

Phân Tích Gộp

Thực hành với Stata

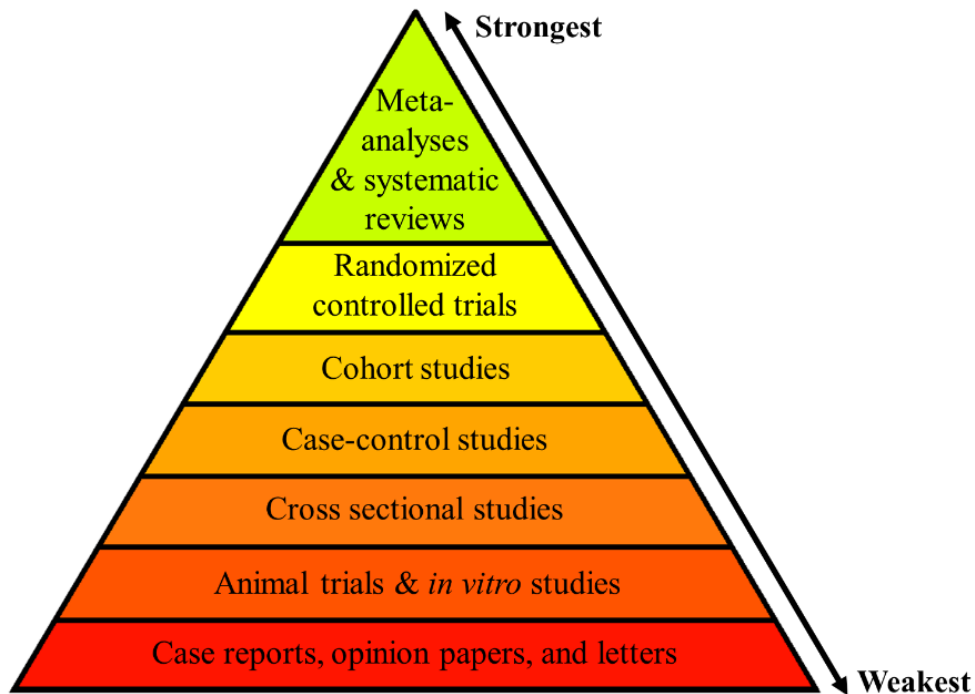
Khương Quỳnh Long
Hà Nội, 19/06/2020

Phân tích gộp là gì?

- Cấu phần định lượng của một quá trình rà soát y văn có hệ thống
- Phương pháp thống kê nhằm tổng hợp kết quả từ các nghiên cứu riêng lẻ:
 - ✓ Đánh giá chính xác hơn mức độ tác động
 - ✓ Các nghiên cứu cho các kết quả không đồng nhất
 - ✓ Chưa có câu trả lời dứt khoát
- Đưa ra giả thuyết mới cho những vấn đề chưa có bằng chứng thích hợp

Giá trị của phân tích gộp

Hierarchy of Scientific Evidence



Giá trị của phân tích gộp

- Đối tượng nghiên cứu



- Giá trị của phân tích gộp phụ thuộc chất lượng của các nghiên cứu thành phần

Trích xuất dữ liệu

- Kết quả nghiên cứu cần trích xuất
- ✓ Biến nhị phân:
 - Số lượng biến cố
 - Cỡ mẫu
 - Số đo kết hợp (OR, RR...), khoảng tin cậy
- ✓ Biến định lượng:
 - Trung bình
 - Độ lệch chuẩn
 - Cỡ mẫu

Trích xuất dữ liệu

- Biến định lượng

	n1	mean1	sd1	n2	mean2	sd2	n	id
1	11	.273	.786	16	-.188	.834	27	Study 1
2	128	.932	.593	136	.81	.556	264	Study 1
3	63	.73	.745	64	.578	.773	127	Study 3
4	22	.35	1.139	22	.339	.744	44	Study 4
5	16	.422	2.209	15	-.017	1.374	31	Study 5
6	39	.256	1.666	41	.537	1.614	80	Study 6
7	21	2.831	1.753	21	1.396	1.285	42	Study 7
8	13	2.687	1.607	8	1.625	2.089	21	Study 8
9	194	.49	.895	193	.264	.828	387	Study 9

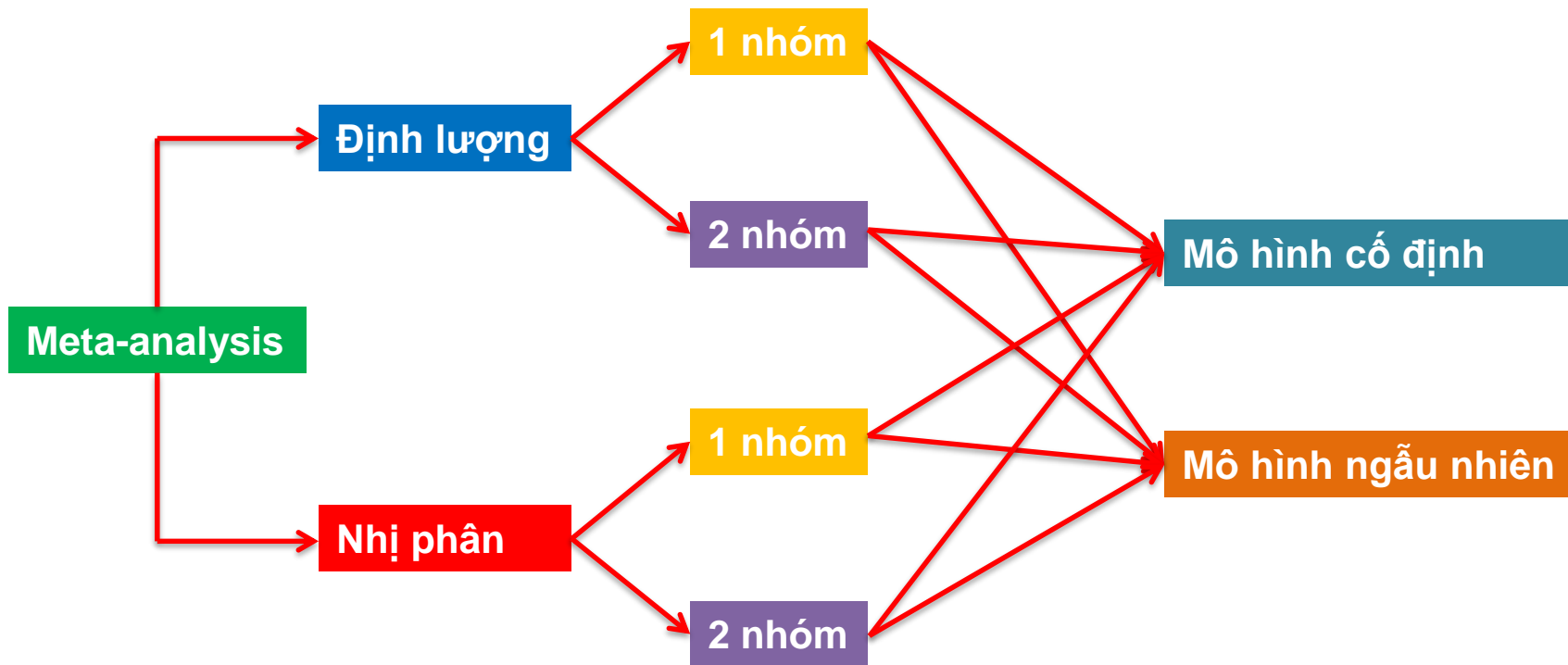
Trích xuất dữ liệu

- Biến nhị phân

	trial	year	drug	death1	alivel	t1	death0	alive0	t0
1	Ahlmark	1974	Alprenolol	5	64	69	11	82	93
2	Andersen	1979	Alprenolol	61	177	238	64	178	242
3	Boissel	1990	Acebutolol	17	281	298	34	275	309
4	Aronow	1997	Propranolol	44	35	79	60	19	79
5	Australian and Swedish study	1983	Pindolol	45	218	263	47	219	266
6		1980	Propranolol	28	327	355	27	338	365
7	Propranolol	1967	Practolol	33	174	207	38	175	213
8	Basu	1997	Carvedilol	2	73	75	3	68	71
9	BHAT	1982	Propranolol	138	1778	1916	188	1733	1921
10	Darasz	1995	Xamoterol	3	20	23	1	23	24
11	EIS	1984	Oxprenolol	57	796	853	45	838	883
12	Hansteen	1982	Propranolol	25	262	287	37	245	282
13	Hjalmarson	1981	Metoprolol	40	258	298	62	235	297
14	Julian	1982	Sotalol	64	809	873	52	531	583
15	Kaul	1988	Satolol	3	22	25	3	22	25
16	LIT Research Group	1987	Metoprolol	86	1109	1195	93	1107	1200
17	Manger Cats	1983	Metoprolol	9	264	273	16	264	280
18	Mazur	1984	Propranolol	5	96	101	11	92	103
19	Multicentre internationa	1975	Practolol	102	1431	1533	127	1393	1520
20	Norwegian Multicentre	1981	Timolol	98	847	945	152	787	939
21	Rehnqvist	1980	Metoprolol	4	55	59	6	46	52
22	Rehnqvist	1983	Metoprolol	25	129	154	31	116	147
23	Reynolds	1972	Alprenolol	3	35	38	3	36	39
24	Roque	1987	Timolol	7	95	102	12	86	98
25	Salathia	1985	Metoprolol	49	367	416	52	296	348
26	Schwartz	1992	Oxprenolol	15	422	437	27	405	432
27	SSSD	1993	Metoprolol	17	113	130	9	114	123
28	Taylor	1982	Oxprenolol	60	572	632	48	423	471
29	Wilcox	1980	Propranolol	19	108	127	19	110	129
30	Wilhelmsson	1974	Alprenolol	7	107	114	14	102	116
31	Yusuf	1979	Atenolol	1	10	11	1	10	11

Phân tích thống kê với Stata (gói **metan**)

Phân tích thống kê



Cỡ tác động (effect size)

- Thể hiện “độ lớn” của tác động (can thiệp)
- Cần trình bày trong kết quả
- Biến nhị phân
 - ✓ RR, OR
 - ✓ RD (risk differences)
- Biến định lượng
 - ✓ Standardised Mean Differences (SMD): Cohen, Hedges, Glass
 - ✓ Mean differences (MD)

-
- Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả quả thuốc A so với giả dược trong giảm các biến cố tim mạch.
 - ✓ $RR = 0.8$
 - ✓ $RR = 1.2$
 - ✓ $OR = 0.7$
 - ✓ $OR = 1.3$
 - Giải thích

Cỡ tác động (effect size)

- Standardised Mean Differences (SMD)
 - ✓ Glass: $(\text{Mean}_{(\text{intervention})} - \text{Mean}_{(\text{control})}) / \text{SD}_{(\text{control})}$
 - ✓ Cohen's d: $(\text{Mean}_{(\text{intervention})} - \text{Mean}_{(\text{control})}) / \text{SD}_{(\text{pool})}$
- ✓ Hedges: Hiệu chỉnh cho Cohen's d cho cỡ mẫu nhỏ
- Rule of thumb
 - ✓ 0.2 : tác động nhỏ
 - ✓ 0.5: tác động trung bình
 - ✓ 0.8: tác động lớn

Gói “metan”

- Được giới thiệu bởi Bradburn, Deeks & Altman năm 1998 và được hoàn thiện liên tục
- Gói phổ biến để phân tích gộp trong stata
- Cài đặt

```
ssc install metan
```

```
help metan
```

Cấu trúc dữ liệu đầu vào

- Cần format dữ liệu phù hợp với từng mục tiêu và nguồn sẵn có
- Gói metan nhận cả các trường hợp 2,3,4 và 6 biến đầu vào
 - ✓ 6 biến: metan “nhận biết” là biến **định lượng** với **cỡ mẫu**, **trung bình** và **ĐLC** của nhóm **can thiệp** sau đó là **nhóm chứng**
 - ✓ 4 biến: biến nhị phân, số lượng **biến cố** và **không biến cố** trong nhóm **can thiệp**, sau đó là **nhóm chứng**
 - ✓ 3 biến: **ước lượng**, **khoảng tin cậy dưới** & **khoảng tin cậy trên**. Cả biến định lượng và nhị phân (OR, RR cần ở dạng log)
 - ✓ 2 biến: **ước lượng** và **sai số ước lượng** (SE). Cả biến định lượng và nhị phân (OR, RR cần ở dạng log)

Tính toán một số chỉ số

- $\log(\text{OR}) = \log\left(\frac{\text{Odds}_1}{\text{Odds}_2}\right) = \log\left(\frac{\text{case1}/\text{noncase1}}{\text{case0}/\text{noncase0}}\right)$
- $\text{SE}(\log(\text{OR})) = \text{sqrt}\left(\frac{1}{\text{case1}} + \frac{1}{\text{noncase1}} + \frac{1}{\text{case0}} + \frac{1}{\text{noncase0}}\right)$
- $\log(\text{RR}) = \log\left(\frac{\text{Risk}_1}{\text{Risk}_2}\right) = \log\left(\frac{\text{case1}/\text{pop1}}{\text{case0}/\text{pop0}}\right)$
- $\text{SE}(\log(\text{RR})) = \text{sqrt}\left(\frac{1}{\text{case1}} + \frac{1}{\text{case0}} - \frac{1}{\text{pop1}} - \frac{1}{\text{pop0}}\right)$

Cấu trúc dữ liệu đầu vào

- Biến định lượng

	n1	mean1	sd1	n2	mean2	sd2	n	id
1	11	.273	.786	16	-.188	.834	27	Study 1
2	128	.932	.593	136	.81	.556	264	Study 1
3	63	.73	.745	64	.578	.773	127	Study 3
4	22	.35	1.139	22	.339	.744	44	Study 4
5	16	.422	2.209	15	-.017	1.374	31	Study 5
6	39	.256	1.666	41	.537	1.614	80	Study 6
7	21	2.831	1.753	21	1.396	1.285	42	Study 7
8	13	2.687	1.607	8	1.625	2.089	21	Study 8
9	194	.49	.895	193	.264	.828	387	Study 9

Cấu trúc dữ liệu đầu vào

- Biến nhị phân

	trial	year	drug	death1	alivel	t1	death0	alive0	t0
1	Ahlmark	1974	Alprenolol	5	64	69	11	82	93
2	Andersen	1979	Alprenolol	61	177	238	64	178	242
3	Boissel	1990	Acebutolol	17	281	298	34	275	309
4	Aronow	1997	Propranolol	44	35	79	60	19	79
5	Australian and Swedish study	1983	Pindolol	45	218	263	47	219	266
6		1980	Propranolol	28	327	355	27	338	365
7	Propranolol	1967	Practolol	33	174	207	38	175	213
8	Basu	1997	Carvedilol	2	73	75	3	68	71
9	BHAT	1982	Propranolol	138	1778	1916	188	1733	1921
10	Darasz	1995	Xamoterol	3	20	23	1	23	24
11	EIS	1984	Oxprenolol	57	796	853	45	838	883
12	Hansteen	1982	Propranolol	25	262	287	37	245	282
13	Hjalmarson	1981	Metoprolol	40	258	298	62	235	297
14	Julian	1982	Sotalol	64	809	873	52	531	583
15	Kaul	1988	Satolol	3	22	25	3	22	25
16	LIT Research Group	1987	Metoprolol	86	1109	1195	93	1107	1200
17	Manger Cats	1983	Metoprolol	9	264	273	16	264	280
18	Mazur	1984	Propranolol	5	96	101	11	92	103
19	Multicentre internationa	1975	Practolol	102	1431	1533	127	1393	1520
20	Norwegian Multicentre	1981	Timolol	98	847	945	152	787	939
21	Rehnqvist	1980	Metoprolol	4	55	59	6	46	52
22	Rehnqvist	1983	Metoprolol	25	129	154	31	116	147
23	Reynolds	1972	Alprenolol	3	35	38	3	36	39
24	Roque	1987	Timolol	7	95	102	12	86	98
25	Salathia	1985	Metoprolol	49	367	416	52	296	348
26	Schwartz	1992	Oxprenolol	15	422	437	27	405	432
27	SSSD	1993	Metoprolol	17	113	130	9	114	123
28	Taylor	1982	Oxprenolol	60	572	632	48	423	471
29	Wilcox	1980	Propranolol	19	108	127	19	110	129
30	Wilhelmsson	1974	Alprenolol	7	107	114	14	102	116
31	Yusuf	1979	Atenolol	1	10	11	1	10	11

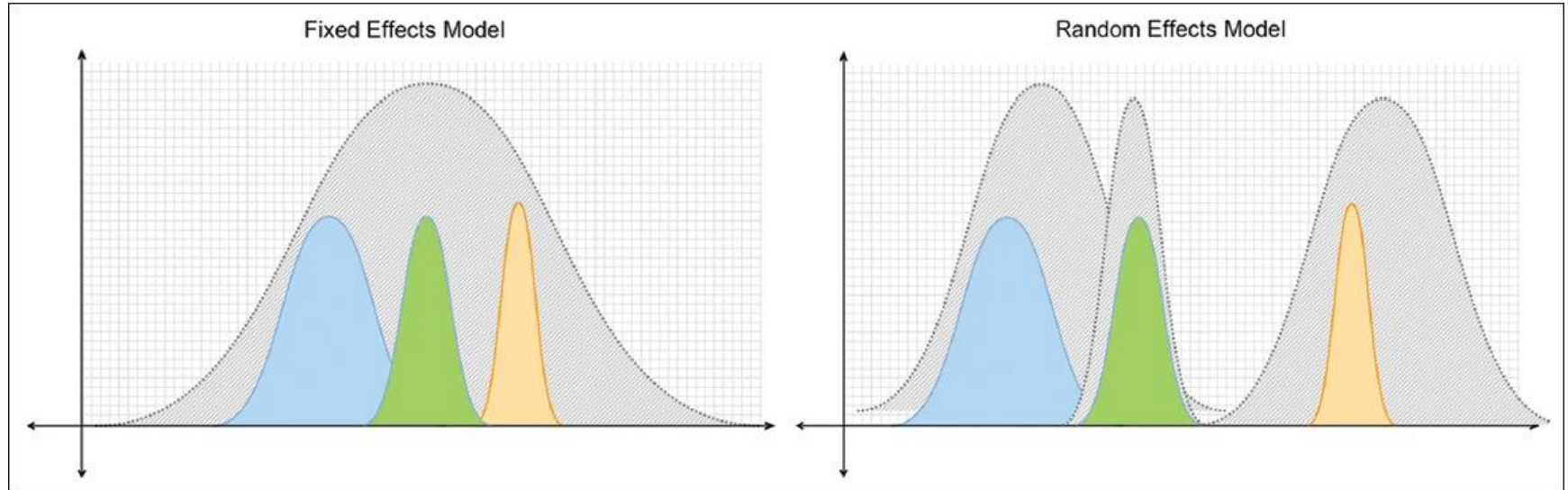
Mô hình tác động Cố định vs. Ngẫu nhiên

- Mô hình tác động cố định giả định tất cả các nghiên cứu thành phần đều được thực hiện **trên cùng một dân số**, do đó có **cùng** giá trị **“true effect size”**.
- Sự khác biệt giữa các ước lượng chỉ là do các yếu tố ngẫu nhiên ở từng nghiên cứu (within-study variance).
- Nếu các nghiên cứu được thực hiện trên cùng 1 điều kiện thì sẽ không có khác biệt về ước lượng

Mô hình tác động Cố định vs. Ngẫu nhiên

- Mô hình ngẫu nhiên giả định các nghiên cứu thực hiện **không** trên cùng một dân số, do đó **không chỉ có 1 giá trị “true effect size”** mà là một **“phân phối của true effect size”** → ước lượng trung bình của phân phối đó
- Sự khác biệt giữa các ước lượng **không chỉ** bao gồm within-study variance mà còn do **between-study variance** (τ^2)
- Kết quả từ mô hình ảnh hưởng ngẫu nhiên thường ít “có ý nghĩa thống kê” so với mô hình cố định

Mô hình tác động Cố định vs. Ngẫu nhiên



Ví dụ với kết quả là biến nhị phân

Ví dụ 1: Tác dụng của beta-blocker sau MI

[BMJ](#). 1999 Jun 26;318(7200):1730-7.

beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis.

[Freemantle N](#)¹, [Cleland J](#), [Young P](#), [Mason J](#), [Harrison J](#).

+ Author information

Abstract

OBJECTIVES: To assess the effectiveness of beta blockers in short term treatment for acute myocardial infarction and in longer term secondary prevention; to examine predictive factors that may influence outcome and therefore choice of drug; and to examine the clinical importance of the results in the light of current treatment.

DESIGN: Systematic review of randomised controlled trials.

SETTING: Randomised controlled trials.

SUBJECTS: Patients with acute or past myocardial infarction.

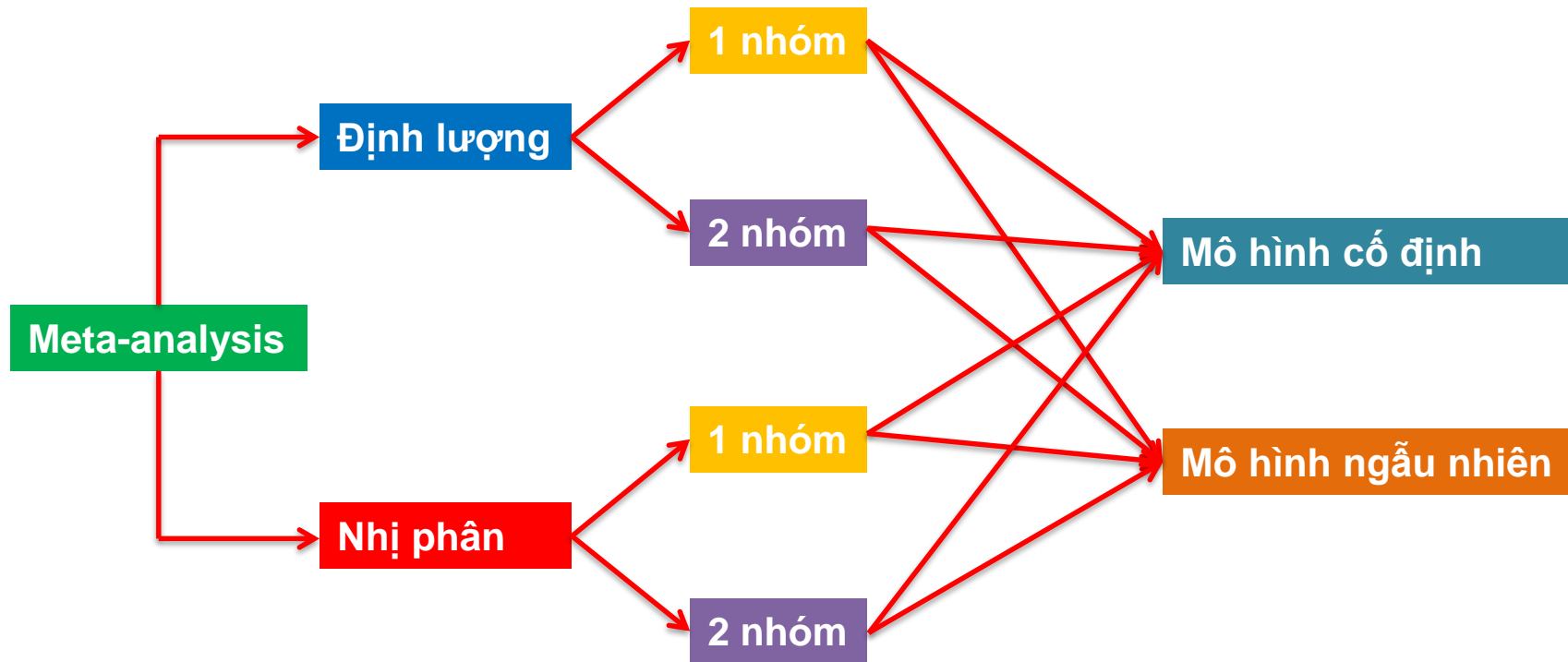
INTERVENTION: beta Blockers compared with control.

MAIN OUTCOME MEASURES: All cause mortality and non-fatal reinfarction.

RESULTS: Overall, 5477 of 54 234 patients (10.1%) randomised to beta blockers or control died. We identified a 23% reduction in the odds of death in long term trials (95% confidence interval 15% to 31%), but only a 4% reduction in the odds of death in short term trials (-8% to 15%). Meta regression in long term trials did not identify a significant reduction in effectiveness in drugs with cardioselectivity but did identify a near significant trend towards decreased benefit in drugs with intrinsic sympathomimetic activity. Most evidence is available for propranolol, timolol, and metoprolol. In long term trials, the number needed to treat for 2 years to avoid a death is 42, which compares favourably with other treatments for patients with acute or past myocardial infarction.

CONCLUSIONS: beta Blockers are effective in long term secondary prevention after myocardial infarction, but they are underused in such cases and lead to avoidable mortality and morbidity.

Ví dụ 1: Tác dụng của beta-blocker sau MI



```
use "beta_blocker.dta", clear
list
```

β-blockers

placebo

	trial	year	death1	alive1	t1	death0	alive0	t0
1.	Ahlmark	1974	5	64	69	11	82	93
2.	Andersen	1979	61	177	238	64	178	242
3.	Boissel	1990	17	281	298	34	275	309
4.	Aronow	1997	44	35	79	60	19	79
5.	Australian and Swedish study	1983	45	218	263	47	219	266
6.	Pindolol	1980	28	327	355	27	338	365
7.	Propranolol	1967	33	174	207	38	175	213
8.	Basu	1997	2	73	75	3	68	71
9.	BHAT	1982	138	1778	1916	188	1733	1921
10.	Darasz	1995	3	20	23	1	23	24
11.	EIS	1984	57	796	853	45	838	883
12.	Hansteen	1982	25	262	287	37	245	282
13.	Hjalmarson	1981	40	258	298	62	235	297
14.	Julian	1982	64	809	873	52	531	583
15.	Kaul	1988	3	22	25	3	22	25
16.	LIT Research Group	1987	86	1109	1195	93	1107	1200
17.	Manger Cats	1983	9	264	273	16	264	280
18.	Mazur	1984	5	96	101	11	92	103
19.	Multicentre internationa	1975	102	1431	1533	127	1393	1520
20.	Norwegian Multicentre	1981	98	847	945	152	787	939
21.	Rehnqvist	1980	4	55	59	6	46	52
22.	Rehnqvist	1983	25	129	154	31	116	147
23.	Reynolds	1972	3	35	38	3	36	39
24.	Roque	1987	7	95	102	12	86	98
25.	Salathia	1985	49	367	416	52	296	348
26.	Schwartz	1992	15	422	437	27	405	432
27.	SSSD	1993	17	113	130	9	114	123
28.	Taylor	1982	60	572	632	48	423	471
29.	Wilcox	1980	19	108	127	19	110	129
30.	Wilhelmsson	1974	7	107	114	14	102	116
31.	Yusuf	1979	1	10	11	1	10	11

```
metan [n event can thiệp] [n non-event can thiệp] [n event  
nhóm chứng] [n non-event nhóm chứng], [rr, or hoặc rd]  
[các options vẽ forest plot]
```

metan death1 alive1 death0 alive0, or

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% Weight
1	0.582	0.193	1.761	0.75
2	0.959	0.638	1.441	4.09
3	0.489	0.267	0.896	2.73
4	0.398	0.202	0.786	2.30
5	0.962	0.613	1.508	3.36
6	1.072	0.618	1.858	2.12
7	0.873	0.524	1.457	2.73
8	0.621	0.101	3.831	0.26
9	0.715	0.569	0.900	15.09
10	3.450	0.332	35.857	0.07
11	1.334	0.891	1.995	3.57
12	0.632	0.369	1.080	2.95
13	0.588	0.380	0.908	4.66
14	0.808	0.551	1.184	5.01
15	1.000	0.182	5.507	0.23
16	0.923	0.681	1.252	7.46
17	0.563	0.244	1.296	1.32
18	0.436	0.146	1.302	0.90
19	0.782	0.596	1.025	10.31
20	0.599	0.456	0.786	11.84
21	0.558	0.148	2.096	0.52
22	0.725	0.405	1.300	2.30
23	1.029	0.194	5.445	0.24
24	0.528	0.199	1.402	0.99
25	0.760	0.500	1.156	4.33
26	0.533	0.280	1.017	2.27
27	1.906	0.815	4.453	0.70
28	0.924	0.620	1.379	4.31
29	1.019	0.511	2.029	1.39
30	0.477	0.185	1.229	1.13
31	1.000	0.055	18.304	0.88
M-H pooled OR	0.771	0.707	0.841	100.00
Heterogeneity: chi-squared = 36.27 (d.f. = 30) p = 0.200				
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 17.3%				
Test of OR=1: z = 5.85 p = 0.000				

Trọng số (đã đổi sang đơn vị %)

OR và KTC 95% gộp

Các chỉ số đánh giá sự “không đồng nhất” (heterogeneity) giữa các nghiên cứu

Giá trị thống kê z và p value cho ước lượng gộp

Trọng số

- Được tính bằng nghịch đảo phương sai ($1/\sigma_k^2$)
- Ước lượng gộp được tính bằng

$$\hat{\theta}_F = \frac{\sum_{k=1}^K \hat{\theta}_k / \hat{\sigma}_k^2}{\sum_{k=1}^K 1 / \hat{\sigma}_k^2}$$

- Trong đó θ_k là ước lượng (log OR) của nghiên cứu k
- Nghiên cứu nào có độ chính xác càng cao (phương sai càng nhỏ) \rightarrow trọng số càng cao \rightarrow “đóng góp” càng nhiều vào ước lượng gộp

Chỉ số đánh giá mức độ không đồng nhất

- Cochran's Q
$$Q = \sum_{i=1}^k W_i(Y_i - M)^2$$
- Với Y_i , W_i lần lượt là ước lượng và trọng số cho nghiên cứu i . M là ước lượng gộp
- Q có phân phối χ^2 (df = bằng số nghiên cứu – 1). Q “có ý nghĩa thống kê” cho thấy bằng chứng về sự bất đồng nhất giữa các nghiên cứu
- Phụ thuộc vào số lượng (k), và độ chính xác của nghiên cứu → ít dùng

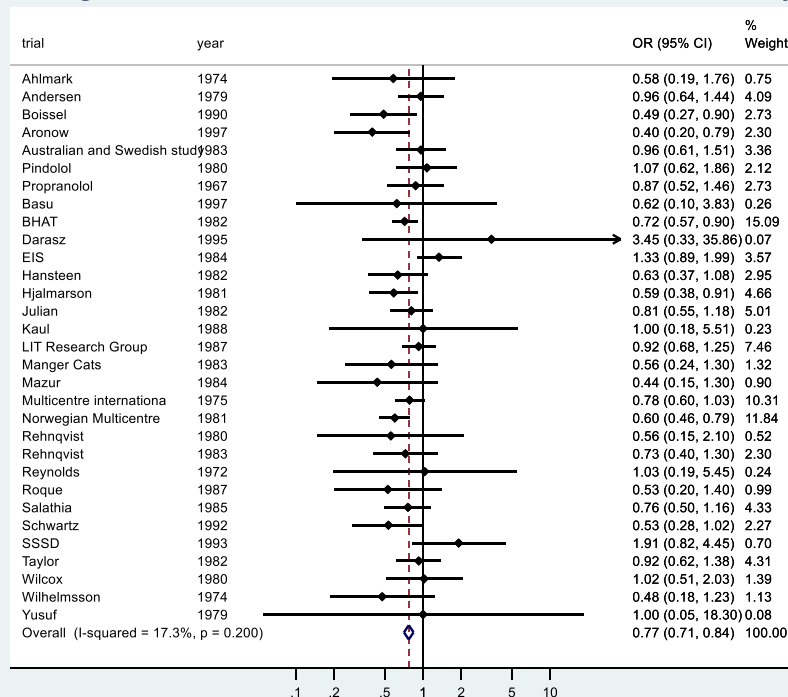
Chỉ số đánh giá mức độ không đồng nhất

- I^2
$$I^2 = 100\% \times \frac{(Q - df)}{Q}$$
- I^2 có giá trị từ 0-100%. Giá trị càng cao càng cho thấy sự không đồng nhất
 - ✓ 25% - 50%: Sự bất đồng nhất thấp
 - ✓ 50% - 75%: trung bình
 - ✓ $\geq 75\%$: Cao

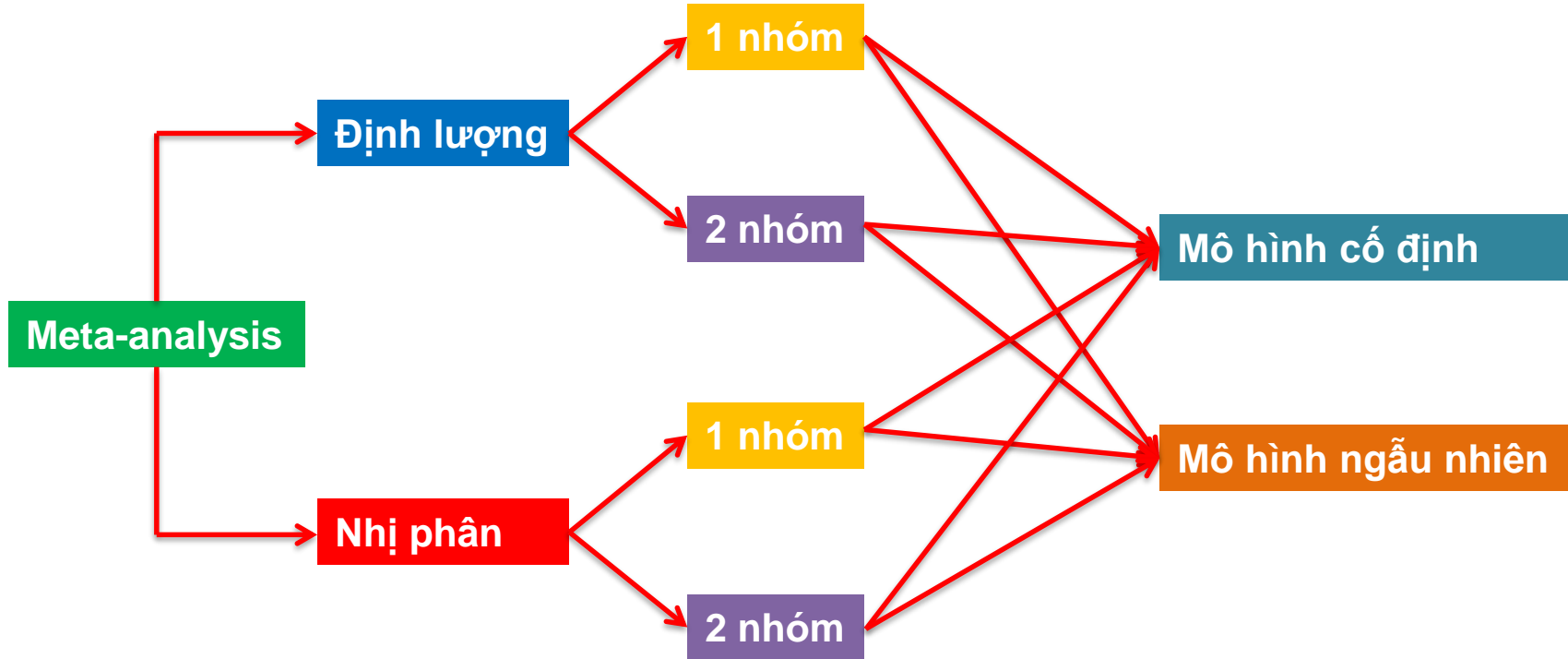
Forest plot

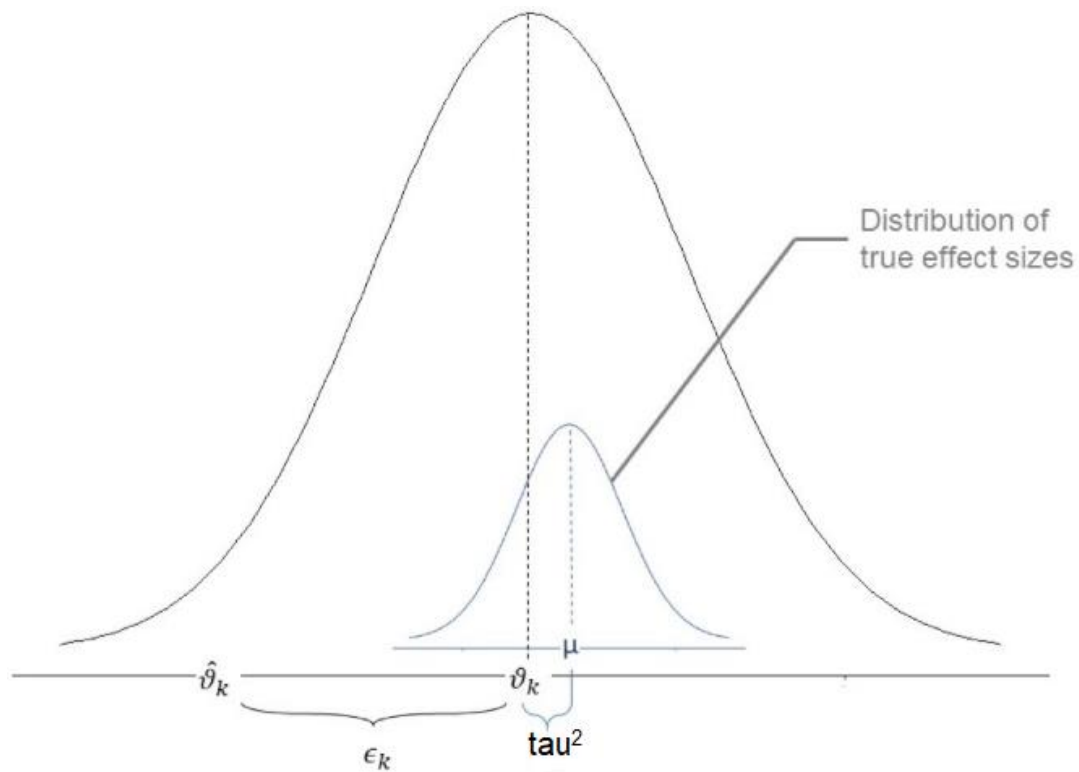
```
metan death1 alive1 death0 alive0, or lcols(trial year) xlabel(0.1,0.2,0.5,1,2,5,10)
title(Long-term effect of beta-blockers on mortality) nobox
```

Long-term effect of beta-blockers on mortality



Ví dụ 1: Tác dụng của beta-blocker (mô hình ảnh hưởng ngẫu nhiên)

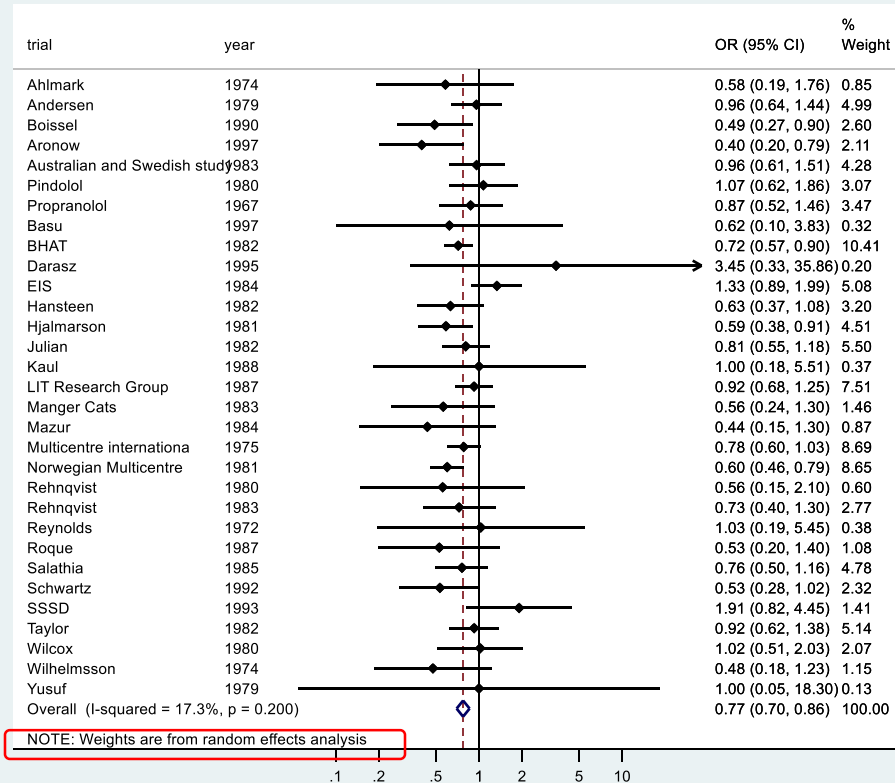





```
metan death1 alive1 death0 alive0, or random lcols(trial year) xlabel(0.1,0.2,0.5,1,2,5,10)
title(Long-term effect of beta-blockers on mortality) nobox
```

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% Weight
Ahlmark	0.582	0.193	1.761	0.85
Andersen	0.959	0.638	1.441	4.99
Boissel	0.489	0.267	0.896	2.60
Aronow	0.398	0.202	0.786	2.11
Australian and Swedi	0.962	0.613	1.508	4.28
Pindolol	1.072	0.618	1.858	3.07
Propranolol	0.873	0.524	1.457	3.47
Basu	0.621	0.101	3.831	0.32
BHAT	0.715	0.569	0.900	10.41
Darasz	3.450	0.332	35.857	0.20
EIS	1.334	0.891	1.995	5.08
Hansteen	0.632	0.369	1.080	3.20
Hjalmarson	0.588	0.380	0.908	4.51
Julian	0.808	0.551	1.184	5.50
Kaul	1.000	0.182	5.507	0.37
LIT Research Group	0.923	0.681	1.252	7.51
Manger Cats	0.563	0.244	1.296	1.46
Mazur	0.436	0.146	1.302	0.87
Multicentre internat	0.782	0.596	1.025	8.69
Norwegian Multicentr	0.599	0.456	0.786	8.65
Rehmqvist	0.558	0.148	2.096	0.60
Rehmqvist	0.725	0.405	1.300	2.77
Reynolds	1.029	0.194	5.445	0.38
Roque	0.528	0.199	1.402	1.08
Salathia	0.760	0.500	1.156	4.78
Schwartz	0.533	0.280	1.017	2.32
SSSD	1.906	0.815	4.453	1.41
Taylor	0.924	0.620	1.379	5.14
Wilcox	1.019	0.511	2.029	2.07
Wilhelmsson	0.477	0.185	1.229	1.15
Yusuf	1.000	0.055	18.304	0.13
D+L pooled OR	0.774	0.697	0.859	100.00
Heterogeneity chi-squared = 36.27 (d.f. = 30) p = 0.200				
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 17.3%				
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0135				
Test of OR=1 : z= 4.81 p = 0.000				

Long-term effect of beta-blockers on mortality



Đánh giá sai lệch xuất bản (Publication bias)

Publication bias

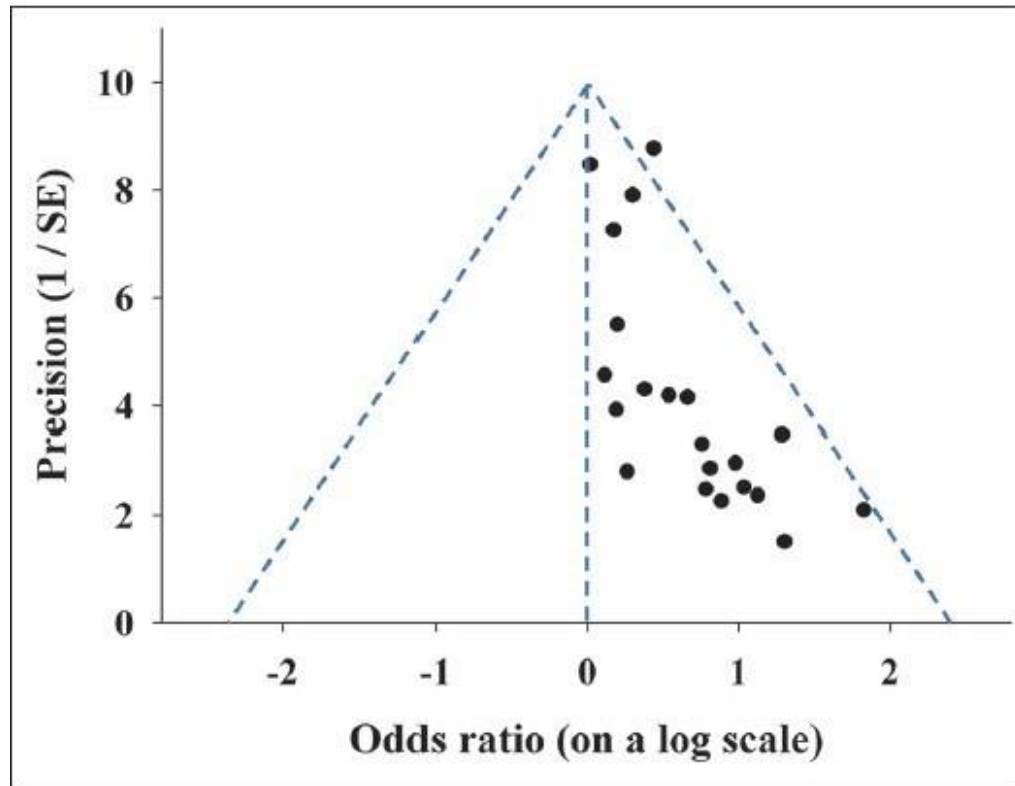
- Nghiên cứu có kết quả có ý nghĩa thống kê:
 - ✓ Nhiều khả năng được đăng
 - ✓ Được đăng nhanh hơn
 - ✓ Có thể được đăng trong các tạp chí có chỉ số impact factor cao
- Nghiên cứu có kết quả không có ý nghĩa thống kê hoặc chưa kết luận được vấn đề quan tâm
 - ✓ Ít có cơ hội được xuất bản hơn
 - ✓ Tác giả không còn quan tâm để viết

Publication bias

- Đánh giá bằng
 - ✓ Biểu đồ phễu (Funnel)
 - ✓ Kiểm định Egger, Begg, Harbord

Biểu đồ Funnel

- Trục y là độ chính xác ($1/SE$), trục x là effect size
- Ước lượng từ những nghiên cứu nhỏ có khuynh hướng mở rộng ra ở đáy của biểu đồ
- Publication bias khi:
 - ✓ Biểu đồ không cân đối
 - ✓ Góc dưới-trái trống
- Mang tính định tính

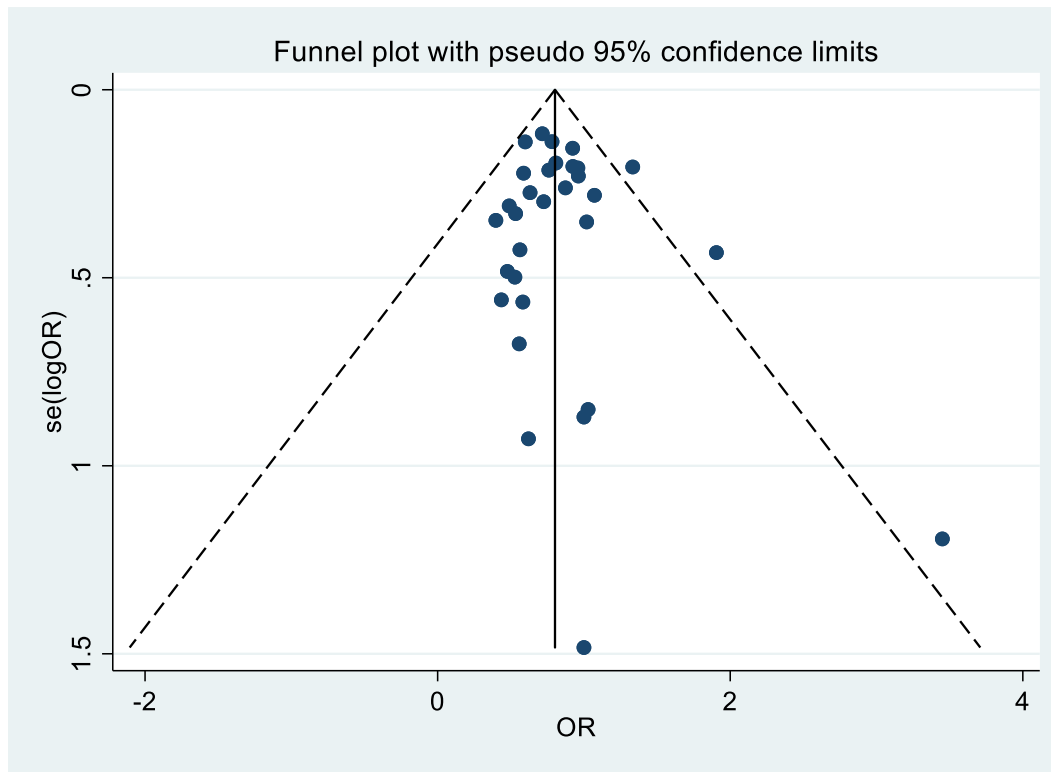


Biểu đồ Funnel

Cài gói metafunnel trước khi chạy

```
ssc install metafunnel
```

```
metafunnel _ES _selogES
```



Kiểm định Egger

- Mô hình hồi quy tuyến tính $t = a + b \cdot \text{độ chính xác}$
- $t = \theta_k / \text{se}(\theta_k) \rightarrow$ tìm a (intercept) và b (slope)
- $a \neq 0$ cho thấy dấu hiệu có sai lệch xuất bản

Kiểm định Egger

Cài gói metabias trước khi chạy

```
ssc install metabias
```

```
metabias _ES _selogES, egger graph
```

```
. metabias _ES _selogES, egger graph
```

```
Note: data input format theta se_theta assumed.
```

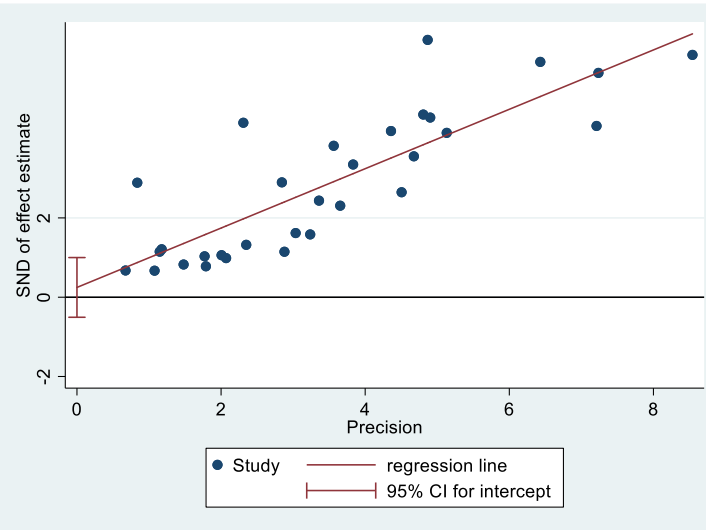
```
Egger's test for small-study effects:
```

```
Regress standard normal deviate of intervention  
effect estimate against its standard error
```

```
Number of studies = 31                                Root MSE      =    1.02
```

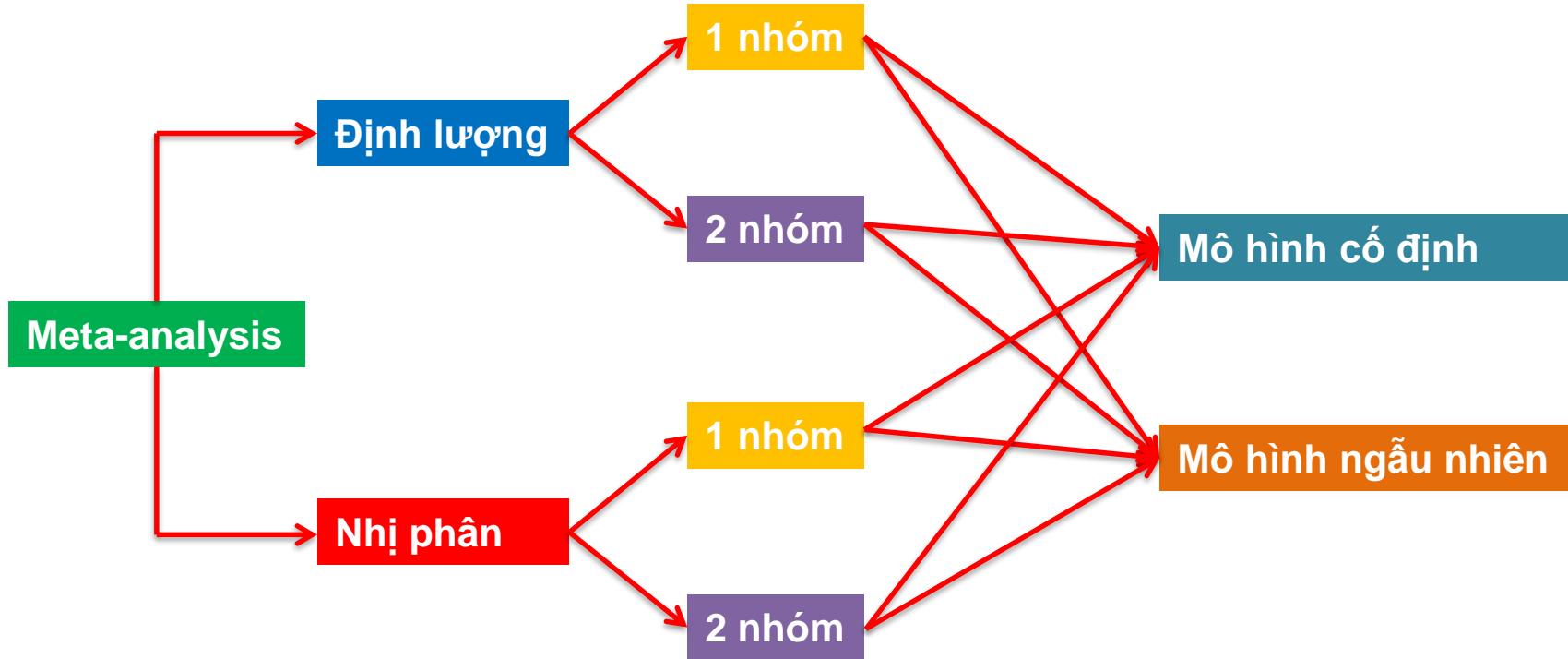
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.748792	.0918915	8.15	0.000	.5608528	.9367312
bias	.2468653	.3682254	0.67	0.508	-.5062401	.9999708

```
Test of H0: no small-study effects                    P = 0.508
```



Ví dụ với kết quả là biến định lượng

Ví dụ 2: Hiệu quả của antihistamine



Ví dụ 2: Hiệu quả của antihistamine

- D'Agostino and Weintraub (1995) công bố nghiên cứu SR&MA về hiệu quả của thuốc antihistamine trong làm giảm hiện tượng chảy mũi. Nghiên cứu tổng hợp dữ liệu từ 9 RCT¹.
- Biến đo lường kết quả là thay đổi về mức độ nặng (đo bằng thang đo định lượng) của hiện tượng chảy mũi

1. D'Agostino, R. B., and M. Weintraub. 1995. Meta-analysis: A method for synthesizing research. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 58: 605–616

```
use "antihisamine.dta", clear  
list
```

	n1	mean1	sd1	n2	mean2	sd2	n	id
1.	11	.273	.786	16	-.188	.834	27	Study 1
2.	128	.932	.593	136	.81	.556	264	Study 1
3.	63	.73	.745	64	.578	.773	127	Study 3
4.	22	.35	1.139	22	.339	.744	44	Study 4
5.	16	.422	2.209	15	-.017	1.374	31	Study 5
6.	39	.256	1.666	41	.537	1.614	80	Study 6
7.	21	2.831	1.753	21	1.396	1.285	42	Study 7
8.	13	2.687	1.607	8	1.625	2.089	21	Study 8
9.	194	.49	.895	193	.264	.828	387	Study 9

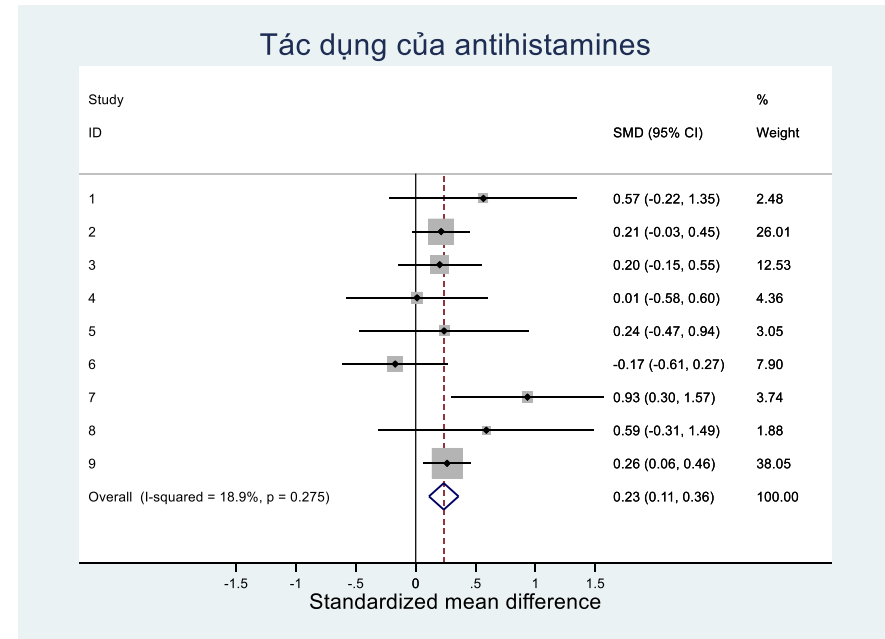
- Lựa chọn phương pháp cohen's để tính khác biệt chuẩn hóa (SMD)

```
metan n1 mean1 sd1 n2 mean2 sd2, cohen xlabel(-1.5,-1,-0.5,0,0.5,1,1.5)
title(Tác dụng của antihistamines) xtitle(Standardized mean difference)
textsize(125)
```

Mô hình tác động cố định

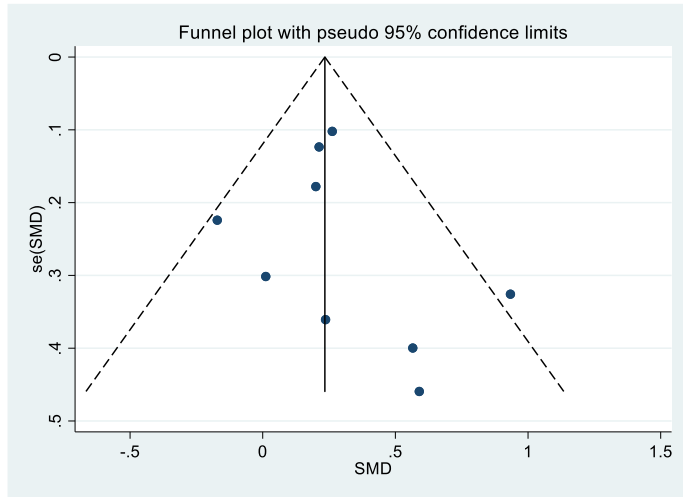
Study	SMD	[95% Conf. Interval]		% Weight
1	0.566	-0.218	1.349	2.48
2	0.212	-0.030	0.455	26.01
3	0.200	-0.149	0.549	12.53
4	0.011	-0.580	0.602	4.36
5	0.237	-0.470	0.944	3.05
6	-0.171	-0.611	0.268	7.90
7	0.934	0.295	1.572	3.74
8	0.590	-0.310	1.491	1.88
9	0.262	0.062	0.462	38.05
I-V pooled SMD	0.234	0.111	0.358	100.00

Heterogeneity chi-squared = 9.86 (d.f. = 8) p = 0.275
I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 18.9%
Test of SMD=0 : z= 3.72 p = 0.000



metafunnel _ES _seES

metabias _ES _seES, egger



Note: data input format `theta se_theta` assumed.

Egger's test for small-study effects:
Regress standard normal deviate of intervention
effect estimate against its standard error

Number of studies = 9 Root MSE = 1.15

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.1450021	.1512282	0.96	0.370	-.2125958	.5026
bias	.5383146	.8003662	0.67	0.523	-1.354251	2.43088

Test of H0: no small-study effects P = 0.523

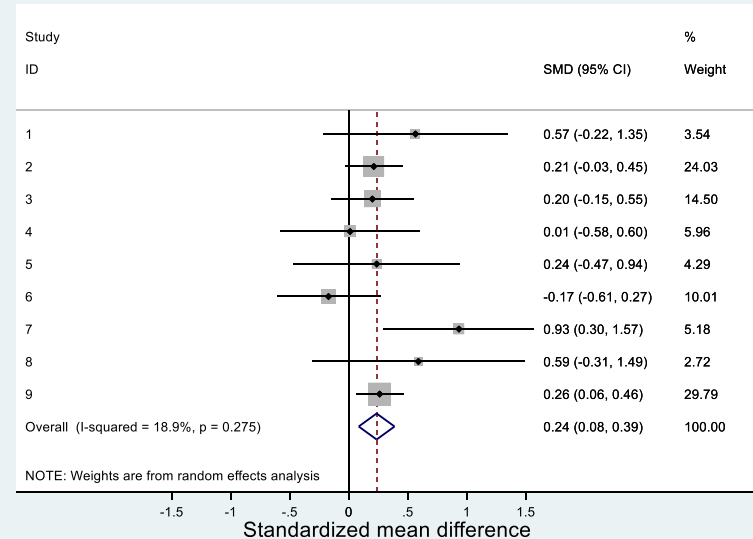
```
metan n1 mean1 sd1 n2 mean2 sd2, cohen random xlabel(-1.5,-1,-
0.5,0,0.5,1,1.5) title(Tác dụng của antihistamines) xtitle(Standardized
mean difference) textsize(125)
```

Mô hình tác động ngẫu nhiên

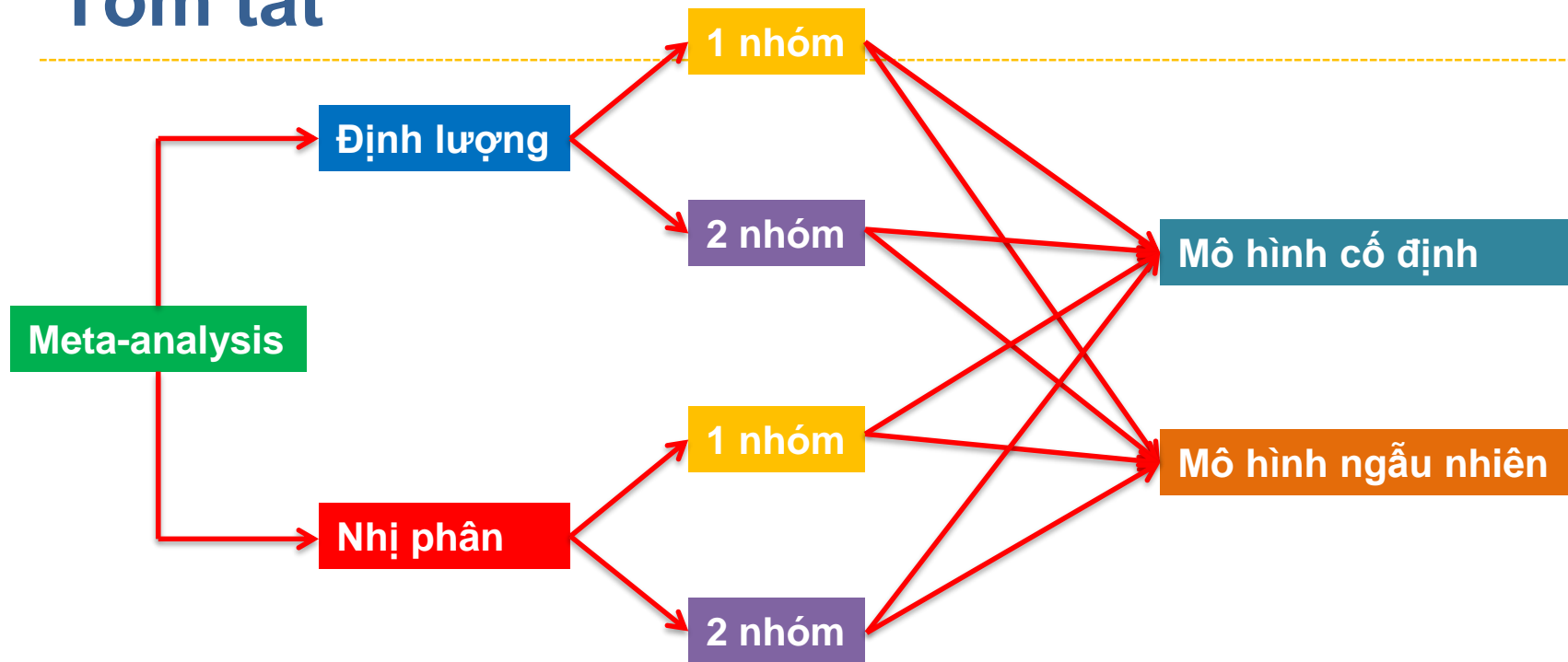
Study	SMD	[95% Conf. Interval]		% Weight
1	0.566	-0.218	1.349	3.54
2	0.212	-0.030	0.455	24.03
3	0.200	-0.149	0.549	14.50
4	0.011	-0.580	0.602	5.96
5	0.237	-0.470	0.944	4.29
6	-0.171	-0.611	0.268	10.01
7	0.934	0.295	1.572	5.18
8	0.590	-0.310	1.491	2.72
9	0.262	0.062	0.462	29.79
D+L pooled SMD	0.236	0.084	0.388	100.00

Heterogeneity chi-squared = 9.86 (d.f. = 8) p = 0.275
 I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 18.9%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0097
 Test of SMD=0 : z= 3.05 p = 0.002

Tác dụng của antihistamines



Tóm tắt



```
ssc install metan  
ssc install metafunnel  
ssc install metabias
```

Tài liệu tham khảo

1. Tom M. Palmer, Jonathan A. C. Sterne. Meta-Analysis in Stata: An Updated Collection from the Stata Journal, Second Edition, 2015.
2. Mathias Harrer, Pim Cuijpers & David Ebert. Doing Meta-Analysis in R. 2018.
https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing_Meta_Analysis_in_R
3. Introduction to Meta-analysis in Stata (UCLA workshop).
<https://stats.idre.ucla.edu/stata/seminars/introduction-to-meta-analysis-in-stata>

Thank you!