

## تحلیل جامع (Meta-analysis) روشی آماری در راستای کشف برخی ابهامات پزشکی

(<sup>۱</sup>) دکتر عبدالرسول سبحانی، (<sup>۲</sup>) میناتوسلی

مقدمه:

در انجام مطالعات تجربی بخصوص کارآزمایی بالینی هر چند که تحقیق با حفظ همه اصول آماری در نمونه گیری (Sampling) و تست های اختصاصی انجام گرفته باشد، ولی همیشه تعمیم این نتیجه به کل جمعیت توأم باشک و ابهام انجام می گردد و علت تفاوت بین نتیجه تحقیق با کارهای قبلی بدرستی و بااطمینان زیاد تفسیر و تحلیل نمی شود. اختلاف در نوع طراحی تحقیق، چگونگی درمان بکاررفته و بیماران انتخابی (با این اطلاع که پاسخ درمانی افراد تابع عوامل مختلفی است) همگی منجر به نتایج متفاوتی در کارآزمایی های می شود و تصمیم گیری عملی از آن نتایج را با ابهام روبرو می کند. استفاده از روش دقیق و جامع آماری که بتواند نتایج تحقیق پژوهشگران مختلف را که بصورت انفرادی انجام داده اند با هم ادغام کند و یک نتیجه کلی، واضح و قوی تری ارائه دهد راه گشای رفع خیلی از ابهامات در بکارگیری عملی نتایج کارآزمایی بالینی است.

ضرورت فوق منجر به تهیه اصول و روشهایی جهت ادغام اطلاعات کسب شده از مطالعات مختلف شد که در اوائل سال ۱۹۷۰ به جوامع علمی معرفی شد. این روشها بعداً تکامل یافت و از سال ۱۹۷۶ تحت نام تحلیل جامع (Meta-Analysis) مورد بهره گیری گسترده علمی قرار گرفت (<sup>۳</sup>). تعداد مقالاتی که بصورت تحلیل جامع تنظیم شده اند روز بروز در حال افزایش است، بطوری که

اینگونه مقاله ها در سیستم اطلاع رسانی مدلاین از ۱۵ مقاله در سال ۱۹۸۳ به تعداد ۲۰۳ مقاله در سال ۱۹۹۰ افزایش یافته است (<sup>۲</sup>). پسوند متا (Meta) اللقاء کننده نوعی تحلیل است که ورای آزمایش های کارآزمایی بالینی انفرادی انجام می پذیرد. زیرا به تعبیر تامپسون (Thompson) هر آزمایش بالینی به دلیل تعداد نا کافی بیماران و روش تحقیق خاص خود قادر به ارائه نتایج قابل تعمیم نخواهد بود (<sup>۵</sup>). بنابراین تعریف مش\* (<sup>۳</sup>) (Mesh) "تحلیل جامع روش کمی ادغام نتایج مطالعات مستقل است (که غالباً از آثار منتشر شده انتخاب می شوند) و ترکیب خلاصه ها و نتایج این مطالعات به منظور ارزیابی کارآیی روش های درمانی و ارائه، طرح مطالعات جدید و غیره است که غالباً در حوزه تحقیقی و پزشکی کاربرد دارد (<sup>۲</sup>).

حدود ۱۵ سال است که از برخی روش های تحلیل جامع در تعلیم و تربیت و روانشناسی بکاربرده شده اند. واژه Meta-Analysis نخستین بار توسط گلاس (Glass) در سال ۱۹۷۶ ابداع شد. وی در مطالعه ای در زمینه تاثیر روان درمانی تحلیل جامع را چنین تعریف کرد. "تحلیل آماری مجموعه ای بزرگ متشکل از نتایج تحقیقات بدست آمده توسط افراد مختلف است که هدف آن استخراج یک یافته نهائی از آنهاست و همچنین تحلیل جامع رامی توان بصورت یک روش سیستماتیک و با بهره گیری از آنالیز

۱ - دانشیار گروه فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گیلان - دانشکده پزشکی - رشت

۲ - کارشناس ارشد اطلاع رسانی پزشکی - کتابخانه مرکزی و مرکز اسناد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گیلان - رشت

(ج) در مقاله‌های مروری، مرورکننده اغلب از قواعد خود برای ترکیب مطالعات قبلی استفاده می‌کند (۱).

توماس چالمرز (Thomas chalmers) یکی از بانیان برجسته تحلیل جامع در آمریکا است. وی در سال ۱۹۸۷ در مقاله‌ای چهار هدف تحلیل جامع را چنین برمی‌شمرد.

۱ - روشن کردن نتایج متناقض از طریق آزمودن کیفیت، موضوع مورد تحقیق، و مداخله‌گرهای آن.

۲ - افزودن قدرت تجزیه و تحلیل در نتایج برآوردنهایی (Major Endpoints) و فرعی (این هدف بخصوص برای آزمایش‌های بالینی مهم است. زیرا تعداد کارآزمایی‌های بالینی اتفاقی برای رسیدن به نتایج مشخص در مورد وجود یا عدم وجود یک معلول ناکافی است).

۳ - مشخص کردن حدود اندازه معلول (اثر) در مورد مطالعات مثبت، و پاسخ گفتن به سوالات جدید. در سال ۱۹۸۸ چالمرز کتابی نگاشت به نام "تحلیل داده‌های پزشکی بالینی: روش کمی مراقبت از افراد مبتلا به بیماریهای گوارشی"، وی در این کتاب چگونگی انجام تحلیل جامع را با استفاده از آمار زیستی، همه‌گیری شناسی، تحلیل (Decision Analysis)، علوم کامپیوتر و علوم کتابداری توضیح می‌دهد. او در این کتاب می‌نویسد. که تحلیل جامع پل ارتباطی است مابین تحقیق پایه‌ای، آزمایش‌های بالینی و پزشکی عملی. به منظور روشن شدن نقش این پل ارتباطی برای پزشکان چالمرز به مطالعه ملی مربوط به هالوتان اشاره می‌کند.

مطالعه هالوتان که در سال ۱۹۶۶ انتشار یافت مطالعه‌ای گذشته‌نگر است که در آن بیش از ۵۰۰،۸۶۵ بیهوشی عمومی درسی و چهار بیمارستان بررسی شده است. در این مطالعه نتیجه‌گیری شده است که میزان شیوع هپاتیت بعد از عمل جراحی بایبیهوشی هالوتان از لحاظ آماری ارتباط معنی‌داری ندارد. این نتیجه‌گیری باعث شد که آزمایش‌های بالینی دیگری در این زمینه انجام نگیرد. سه سال بعد کلاستسکین (Klastkin) در یک مطالعه ملی،

آماري جهت پيوند دادن اطلاعات و مطالعات گذشته و رسیدن به یک نتیجه نهایی تعریف کرد (۴).

تحلیل جامع از اواخر سالهای ۱۹۷۰ به علوم پزشکی راه یافت در ابتدا دانشمندان علوم پزشکی به تحلیل جامع به دیده شک می‌نگریستند. اما در اواسط سالهای ۱۹۸۰ گروهی از پزشکان و آماردانان دانشگاه آکسفورد با اعتبار علمی که برای این روش قائل شدند، این نگرش را تغییر دادند. تا این زمان تحلیل جامع بر حجم معینی از تحقیقات متمرکز بود، اما در روش گروه آکسفورد تمام تحقیقات انجام شده، چه منتشر شده و چه منتشر نشده به استثناء آنهایی که اهداف متفاوتی داشتند گردآوری شدند. گروه آکسفورد بر مطالعات مربوط به مسائل درمانی، نظیر استفاده از استرپتوکیناز در آنفارکتوس حاد میوکارد و مسدودکننده‌های گیرنده بتا بعد از آنفارکتوس تمرکز داشتند "انگلیسی‌ها تحلیل جامع را بررسی کلی (Overview) نامیدند" لوئیس (Louis) در سال ۱۹۸۵ در مقاله‌ای تحت عنوان "یافته‌هایی در زمینه بهداشت همگانی بروش تحلیل جامع" تفاوت میان مقالات مروری و تحلیل جامع را مورد سوال قرار می‌دهد. وی در این مقاله خاطر نشان می‌سازد که در مقایسه با مقالات مروری، تحلیل جامع سوالهای مشخص تری را بررسی می‌کند که غالباً پاسخ‌های آنها کمی است. وی اضافه می‌کند که تحلیل جامع یافته‌های مربوط یا بخش‌هایی از مطالعات مستقل را باهم ادغام می‌کند و پس از تحلیل آنها خلاصه‌ای عددی از آنها ارائه می‌دهد. در همان سال کرلت (Curlette) و کنلا (Cannella) در مقاله‌ای امتیازات تحلیل جامع را برشمردند. آنان سه نقطه ضعف مقاله‌های مروری را نام بردند که تحلیل جامع فاقد آن است:

(الف) در مقاله‌های مروری سنتی از قاعده خاصی برای انتخاب مقاله‌ها پیروی نمی‌شود.

(ب) در مقاله‌های مروری روش منطقی برای روشن کردن یافته‌های متناقض مطالعات مورد بررسی وجود ندارد.

کردند که میزان موفقیت در درمانگاههای تخصصی ترک سیگار با استفاده از نیکوتین جویدنی بطور معنی داری (۲۷٪) بیش از موفقیت با استفاده از نیکوتین نمای جویدنی (۱۸٪) در عرض شش ماه است.

اگر چه با استفاده از تحلیل جامع می توان پاسخ اینگونه سوالات پژوهشی ریافت اما مشکلاتی در این روش وجود دارد. سوالز (۳) (Swales) مشکلات عمده در تحلیل جامع تورش در انتخاب درگزینش<sup>(۱)</sup> و عدم تجانس نمونه ها<sup>(۲)</sup> میداند.

### تورش در انتخاب

لازمه انجام تحلیل جامع گزینش مطالعات مناسب و حذف کارآزمایی های بظاهر نامربوط است. این کار مستلزم قضاوت در مورد کیفیت علمی مطالعات است. گنجاندن کارآزمایی های نامربوط منجر به خطای تصادفی (Random error) می شود که خود باعث کاهش حساسیت تحلیل جامع می شود یا به سبب خطاهای منظم (systematic errors) به تورش در نتیجه گیری خواهد انجامید.

بیشتر تحلیل های جامع مبتنی بر کارآزمایی های منتشر شده است. هنگام استخراج داده ها فقط بررسی هایی انتخاب می شوند که نتایج مثبت دارند. برآورد این نوع تورش به دلیل دشواری بودن برآورد تعداد پژوهش های منتشر شده در هر زمینه موضوعی کار دشواری است. در مطالعه ای که ایستربروک (Easterbrook) و دیگران بر روی ۲۸۵ تحقیق ارائه شده به کمیته محلی اخلاق (پزشکی) انجام دادند، ۵۲٪ این مطالعات منتشر شده بودند، از تحقیقاتی که نه منتشر شده بودند و نه درجایی ارائه شده بودند ۲۹٪ از نظر آماری نتایج معنی داری داشتند و ۵۵٪ آنها نتیجه صفر (null) داشتند. این نتیجه

موردی را گزارش کرد که در آن ارتباط هالوتان و پروز هپاتیت در انسان را نشان می داد. پزشکان اغلب با مطالعات و گزارش های موردی آنچنان متناقضی مواجه می شوند که امکان نتیجه گیری منطقی در خصوص مراقبت از بیماران را از آنان سلب می کند. در چنین شرایطی، نظیر آنچه که در بحث هالوتان دیدیم، تحلیل جامع بعنوان راهی علمی برای حل موضوع، ایجاد مسیری منطقی از تحقیق تا عمل پدیدار می شود.

### کاربرد تحلیل جامع:

"تحلیل جامع از کارآزمایی های تصادفی شاهد داراز نیکوتین جویدنی" یکی از مثالهای منتشر شده و رسمی تحلیل جامع است. در این بررسی ابتدائویسندگان سوال تحقیق را چنین عنوان می کنند: آیا نیکوتین جویدنی نسبت به نیکوتین نما جویدنی در ترک سیگار موثر خواهد بود؟ سپس آنان روش های بررسی متون مورد استفاده خود را توضیح می دهند که در آن آزمایشهای بالینی ویژه مربوط به سیگار را از آزمایش های بالینی کلی جدا می کنند. حجم نمونه موثر و انتظارات نهایی را تعریف و کیفیت را تعیین می کنند. به منظور تعیین کیفیت یک مطالعه نویسندگان روشی را در پیش می گیرند که در آن خواننده از مبنای تهیه مقاله و نتایج مطالعات بی اطلاع باشد (blind) و کیفیت نتایج از لحاظ تحلیل آماری و ارائه داده ها بطور جداگانه بررسی می شود. در اینجا نویسندگان مشکلاتی را که در حین کار به آن برخورد کردند بر شمرند، مشکلاتی نظیر ملاکهای مختلفی که در مطالعات برای تعریف غیر سیگاری در نظر گرفته شده است، و انتظارات نهایی متفاوت برای اندازه گیری میزان موفقیت. این پارامترها تعداد مطالعات انتخاب شده برای تحلیل جامع را به چهارده کارآزمایی بالینی تصادفی تقلیل داد. با ادغام این کارآزمایی ها پژوهشگران اطلاعات مربوط به ۲۰۰۰ بیمار را استخراج کردند. در خاتمه نویسندگان نتیجه گیری

1-Selection bias

2-Heterogeneity

کدام درمان برای کدام بیماران معلوم نیست. مثلاً دریک تحلیل جامع درباره استفاده از آنتاگونیست های کلسیم بعد از آنفارتوس میوکارد، هیچ تأثیری در میزان مرگ و میر گزارش نشد. اگر چه این تحلیل جامع شامل سه گروه از آنتاگونیستهای کلسیم بود، بطور کلی حال بیمارانی که داروهای dihydropridine مصرف می کردند بدتر از آنهايي بود که ترکیبات پائین آورنده ضربان قلب را مصرف می کردند. اگرچه حدود اطمینان (Confidence Limits) این مطالعات وسیع بود و عدم تجانس گزارش نشده بود، کارآزمایی های بعدی نشان داد که آنتاگونیست های کلسیم که کاهش دهنده ضربان قلب هستند در میزان کاهش آنفارتوس های غیر مهلک تأثیر قابل ملاحظه ای دارند (۷۹/۰ = نسبت شانس و ۹۴/۰ - ۶۷/۰ = حدود اطمینان). بودن (Boden) بر خطر ادغام کارآزمایی های نامتجانس تأکید می کند. تحلیل جامع متشکل از نه کارآزمایی استفاده از دیورتیک ها در پره اکلامپسی ۳۳٪ بهبودی در نسبت شانس رانشان داد. تامپسون و پاکوک (Thompson & Pacock) معتقدند که این نتیجه گیری را نمی توان به حوزه درمان پزشکی تعمیم داد، زیرا دریک کارآزمایی نسبت شانس ۵۵٪ بود و نسبت شانس بقیه کارآزمایی ها بین ۱٪ تا ۱۲٪ بوده است. تحت چنین شرایطی نویسندگان این سوال را مطرح می کنند که نسبت شانس کلی شامل کدام دیورتیک و کدام گروه از بیماران است. به دلیل غیر حساس بودن، استفاده از تست آماری حتی در صورت منفی بودن برای تعیین عدم تجانس راه مطمئنی نیست.

ساکس (Sacks) و دیگران در سال ۱۹۸۷، ۸۹ تحلیل جامع را بررسی کردند، این گروه که بعضی از آنها پیشگامان تحلیل جامع بودند، با استفاده از روش رتبه بندی عینی طرح آزمون، ادغام پذیری، کنترل تورش، تحلیل آماری، تحلیل حساسیت و کاربرد نتایج و کیفیت مطالعات را ارزیابی کردند. فقط تعداد خیلی (۲۸٪) از این تحلیل ها

در مورد تحقیقات منتشر شده برعکس بود (یعنی ۶۵٪ از نظر آماری نتایج معنی داری داشتند و نتیجه ۱۹٪ آنها صفر بود).

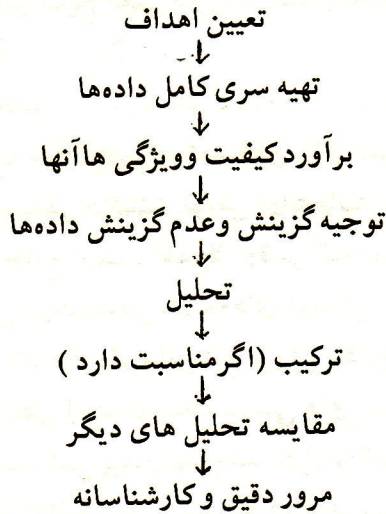
افزایش احتمال انتشار نه تنها با نتیجه آماری مثبت وابسته بود بلکه به میزان اهمیتی که محقق برای نتیجه تحقیق قائل بود بستگی داشت. تورش در انتخاب مشکل عمده در تحلیل جامع است. اصولاً وقتی که تعداد زیادی کارآزمایی در خصوص شیوه های درمانی رایج انجام می شود، احتمال وقوع این نوع تورش بیشتر است. تحت چنین شرایطی احتمال اینکه بررسی های کوچکی را که بر روی تعداد کمی بیمار انجام شده گزارش کنند کم است، مگر اینکه نتایج این بررسی ها از نظر بررسی کننده از اهمیت خاصی برخوردار باشد. درمان غیر دارویی فشارخون بالا نمونه ای است که در آن چنین یکسو نگری راه دارد.

بررسی هایی که در تحلیل جامع استفاده می شوند اهداف مشابه ای ندارند. در نتیجه داده ها باید از گزارش های انفرادی انتخاب شوند. بندرت تحلیل جامع جزئیات کافی درباره تک تک بررسی های ادغام شده ارائه می دهد، اما در تحلیل جامع بررسی تأثیر کاهش نمک بر فشارخون توسط لا (Law) و دیگران میزان تغییر فشارخون سیستمیک با کاهش نمک برای هر کارآزمایی در انتها گزارش شد.

#### عدم تجانس نمونه ها:

شیوه انتخاب بیمار در کارآزمایی های بالینی بسیار متفاوت است. قبل از پیدایش تحلیل جامع، آماردانان اصولگرا سخت مخالف ترکیب داده های کارآزمایی های مختلف بودند. عدم تجانس بین کارآزمایی ها دو نتیجه سوء در تحلیل جامع دارد. یعنی نتیجه تحلیل جامع قابل تعمیم برای همه شکل های درمانی و گروه های بیماران در کارآزمایی ها نخواهد بود،

## جدول شماره ۱ - روند یک بررسی متون دقیق



درخاتمه میتوان نتیجه گرفت که "تحلیل جامع یک روش کامل علمی آماری برای یافتن پاسخ ساده به مشکلات پیچیده بالینی نیست و بهتراست چنین اظهارکنیم که تحلیل جامع یک روش جهت کسب نتیجه‌گیری درباره یک اثر درمانی است که این نتیجه از کارآزمایی‌های بالینی انفرادی انجام گرفته قابل استخراج نیست (۵).

موارد فوق رارعايت کرده بودند و بعضی از آنها به نحو نامطلوبی آنها را اعمال کرده بودند.

## نتیجه‌گیری:

مشکلات مربوط به تحلیل جامع نباید از ارزش و اعتبار آن بکاهد، در تحلیل جامع خطر تورش وجود دارد. خطر اساسی پنهان کردن این تورش است که در نتایج تأثیر می‌گذارد. همانگونه که مقالات علمی مروری (Review) که بصورت انفرادی انجام میشوند ممکن است دستخوش تورش در انتخاب اطلاعات (Bias) Data Selection شوند احتمال وقوع چنین فرآیندی هم در مورد چند تحلیل جامع مغایر وجود دارد. بررسی متون وسیع و جامع خواه در آنها تحلیل جامع بکار گرفته شده باشد یا خیر باید با استفاده از ملاکهای تعیین شده‌ای بطور دقیق و کارشناسانه انجام شده باشد (جدول شماره ۱). احتمال وجود تورش باید به راحتی اعلام شود و بدقت جستجو شود. اگر این مسئله رعایت شود تحلیل جامع سهم بسزایی در مدیریت بالینی خواهد داشت.

## REFERENCES:

- 1-Beck, cherly Tatano. Meta-analysis :Overview and application to clinical Nursing practice .JOGNN .vol.24(2):131-135 ,1995.
- 2-Schell,Cathrina L.,Rathe ,Richard.Meta- analysis :a tool for medical and Scientific discoveries .Bull.Med Libr Assoc.Vol.80(3):219 -222 ,1992.
- 3-Swales ,John D.Meta -analysis as a guide to clinical practice .J Hyprtens Vol . 11(Suppl.5):559 -563,1993.
- 4-Thacker,Stephen B.Meta-analysis :a quantitative approach to Research Integration . JAMA.vol 259(11) :1685 -1689,1988.
- 5- Thompson ,Simon G.Can Meta - analysis be trusted .Lancet vol .338:1127-1130,1991.