

## مقالات متآنالیز در پزشکی: توانایی‌ها و محدودیت‌ها

سر مقاله

دکتر فریدون عزیزی

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، نشانی

مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: ولنجک، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر فریدون عزیزی؛

e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

### مقدمه

با پیشرفت علوم و گسترش تحقیقات پزشکی در نیم قرن گذشته، روش شناسایی بیماری‌ها و مراقبت از بیماران وارد مرحله‌ی جدیدی شده است. تشخیص و درمان بیماری‌ها با روش مبتنی بر شواهد ایجاب می‌نماید که پزشک یافته‌های پژوهش‌های بالینی را با دانش فیزیوپاتولوژی، تجربه‌های پزشکی، ویژگی‌ها و یافته‌های هر بیمار برای مراقبت بهتر به کار گیرد.<sup>۱</sup> برخی از پژوهش‌گران بر این عقیده‌اند که بهترین شواهد از مقالات مروری سیستماتیک در تمام مطالعات پژوهشی و در تمام زمینه‌ها حاصل می‌شود.<sup>۲</sup> بنابراین این مقالات را در بالاترین جایگاه در هرم شواهد علمی قرار می‌دهند (شکل ۱).



شکل ۱- هرم پزشکی مبتنی بر شواهد؛ سطح کیفی شواهد از قسمت پایین که عقاید خبرگان است، به تدریج افزایش می‌یابد و بیشترین کیفیت این شواهد مربوط به مقالات مروری سیستماتیک است.

متآنالیز روشی است که داده‌های پژوهش‌های متعددی را که دارای هدف مشترکی هستند جمع‌آوری، و تجزیه و تحلیل می‌کند تا یک تخمین قابل اعتمادی را از میزان اثر بعضی مداخله‌ها و یا مشاهده‌ها در پزشکی ارائه دهد.<sup>۲</sup> این میزان اثر در پزشکی مهم است تا پزشک متوجه شود آیا مداخله‌ی مورد نظر فایده - اثربخشی بالایی دارد که استفاده از آن برای بیماران توجیه گردد. بدیهی است در روش‌های متآنالیز با جمع‌آوری داده‌های چند مطالعه، تعداد نمونه‌ها بیشتر و بنابراین دامنه‌ی تغییرات و احتمالات کمتر می‌شود، و امکان اهمیت یافته‌های آماری افزایش می‌یابد. شرایط خاصی که برای انجام متآنالیز عنوان شده‌اند سبب می‌گردد این روش مورد اعتمادتر باشد،<sup>۳،۴</sup> ولی بسیاری از مقالاتی که امروزه به نام متآنالیز منتشر می‌شوند، شرایط مورد نظر را رعایت نمی‌کنند، بنابراین محدودیت‌های زیادی برای تجزیه و تحلیل، و به کارگیری یافته‌های آن‌ها باید در نظر گرفته شوند.<sup>۵</sup> در نتیجه این باور که تمام متآنالیزها و مقالات مروری سیستماتیک بر اساس شکل ۱ در راس پزشکی مبتنی بر شواهد قرار دارند ممکن است صحیح نباشد. به علاوه بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی که داده‌های آنها مورد استفاده متآنالیز قرار می‌گیرند طراحی و یافته‌های قابل اعتمادی ندارند.<sup>۶</sup>

در مقاله‌ی حاضر ضمن تاکید بر اهمیت و مورد استفاده بودن مقالات متآنالیز محدودیت‌های این مقالات مرور می‌شود تا همکاران گروه پزشکی برای مطالعه و به کارگیری این نوع مقالات به این نکات توجه نمایند.

## داده‌های اولیه غیر قابل اعتماد

بهترین متآنالیز آن‌گاه ممکن خواهد بود که تمام پژوهش‌هایی که در آن استفاده می‌شود دارای یک هدف اولیه (Primary end point) باشند. این ویژگی را امروزه تعداد اندکی از مطالعات دارند، در زمره‌ی آن‌ها مطالعات وسیع در زمینه پیامد بیماری‌های قلبی - عروقی مانند انفارکتوس میوکارد (MI) می‌باشد.<sup>۷</sup> در حالی که در مورد مرگ و میرا از بیماری‌های قلبی - عروقی این امر صدق نمی‌کند، زیرا بیمار به هر علت (مانند سرطان) نیز فوت نماید، در بسیاری موارد علت مرگ بیمار قلبی - عروقی یادداشت می‌شود و یا مرگ ناگهانی اگر علت دیگری نداشته باشد به طور معمول به عنوان مرگ قلبی - عروقی تلقی می‌شود. در یکی از پژوهش‌های اخیر که بررسی پیامدهای قلبی - عروقی در داروهای گروه GLP1<sup>۱</sup> بوده، داده‌های داروی Sitagliptin از مطالعاتی گرفته شده بود که برای نشان دادن اهمیت دارو در کنترل قند خون و ایمنی عمومی دارو طراحی شده بود و هدف اولیه‌ی آن ایمنی دارو در پیامدهای قلبی - عروقی نبود.<sup>۸</sup>

## طول مدت پژوهش

برخی تلاش کرده‌اند از متآنالیز برای مواردی استفاده نمایند که طول مدت تحقیق در مقالات موجود نمی‌تواند پیامد خاصی را بررسی کند. به عنوان نمونه بیشتر بررسی‌های دیابت که حدود ۲۶ هفته هستند، برای بررسی اثر داروها بر توده‌ی استخوانی (BMI<sup>۱۱</sup>) و یا شکستگی استخوانی، مدت کافی را ندارند، ولی در متآنالیز که داده‌های این مطالعات کوتاه مدت رویهم ریخته می‌شود، تعداد کافی شکستگی موجود خواهد بود که آنالیز داده‌ها را ممکن نماید. با این روش به طور نادرست بعضی از داروها برای استئوپروز ایمن شناخته شده‌اند.<sup>۹</sup> این اشکال در مورد تجمیع مطالعاتی که مدت پیگیری آن‌ها خیلی متفاوت باشد، نیز وجود دارد.<sup>۱۰</sup>

## نمونه‌های مورد بررسی

در متآنالیز باید دقت شود که نمونه‌های مورد بررسی در تمام مطالعاتی که داده‌های آنها مورد استفاده قرار می‌گیرند، شبیه به هم باشند. به عنوان نمونه در یک مطالعه داده‌های پیامدهای قلبی - عروقی در ۵ مطالعه در بیماران دیابتی نوع ۲ تجمیع شده بود.<sup>۱۱</sup> در ۴ مطالعه‌ی Accord،<sup>۱۲</sup> Proactive،<sup>۱۳</sup> VADT<sup>۱۴</sup> و Advance<sup>۱۵</sup> نمونه‌های مورد

مطالعه بعد از مدت طولانی از زمان شروع بیماری (بین ۸ تا ۱۲ سال از تشخیص دیابت) وارد مطالعه شدند، ولی در مطالعه پنجم که UKPDS<sup>۱۶</sup> بود، بیمارانی که در سه ماه گذشته تشخیص دیابت داشتند انتخاب شده بودند. بنابراین یافته‌های این متآنالیز را نمی‌توان برای تمام جمعیت‌های دیابتی در نظر گرفت. این نوع مشکل با اعمال آزمون Altman I2 یا کوکران<sup>۱۷</sup> نیز برطرف نخواهد شد. از سوی دیگر، تجمیع بسیاری از داده‌ها مانند وزن بدن و HbA1c از پژوهش‌های به ظاهر مشابه نیز ممکن است معتبر نباشد. به عنوان نمونه تغییر HbA1c بستگی به میزان پایه‌ی آن دارد و اگر میزان اولیه بالا باشد، کاهش میزان HbA1c به مراتب بیشتر خواهد بود.<sup>۱۸</sup> وزن بدن نیز با میزان پایه HbA1c ارتباط دارد، زیرا از دست دادن کالری از راه گلیکوزوری بر تغییرات وزن بدن تاثیرگذار است. مقالات متآنالیز توانایی تفکیک این امور و تولید یافته‌های معنی‌داری را در این زمینه‌ها ندارند.

## تجمیع مطالعات با طراحی متفاوت

روش‌های مختلف به کار گرفته شده در طراحی کارآزمایی‌های بالینی دارای ارزش یکسان نیستند. یک متآنالیز که اثر داروهای ضدتیروئید را بر کاهش اثر درمانی ید رادیواکتیو مطالعه نموده، تعدادی از مطالعاتی را که به طور جداگانه اثر متی‌مازول و یا پروپیل‌تیوآوراسیل را بررسی نموده بودند، همراه با یک بررسی متمایز که در ۲ گروه تصادفی شده به طور همزمان اثر این دارو را مقایسه کرده بود،<sup>۱۹</sup> در یک متآنالیز قرار داد<sup>۲۰</sup> و هیچ‌گونه تفاوتی را بین دو دارو نیافت. در حالی که مطالعه‌ی متمایزی<sup>۱۹</sup> نشان داده کاهش اثر درمانی ید رادیواکتیو، اگر در گذشته بیماران پروپیل‌تیوآوراسیل را مصرف کرده باشند، به مراتب بیشتر از بیمارانی است که با متی‌مازول درمان شده باشند. ارجاع به این مقاله متآنالیز سبب می‌شود پزشکان به محدودیت عمده‌ی پروپیل‌تیوآوراسیل قبل از درمان با ید رادیواکتیو توجه نکنند.

## استفاده‌ی ناصحیح از داده‌ها و آزمون‌های آماری

## متعدد

به کارگیری آزمون‌های آماری و تجمیع یافته‌های مطالعات متعددی که با اهداف خاصی طراحی شده‌اند، می‌تواند گمراه کننده باشد. به عنوان نمونه اگر چندین

i- Glucagon-Likepeptide-1

ii- Body Mass Index

iii -Cochran

انجام گرفت نشان داد این داروها نسبت خطر برای پیامدهای قلبی - عروقی را کم می‌کنند، در حالی که یکی از آنها که بیشترین تعداد پیامد (۱۶۱ عدد) را داشت نشان داد که نسبت خطر حدود عدد ۱ می‌باشد.<sup>۲۲</sup> در حقیقت این یافته به واقعیت نزدیکتر است تا نتیجه‌ی متآنالیز با این مطالعه با ۴ مطالعه به کار گرفته شده پس متآنالیز نتوانست محدودیت‌هایی را که در مطالعات به کارگرفته شده ایجاد گردیده، تصحیح نماید. تمام تمهیداتی که به کار گرفته شده تا این مشکلات را برطرف کنند، ناموفق بوده‌اند. عوامل مهمی در مورد تمام بررسی‌هایی که برای ورود در متآنالیز انتخاب می‌شوند باید مورد توجه قرار گیرند که مهم‌ترین آن‌ها در جدول ۱ آورده شده‌اند.<sup>۱۰</sup>

متآنالیز از سرطان‌های اعضای مختلف بدن با یکدیگر جمع شوند، ممکن است یافته‌ی غیرمنتظره‌ای مشاهده گردد. به عنوان نمونه در مورد بروز سرطان‌ها با مصرف انسولین گلارژین در بررسی که در داده‌های پایه (Database) کشور سوئد انجام گرفت، سرطان پستان به عنوان یافته آماری با اهمیت تلقی شد،<sup>۲۱</sup> ولی در بررسی‌های بعدی به اثبات نرسید.

#### تعداد نمونه‌ها

در مواردی که تعداد نمونه‌ها و یا تعداد پیامدها محدود باشد، احتمال شانس حتی در مواردی که نمونه‌ها تصادفی انتخاب شده باشند وجود دارد. چندین مطالعه با تعداد کم نمونه‌ها ممکن است از این اثر مبری نباشند. به عنوان نمونه مطالعه‌ی اولیه‌ای که با یافته‌های ۵ داروی مهارکننده DPP-4

جدول ۱- برخی از عواملی که باید برای ارزیابی مطالعات متآنالیز مورد توجه قرار گیرند

#### نکات عمومی

تجزیه و تحلیل صحیح آماری

انتخاب اهداف نهایی (end points)

قدرت مطالعه و طول مدت آن

جمعیت مورد مطالعه معرف (Representative)

سن، جنس، نژاد، منطقه‌ی جغرافیایی، طول مدت بیماری، شدت بیماری، سایر بیماری‌ها (قلبی، همراه)

#### رژیم‌های درمانی

تعداد و تواتر درمان

درمان‌های همراه

آموزش شرکت کنندگان

توانایی و مقبولیت پژوهشگر

کاهش تورش داخلی

تصادفی کردن و کور کردن مناسب

ارایه‌ی یکسان سایر امور مراقبتی

جمع کردن سیستماتیک داده‌های معتبر پیامد

ارزیابی بدون تورش پیامد

تورش‌های مربوط به انصراف و پیگیری نمونه‌ها

عدم تورش انحراف از پروتکل

#### کیفیت گزارش

گزارش کاملی از تصادفی کردن، کور (Blind) و انصراف بیماران

با توجه به مطالب یاد شده نتیجه‌گیری می‌شود که متآنالیز یکی از ابزارهای بسیار مناسب برای جمع یافته‌های مطالعات در یک زمینه‌ی پزشکی است، ولی طراحی و انجام آن و نیز در دست بودن مطالعات صحیح و مناسب از مشکلات اصلی متآنالیزهای کنونی می‌باشد. سردبیران

تعداد مقالات متآنالیز در سال‌های اخیر به طور تصاعدی افزایش یافته، به طوری که مقالات متآنالیز در ارتباط با دیابت از ۶۱ در سال ۲۰۰۷ به ۲۲۳ در سال ۲۰۱۲ افزایش یافتند.

عموم مردم قرار ندهند. پزشکانی نیز که به کار گیرنده‌ی اصلی یافته‌های این نوع مقالات هستند می‌بایست وسواس به خرج دهند، زیرا به کارگیری این یافته‌ها در مراقبت بیماران نیاز به دقت و اتفاق نظر دارد.

و داوران مقالات متآنالیز باید دقت نمایند که تمام اصول نوشته شده برای انجام یک متآنالیز صحیح در مقاله منظور شده باشد. صاحبان رسانه باید به عمومی نمودن یافته‌های متآنالیزها حساسیت نشان دهند و برخلاف آنچه در سال‌های اخیر معمول شده، آن‌ها را به سرعت در دسترس

## References

1. Tonelli MR. The philosophical limits of evidence-based medicine. *Acad Med* 1998; 73: 1234-40.
2. Spector TD, Thompson SG. The potential and limitations of meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45: 89-92.
3. Golden SH, Bass EB. Validity of meta-analysis in diabetes: meta-analysis is an indispensable tool in evidence synthesis. *Diabetes Care* 2013; 36: 3368-73.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 264-9.
5. Thompson SG, Pocock SJ. Can meta-analyses be trusted? *Lancet* 1991; 338: 1127-30.
6. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001; 323: 42-6.
7. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes [PDF online]. Available from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/guidances/ucm071627.pdf>. Accessed 1 August 2012.
8. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, Golm GT, Guo H, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010; 10: 7.
9. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011; 34: 2474-6.
10. Home PD. Validity of meta-analysis in diabetes: we need to be aware of its limitations. *Diabetes Care* 2013; 36: 3361-7.
11. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-72.
12. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
13. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
14. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven P, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
15. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
18. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-60.
19. Imseis RE, Venmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR, et al. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 685-7.
20. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema S, Connell J, Cooper D, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2007; 334: 514-20.
21. DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J, Wintle ME. Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med* 2010; 27: 309-17.
22. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009; 52: 1745-54.
23. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 112-20.