

## META-ANALIZA

Ivana Ilić

Meta-analiza predstavlja statistički i analitički metod koji kombinuje i sintetizuje različite međusobno nezavisne studije i integriše njihove rezultate u zajednički, jedinstveni rezultat. U poslednjih nekoliko godina raste interesovanje statističara za meta-analizu, a takođe i istraživača u oblasti medicinskih nauka koji koriste statistiku. Jedan od glavnih ciljeva medicinskih istraživanja je dobijanje pouzdanih rezultata, a klinička istraživanja određenog problema ne daju uvek saglasne rezultate. Medicinska praksa se sprovodi pod snažnim uticajem rezultata kliničkih studija ukoliko su one objavljene u važnim naučnim časopisima. Velika količina objavljenih radova često sadrži nepotpune ili netačne podatke, kontradiktorne ili nesaglasne zaključke i ponekad je veoma teško odrediti kvalitet i validnost svake studije. Danas veliki broj biomedicinskih časopisa pridaje veći značaj onim radovima koji su svoje hipoteze dokazali kroz meta-analizu. Korišćenjem meta-analize kao metode sumiranja, integracije i analize velikog broja nezavisnih studija koje obrađuju istu temu i konačno izvođenje zajedničkog rezultata, istraživač može postići relevantne, objektivne i precizne zaključke, ukoliko je procedura pažljivo osmišljena i kontrolisana od strane eksperata. Cilj ovog rada bio je da upozna istraživača u oblasti medicinske prakse sa konceptom meta-analize i njenim osnovnim principima kako bi mogao uspešno da sprovodi dobre kliničke studije i prezentuje rezultate na ispravan način. U savremenoj medicinskoj praksi baziranoj na statističkim dokazima potrebno je da svako ko želi da se ozbiljno bavi naučnim radom u oblasti biomedicinskih nauka usvoji matematičke i statističke principe na kojima se zasniva meta-analiza. Na taj način, ovaj statistički metod može postati nezamenljiv alat za istraživača koji želi da odgovori na nove zahteve moderne medicinske nauke. *Acta Medica Medianae 2009;48(2):28-31.*

**Ključne reči:** meta-analiza, statistika, analitika

Medicinski fakultet u Nišu

*Kontakt:* Ivana Ilić  
Medicinski fakultet u Nišu  
Bulevar dr Zorana Đinđića 81  
18000 Niš, Srbija  
Tel.: 018/4226644 lok 230  
E-mail: ivana@medfak.ni.ac.rs

### Definicija

Meta-analiza predstavlja statistički i analitički metod koji kombinuje i sintetizuje različite međusobno nezavisne studije i integriše njihove rezultate u zajednički, jedinstveni rezultat. Ukoliko je dobro osmišljena i pravilno sprovedena može biti veoma moćan alat za dokazivanje hipoteza. Ona je zasnovana na strogo utvrđenim matematičkim i statističkim principima za kritičku analizu medicinskih podataka. Ukoliko su rezultati nekog istraživanja dobijeni pravilnom meta-analizom nadgledanom od strane eksperata, smatraju se validnim i nema potrebe za daljim ispitivanjima.

### Kratak istorijski pregled

Kao naučni metod objedinjavanja i integracije nezavisnih istraživanja u cilju dobijanja validnih

rezultata, meta-analiza ima dugu istoriju, iako je tek 1976. godine psiholog Gene Glass ovu specifičnu metodu nazvao meta-analiza. Od uvođenja termina, meta-analiza postaje veoma rasprostranjena metoda u oblasti obrazovanja, psihologije i biomedicinskih nauka. Prvi praktični primer ove metode pojavljuje se kod Ležandra (Legendre) 1805. godine i njegovog principa najmanjih kvadrata (ovi će rezultati biti upotrebljeni kasnije kod Stiglera 1986. u njegovom radu i istraživanjima na polju astronomije). Važan primer meta-analize u oblasti medicine je studija Karla Pearsona 1904. godine, koji je analizirao podatke iz pet nezavisnih eksperimenata na temu korelacije između vakcinacije protiv trbušnog tifusa i smrtnosti od te bolesti. Posmatrao je disjunktne skupove podataka na različitim geografskim lokacijama. Ovo je jedan od ranih primera meta-analize, a ipak ima sve karakteristike pravilno odrađene meta-analize. Prvi pisani rad koji je objasnio samu metodologiju kombinovanja rezultata iz različitih studija i njihove generalizacije dao je Tippett 1931. godine, a zatim ubrzo Fisher 1932. i Pearson 1933. godine, koji su nezavisno jedan od drugoga predložili metod kombinovanja testova statističke značajnosti zasnovan na proizvodu p vrednosti kroz studije. Zatim su Cohran 1937. i Yets i Cohran 1938. u svojim ranim radovima

kombinovali rezultate iz različitih studija u oblasti poljoprivrednih nauka u cilju dobijanja što boljih ocena efekata različitih tretmana i testirali njihovu statističku značajnost. Takođe videti Mosteller i Bush 1954. Glass, McGaw i Smith 1981., zatim Hunter, Schmidt i Jackson 1982., Rosenthal 1984., Hedges i Olkin 1985. i Cooper i Hedges 1994. za dalje proučavanje istorije meta-analize.

### Kada se sprovodi meta-analiza

Oblast primenljivosti meta-analize je dosta velika, ali ipak ima svojih ograničenja. Može se primeniti samo na studije koje imaju empirijske rezultate istraživanja, a ne na teorijske radove. Ne može sintetisati i integrisati rezultate koji su teorijski i objavljeni u kvalitativnoj a ne u kvantitativnoj formi, tj. studije koje se obrađuju moraju da koriste kvantitativno merenje promenljivih. Takođe, veoma je bitno da se ti rezultati mogu smisleno analizirati i kombinovati. To znači da se istraživanja koja ulaze u zajedničku analizu moraju baviti istim konstrukcijama i vezama i njihovi rezultati moraju biti u sličnom statističkom obliku.

### Zašto je potrebna meta-analiza

Svaka faza u planiranju meta-analize ima svoja precizno definisana pravila u cilju izbegavanja mogućih bijasa (grešaka) u analizi i dobijanja što tačnijih rezultata. Potrebno je raditi u timu sačinjenom od eksperata u toj određenoj medicinskoj oblasti, kao i od eksperata u oblasti statističkih metoda primenljivih u medicini.

**Prvi korak** je definisanje hipoteze koja se tiče određene teme koju želimo da ispitamo, ili određenog pitanja na koje želimo da odgovorimo i takođe, u odnosu na zadatak hipotezu definisanje kriterijuma za uključivanje ili isključivanje studija u analizu prilikom procesa pretraživanja. Sama hipoteza će odrediti smer kojim ćemo se kretati prilikom selekcije studija, kodiranja informacija iz tih studija i analize rezultirajućih podataka. Naša hipoteza treba da bude jasno definisana i kompletna, ali u ovoj fazi procesa nije potrebno precizirati do najsitnijih detalja (to sledi kasnije, u narednim fazama procesa).

**Drugi korak** je pretraživanje teme od interesa u dostupnoj literaturi, pri čemu je važno pronaći sve relevantne studije koje se bave tom temom na nama prihvatljiv način. Treba pažljivo odabrati ključne reči koje će nam pomoći u pretraživanju. Istraživač treba da pretraži sve pouzdane i dostupne izvore medicinskih naučnih časopisa, kao što su: Medline, Embase, Index Medicus itd. Uz konsultacije sa vodećim ekspertima u datoj oblasti takođe treba pretražiti objavljene članke, knjige, disertacije, tehničke izveštaje, neobjavljene rukopise, prezentacije sa konferencija itd. Naravno, treba proveriti i reference citirane u svakom od radova i započeti novo pretraživanje po toj osnovi. Očigledno je da u ovoj fazi analize treba da učestvuje više osoba da bi se postigla željena efikasnost i preciznost. Konačno, treba opisati i objasniti čitavu proceduru i

opravdati kriterijume za uključivanje ili isključivanje studija iz analize (2).

**Treći korak** je biranje adekvatnog statističkog softvera i izvođenje same meta-analize. Važno je napomenuti da je prilično teško integrisati sve te različite studije u jednu i izvesti matematičke i statističke formule kao da te studije koriste potpuno iste procedure merenja za svoje ključne varijable. Zato je potrebno kodirati ove kvantitativne rezultate tako da se mogu statistički upoređivati i kombinovati. Osnovni pojam u meta-analizi je takozvani effect size (veličina učinka). On predstavlja zapravo osnovnu vrednost koja nas interesuje i koju želimo da ocenimo. To može biti: standardizovana razlika aritmetičkih sredina, nestandardizovana razlika aritmetičkih sredina, odnos šansi (odds ratio-OR), koeficijent korelacije, zavisno od cilja naše analize. Važno je da se veličina učinka standardizuje kako bi bila uporediva kroz studije. Takođe, broj elemenata uzoraka varira od studije do studije, pa će različite vrednosti veličina učinaka biti bazirane na različitim veličinama uzoraka. Međutim, statistički govoreći, vrednosti veličina učinaka koje su dobijene na velikim uzorcima su preciznije nego one dobijene na manjim uzorcima. Zbog toga su te ocene veće statističke moći i imaju jači uticaj na konačni rezultat. Ovaj problem je rešen davanjem "težine" (važnosti) svakoj studiji zavisno od njene preciznosti. Zapravo, ukoliko se preciznost meri na osnovu disperzije, tj. varijanse, onda se težina svake studije računa kao inverzna vrednost varijanse:

$$W_i = \frac{1}{V_i}$$

Gde je  $W_i$  težina a  $V_i$  varijansa rezultata studije, gde  $1 \leq i \leq n$  i  $n$  je broj studija uključenih u analizu. Drugim rečima, ako studija ima veliku varijansu (veću nepreciznost), imaće manju značajnost u definisanju konačnog integrisanog rezultata analize, i obrnuto, studija sa manjom varijansom (većom preciznošću), imaće veću važnost u analizi. Opšta formula globalnog rezultata meta-analize u terminima težine predstavlja aritmetičku sredinu i glasi:

$$D = \frac{\sum_{i=1}^n W_i d_i}{\sum_{i=1}^n W_i}$$

Gde  $d_i$  predstavljaju vrednosti rezultata pojedinih studija.

**Fiksirani (Stalni) i Randomizirani (Slučajni) model.** Statističke procedure koje ćemo koristiti u proračunima možemo podeliti na dve kategorije zavisno od pretpostavki koje smo doneli o raspoloživim studijama. Ukoliko pretpostavimo da su učinci deo iste raspodele sa istim matematičkim očekivanjem, biramo fiksirani model. Ukoliko nema osnova za ovakvu pretpostavku, znači da uzorci na kojima su bazirana istraživanja pojedinih studija pripadaju različitim populacijama sa različitim očekivanjima. U ovom slučaju potrebno je odabrati slučajni ili randomizirani model.

Završni korak je interpretacija rezultata meta-analize. U ovoj fazi potrebno je oceniti konačnu integrisanu veličinu učinka baziranu na svim studijama, tj. dati odgovor na postavljenu hipotezu, objasniti uzroke moguće heterogenosti među studijama, opravdati kriterijume za izbor studija, oceniti stabilnost meta-analize, tj. testirati da li se zajednički učinak značajno menja dodavanjem nove studije u analizu i izračunavanje broja elemenata potrebnog za analizu (number needed to be treated-NNT)(3).

### Prednosti i slabosti meta-analize

Snaga meta-analize leži u činjenici da ona može proizvesti ocene veličine učinka sa značajno većom statističkom moći nego individualne studije. Dalje, ona poboljšava ocenu efekta nekog tretmana. Meta-analiza kombinuje rezultate studija koji se međusobno ne poklapaju, tako što im dodeljuje težinu (značajnost), prema njihovoj preciznosti (u odnosu na varijansu). Štaviše, uvek je moguće apdejtovati analizu kada se objave nove studije na datu temu. Meta-analiza je zasnovana na preciznim matematičkim i statističkim pravilima; zbog toga ona predstavlja objektivan metod, koji nije pod jakim uticajem ličnog mišljenja istraživača. Svaki korak u analizi mora biti dokumentovan i otvoren za sve korisnike koji žele da pristupe procedurama i zaključcima i uvere se u verodostojnost rezultata (4).

Ipak se mora naglasiti da ovaj metod nije uvek najbolji alat i na meti je kritika pojedinih autora (5,6,7). Jedan od problema je velika količina truda koja treba da se uloži u traženje,

sakupljanje, analiziranje i isključivanje i uključivanje studija. Možda najčešća kritika meta-analize je na temu mešanja i kombinovanja studija. Ovaj problem je poznat pod nazivom apples and oranges (u prevodu babe i žabe). Nastaje kad želimo da u isto istraživanje postavimo različite studije koje nisu međusobno uporedive i formiramo zajednički rezultat. Dalje, neke kritike se odnose na izbor studija, tj. prema njima, trebalo bi u istraživanje uvrstiti samo studije visokog kvaliteta i trebalo bi postaviti vrlo stroge kriterijume za uključivanje studija. Meta-analiza, zasnovana na metodološki lošim studijama, ne može rezultirati u dobroj statistici (8). S obzirom da se objavljuju samo one studije sa značajnim rezultatima, mnoge studije koje nisu dobile takve rezultate ostaju neobjavljene i van analize, tako da je ovo još jedan problem koji može dovesti do udaljavanja od realne vrednosti veličine učinka (9,10). Naravno, za sve gore navedene slabosti meta-analize postoje odgovarajuća rešenja do kojih se može doći snažnom saradnjom medicinskih i statističkih stručnjaka koji sprovode analizu (11,12,13).

### Zaključak

U savremenoj medicinskoj praksi baziranoj na statističkim dokazima potrebno je da svako ko želi da se ozbiljno bavi naučnim radom u oblasti biomedicinskih nauka usvoji matematičke i statističke principe na kojima se zasniva meta-analiza. Na taj način, ova statistička metoda može postati nezamenljiv alat za istraživača koji želi da odgovori na nove zahteve moderne medicinske nauke.

### Literatura

1. Lipsey MW, Wilson DB. Practical Meta-analysis Applied Social Research Methods Series; Sage Publications, Inc. 2001, Vol. 49.
2. Borenstein M, Hedges L, Higgins JPT, and RothsteinHR. Introduction to Meta-Analysis. John Wiley & Sons, Ltd. 2009.
3. Hartung J, Knapp G, Sinha BK. Statistical Meta-Analysis with Applications. John Wiley & Sons, Ltd. 2008.
4. Ilic, I. On some aspects of using mathematics in medical sciences. Acta Medica Medianae 2008;47(1):52-54.
5. Poole C, Greenland S. Random-effects meta-analyses are not always conservative. Am J Epidemiol 1999; 150:469-75.
6. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. Ann Intern Med 2001; 135:982-9.
7. Senn S. Trying to be precise about vagueness. Stat Med 2007; 26:1417-30.
8. Higgins JPT and Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Statistics in Medicine, 2002;21: 1539-58.
9. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. British Medical Journal, 2003;327:557-60.
10. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca F, Marín-Martínez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: I2 or Q statistic? Psychological Methods, 2006; 11:193-206.
11. Leandro G. Meta-analysis in Medical Research. Published by Blackwell Publishing Ltd. 2005.
12. Doi SA, Thalib L. A quality-effects model for meta-analysis. Epidemiology 2008;19(1):94-100.
13. Baker R, Jackson D. () A new approach to outliers in meta-analysis. Health Care Manag Sci; 2008; 11(2):121-31.

## META - ANALYSIS

*Ivana Ilis*

Meta-analysis is a statistical and analytical method which combines and synthesizes different independent studies and integrates their results into a common result. In the past few years, there has been an increasing interest in meta-analysis from both medical researchers and statisticians. One of the main targets of clinical research is to obtain reliable results, although clinical trials with the same topic often give contrasting results. Medical practice is strongly influenced by the results of clinical studies if they are brought to light through important scientific journals. This large amount of information often contains scattered data, and discordant conclusions, and sometimes it is very hard to define the quality and validity of each study. Today, a large number of biomedical journals give importance to articles using meta-analysis in their researches. By using meta-analysis as a method of summarizing, integrating and analyzing a large number of independent studies on the same topic and finally pooling their results into a common result, a researcher can achieve relevant, objective and unbiased conclusions, if the procedure is well-conducted and controlled by the experts. The aim of this paper is to provide the clinical researcher with the basic principles of meta-analysis and its concepts in order to perform a valid clinical study and to report results in the correct way. In today's evidence-based medical practice, it is crucial for anyone who wants to deal seriously with the scientific work in the biomedical field to learn mathematical and statistical principles that build meta-analysis. In that way, this statistical method could be of great importance to the researcher who wants to respond to new demands of modern medical science. *Acta Medica Medianae 2009;48(2):28-31.*

**Key words:** *meta-analysis, statistics, analytics*