frac{\sum (w_i \times OR_i)}{\sum w_i}$$

ولی تفاوت اصلی آن با روش قبلی در تعیین وزن مطالعات است و فرمول کلی عبارت است از

$$w_i = \frac{b_i c_i}{N_i}$$

که N_i یعنی حجم نمونه هر مطالعه و روش محاسبه آن برابر است با

$$N_i = a_i + b_i + c_i + d_i$$

از ترکیب و خلاصه نمودن فرمول‌های فوق می‌توان به فرمول زیر دست یافت:

$$OR = \frac{\sum \left(\frac{a_i d_i}{N_i} \right)}{\sum \left(\frac{b_i c_i}{N_i} \right)}$$

اگرچه استفاده از روش مذکور در اکثر موارد برای ترکیب مقادیر گزارش شده از نسبت شانس به کار می‌رود، ولی می‌توان این روش را برای ترکیب نمودن خطر نسبی نیز بکار برد.

از نقاط ضعف این روش آن است که متأسفانه فقط برای مدل‌های ثابت می‌توان از آن بهره جست و استفاده از آن برای مدل‌های تصادفی ممکن نیست.

روش های آماری رایج برای متاآنالیز در مدل های تصادفی

- در مواردی که تفاوت بین یافته های مطالعات مختلف بیشتر از حدی باشد که توسط احتمال شانس و تصادف حاصل از نمونه گیری مکرر توجیه گردد ، ترکیب نتایج مطالعات با شیوه های یاد شده فوق دارای ایراد و باید **از مدل های تصادفی تصادفی استفاده شود که اجازه می دهند تا مقدار پارامتر موردنظر در مطالعات مختلف تغییر کند.**

- در روش های فوق **مقدار وزن مطالعات براساس معکوس واریانس** آنها بدست می آمد در حالیکه در این روش علاوه **بر عکس واریانس ، میزان تفاوت شاخص محاسبه شده در مطالعات از مقدار براورد کلی شاخص نیز به عنوان جزیی از وزن مطالعه مدنظر** خواهد بود . به همین دلیل مقدار محاسبه شده فاصله اطمینان با این روش ها از روش ثابت وسیع تر خواهد بود :

- بنابراین باتوجه به توضیحات فوق براورد نهایی شاخص بصورت زیر است :

روش های آماری رایج برای متاآنالیز در مدل های تصادفی

- تفاوت بین روش های مختلف مدل های تصادفی در روش تخمین τ_i^2 می باشد که مهمترین این شیوه ها بصورت زیر است به دلیل روش های آماری پیچیده مختصری به آنها اشاره می شود :

۱. **روش درسیمونیان و لیرد** Der Simonian and Laird

در این روش τ_i^2 توسط حل معادلات نستبا پیچیده تخمین زده می شود در ادامه روش محاسبه با نرم افزار آموزش داده خواهد شد.

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

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

۲. **روش متارگرسیون** Meta-Regression

- این رو ش نه تنها در تخمین τ_i^2 بکار می رود بلکه کمک می کند تا دلایل ناهمگنی بین یافته های مطالعات نیز مورد بررسی قرار گیرند. مبانی ذهنی این شیوه کاملا شبیه رگرسیون معمولی است به عبارتی دیگر شاخص آماری محاسبه شده در تک تک مطالعات (نسبت شانس ، خطرنسبی یا میانگین) به عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته می شود .
- در صورتیکه مدل متارگرسیون بدون هر گونه متغیر دیگری تنظیم شود مقدار τ_i^2 برآورد شده دقیقا همان τ_i^2 است که در مدل **درسیمونیان و لیرد** تعیین می شود.

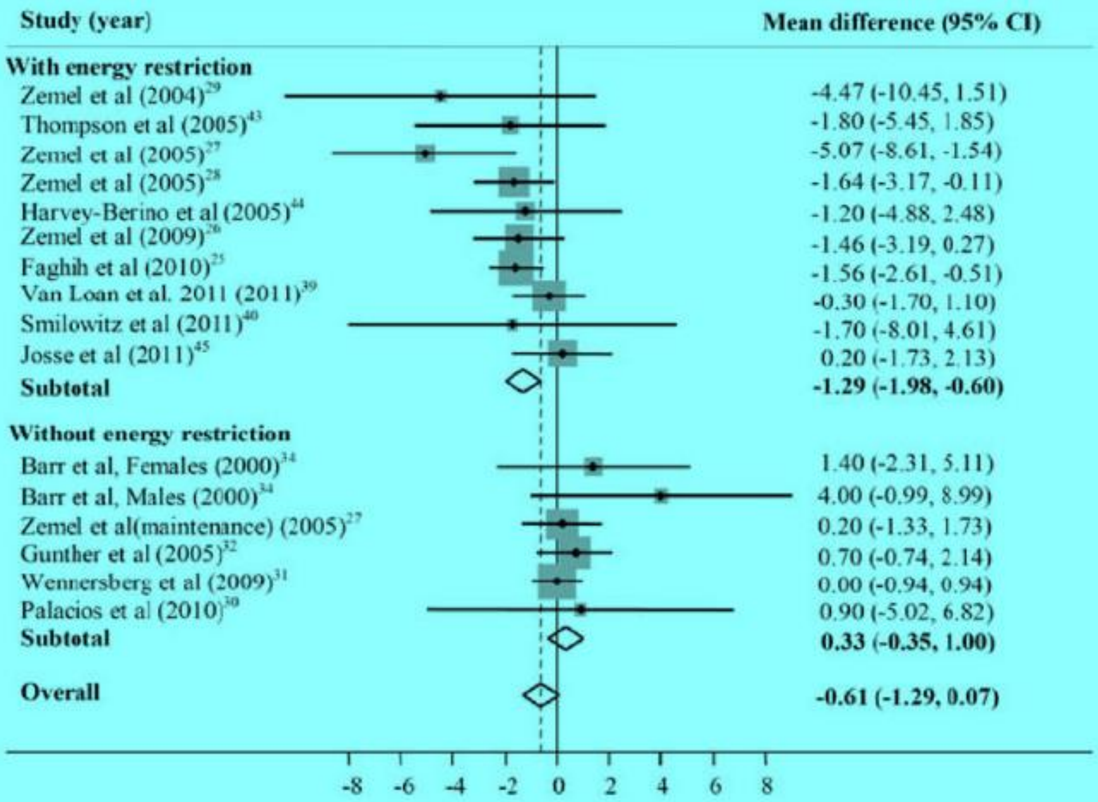
- ولی حسن روش متارگرسیون ان است که می توان با وارد نمودن بعضی متغیرهای مستقل میزان تغییرات τ_i^2 را سنجید . به عبارتی دیگر در صورتیکه وارد نمودن بعضی مشخصات مطالعات بتواند τ_i^2 را کاهش دهد می توان آن شاخص ها را عامل ناهمگنی دانست. مثال :
- اگر در خصوص تاثیر استرپتوکیناز بر کاهش خطر مرگ سکته قلبی را متاانالیز کنیم و مقدار τ_i^2 بعد از وارد کردن متغیری مثل سن کاهش پیدا کند می توان گفت سن یک عامل مهم ناهمگنی است و با حذف اثر سن میزان ناهمگنی نتایج مطالعات (τ_i^2) کاهش خواهد یافت.
- حتی با نگاه کردن به جدول متارگرسیونی و دیدن علامت ضریب رگرسیونی مربوط به میانگین سنی می توان قضاوت کرد که جهت تاثیر سن چگونه بوده است ؟ اگر ضریب مثبت باشد یعنی با افزایش τ_i^2 میانگین سنی شاخص مورد نظر افزایش می یابد به عبارتی اثر درمانی استرپتوکیناز زیاد خواهد شد در مقابل علامت اثر بخشی کمتر این دارو در سنین بالاتر است.
- با این تکنیک حتی می توان در خصوص تفاوت های بین گروهی نیز قضاوت کرد. مثلا اگر جنسیت و یا درصد مرد بودن نمونه در مطالعه مقدار τ_i^2 را تغییر قابل ملاحظه ای ندهد می توان گفت جنسیت یک فاتور ناهمگنی نیست و اثر درمانی دارو در دو جنس تفاوتی ندارد.
- متارگرسیون برای متغیرهای اسمی هم قابل استفاده است . همچنین هم در مدل ثابت هم در مدل تصادفی قابل اجرا است .توان آماری متارگرسیون تحت تاثیر تعدا مقالات اولیه و تعداد متغیرهای مستقل است لذا توصیه می شود به ازای هر متغیر مستقل حداقل ۱۰ مطالعه اولیه وجود داشته باشد. کمبود نمونه (مطالعات) یکی از محدودیت های آن است.

Heterogeneity:

- An intervention that consistently reduces the risk of criminal behavior by 40% across a range of studies is very different from:

- One that reduces the risk by 40% on average with a risk reduction that ranges from 10% in some studies to 70% in others.

Dairy and weight change

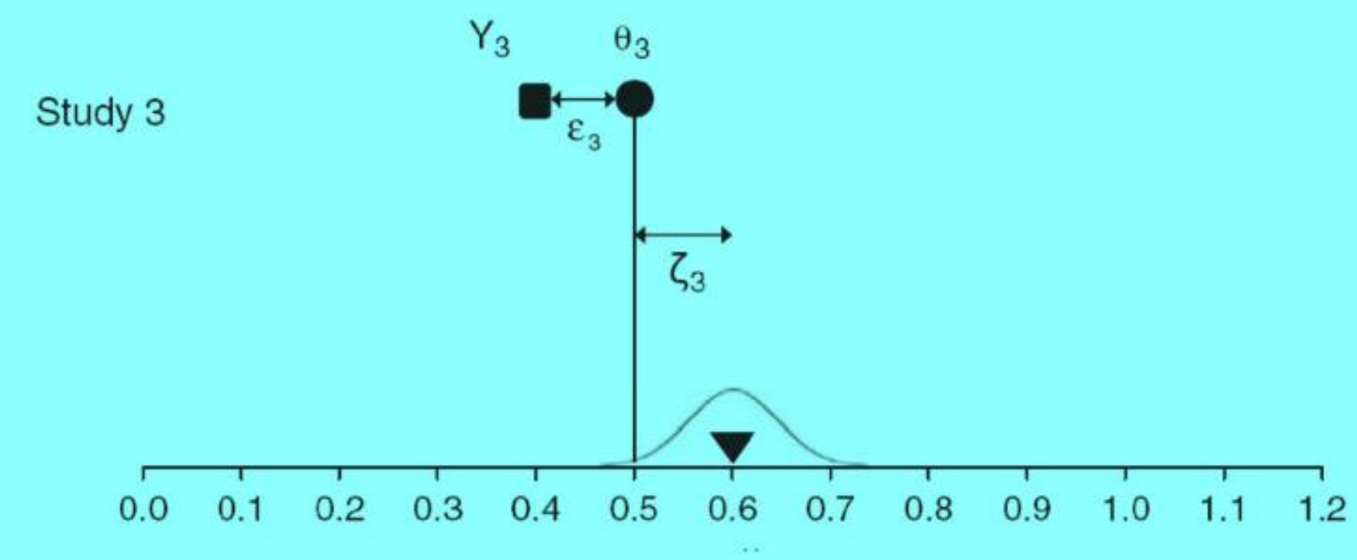


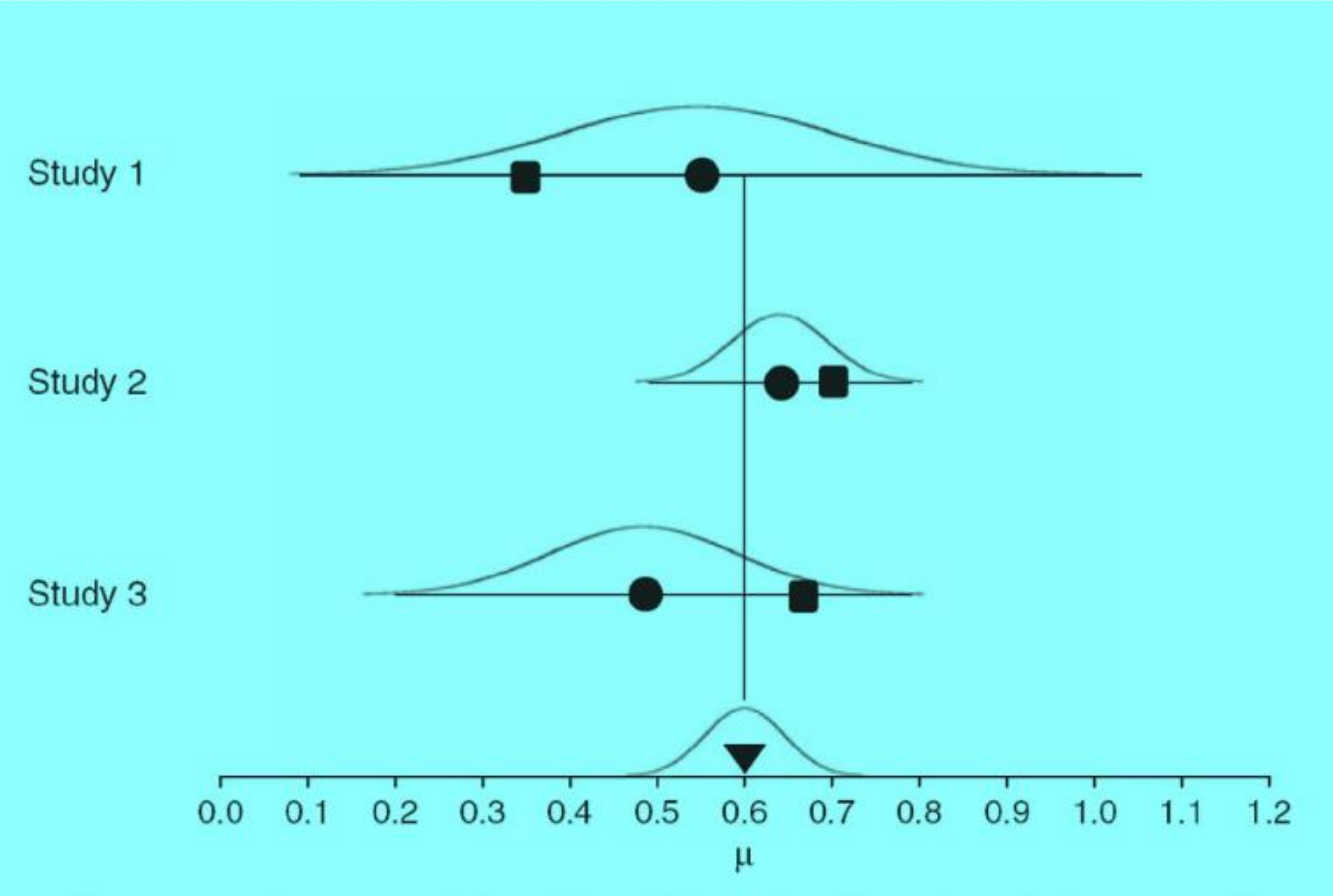
Questions:

- Is there evidence of heterogeneity in true effect sizes?
- What is the variance of the true effects?
- What are the substantive implications of this heterogeneity?
- What proportion of the observed dispersion is real?

Identifying and Quantifying Heterogeneity

- When we speak about **dispersion in effect sizes from study to study we are usually concerned with the dispersion in true effect sizes, but the observed dispersion includes both true variance and random error.**
- The mechanism used to isolate the true variance is to **compare the observed dispersion with the amount we would expect to see if all studies shared a common effect size.**
- The excess portion is assumed to reflect real differences among studies. This portion of the variance is then used to create several measures of heterogeneity.


Study 3
Y_3
θ_3
ε_3
ζ_3
0.0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 1.0 1.1 1.2


Study 1
Study 2
Study 3
0.0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 1.0 1.1 1.2
μ

Assessment of heterogeneity

1. Chi-squared test
2. I2 statistic
3. Tau-squared statistic (τ2 or Tau2)
4. Galbraith plot (Radial plot)
5. L'Abbe plot
6. Meta-regression

آزمون مجذور کای

- مقدار این آزمون با استفاده از فرمول زیر محاسبه می شود و با علامت Q نشان داده می شود :

$$Q = \sum W_i(\theta_i - \bar{\theta})^2$$

- به عبارتی دیگر برای محاسبه Q باید تفاضل مقدار شاخص محاسبه شده در هر مطالعه از برآورد کلی آن (حاصل متاآنالیز) به توان دو رسیده و در وزن مطالعه مذکورضرب شود. حاصل جمع این مقادیر برابر Q خواهد بود
- P-value در این آزمون از مقایسه آماره آزمون با توزیع کای دو با درجه آزادی k-1 محاسبه می شود.

(k تعداد مطالعات به کار رفته در متاآنالیز است.)

- با توجه به اینکه معمولاً تعداد مطالعات وارد شده در یک متاآنالیز کم و محدود است، لذا آزمون کای دو قدرت کمتری در بررسی و آزمون ناهمگونی دارد و به همین دلیل در اکثر موارد سطح معنی داری، ۰/۱ در نظر گرفته می شود. توان آزمون کای دو با افزایش حجم نمونه مطالعات مورد بررسی به طور قابل ملاحظه ای افزایش می یابد.

آزمون مجذور تاو (Tau^2)

آزمون مجذور تاو واریانس بین مطالعات یعنی اختلاف بین نتایج مطالعات را بررسی می کند و نتیجه این آزمون زمانی بزرگ می شود که واریانس کل مطالعات بزرگ ولی واریانس درونی تک تک مطالعات کوچک باشد،

$$\tau^2 = \frac{Q - (K - 1)}{C}$$

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. به عبارتی دیگر بیان می کند که چند درصد تفاوت های مشاهده شده بین شاخص های مطالعات متفاوت به دلیل ناهمگنی مطالعات است تا به دلیل اثر نمونه گیری های مکرر.
- منطق و مفهوم شاخص هایی که ناهمگنی را نشان می دهد بررسی میزان تفاوت بین نتایج مطالعات مختلف با تفاوت قابل توجه براساس شانش و تصادف در تکرار نمونه گیری است.
- مقدار I2 نشان می دهد که تفاوت مشاهده شده در مقایسه با تفاوت مورد انتظار چقدر است ؟

هرچه میزان این تفاوت زیادتر شود نشان دهنده آن است که عامل موثر در ایجاد ناهمگنی در مقایسه با سطح قابل انتظار تفاوت قویتر بوده و باعث پراکندگی بیشتر شده است.

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

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

Factors affecting heterogeneity statistics

Table 16.1 Factors affecting measures of dispersion.

	Range of possible values	Depends on number of studies	Depends on scale
Q	$0 \leq Q$	✓	
p	$0 \leq p \leq 1$	✓	
T^2	$0 \leq T^2$		✓
T	$0 \leq T$		✓
I^2	$0\% \leq I^2 < 100\%$		

وقتی ناهمگنی وجود داشت:

- بررسی مجدد مطالعات برای کسب اطمینان
- صرف نظر کردن از متاآنالیز
- انجام تحلیل در زیر گروهها
- شناسایی منبع ایجاد کننده عدم تجانس
- انجام مدل تصادفی متاآنالیز
- تغییر مبنای شاخص
- حذف بعضی از مطالعاتی که بیشترین ناهمگنی را دارند.
- انجام متارگرسیون

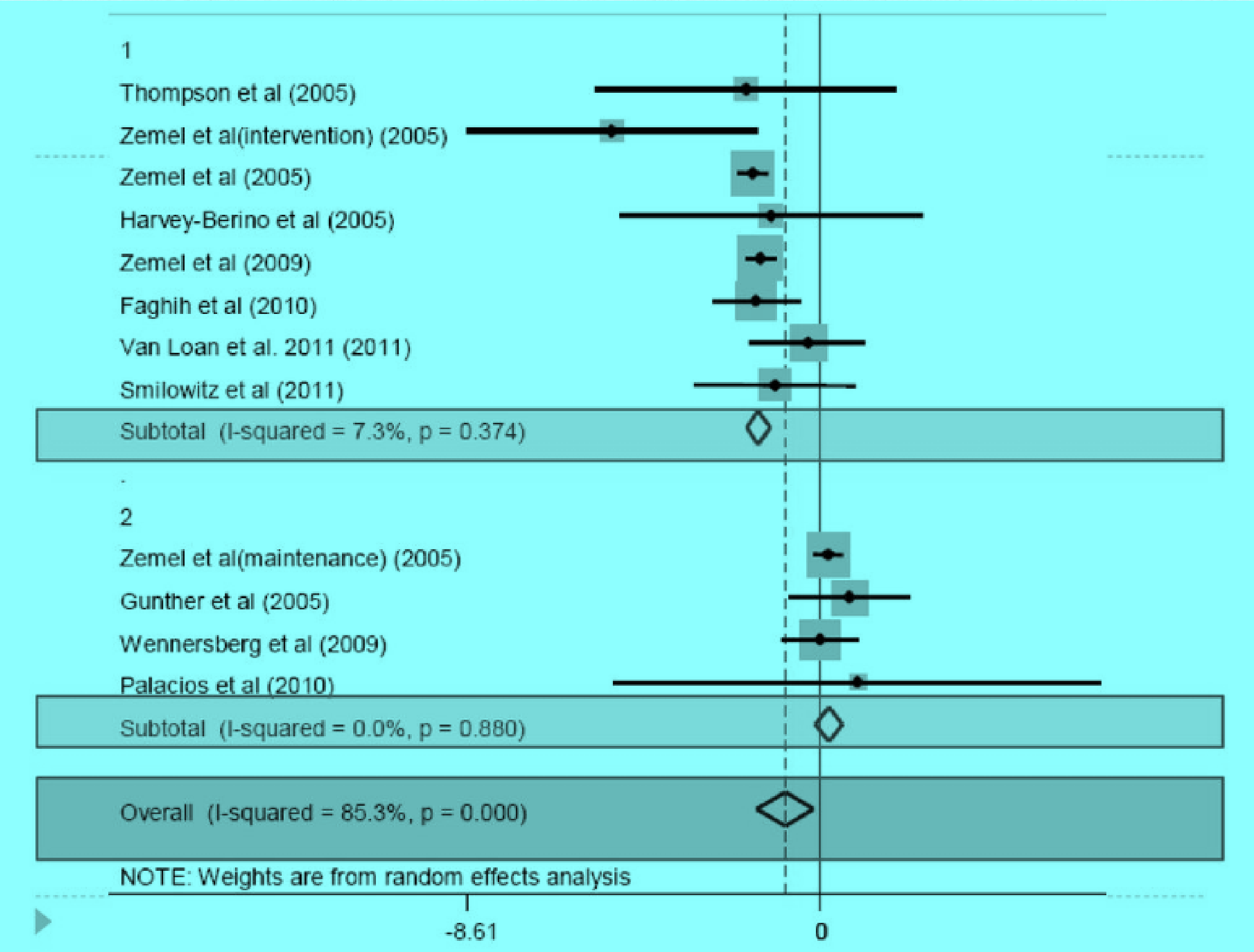
Exploring about the source of heterogeneity

- **Subgroup analysis:**
  - Heterogeneity must tend to be minimal in each subgroup
  - Between group heterogeneity must be significant.

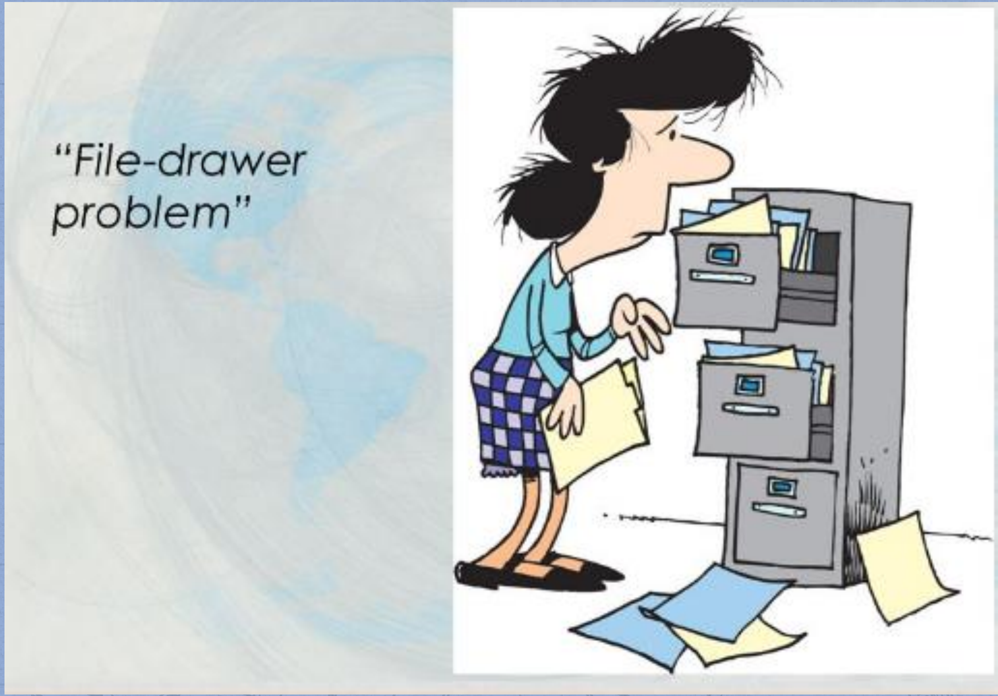
- **Meta-regression:**
  - A kind of Regression
  - Linear association between dispersion and a numeric or an qualitative variable

- Date of publication
- Age
- Sex
- Gender
- Design
- Method of intervention
- ....

We have to read included studies carefully


1
Thompson et al (2005)
Zemel et al(intervention) (2005)
Zemel et al (2005)
Harvey-Berino et al (2005)
Zemel et al (2009)
Faghih et al (2010)
Van Loan et al. 2011 (2011)
Smilowitz et al (2011)
Subtotal (I-squared = 7.3%, p = 0.374)
2
Zemel et al(maintenance) (2005)
Gunther et al (2005)
Wennersberg et al (2009)
Palacios et al (2010)
Subtotal (I-squared = 0.0%, p = 0.880)
Overall (I-squared = 85.3%, p = 0.000)
NOTE: Weights are from random effects analysis
-8.61
0

Publication bias



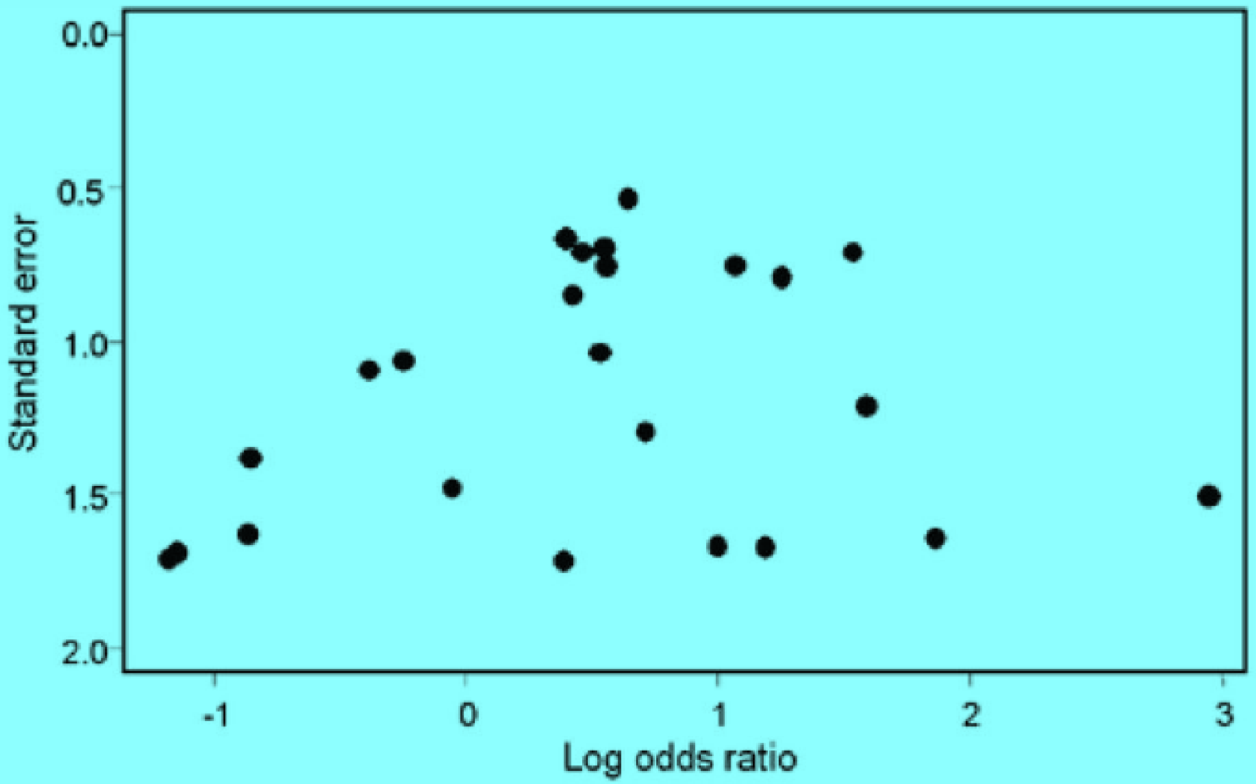
Is there any evidence of Publication Bias?

- Funnel plot

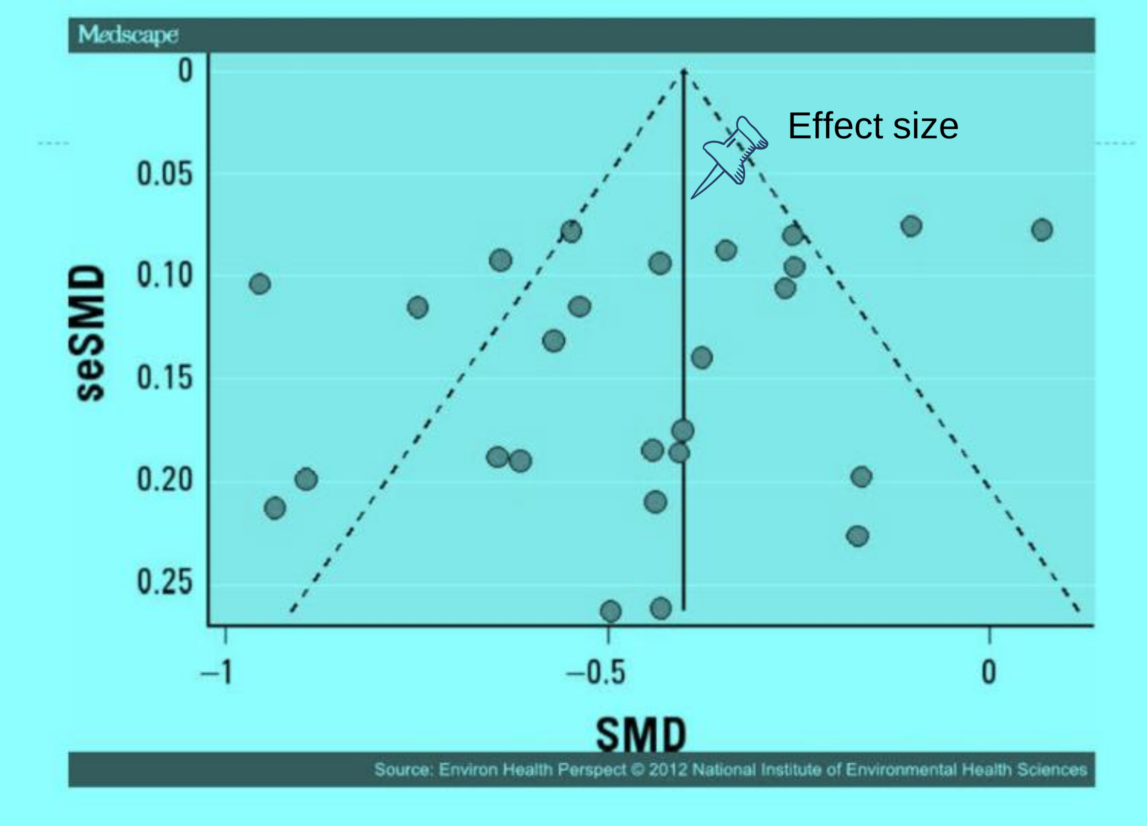
- Begg's funnel plot

- Egger's test

Funnel plot



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.

روش رگرسیونی ایگر

Matthias Egger

- 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.

Erfan Ayubi

$$z_i = \frac{t_i}{\sqrt{v_i}}$$

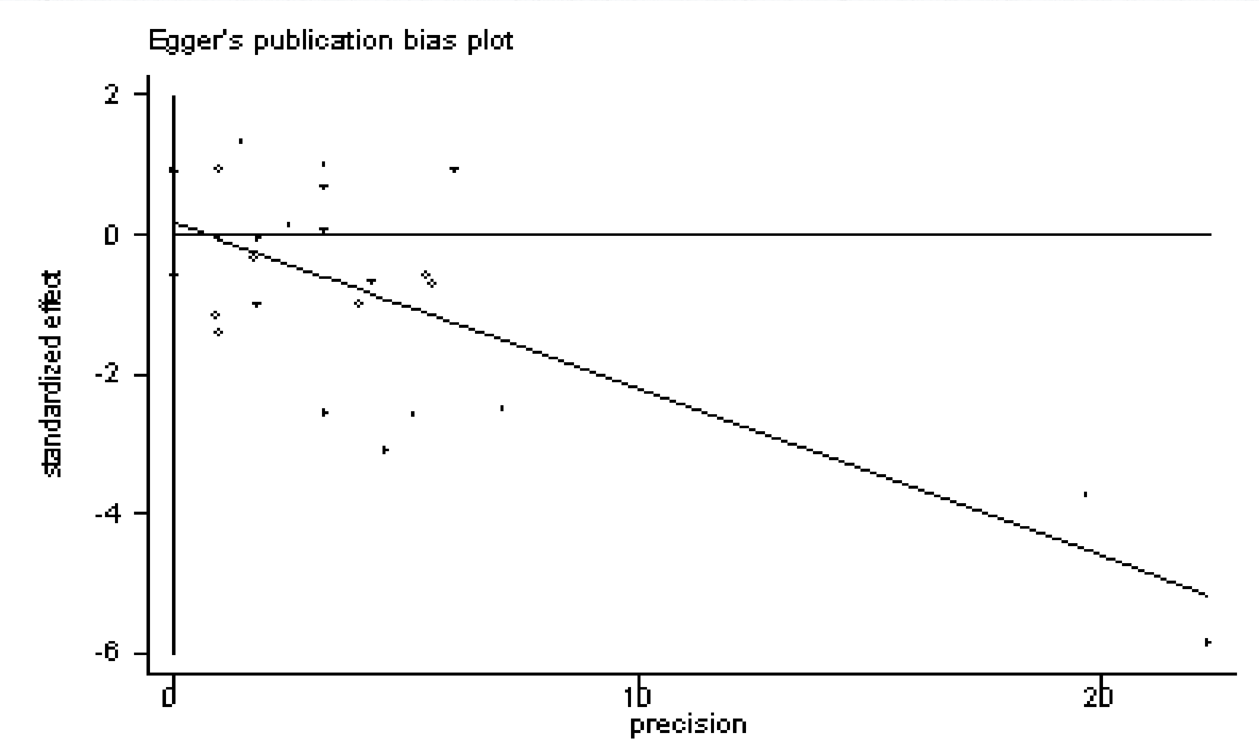
مقدار استاندارد شده اندازه اثر

دقت یا خطای معیار یا واریانس آن

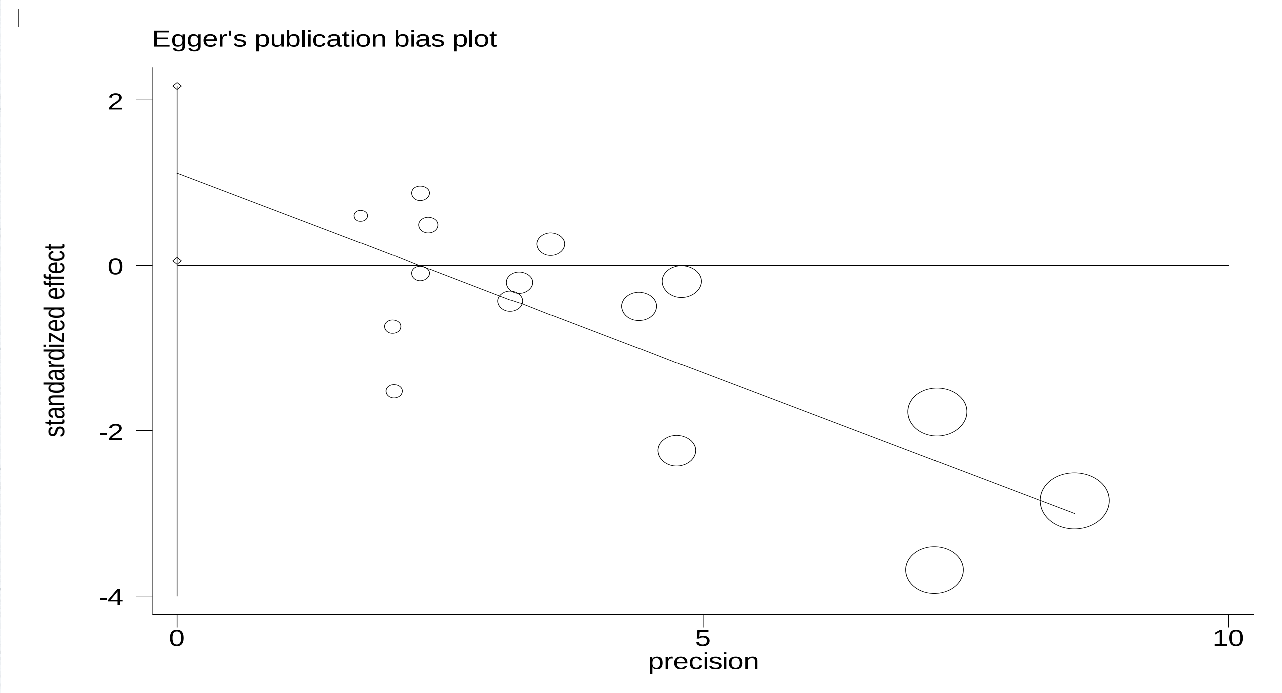
$$z_i = \beta_0 + \beta_1 \frac{1}{\sqrt{V_i}} + \varepsilon_i$$

مبنای روش ایگر این است که اگر تورش انتشار وجود نداشته باشد، مقدار مورد انتظار برای ثابت رگرسیونی β_0 صفر و شیب رگرسیونی β_1 برآوردی ناریب از تأثیر واقعی خواهد بود. از سوی دیگر، اگر میانگین اندازه اثر در مطالعات کوچک متفاوت از مطالعات بزرگ‌تر باشد، آنگاه خط رگرسیونی برازش داده شده از مبدأ نمی‌گذرد. بنابراین اندازه ثابت رگرسیونی β_0 به عنوان پایه‌ای برای آزمون وجود تورش انتشار به‌کار می‌رود

مانند یک مدل رگرسیونی ساده انتظار داریم که مقدار عدد ثابت یا عرض از مبدا β_0 صفر یا نزدیک به آن یا غیرمعنی دار آماری باشد که تغییرات متغیر وابسته توسط تمام متغیرهای مستقل توصیف شود. یا به عبارت دیگر برای برآورد اندازه اثر کلی مطالعه ای از قلم نیافتاده است.


Egger's publication bias plot
standardized effect
precision
2
0
-2
-4
-6
0
10
20

metabias logor selogor, graph(egger) gweight



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
```

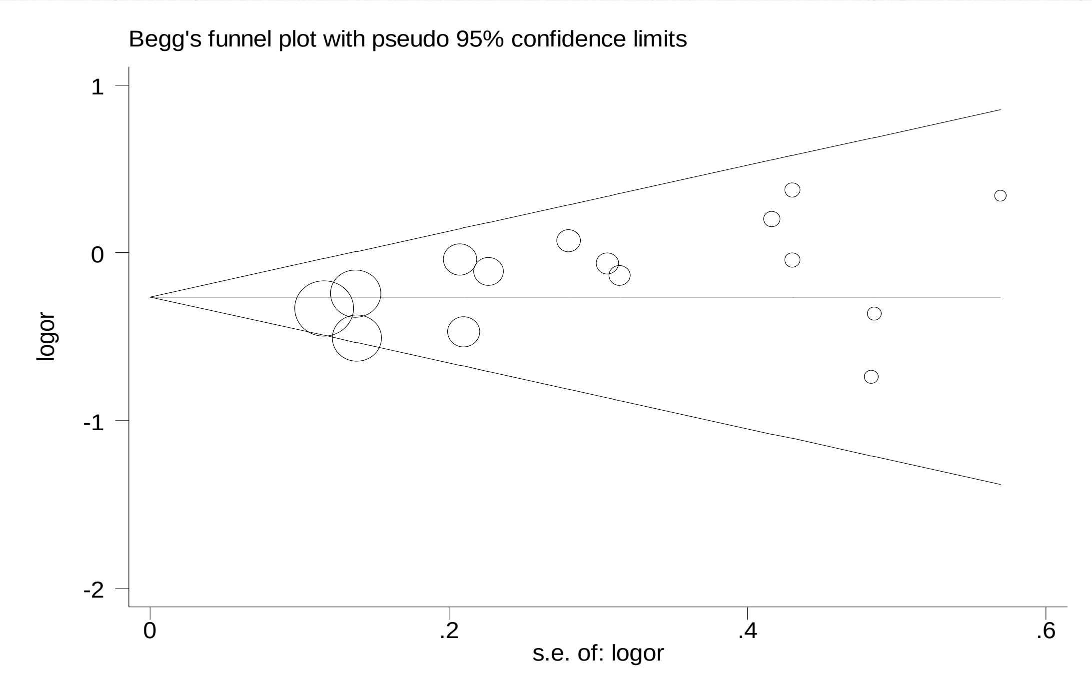
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf. Interval]	
slope	3.58846	.3028293	11.85	0.000	2.934237	4.242683
bias	.3347999	.5981815	0.56	0.585	-.9574927	1.627092

روش همبستگی رتبه ای 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 و **ضریب همبستگی کندال مثبت 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

Colin Begg

metabias logor selogor, graph(begg) gweight



Key point

Begg's test is underpowered, so a negative result, especially when the number of studies is small, is not very convincing (the positive predictive value is good, but the negative predictive value is not).

Egger's test uses more information to characterize each study by using a weighted regression approach. If it's significant, you have a problem with publication bias

Recommendations on testing for funnel plot asymmetry

https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_10/10_4_3_1_recommendations_on_testing_for_funnel_plot_asymmetry.htm

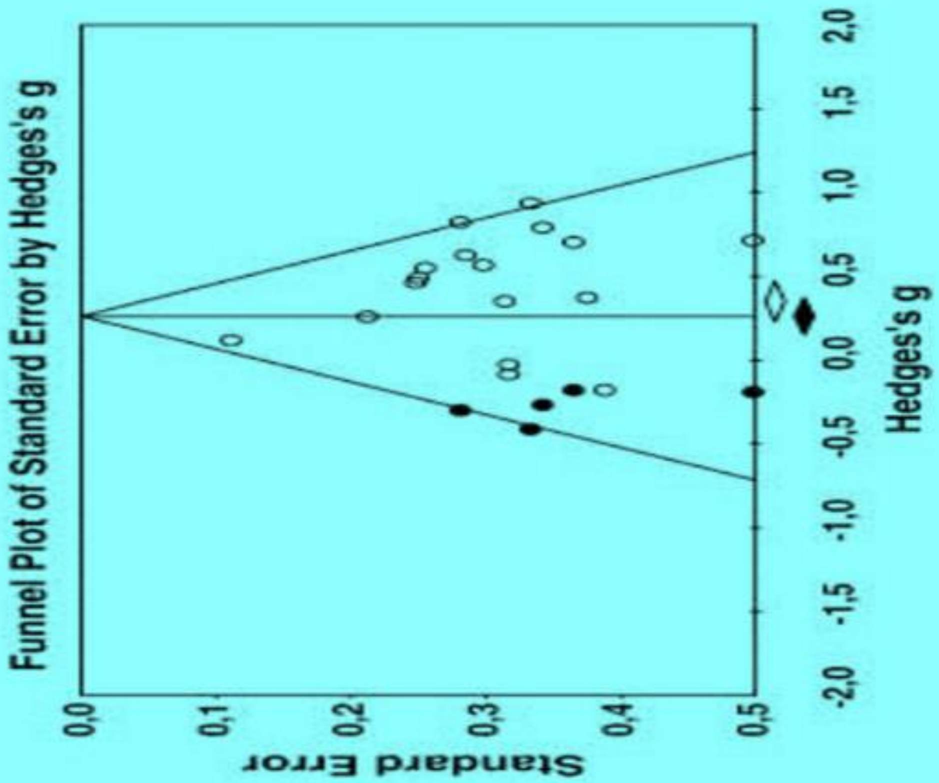
If publication bias exists, How much?

- Trim and fill

- ابتدا مطالعات ناهمگون که باعث نامتقارن شدن نمودار شده‌اند برآورد شده و پس از حذف (trim) این مطالعات، بر اساس مطالعات باقیمانده مرکز تقارن واقعی قیف محاسبه می‌گردد. سپس مطالعات حذف شده به همراه مقادیر متناظر آنها نسبت به خط تقارن قیف مجدداً به نمودار برگردانده (fill) می‌شوند.

- بر این اساس برآورد متاآنالیزی شاخص مورد بررسی به صورت تطبیق یافته (adjusted) صورت گرفته و نهایتاً نتایج متاآنالیز به صورت اولیه و به صورت تطبیق یافته با مدل ثابت و تصادفی گزارش می‌شود.

Trim and Fill



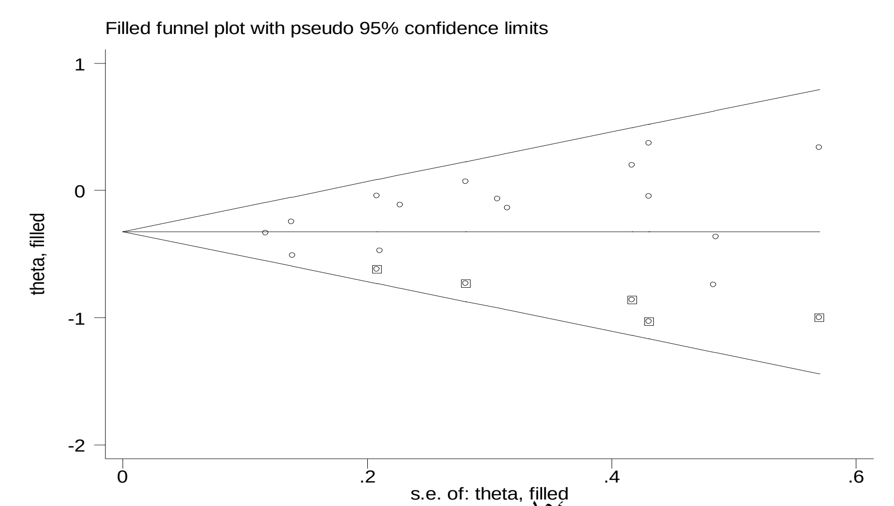
metatrim logor selogor, reffect

```
Meta-analysis

       |  Pooled      95% CI         Asymptotic      No. of
Method |     Est   Lower   Upper  z_value  p_value   studies
-------+----------------------------------------------------
Fixed  |  -0.263  -0.375  -0.150   -4.581    0.000      15
Random |  -0.263  -0.375  -0.150   -4.581    0.000

Test for heterogeneity: Q= 13.942 on 14 degrees of freedom (p= 0.454)
Moment-based estimate of between studies variance =  0.000

Trimming estimator: Linear
Meta-analysis type: Random-effects model

iteration |  estimate    Tn    # to trim     diff
----------+--------------------------------------
    1     |   -0.263     85         3         120
    2     |   -0.290     90         4          10
    3     |   -0.307     94         5           8
    4     |   -0.331     96         5           4
    5     |   -0.331     96         5           0

Filled
Meta-analysis

       |  Pooled      95% CI         Asymptotic      No. of
Method |     Est   Lower   Upper  z_value  p_value   studies
-------+----------------------------------------------------
Fixed  |  -0.331  -0.435  -0.226   -6.221    0.000      20
Random |  -0.323  -0.454  -0.191   -4.814    0.000

Test for heterogeneity: Q= 24.949 on 19 degrees of freedom (p= 0.162)
Moment-based estimate of between studies variance =  0.019
```

the trim-and-fill method not only indicates the significance of publication bias but also provide bias-adjusted results

METATRIM LOGOR SELOGOR, REFFECT FUNNEL

- با استفاده از دستور فوق نمودار قیفی هم نشان داده می شود و مطالعات سانسور شده با علامت مربع نمایش داده می شود



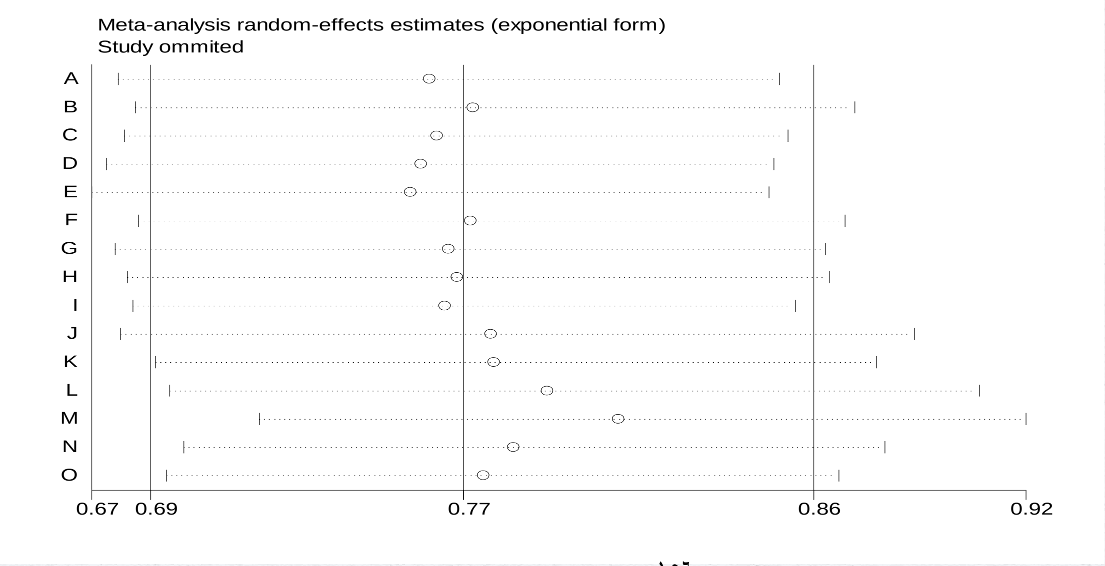
The idea of the trim-and-fill method is to first *trim* the studies that cause a funnel plot's asymmetry so that the overall effect estimate produced by the remaining studies can be considered minimally impacted by publication bias, and then to *fill* imputed missing studies in the funnel plot based on the bias-corrected overall estimate.

METAINF

- در اینجا میزان تاثیر تک تک مطالعات بر روی نتیجه نهایی ارزیابی می شود.

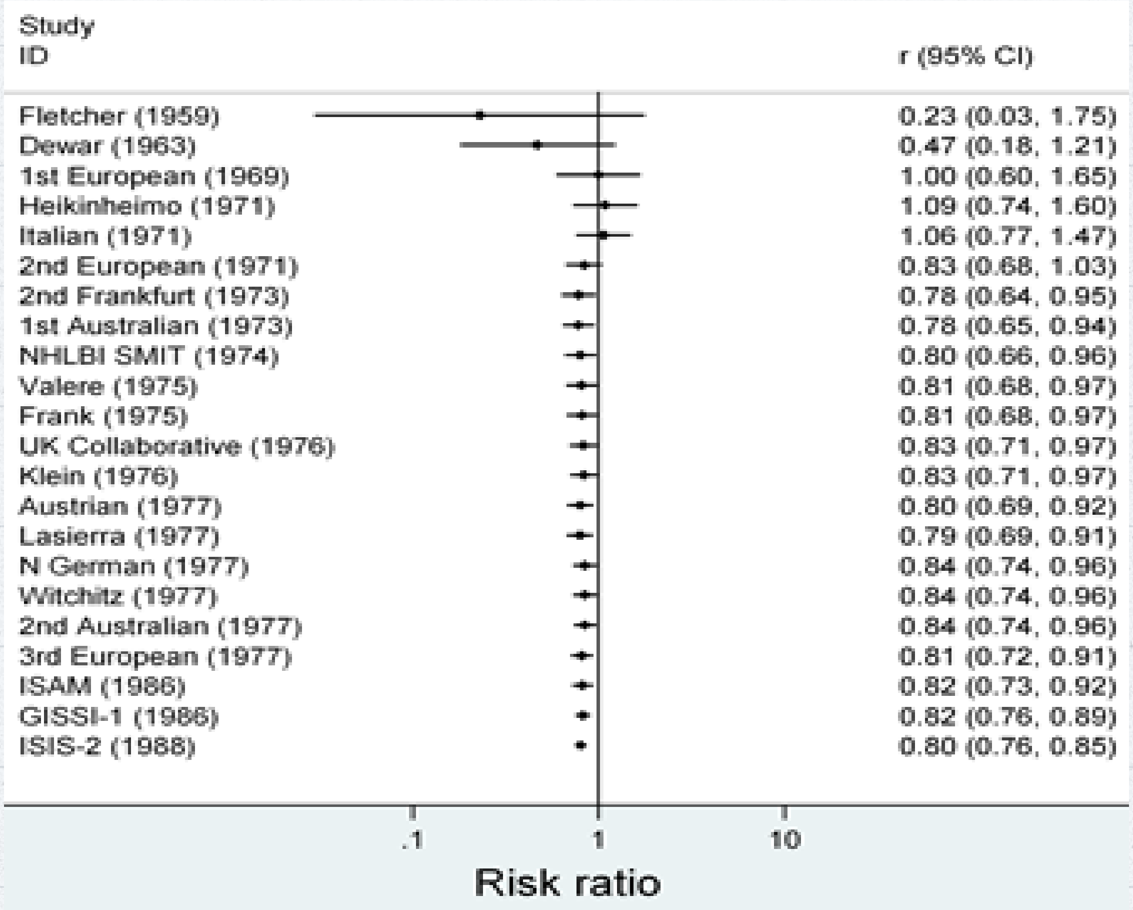
metainf logor selogor, eform random

metainf logor selogor, eform random id(*trial*) print



Cumulative Meta-Analysis متاآنالیز تجمعی

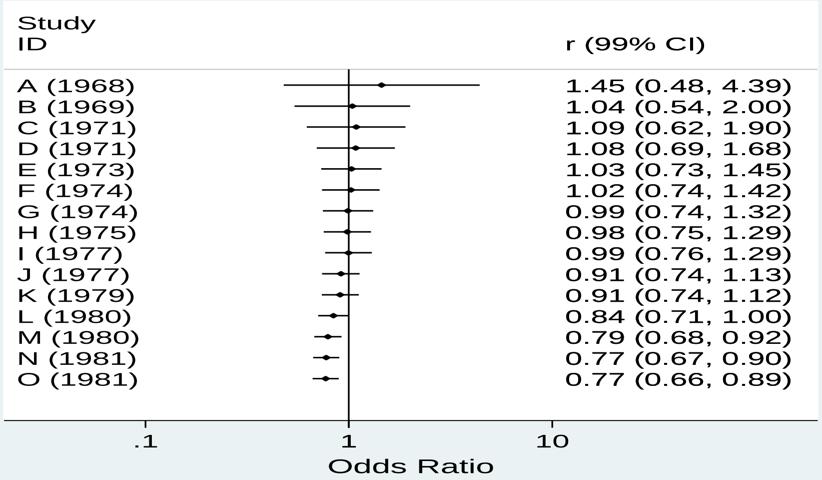
- متاآنالیز تجمعی شکل خاصی از نمودار انباشت است که برای بررسی روند تغییرات شاخص مورد مطالعه در طول زمان بکار می‌رود. برای این منظور ابتدا مطالعات را بر اساس زمان از قدیمی‌ترین به جدیدترین مرتب کرده و سپس از نرم افزار می‌خواهیم تا متاآنالیز تجمعی را انجام دهد.
- با استفاده از این روش می توان روند تغییرات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

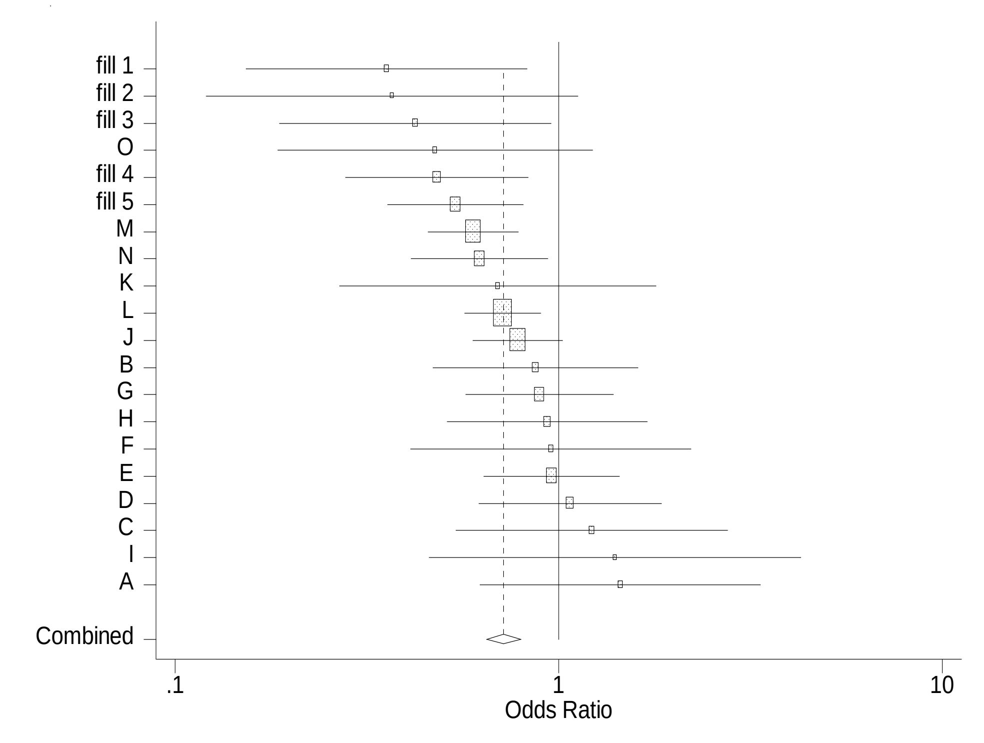
دستور METACUM

sort yr

metacum logor selogor, effect(r) eform graph label(namevar=trial, yearvar=yr) ilevel(99) b2title(Odds Ratio) xlab(0.1,1,10)



metatrim logor selogor, eform graph idvar(trial) cline xline(1) xlabel(.1,1,10) b2title(Odds Ratio)



متارگرسیون

- دستور زیر برای اجرای آنالیز متارگرسیون استفاده می شود. و آنالیز زیر گروه ها را بطور همزمان بر روی متغیرهای متعدد اعم از گسسته و پیوسته انجام می دهد.

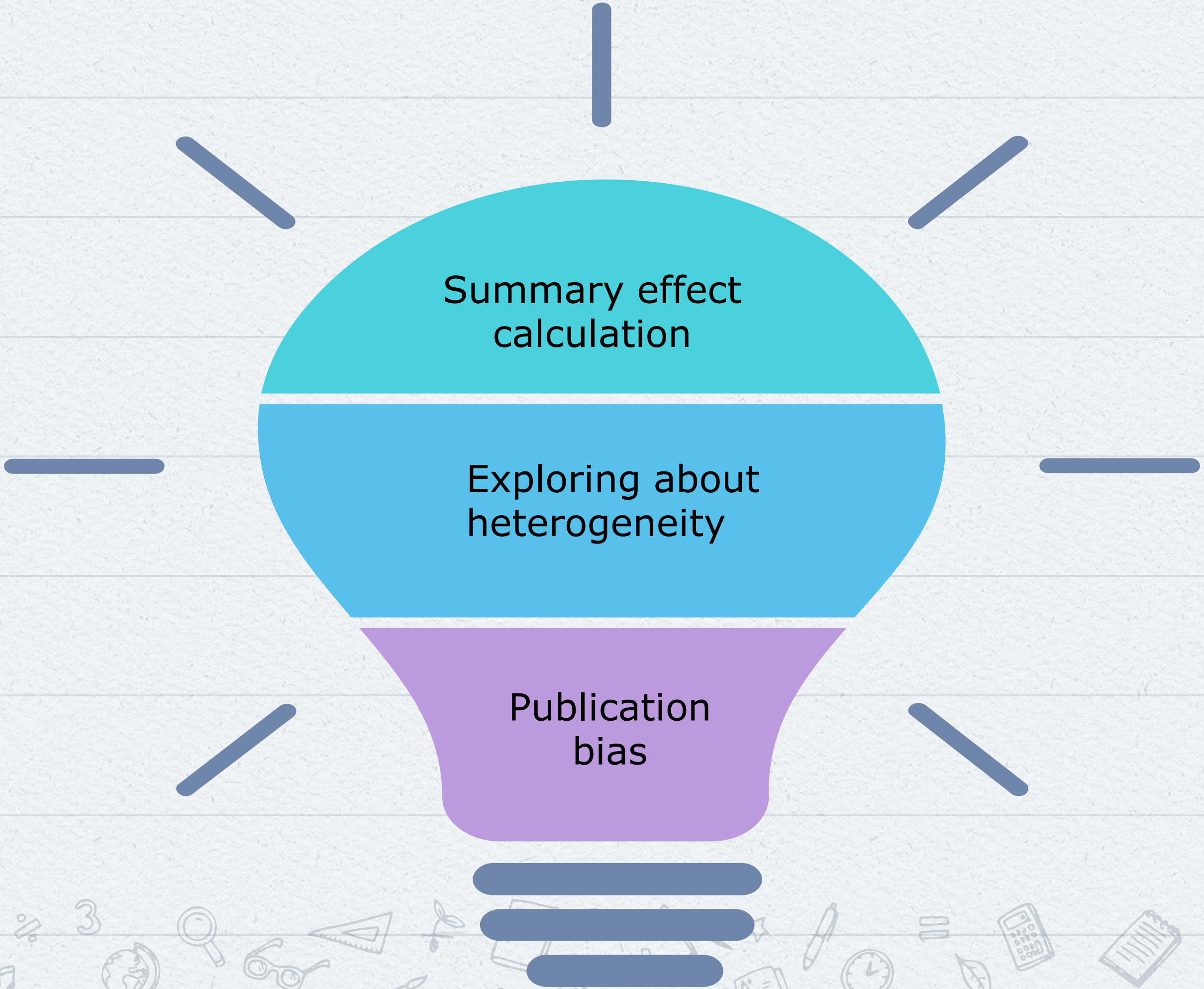
metareg depvar indepvar(s), wsse(*varname*)|wsvar(*varname*)

metareg lnor ss, wsse(selogor)

Sensitivity analysis

Meta-analysis steps and reporting:

- Effect size calculation
- Summary effect calculation
- Exploring about heterogeneity
  - Subgroup analysis
  - Meta-regression
- Sensitivity analysis
- Publication bias

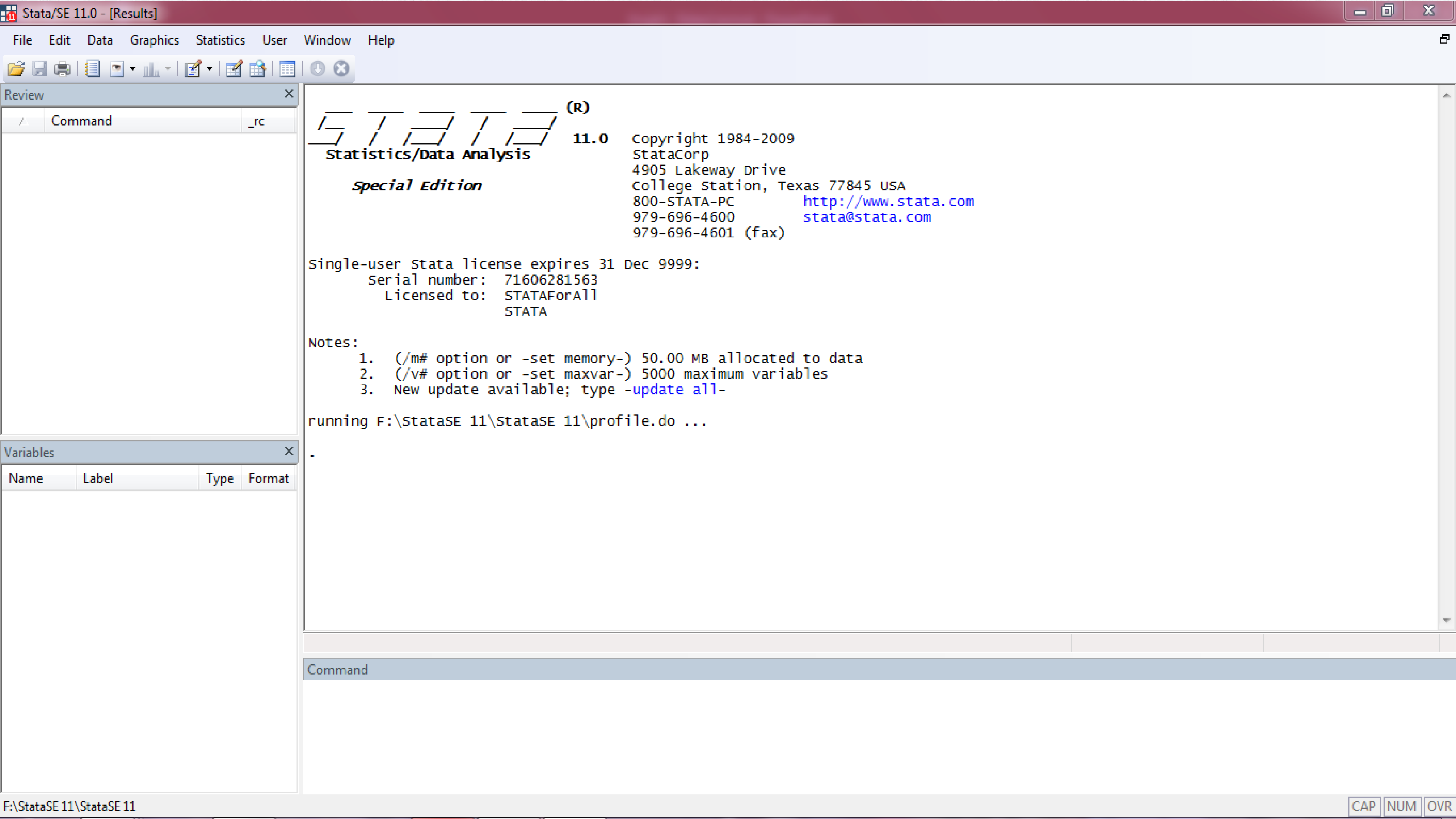

Summary effect calculation
Exploring about heterogeneity
Publication bias

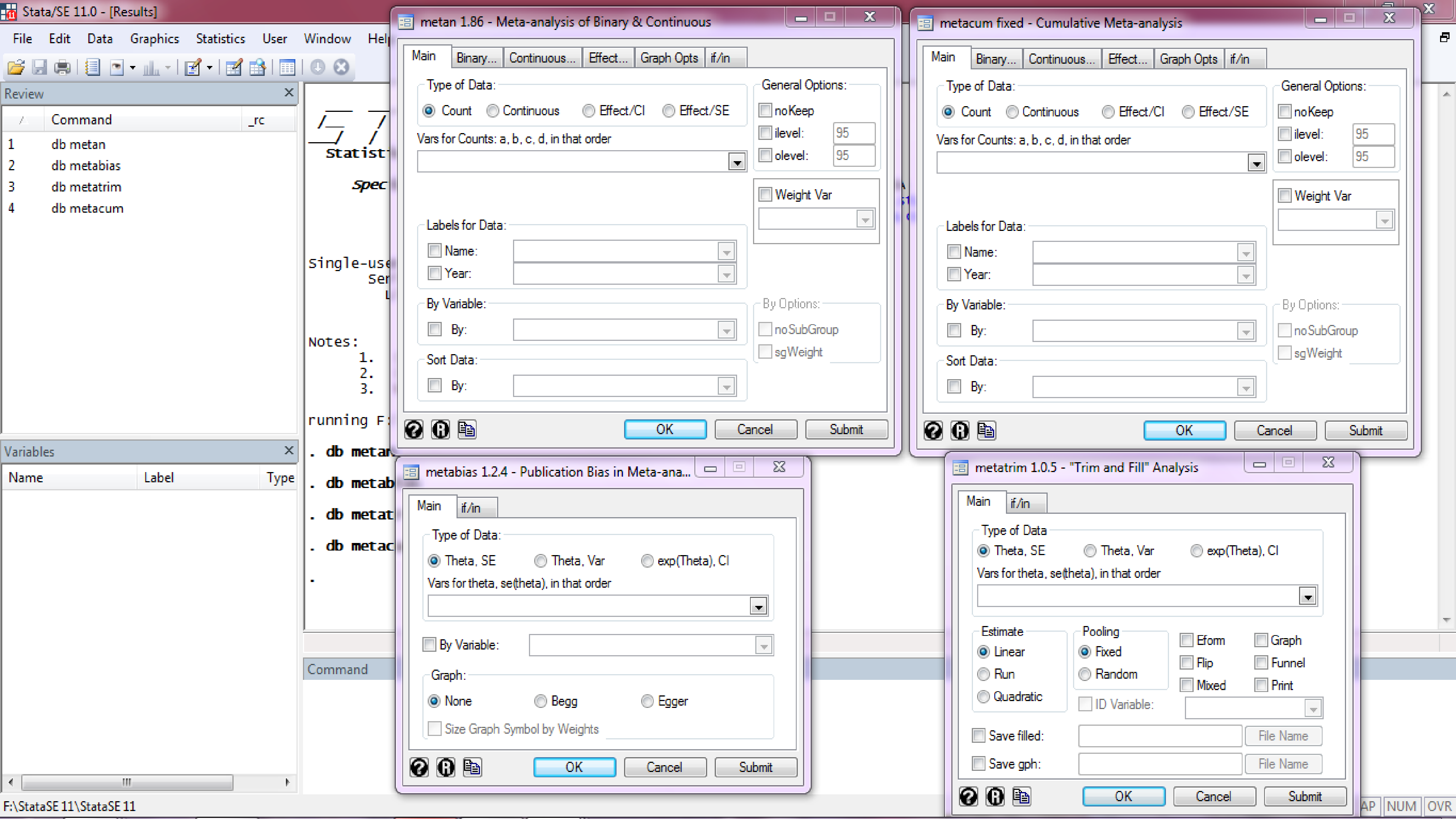
Meta-analysis softwares

- SAS
- R
- STATA
- REVMAN
- Comprehensive meta-analysis


Time for break

Introduction to Meta-Analysis in Stata


Stata/SE 11.0 - [Results]
File Edit Data Graphics Statistics User Window Help
Review
Command _rc
(R)
11.0 Copyright 1984-2009
Statistics/Data Analysis
StataCorp
4905 Lakeway Drive
Special Edition
College Station, Texas 77845 USA
800-STATA-PC http://www.stata.com
979-696-4600 stata@stata.com
979-696-4601 (fax)
Single-user Stata license expires 31 Dec 9999:
Serial number: 71606281563
Licensed to: STATAForAll
STATA
Notes:
1. (/m# option or -set memory-) 50.00 MB allocated to data
2. (/v# option or -set maxvar-) 5000 maximum variables
3. New update available; type -update all-
running F:\StataSE 11\StataSE 11\profile.do ...
.
Variables
Name Label Type Format
Command
F:\StataSE 11\StataSE 11
CAP NUM OVR


Stata/SE 11.0 - [Results]
File Edit Data Graphics Statistics User Window Help
Review
Command _rc
1 db metan
2 db metabias
3 db metatrim
4 db metacum
Variables
Name Label Type
Statist
Spec
Single-use
Notes:
running
. db metan
. db metab
. db metat
. db metac
Command
F:\StataSE 11\StataSE 11
metan 1.86 - Meta-analysis of Binary & Continuous
Main Binary... Continuous... Effect... Graph Opts if/in
Type of Data:
Count Continuous Effect/CI Effect/SE
Vars for Counts: a, b, c, d, in that order
General Options:
noKeep
ilevel: 95
olevel: 95
Weight Var
Labels for Data:
Name:
Year:
By Variable:
By:
By Options:
noSubGroup
sgWeight
Sort Data:
By:
OK Cancel Submit
metacum fixed - Cumulative Meta-analysis
Main Binary... Continuous... Effect... Graph Opts if/in
Type of Data:
Count Continuous Effect/CI Effect/SE
Vars for Counts: a, b, c, d, in that order
General Options:
noKeep
ilevel: 95
olevel: 95
Weight Var
Labels for Data:
Name:
Year:
By Variable:
By:
By Options:
noSubGroup
sgWeight
Sort Data:
By:
OK Cancel Submit
metabias 1.2.4 - Publication Bias in Meta-ana...
Main if/in
Type of Data:
Theta, SE Theta, Var exp(Theta), CI
Vars for theta, se(theta), in that order
By Variable:
Graph:
None Begg Egger
Size Graph Symbol by Weights
OK Cancel Submit
metatrim 1.0.5 - "Trim and Fill" Analysis
Main if/in
Type of Data
Theta, SE Theta, Var exp(Theta), CI
Vars for theta, se(theta), in that order
Estimate
Linear
Run
Quadratic
Pooling
Fixed
Random
Eform
Flip
Mixed
Graph
Funnel
Print
ID Variable:
Save filled: File Name
Save gph: File Name
OK Cancel Submit
AP NUM OVR

WORKED EXAMPLE FOR CONTINIOUS DATA (MEAN DIFFERENCE)

Impact of intervention on reading score

Study	Treated			Control		
	Mean	SD	N	Mean	SD	N
Carroll	94	22	60	92	20	60
Grant	98	21	65	92	22	65
Peck	98	28	40	88	26	40
Donat	94	19	200	82	17	200
Stewart	98	21	50	88	22	45
Young	96	21	85	92	22	85

Step 1. Compute g and Vg

g D= treated_mean- control_mean
g swithin_num=((treated_n-1)* treated_sd^2+(control_n-1)* control_sd^2)
g swithin_den= treated_n+ control_n-2
g swithin2=sqrt(swithin_num/ swithin_den)
g d=(treated_mean- control_mean)/ swithin2

g vd_1= (treated_n+ control_n)/ (treated_n* control_n)
g vd_2= (d^2)/(2*(treated_n+ control_n))
g vd= vd_1+ vd_2
g se_d=sqrt(vd)

g j_1=3/(4*df-1)
g j=1- j_1

g g= j* d
g vg=j^2* vd
g se_g=sqrt(vg)

Step 1. Compute g and Vg

D	S_{within}	d	V_d	J	g	V_g
2.000	21.024	0.095	0.033	0.994	0.095	0.033
6.000	21.506	0.279	0.031	0.994	0.277	0.031
10.000	27.019	0.370	0.051	0.990	0.367	0.050
12.000	18.028	0.666	0.011	0.998	0.664	0.011
10.000	21.479	0.466	0.043	0.992	0.462	0.043
4.000	21.506	0.186	0.024	0.996	0.185	0.023

Step 2. Fixed effect computations

	Effect size	Variance within	Weight	Calculated quantities		
Study	Y	V_Y	W	WY	WY^2	W^2
Carroll	0.095	0.033	30.352	2.869	0.271	921.214
Grant	0.277	0.031	32.568	9.033	2.505	1060.682
Peck	0.367	0.050	20.048	7.349	2.694	401.931
Donat	0.664	0.011	95.111	63.190	41.983	9046.013
Stewart	0.462	0.043	23.439	10.824	4.999	549.370
Young	0.185	0.023	42.698	7.906	1.464	1823.115
			244.215	101.171	53.915	##########

$$W_i = \frac{1}{V_{Y_i}},$$

$$M = \frac{\sum_{i=1}^{k} W_i Y_i}{\sum_{i=1}^{k} W_i},$$

$$V_M = \frac{1}{\sum_{i=1}^{k} W_i},$$

$$SE_M = \sqrt{V_M}.$$

$$LL_M = M - 1.96 \times SE_M$$

$$UL_M = M + 1.96 \times SE_M.$$

$$Z = \frac{M}{SE_M}.$$

$$p = 1 - \Phi(\pm|Z|),$$

$$p = 2\left[1 - \left(\Phi(|Z|)\right)\right],$$

Step 3

Fixed-effect statistics		
Mean and precision		
Mean effect	M	0.4143
Variance	V_M	0.0041
Standard error	Se_M	0.0640
Confidence intervals		
Lower limit (95%)	LL_M	0.2888
Upper limit (95%)	UL_M	0.5397
Test of the null that M=0		
Z for test of null	Z	6.4739
p-value (1-tailed)	p_1	0.0000
p-value (2-tailed)	p_2	0.0000

Step 4

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

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

$$df = k - 1,$$

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

Heterogeneity statistics			
Q statistic		Q	12.0033
degrees of freedom		df	5.0000
C		C	187.6978
Tau-squared		T^2	0.0373

Step 5. Random effects computations

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

	Effect size	Variance Within	Variance Between	Variance Total	Weight	Calculated quantities
Study	Y	V_Y	T^2	V_{Total}	W^*	W^*Y
Carroll	0.095	0.033	0.037	0.070	14.233	1.345
Grant	0.277	0.031	0.037	0.068	14.702	4.078
Peck	0.367	0.050	0.037	0.087	11.469	4.204
Donat	0.664	0.011	0.037	0.048	20.909	13.892
Stewart	0.462	0.043	0.037	0.080	12.504	5.774
Young	0.185	0.023	0.037	0.061	16.466	3.049
					90.284	32.342

Step 6

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

Random-effects statistics		
Mean and precision		
Mean effect	M^*	0.3582
Variance	V_{M^*}	0.0111
Standard error	Se_{M^*}	0.1052
Confidence intervals		
Lower limit (95%)	LL_{M^*}	0.1520
Upper limit (95%)	UL_{M^*}	0.5645
Test of the null that M=0		
Z for test of null	Z^*	3.4038
p-value (1-tailed)	p^*_1	0.0003
p-value (2-tailed)	p^*_2	0.0007

Fixed effect vs. random effects

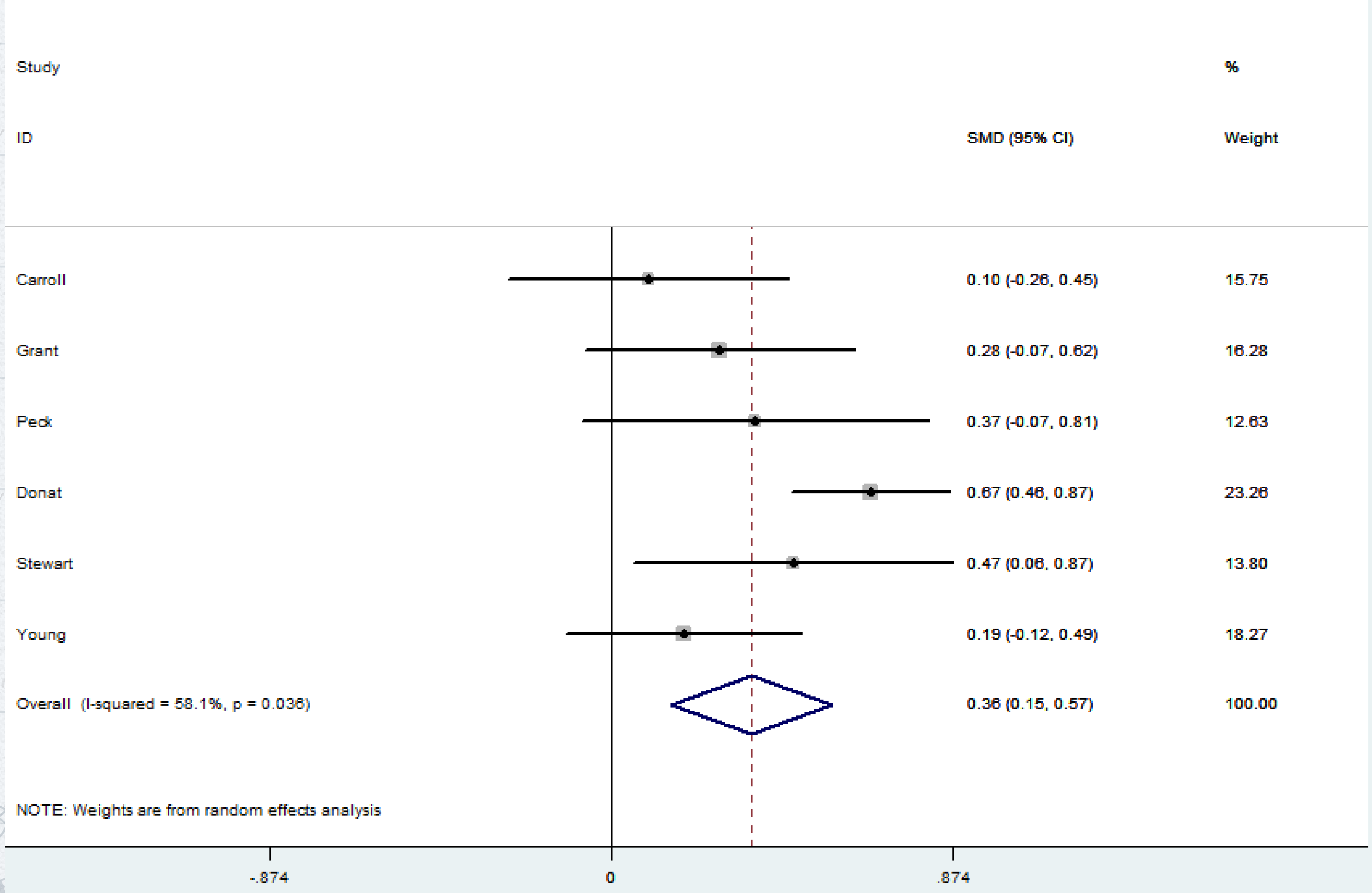
```
db metan
metan d se_d, label(namevar=Author) fixed
metan d se_d, label(namevar=Author) random
```

```
metan treated_n treated_mean treated_sd control_n control_mean control_sd,
label(namevar=Author) fixed
metan treated_n treated_mean treated_sd control_n control_mean control_sd,
label(namevar=Author) random
```

Study	SMD	[95% Conf.	Interval]	% Weight
Carroll	0.095	-0.263	0.453	15.75
Grant	0.279	-0.067	0.624	16.28
Peck	0.370	-0.072	0.812	12.63
Donat	0.666	0.464	0.867	23.26
Stewart	0.466	0.057	0.874	13.80
Young	0.186	-0.115	0.487	18.27
D+L pooled SMD	0.360	0.153	0.567	100.00

Heterogeneity chi-squared = 11.93 (d.f. = 5) p = 0.036
I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 58.1%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0373

Test of SMD=0 : z= 3.41 p = 0.001


Study
ID
SMD (95% CI)
%
Weight
Carroll
0.10 (-0.26, 0.45)
15.75
Grant
0.28 (-0.07, 0.62)
16.28
Peck
0.37 (-0.07, 0.81)
12.63
Donat
0.67 (0.46, 0.87)
23.26
Stewart
0.47 (0.06, 0.87)
13.80
Young
0.19 (-0.12, 0.49)
18.27
Overall (I-squared = 58.1%, p = 0.036)
0.36 (0.15, 0.57)
100.00
NOTE: Weights are from random effects analysis
-.874
0
.874

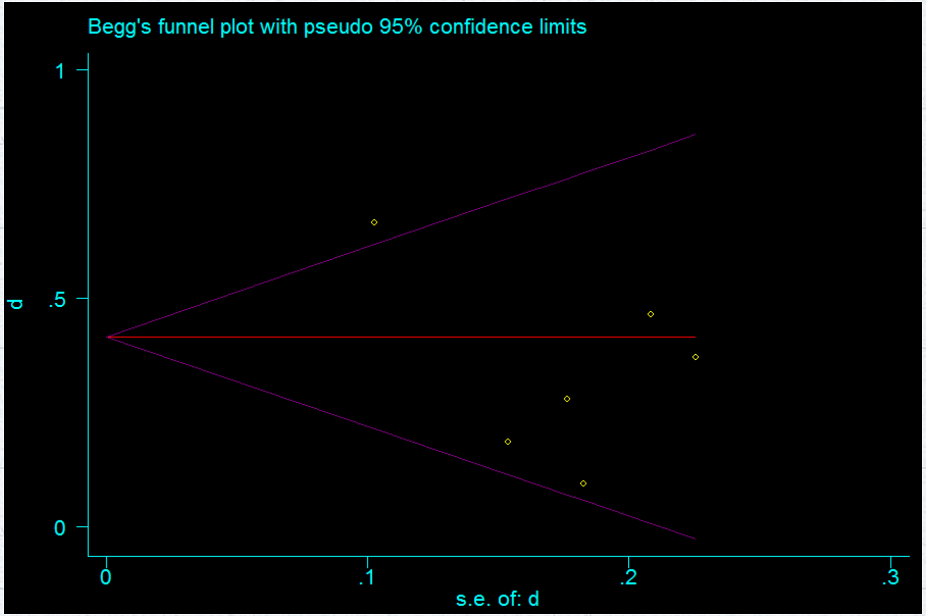
Publication bias

db metabias
metabias d se_d, graph(begg)
metafunnel d se_d

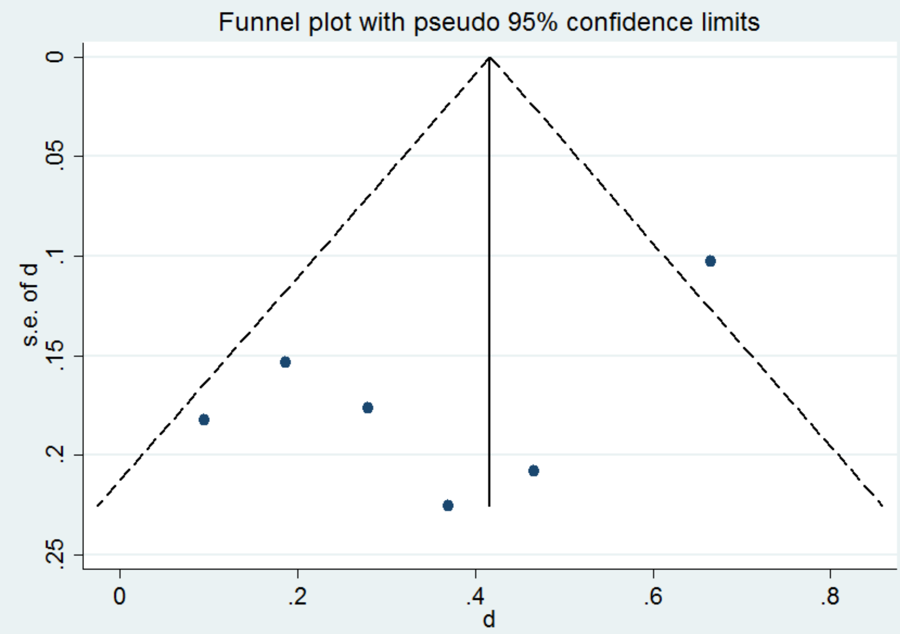
```
Tests for Publication Bias

Begg's Test

  adj. Kendall's Score (P-Q) =        -1
          Std. Dev. of Score =      5.32
           Number of Studies =         6
                          z  =     -0.19
                    Pr > |z| =     0.851
                          z  =      0.00 (continuity corrected)
                    Pr > |z| =     1.000 (continuity corrected)

Egger's test
```

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
slope	.9426323	.2952915	3.19	0.033	.1227716	1.762493
bias	-3.47539	1.875146	-1.85	0.137	-8.681629	1.73085

Funnel plot



Begg's funnel plot with pseudo 95% confidence limits
d
1
.5
0
.1
.2
.3
s.e. of: d

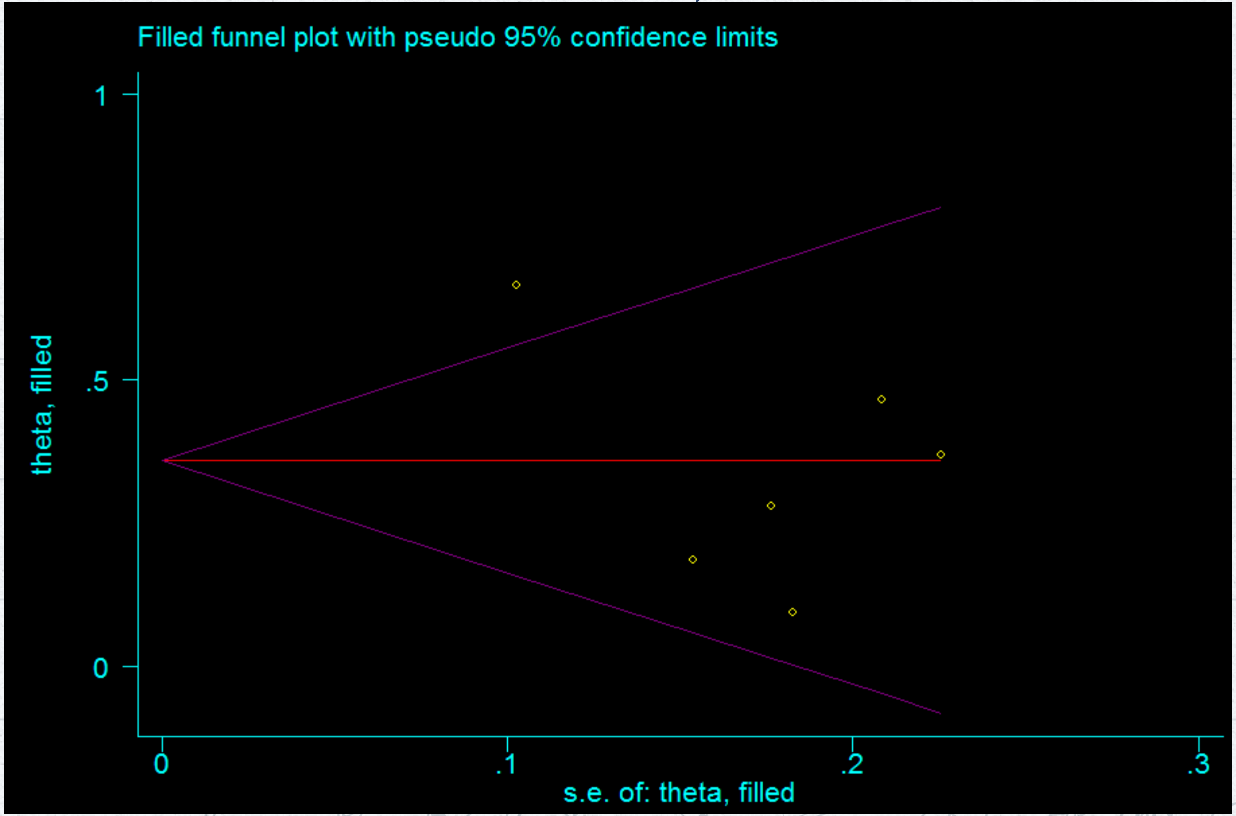


Funnel plot with pseudo 95% confidence limits
s.e. of d
0
.05
.1
.15
.2
.25
.4
.6
.8
d

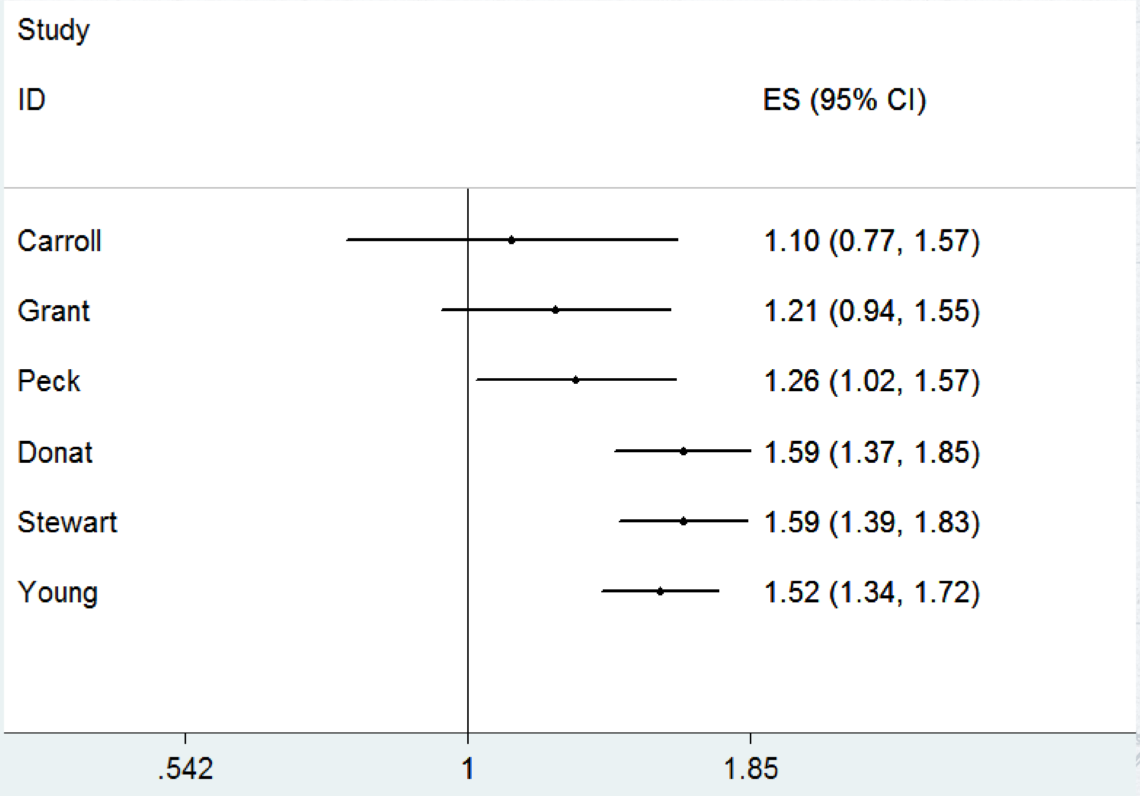
Trim and Fill

```
        |  Pooled       95% CI         Asymptotic      No. of
Method  |     Est    Lower    Upper   z_value  p_value   studies
--------+-------------------------------------------------------
Fixed   |   0.417    0.291    0.543    6.480    0.000       6
Random  |   0.360    0.153    0.567    3.413    0.001

Test for heterogeneity: Q= 11.931 on 5 degrees of freedom (p= 0.036)
Moment-based estimate of between studies variance =  0.037

Trimming estimator: Linear
Meta-analysis type: Random-effects model

iteration |  estimate     Tn     # to trim     diff
----------+--------------------------------------
    1     |    0.360     10          0          21
    2     |    0.360     10          0           0

Note: no trimming performed; data unchanged

Filled
Meta-analysis

        |  Pooled       95% CI         Asymptotic      No. of
Method  |     Est    Lower    Upper   z_value  p_value   studies
--------+-------------------------------------------------------
Fixed   |   0.417    0.291    0.543    6.480    0.000       6
Random  |   0.360    0.153    0.567    3.413    0.001

Test for heterogeneity: Q= 11.931 on 5 degrees of freedom (p= 0.036)
Moment-based estimate of between studies variance =  0.037
```

Trim and fill, funnel



Cumulative meta-analysis



WORKED EXAMPLE FOR DICHOTOMOUS DATA
ODDS RATIO (OR)

Study	Treated			Control		
	Events	Non-Events	Total N	Events	Non-Events	Total N
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

Step 2
Compute OR, lnOR and VlnOR

The computational formula for the odds ratio is

$$OddsRatio = \frac{AD}{BC}.$$

The log odds ratio is then

$$LogOddsRatio = \ln(OddsRatio),$$

with approximate variance

$$V_{LogOddsRatio} = \frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}$$

and approximate standard error

$$SE_{LogOddsRatio} = \sqrt{V_{LogOddsRatio}}.$$

$$OddsRatio = \exp(LogOddsRatio),$$

$$LL_{OddsRatio} = \exp(LL_{LogOddsRatio}),$$

and

$$UL_{OddsRatio} = \exp(UL_{LogOddsRatio}),$$

OR	lnOR	VlnOR
0.6934	-0.3662	0.1851
0.7500	-0.2877	0.2896
0.6810	-0.3842	0.1556
0.2667	-1.3218	0.0583
0.6591	-0.4169	0.2816
0.8526	-0.1595	0.1597

STEP 3
Fixed effect computations

$Y = \ln OR$

$W = \frac{1}{Vy}$

	Effect size	Variance within	Weight	Calculated quantities		
Study	Y	V_Y	W	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

Step 4

Fixed-effect statistics as log odds ratios

$$W_i = \frac{1}{V_{Y_i}},$$

$$M = \frac{\sum_{i=1}^{k} W_i Y_i}{\sum_{i=1}^{k} W_i},$$

$$V_M = \frac{1}{\sum_{i=1}^{k} W_i},$$

$$SE_M = \sqrt{V_M}.$$

$$LL_M = M - 1.96 \times SE_M$$

$$UL_M = M + 1.96 \times SE_M.$$

$$Z = \frac{M}{SE_M}.$$

$$p = 1 - \Phi(\pm|Z|),$$

$$p = 2\left[1 - \left(\Phi(|Z|)\right)\right],$$

Mean and precision		
Mean effect	*M*	-0.724
Variance	V_M	0.024
Standard error	Se_M	0.154
Confidence intervals		
Lower limit (95%)	LL_M	-1.026
Upper limit (95%)	UL_M	-0.423
Test of the null that M=0		
Z for test of null	*Z*	-4.707
p-value (1-tailed)	p_1	0.000
p-value (2-tailed)	p_2	0.000

Fixed effect statistics as odds ratios		
Mean and precision		
Mean effect	M	0.4847
Confidence intervals		
Lower limit (95%)	LL_M	0.3585
Upper limit (95%)	UL_M	0.6553

Step 5
Compute Tau-squared

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

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

$$df = k - 1,$$

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

Heterogeneity statistics			
Q statistic		Q	10.5512
degrees of freedom		df	5.0000
C		C	32.1052
Tau-squared		T^2	0.1729

Step 6
Random effects computations

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

Study	Effect size Y	Variance Within V_Y	Variance Between T^2	Variance Total V_{Total}	Weight W^*	Calculated quantities W^*Y
Saint	-0.366	0.185	0.173	0.358	2.793	-1.023
Kelly	-0.288	0.290	0.173	0.462	2.162	-0.622
Pilbeam	-0.384	0.156	0.173	0.329	3.044	-1.169
Lane	-1.322	0.058	0.173	0.231	4.325	-5.717
Wright	-0.417	0.282	0.173	0.455	2.200	-0.917
Day	-0.159	0.160	0.173	0.333	3.006	-0.479

Step 7
Random-effects statistics

Mean and precision			
Mean effect		M^*	-0.5663
Variance		V_{M^*}	0.0570
Standard error		Se_{M^*}	0.2388
Confidence intervals			
Lower limit (95%)		LL_{M^*}	-1.0344
Upper limit (95%)		UL_{M^*}	-0.0982
Test of the null that M=0			
Z for test of null		Z^*	-2.3711
p-value (1-tailed)		p^*_1	0.0089
p-value (2-tailed)		p^*_2	0.0177

Random effects statistics as odds ratios			
Mean and precision			
Mean effect		M	0.5676
Confidence intervals			
Lower limit (95%)		LL_M	0.3554
Upper limit (95%)		UL_M	0.9065

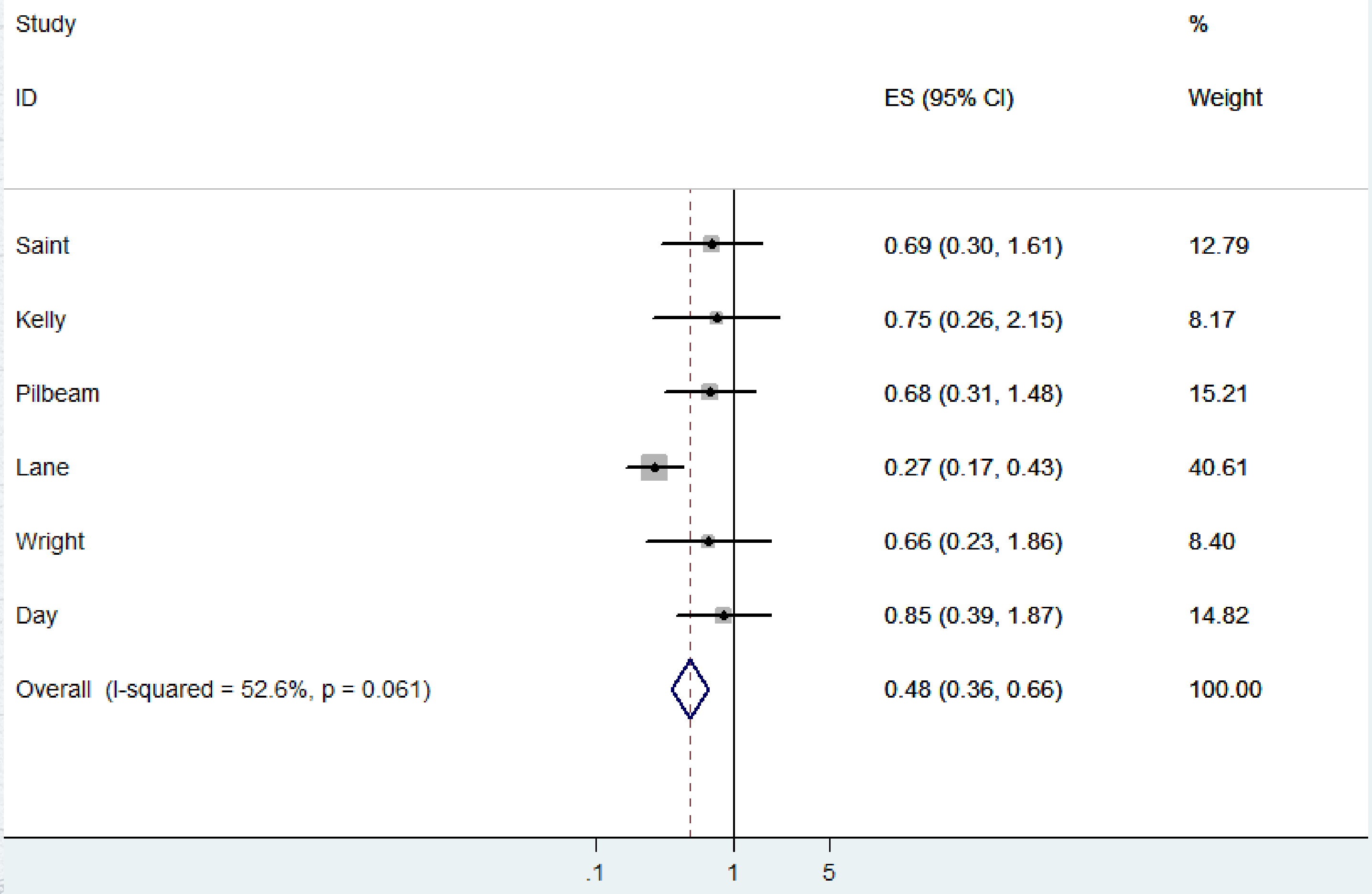
Worked example in Stata

```
g OR=( treated_events* control_nonevents)/( treated_nonevents* control_events)
g lnor=ln( OR)
g varlnor=(1/ treated_events)+(1/ treated_nonevents)+(1/  control_events)+(1/
control_nonevents)
g w=1/ varlnor
g se_lnor=sqrt( varlnor)
```

Fixed effect

```
. metan lnor se_lnor, label(namevar=author) fixed xlabel(0.1, 200) astext(80)

           Study     |     ES    [95% Conf. Interval]     % Weight
---------------------+---------------------------------------------------
Saint                | -0.366     -1.209     0.477          12.79
Kelly                | -0.288     -1.342     0.767           8.17
Pilbeam              | -0.384     -1.157     0.389          15.21
Lane                 | -1.322     -1.795    -0.849          40.61
Wright               | -0.417     -1.457     0.623           8.40
Day                  | -0.159     -0.943     0.624          14.82
---------------------+---------------------------------------------------
I-V pooled ES        | -0.724     -1.026    -0.423         100.00
---------------------+---------------------------------------------------

  Heterogeneity chi-squared =  10.55 (d.f. = 5) p = 0.061
  I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) =  52.6%

  Test of ES=0 : z=   4.71 p = 0.000
```

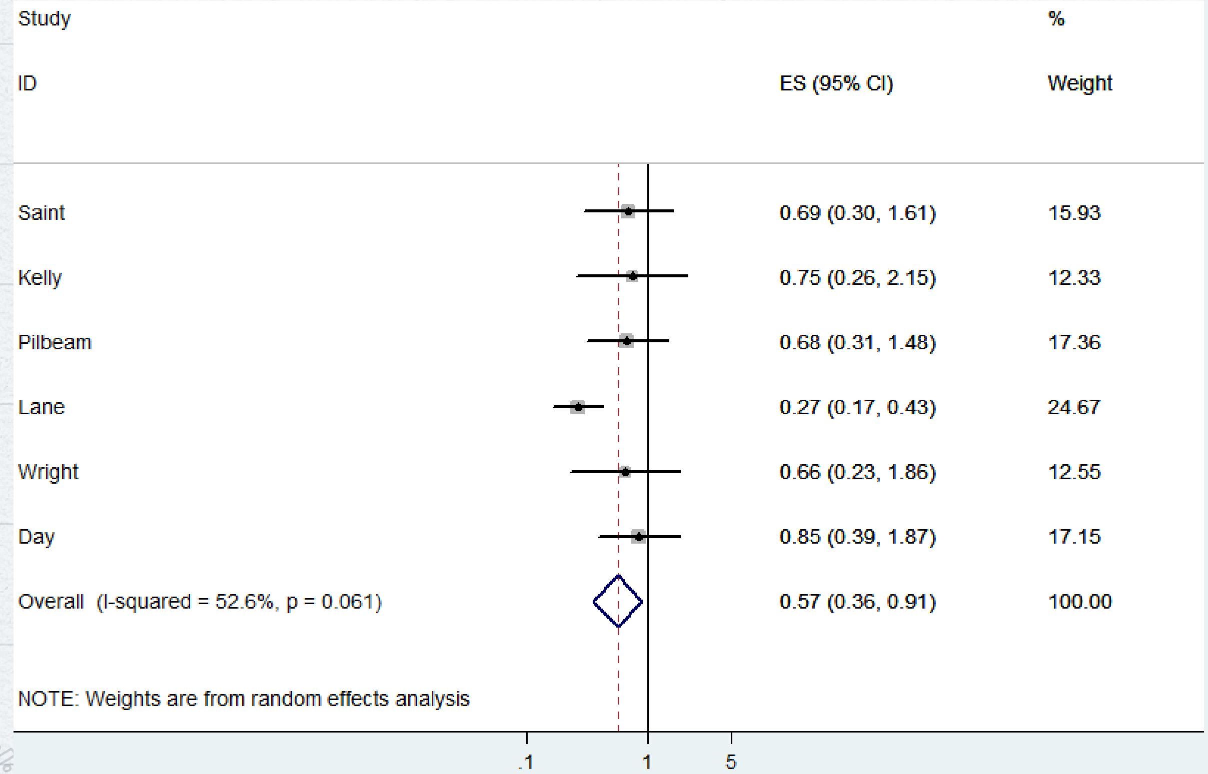
```
. metan lnor se_lnor, label(namevar=author) fixed xlabel(0.1, 200) eform astext(80)

           Study     |     ES    [95% Conf. Interval]     % Weight
---------------------+---------------------------------------------------
Saint                |  0.693      0.298     1.611          12.79
Kelly                |  0.750      0.261     2.153           8.17
Pilbeam              |  0.681      0.314     1.475          15.21
Lane                 |  0.267      0.166     0.428          40.61
Wright               |  0.659      0.233     1.865           8.40
Day                  |  0.853      0.390     1.866          14.82
---------------------+---------------------------------------------------
I-V pooled ES        |  0.485      0.359     0.655         100.00
---------------------+---------------------------------------------------

  Heterogeneity chi-squared =  10.55 (d.f. = 5) p = 0.061
  I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) =  52.6%

  Test of ES=1 : z=   4.71 p = 0.000
```


Study
ID
ES (95% CI)
%
Weight
Saint 0.69 (0.30, 1.61) 12.79
Kelly 0.75 (0.26, 2.15) 8.17
Pilbeam 0.68 (0.31, 1.48) 15.21
Lane 0.27 (0.17, 0.43) 40.61
Wright 0.66 (0.23, 1.86) 8.40
Day 0.85 (0.39, 1.87) 14.82
Overall (I-squared = 52.6%, p = 0.061) 0.48 (0.36, 0.66) 100.00
.1
1
5

Random effects

```
. metan lnor se_lnor, label(namevar=author) random  xlabel(0.1, 200) astext(80)

            Study     |     ES    [95% Conf. Interval]     % Weight
---------------------+---------------------------------------------------
Saint                | -0.366      -1.209     0.477        15.93
Kelly                | -0.288      -1.342     0.767        12.33
Pilbeam              | -0.384      -1.157     0.389        17.36
Lane                 | -1.322      -1.795    -0.849        24.67
Wright               | -0.417      -1.457     0.623        12.55
Day                  | -0.159      -0.943     0.624        17.15
---------------------+---------------------------------------------------
D+L pooled ES        | -0.566      -1.034    -0.098       100.00
---------------------+---------------------------------------------------

  Heterogeneity chi-squared =  10.55 (d.f. = 5) p = 0.061
  I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) =  52.6%
  Estimate of between-study variance Tau-squared =  0.1729

  Test of ES=0 : z=   2.37 p = 0.018
```

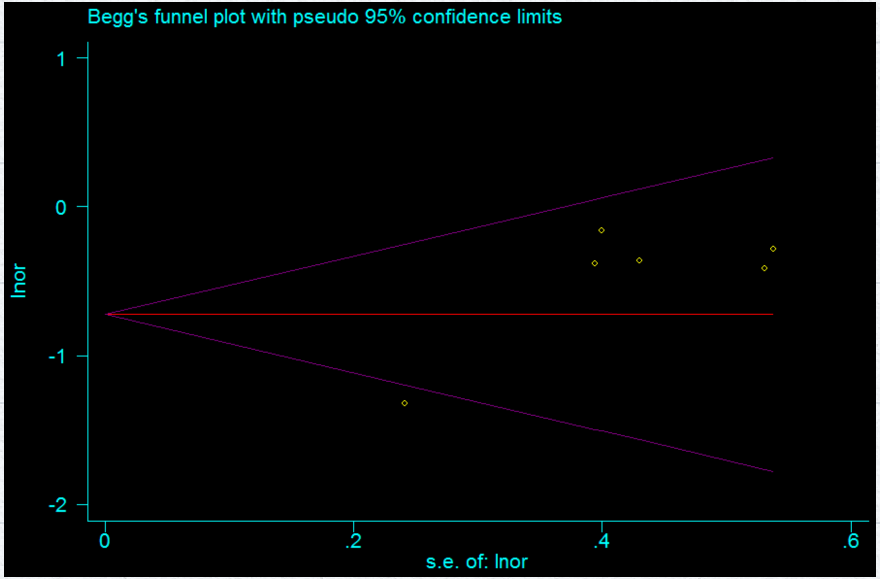
```
label(namevar=author) random xlabel(0.1, 5) eform astext(80)

            Study     |     ES    [95% Conf. Interval]     % Weight
---------------------+---------------------------------------------------
Saint                |  0.693      0.298      1.611        15.93
Kelly                |  0.750      0.261      2.153        12.33
Pilbeam              |  0.681      0.314      1.475        17.36
Lane                 |  0.267      0.166      0.428        24.67
Wright               |  0.659      0.233      1.865        12.55
Day                  |  0.853      0.390      1.866        17.15
---------------------+---------------------------------------------------
D+L pooled ES        |  0.568      0.355      0.906       100.00
---------------------+---------------------------------------------------

  Heterogeneity chi-squared =  10.55 (d.f. = 5) p = 0.061
  I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) =  52.6%
  Estimate of between-study variance Tau-squared =  0.1729

  Test of ES=1 : z=   2.37 p = 0.018
```

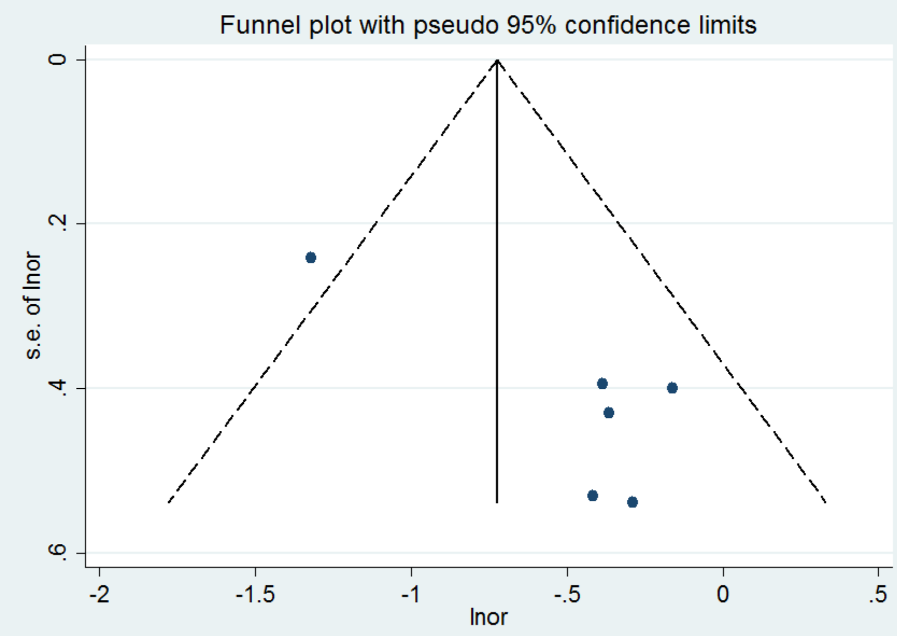

Study
ID
%
Weight
ES (95% CI)
Saint
0.69 (0.30, 1.61)
15.93
Kelly
0.75 (0.26, 2.15)
12.33
Pilbeam
0.68 (0.31, 1.48)
17.36
Lane
0.27 (0.17, 0.43)
24.67
Wright
0.66 (0.23, 1.86)
12.55
Day
0.85 (0.39, 1.87)
17.15
Overall (I-squared = 52.6%, p = 0.061)
0.57 (0.36, 0.91)
100.00
NOTE: Weights are from random effects analysis
.1
1
5

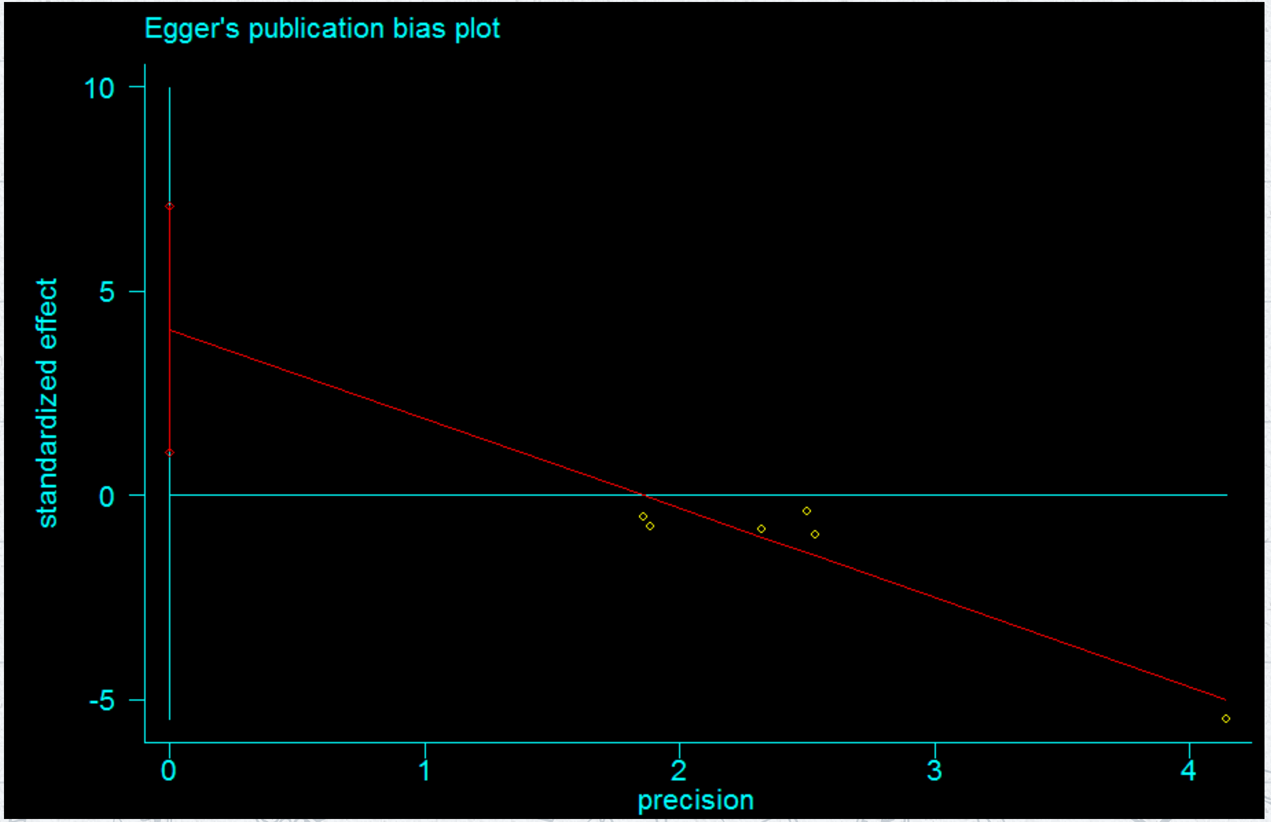
Publication bias

```
. db metabias

. metabias lnor se_lnor, graph(begg)

Note: default data input format (theta, se_theta) assumed.

Tests for Publication Bias

Begg's Test

  adj. Kendall's Score (P-Q) =        -1
          Std. Dev. of Score =      5.32
           Number of Studies =         6
                          z  =     -0.19
                    Pr > |z| =     0.851
                          z  =      0.00 (continuity corrected)
                    Pr > |z| =     1.000 (continuity corrected)

Egger's test
```

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
slope	-2.188209	.4091311	-5.35	0.006	-3.324139	-1.052279
bias	4.057079	1.085648	3.74	0.020	1.042836	7.071322


Begg's funnel plot with pseudo 95% confidence limits
1
0
-1
-2
lnor
0
.2
.4
.6
s.e. of: lnor


Funnel plot with pseudo 95% confidence limits
0
.2
.4
.6
s.e. of lnor
-2
-1.5
-1
-.5
0
.5
lnor


Egger's publication bias plot
10
5
0
-5
standardized effect
0
1
2
3
4
precision

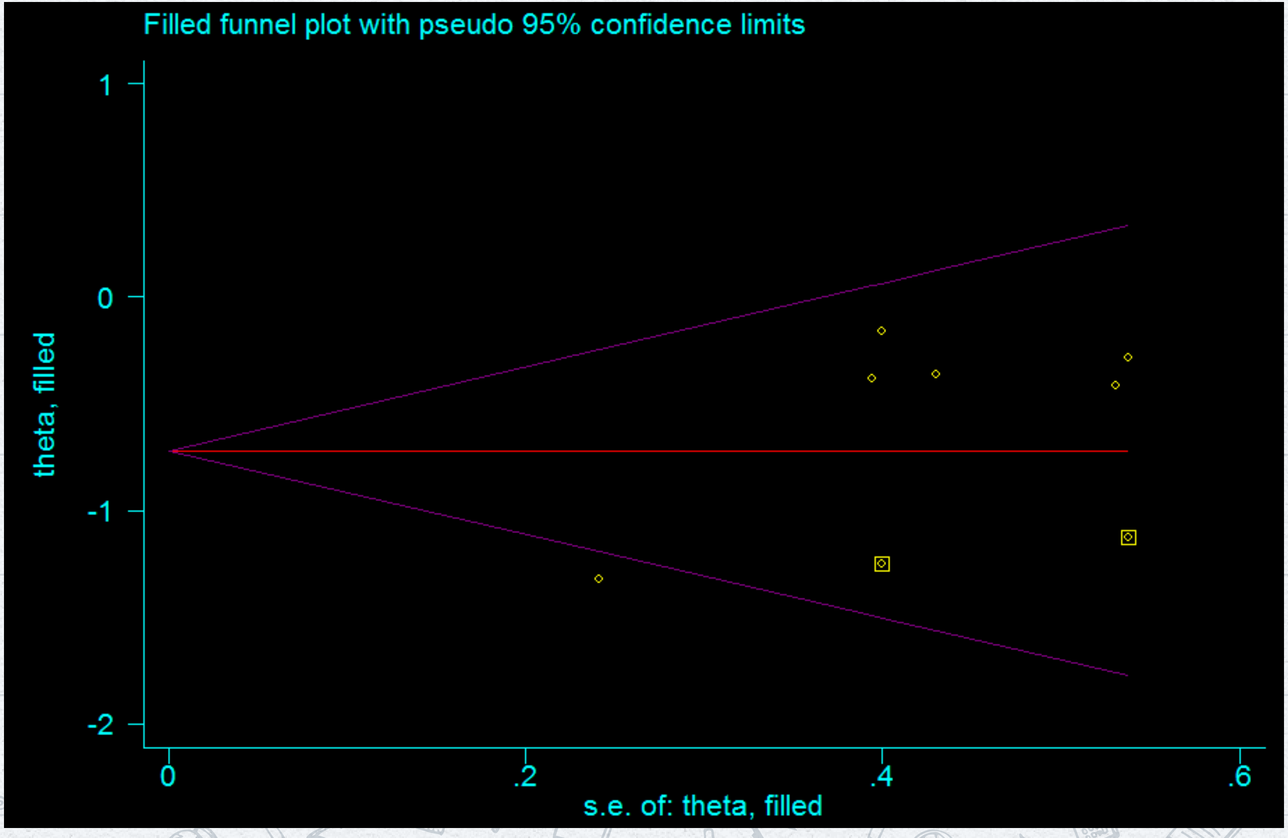
Trim and fill

```
metatrim lnor se_lnor, eform
```

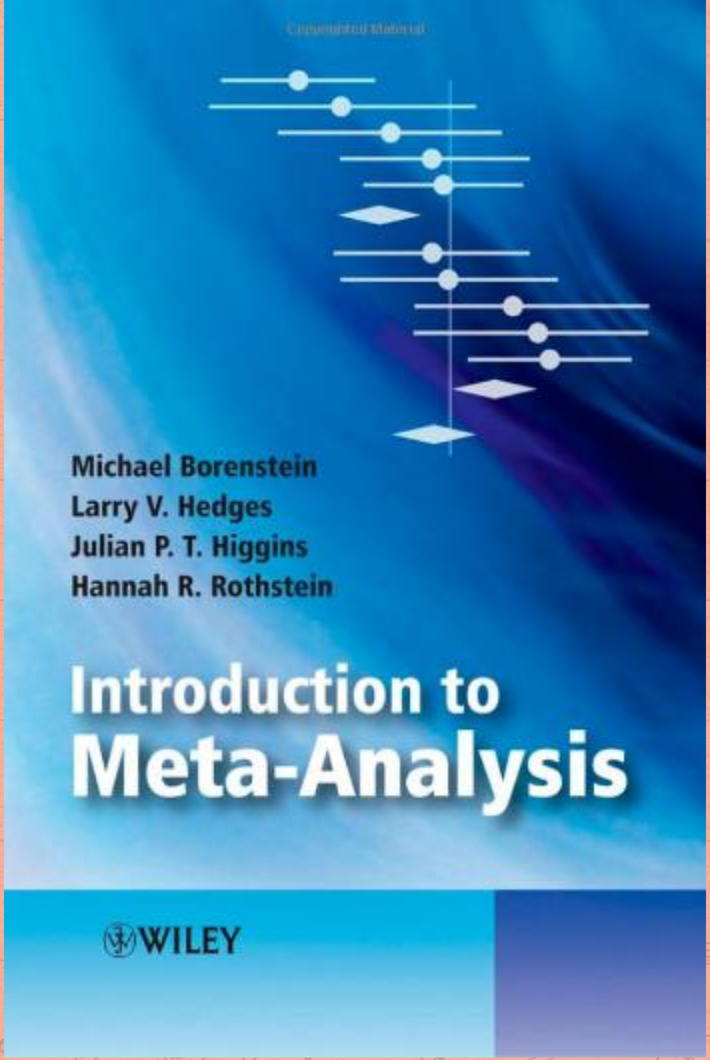
```
Meta-analysis

       |  Pooled      95% CI         Asymptotic      No. of
Method |     Est   Lower   Upper  z_value  p_value   studies
-------+----------------------------------------------------
Fixed  |  -0.724  -1.026  -0.423   -4.707    0.000      6
Random |  -0.566  -1.034  -0.098   -2.371    0.018

Test for heterogeneity: Q= 10.551 on 5 degrees of freedom (p= 0.061)
Moment-based estimate of between studies variance =  0.173

Trimming estimator: Linear
Meta-analysis type: Fixed-effects model

iteration |  estimate    Tn    # to trim     diff
----------+--------------------------------------
    1     |   -0.724     15        2          21
    2     |   -0.879     20        3          10
    3     |   -0.981     20        3           0

Filled
Meta-analysis (exponential form)

       |  Pooled      95% CI         Asymptotic      No. of
Method |     Est   Lower   Upper  z_value  p_value   studies
-------+----------------------------------------------------
Fixed  |   0.375   0.289   0.486   -7.432    0.000      9
Random |   0.402   0.258   0.626   -4.040    0.000

Test for heterogeneity: Q= 21.277 on 8 degrees of freedom (p= 0.006)
Moment-based estimate of between studies variance =  0.274
```

```
metatrim lnor se_lnor, reffect eform
```

```
Meta-analysis

       |  Pooled      95% CI         Asymptotic      No. of
Method |     Est   Lower   Upper  z_value  p_value   studies
-------+----------------------------------------------------
Fixed  |  -0.724  -1.026  -0.423   -4.707    0.000      6
Random |  -0.566  -1.034  -0.098   -2.371    0.018

Test for heterogeneity: Q= 10.551 on 5 degrees of freedom (p= 0.061)
Moment-based estimate of between studies variance =  0.173

Trimming estimator: Linear
Meta-analysis type: Random-effects model

iteration |  estimate    Tn    # to trim     diff
----------+--------------------------------------
    1     |   -0.566     15        2          21
    2     |   -0.707     15        2           0

Filled
Meta-analysis (exponential form)

       |  Pooled      95% CI         Asymptotic      No. of
Method |     Est   Lower   Upper  z_value  p_value   studies
-------+----------------------------------------------------
Fixed  |   0.443   0.337   0.581   -5.872    0.000      8
Random |   0.486   0.332   0.712   -3.700    0.000

Test for heterogeneity: Q= 12.438 on 7 degrees of freedom (p= 0.087)
Moment-based estimate of between studies variance =  0.127
```


Filled funnel plot with pseudo 95% confidence limits
1
0
-1
-2
theta, filled
0
.2
.4
.6
s.e. of: theta, filled

www.meta-analysis.com


Michael Borenstein
Larry V. Hedges
Julian P. T. Higgins
Hannah R. Rothstein
Introduction to
Meta-Analysis
WILEY

به پایان آمد این دفتر حکایت همچنان باقی
به صد دفتر نشاید گفت حسب الحال مشتاقی

با تشکر و آرزوی توفیق

THANKS!

Any questions?