

طرق مقترحة لمعالجة مشاكل تحيز النشر في التحليل الميبي
(دراسة تطبيقية)

**Suggested Methods to Treat Publication Bias
Problems in Meta- Analysis**
(Applied Study)

أ.د. فاطمة علي عبد العاطي
الباحثة/ دعاء عاشور عبده أبوالمعاطي
أستاذ الإحصاء التطبيقي
مدرس مساعد بقسم الإحصاء التطبيقي والتأمين
كلية التجارة- جامعة المنصورة
كلية التجارة- جامعة المنصورة

ملخص:

يستخدم التحليل الميبي لجمع النتائج من عدة دراسات من أجل الحصول على دقة إحصائية أعلى بعكس القياس المستمد من دراسة واحدة والذي يكون ذو قوة إحصائية أقل، ويعتمد هذا التحليل على تطبيق مجموعة من الطرق الإحصائية على نتائج تم التوصل إليها من دراسات سابقة؛ لإيجاد علاقة مشتركة بين هذه الدراسات.

وتتمثل مشكلة البحث في أن معظم الباحثين تركز على نشر الدراسات ذات المحاولات الكبيرة وذات النتائج المعنوية، متجاهلة الدراسات ذات المحاولات الصغيرة، مما يؤدي إلى وجود مشكلة تحيز النشر؛ ومن ثم توجد صعوبة لبناء فترات الثقة.

تعرضت هذه الدراسة لمعالجة مشكلة تحيز النشر للدراسات ذات المحاولات الصغيرة، بالاعتماد على عدة طرق لتقدير فترات الثقة لحجم الأثر ويمثل نسبة الأرجحية لهذه الدراسات من خلال نموذج الآثار الثابتة.

توصلت الدراسة إلى عدة نتائج أهمها: وجود تحيز نشر للدراسات ذات المحاولات الصغيرة، معنوية حجم الأثر لطريقة Henmi and Copas أي يوجد تأثير للعلاج الكيماوي على تقليل مرض سرطان الدم، وتجانس الدراسات المستخدمة في التحليل بالإضافة إلى تجانس حجم الأثر لطرق التقدير المقترحة عدا طريقة المربعات الصغرى المرجحة غير المقيدة.

Abstract:-

Meta analysis is used to collect results from various studies to achieve high level of statistical precision unlike the estimations based on a single study.

Meta- analysis techniques depends on applying a package of statistical tools on the extant literature results to find a common relationships among these studies. The major concern of this research is that, most of the previous studies focus on publishing large trials and significant results studies ignoring small trial studies which leads to publication bias problem, as a result it's complicated to find the confidence intervals.

The researcher focused on proposing different techniques to estimate the confidence intervals with a noticeable emphasize on publication bias of the literature with small trials to determine the confidence intervals for the mentioned studies size. The study accomplished different results. First, there is a publication bias regard small trials studies. Second, the effect size of Henmi and Copas was significant. In other words, there is a considerable effect of chemotherapy treatment on reducing the leukemia. Third, There is a clear homogeneity of the applied methods in the analysis. Besides to the homogeneity of the effect size regarding the suggested methods except the unrestricted weighted least squares method.

(١) مقدمة

تعود جذور تحليل ميتا (Meta analysis) إلى القرن السابع عشر في دراسات علم الفلك واستخدم هذا التحليل لأول مرة في الإحصاء من قبل كارل بيرسون عام 1904 عندما نشر تقريراً في المجلة الطبية البريطانية تجميعاً لنتائج عدة دراسات. إن تحليل ميتا أو ما يسمى بالتحليل المتتالي (التحليل على مراحل متتالية)، أو ما بعد التحليل يعتمد على تطبيق مجموعة من الطرق الإحصائية على نتائج قد تم التوصل إليها من دراسات سابقة لإيجاد علاقات مشتركة بين هذه النتائج. ويركز تحليل ميتا على تجميع قيم P-Values من الدراسات الفردية للحصول على اختبار معنوية كلي، بالإضافة إلى اختبار الفروض الإحصائية، فهو يستخدم لتجميع أحجام الأثر من الدراسات الفردية للحصول على أفضل تقييم لطبيعة الارتباط بين أحجام الآثار لهذه الدراسات.

يعتمد التحليل بصورة مبدئية على استخدام الشكل القمعي والذي يمثل شكل انتشاري لتقدير أحجام الآثار من الدراسات الفردية في مقابل مقياس الدقة لكل دراسة من الدراسات المنشورة وهو يمثل الخطأ المعياري لكل دراسة لمعرفة ما إذا كان قد وجد تحيز في النشر أم لا، وفي حال وجود تحيز النشر، يفترض أن الدراسات ذات الدقة العالية ترسم قريبا من المتوسط والدراسات ذات الدقة الأقل تنتشر على طرفي المنحنى فينشأ توزيع على شكل القمع والانحراف عن هذا الشكل يحدد تحيز التوزيع.

ويساعد أسلوب التقدير الإحصائي في تفسير البيانات عندما تعامل أحجام الأثر والتي تمثل قياس كمي للظاهرة محل البحث كسلسلة زمنية، ومن ثم توجد إمكانية لبناء نموذج إحصائي، ويستخدم هذا النموذج لوصف سلوك البيانات المشاهدة، وتحديد ما إذا كان لها اتجاه تزايد أم تناقصي، والذي يختلف إحصائياً عن السلوك العشوائي.

يعتبر المدخل المعتاد لحساب حجم الأثر هو نسبة الأرجحية اللوغاريتمية Log Odd Ratio أو النسبة اللوغاريتمية المعدلة Adjusted log Ratio لكل مستوى من مستويات الجرعات المستخدمة أو لكل دراسة من الدراسات، ولكن عملياً قد لا يتم تسجيل مستويات الجرعات بصورة دقيقة، وبمعرفة مثل هذه الدراسات نجد أن نتائج ميل الانحدار وأخطائها المعيارية تجمع في تقدير واحد باستخدام إحدى طرق التقدير لتحليل ميتا.

إن أساس هذا التحليل هو أن هناك حقيقة مشتركة وراء كل الدراسات العلمية، مماثلة من الناحية النظرية، ولكن يتم قياسها بخطأ معين في الدراسات الفردية؛ لذا فإن التحليل السابق يهدف إلى :-

١- استخدام مدخل إحصائي للحصول على تقدير تجميعي قريب من الحقيقة العامة المجهولة والقائمة على حقيقة كون هذا الخطأ ملموس .

٢- استخدام خطة علمية ومنظمة لجمع البيانات مع بعضها البعض من العديد من الدراسات للحصول على تفسير واضح لطبيعة الترابط بين نتائجها.

٣- إمكانية استخدام التحليل في عدد من المجالات، منها: الطبية والهندسية والعلوم الاجتماعية.

والدافع وراء ذلك التحليل هو: جمع البيانات من عدة دراسات من أجل الحصول على دقة إحصائية أعلى، بعكس القياس المستمد من دراسة واحدة والذي يكون ذا قوة إحصائية أقل.

الميزة الأساسية لهذا التحليل هي: تجميع المعلومات التي تؤدي إلى دقة إحصائية عالية وتقدير دقيق أكثر قوة من القياس الذي تم استنتاجه من الدراسات الفردية (Greenland and Rourke, 2001). ويحقق هذا المدخل عدد من المزايا أهمها:

- ١- يستخدم كمدخل إحصائي لتجميع الدراسات لزيادة الدقة الإحصائية للدراسات الفردية وتحسين تقديرات حجم الأثر.
 - ٢- يمكن تعميم نتائجه لمجتمع أكبر.
 - ٣- يمكن من تحسين دقة وكفاءة التقديرات كلما زادت البيانات المستخدمة.
 - ٤- يمكن من خلال هذا التحليل فحص تحيز البيانات.
 - ٥- يساعد في بيان وشرح الاختلافات بين الدراسات.
- قد يتعرض تحليل ميتا لأحد المشاكل التي تؤدي إلى عدم كفاءة التقديرات وهي:

المشكلة الأولى : مستويات الجرعات المجمعة Grouped dose levels

وتحدث هذه المشكلة إذا كانت فئة الفترات تغطي عدداً كبيراً من المستويات المعرضة للخطر وفي هذه الحالة تعطي القيم المسجلة تقديرات مختلفة.

المشكلة الثانية: مشكلة عدم التجانس Heterogeneity

يشير عدم التجانس إلى الاختلاف بين نتائج الدراسات الفردية ، وتظهر هذه المشكلة بسبب عيوب في تصميم الدراسة، أو اختلاف طريقة اختيار العينة بين الدراسات المختلفة. يتم قياس عدم التجانس باستخدام احصاء Q ويتم حسابها بالمجموع المرجح للاختلاف بين آثار الدراسات الفردية والأثر التجميعي لكل الدراسات بأوزان ترجيحية يتم استخدامها لحساب الأثر التجميعي ، وتعد احصاء Q لها قوة أكبر في تحديد عدم التجانس بين الدراسات كلما كان عدد الدراسات كبير (Higgins, et al., 2003).

ويتم تحديد نسبة الاختلاف بين الدراسات بإحصاء I^2 على الصورة التالية
(Higgins and Thompson,2002):

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) \quad (1)$$

حيث:-

df : درجات الحرية وتساوى عدد الدراسات (K) - 1.

وإذا كانت نسبة الاختلاف بين الدراسات منخفضة يتم استخدام نموذج الآثار الثابتة، وإذا كانت نسبة الاختلاف كبيرة يتم استخدام نموذج الآثار العشوائية.

المشكلة الثالثة: تحيز النشر Publication bias .

تحدث هذه المشكلة عندما يتحيز الباحث لنشر الدراسات ذات النتائج المعنوية، أو ذات المحاولات الكبيرة (التي تتعدى أحجام عيناتها 1000 مفردة)، والتي يمكن للباحث الوصول إليها بسهولة أكثر من الدراسات ذات المحاولات الصغيرة أو الدراسات ذات النتائج غير المعنوية.

وتوجد صعوبة لبناء التقدير بفترة ثقة، لاسيما في حالة مشكلة تحيز النشر؛ لذا تتعرض هذه الدراسة إلى معالجة مشكلة تحيز النشر للدراسات ذات المحاولات الصغيرة بالاعتماد على عدة طرق مقترحة لتقدير فترات الثقة لأحجام أثر هذه الدراسات من خلال نموذج الآثار الثابتة.

تناول (Schnrider, etal.,1997) الشكل القمعي لكشف وجود تحيز بالبيانات، والذي يتم اكتشافه بالمحاولات المتكررة، أو عدد كبير من المحاولات، وتم عمل اختبار التماثل T- Test of Symmetry للشكل القمعي للنتائج بوجود خلل بالنتائج أم لا عند، مقارنة نتائج التحليل بعد عدد كبير من المحاولات، ومدى انتشار التحيز في الدراسات المنشورة، وتوصلت

هذه الدراسة إلى وجود تحيز بالبيانات، وأن التحليل البسيط للشكل القمعي يوفر اختباراً إحصائياً لوجود التحيز في التحليل، وأوضحت الدراسة أنه يمكن تقليل التحيز بالاعتماد على عدد محدود من الدوريات والتعامل مع تحليلاتها بدقة كبيرة .

بينما استخدم (Jones, et al ., 2000) طريقة Trim and Fill لعرض بيانات 10 دراسات فردية، وقياس الدراسات التي تحتوي على قيم مفقودة، وتأثيرها على نتائج تحليل ميتا.

وأوضحت نتائج الدراسة أن:

تحليل الآثار العشوائية لطريقة Trim and Fill أن 23 دورية كانت تحتوي على نتائج مفقودة وكان الفقد عشوائياً.

تناول (Eguchi, et al., 2007) تحيز النشر لمرضى سرطان الرئة، واستخدمت دالة الاختيار لدراسة احتمال أن كل دراسة تم اختيارها بغرض التنقيح أو العرض أو إعادة النظر، واعتمد التقدير الكلي للمعلمة θ في هذه الدراسة على الدراسات المختارة، وعلى دالة الاختيار، وإيجاد تقدير بفترة ثقة وتحليل الحساسية لمعلمة حجم الأثر .

توصلت الدراسة إلى أن توزيع المجتمع متماثل، وأن دالة الاختيار هي دالة متناقصة للدراسات الصغيرة.

استخدم (Norat, et al., 2014) مدخل الآثار العشوائية للربط بين مرضى

السرطان ومعدل البقاء على قيد الحياة للسيدات، ومعرفة شكل هذا الترابط .

اعتمدت الدراسة على 82 بحثاً متضمناً 213075 باقياً على قيد الحياة من مرضى السرطان وعدد 41477 حالة وفاة بالاعتماد على تحاليل ميتا النوعية

Categorical meta analyses ، وذلك بتجميع النتائج في كل دراسة،
وعمل تحليل ميتا لكل دراسة على حدة.
توصلت الدراسة إلى من خلال الشكل القمعي يوجد تحيز نشر لعدد 24 بحثاً
وتم استبعاد 14 بحثاً بسبب وجود بيانات غير كافية بها.

ويتضح أن هذه الدراسات ركزت على استخدام نموذج الآثار العشوائية
والشكل القمعي لتحديد تحيز النشر؛ لذا يهدف هذا البحث إلي استخدام نموذج
الآثار الثابتة لحجم الأثر في حالة تحيز النشر، وبناء فترة ثقة قائمة على طريقة
Henmi and Copas لتقدير حجم الأثر ، مقارنة نتائج تقديرات فترة الثقة
لحجم الأثر وهي: طريقة الإمكان الأعظم، طريقة المربعات الصغرى المرجحة
غير المقيدة، طريقة Bootstrap، طريقة Mantel- Hanszel طريقة
Dersimonian and Laird، طريقة Henmi and Copas، ومعرفة أيها
أكثر دقة.

(٢) حجم الأثر

يمثل حجم الأثر قياس كمي (Quantitative Measure) للظاهرة محل
البحث ويرمز له بالرمز (d). يمثل حجم الأثر طريقة بسيطة لتحديد الاختلاف
بين مجموعتين من خلال استخدام اختبارات المعنوية الإحصائية (Tests of
Statistical Significance) فقط ، ويركز حجم الأثر على حجم الاختلاف
بدلاً من حجم العينة، بالإضافة إلى ذلك يوجد ما يسمى بحجم الأثر المطلق
(Absolute Effect Size) ، ويمثل الاختلاف بين متوسطين أو بين نتيجتين
في مجموعتين مختلفتين ويتم استخدام حجم الأثر المطلق عندما تكون متغيرات
الدراسة حقيقية بالإضافة إلى المقاييس المعيارية للأثر، التي يتم حسابها لكي
تحول الأثر لمقياس يمكن فهمه ، ويعد حجم الأثر هو النتيجة الرئيسية للدراسة
الكمية ، على النقيض من قيمة P-Value ، التي توضح وجود أثر من عدمه

ولا تبين حجم هذا الأثر؛ لذا يجب حساب حجم الأثر لكل دراسة، ويجب تقدير هذا الحجم قبل محاولة بدء البحث؛ لكي يتم معرفة عدد الوحدات التي يجب أن يتضمنها البحث لكي يتجنب التحليل الخطأ من النوع الثاني (Type II Error)، والذي يمثل احتمال أنه لا يوجد أي حجم أثر آخر عندما يوجد حجم أثر فعلي، بمعنى آخر، يجب تحديد عدد الوحدات الكافية للتأكد من أن الدراسة يمكن قبولها لدعم الفرض العدمي (Finn and Mekasha, 2013).

(٣) نموذج الآثار الثابتة

يفترض نموذج الآثار الثابتة أو ما يسمى بنموذج الأثر العام (Common-Effect Model) أن كل الدراسات في التحليل الميبي لها نفس حجم الأثر وأن كل العوامل التي تؤثر على حجم الأثر تكون واحدة في كل مجتمعات الدراسة، ويتبع ذلك أن حجم الأثر المشاهد يختلف من دراسة لأخرى بسبب الخطأ العشوائي الموجود داخل كل دراسة. ويمكن استخدام نموذج الآثار الثابتة عندما تكون كل الدراسات متماثلة، وهدف البحث هو حساب حجم الأثر العام (Common Effect Size) والذي يمكن تعميمه على الأمثلة الأخرى لنفس المجتمعات، وإذا كان عدد الدراسات صغير فإنه من الصعب تقدير التباين بين الدراسات τ^2 بأى دقة، وفي هذه الحالة يصبح الخيار الوحيد المتاح هو استخدام نموذج الآثار الثابتة، وفي حالة حساب حجم الأثر يتم اعتبار الدراسات التي يتضمنها البحث هي الدراسات فقط محل الاهتمام.

والاختلاف في تقديرات الأثر يرجع إلى خطأ المعاينة العشوائي (Random Sampling Error) ويتم ترجيح تقديرات الدراسة طبقاً لتقديرات التباين $\hat{\sigma}_i^2$.

يفترض نموذج الآثار الثابتة أن الآثار المقدرَة (Estimated Effects) من الدراسات المختلفة تأتي من مجتمع واحد متجانس لحساب الأثر الكلي المقدر، ويتم عمل متوسط للتقديرات من كل دراسة، ويمكن وضع نموذج الآثار الثابتة على الصورة التالية:

$$\hat{\beta}_k = \beta + \varepsilon_k , \quad \varepsilon_k \sim N(0, 1) \quad (2)$$

حيث أن :

$k = 1, 2, 3, \dots, K$: مؤشر الدراسة

$\hat{\beta}_k$ تمثل تقدير حجم الأثر من الدراسة k .

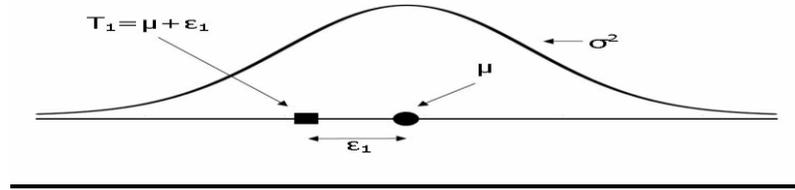
β : تمثل حجم أثر المجتمع المراد تقديره.

وبعد حساب حجم الأثر لكل دراسة يتم حساب ما يسمى بالآثر التجميعي (Combined effect) ويفترض أن كل الدراسات لها نفس حجم الأثر العام μ ، وأن الآثار المشاهدة تتوزع حول الوسط العام بتباين σ^2 والذي يعتمد على حجم العينة لكل دراسة، وبالتالي تنتج الآثار المشاهدة (Observed Effects) من توزيع بأثر حقيقي μ وتباين σ^2 ، والآثر المشاهد يحدد بالمتوسط العام بالإضافة إلى الخطأ داخل الدراسة كالتالي :

$$T_i = \mu + \varepsilon_i \quad (3)$$

ويعتمد حساب الأثر التجميعي في ظل نموذج الآثار الثابتة، على أن كل الدراسات لها نفس حجم الأثر، وبالتالي يمكن عمل أوزان ترجيحية لكل الدراسات بناء على كمية المعلومات المتوافرة في كل دراسة، فالدراسات ذات أحجام العينات الكبيرة لها وزن ترجيحي أكبر من الدراسات ذات أحجام العينات الصغيرة، ويوجد حجم أثر واحد صحيح، والآثر التجميعي هو تقدير

لهذه القيمة، ويمكن توضيح ذلك من خلال الشكل التالي :



شكل (1) يوضح حساب الأثر التجميعي لنموذج الأثار الثابتة

المرجع: (Borenstein, et al., 2005)

أما دقة الأثر التجميعي لنموذج الأثار الثابتة فتعتمد على المصدر الوحيد للخطأ، وهو الخطأ العشوائي داخل الدراسات (Random Error Within Studies)؛ لذا فإن الدراسات ذات أحجام العينات الكبيرة يؤول فيها الخطأ العشوائي إلى الصفر، ويظل هذا الفرض صحيحاً سواء كان هذا الحجم من دراسة واحدة، أو من عدة دراسات.

تخصيص الأوزان لكل الدراسات

يوجد في نموذج الأثار الثابتة مستوى واحد للمعاينة وكل الدراسات يتم معايناتها من مجتمع بحجم أثر عام μ ولذلك فإننا نحتاج للتعامل مع نوع واحد من خطأ المعاينة (الخطأ داخل الدراسات) e ؛ لذا يتم وضع أوزان ترجيحية أكبر للدراسات التي بها معلومات أكبر، ويتم عمل ترجيح لكل دراسة بحجم عينتها، فالدراسات ذات حجم 1000 وحدة يكون لها وزن أكبر 10 مرات من الدراسة بحجم 100 وحدة وهذا الأساس لوضع الأوزان الترجيحية ، عدا ذلك يتم وضع أوزان ترجيحية بناء على معكوس التباين بدلا من حجم العينة (Sample Size) ويؤدي إلى تقليل تباين الأثر التجميعي، والوزن المخصص لكل دراسة هو :

$$W_i = \frac{1}{v_i} \quad (4)$$

حيث:

v_i : التباين داخل الدراسة (i).

ويمكن حساب الوسط المرجح T_* كالتالي:

$$T_* = \frac{\sum_{i=1}^k W_i T_i}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (5)$$

ويعرف تباين الأثر التجميحي على أنه معكوس مجموع الأوزان الترجيحية:

$$v_* = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (6)$$

(٤) طرق تقدير حجم الأثر

يمكن تقدير حجم الأثر من خلال عدد من الطرق وهي:

أولاً: طريقة الإمكان الأعظم Maximum Likelihood Method

ثانياً: طريقة المربعات الصغرى المرجحة غير المقيدة Unrestricted

Weighted Least Squares Method

ثالثاً: طريقة Mantel- Hanszel

رابعاً: طريقة Dersimonian and Laird

خامساً: طريقة Henmi and copas

سادساً: طريقة Bootstrap

يتضمن نموذج الآثار الثابتة تجميع نتائج دراسات محددة، وتقدير متوسط حجم الأثر لهذه الدراسات بتجميع تقديرات حجم الأثر خلال الدراسات الفردية

بعينات مختلفة، وبفرض أن T_i تمثل مقياساً رقمياً لحجم الأثر في الدراسة (i)،
ويتبع التوزيع الطبيعي بمتوسط θ_i وتباين v_i

على الصورة التالية:

$$T_i \sim N(\theta_i, v_i) \quad (7)$$

وهذا الفرض صحيح لأحجام الأثر الحقيقية مثل معامل الارتباط لتحويله
"فيشر" والاختلاف المتوسط المعياري ولو غاريتم نسب الأرجحية، وبفرض
أن θ_i تمثل معلمة حجم الأثر (حجم الأثر الحقيقي) في الدراسة (i)، فإن T_i
تمثل تقدير حجم الأثر المشاهد من الدراسة (i) بتباين v_i ، لذا فإنه لبيانات عدد
 k من الدراسات بتقديرات أحجام أثر T_1, T_2, \dots, T_k بتباينات
 v_1, v_2, \dots, v_k يمكن وضع نموذج لتقدير حجم الأثر (T_i) بدلالة معلمة
حجم الأثر بالإضافة إلى خطأ المعاينة ε_i ، ويمكن وضعة على الشكل التالي:

$$T_i = \theta_i + \varepsilon_i \quad , \varepsilon_i \sim N(0, v_i) \quad (8)$$

والمعلمة θ هي معلمة متوسط حجم الأثر لجميع الدراسات، وتمثل
متوسط التوزيع ، التي يتم من خلالها معاينة معالم حجم الأثر
 $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k$ المحددة للدراسة.

ويتم تقدير معالم حجم الأثر بواسطة متوسط حجم الأثر β_0 على الصورة
التالية:

$$\theta_i = \beta_0 \quad (9)$$

ومن ثم فإن:

$$T_i = \beta_0 + \varepsilon_i \quad (10)$$

ويختلف التباين $\frac{2}{i}$ لكل دراسة من الدراسات، ومن ثم فإن كل دراسة يكون لها تباين خطأ معاينة مختلف (A different Sampling Error Variance)

أولاً: طريقة الإمكان الأعظم

تعد طريقة الإمكان الأعظم طريقة متعددة الجوانب لتقدير واستخلاص الاستدلالات حول أحجام الأثر في نماذج التحليل الميئي، وهى طريقة عامة تعطى متوسطات بسيطة ودقيقة لتقدير معالم النماذج المعقدة، والفكرة الأساسية لها تعتمد على اختيار تقديرات المعلمة التي تعظم الإمكان للبيانات بمعلومية المعالم. في التحليل الميئي لعدد m دراسة وفي ظل نموذج الآثار الثابتة حيث $\theta_i = \beta_0$ ، يمكن الحصول على تقدير المعلمة β باستخدام طريقة الإمكان الأعظم كالتالي (Shi, :etal.,2015)

$$\hat{\beta}_{M,F} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i T_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (11)$$

ويسمى ذلك بتقدير الآثار الثابتة .

حيث:

$$w_i = \frac{1}{v_i} : \text{الوزن الترجيحي للدراسة.}$$

$\hat{\beta}_{F,M}$: تقدير طريقة الإمكان الأعظم للمعلمة $\beta_{F,M}$.

ويرتبط هذا المقدر بالمتوسط المرجح لمتوسط حجم الأثر المقدر T_i بإعطاء وزن أكبر للدراسات ذات التباينات الصغيرة، ووزن أصغر للدراسات ذات التباينات الكبيرة، وتباين المعاينة للمقدر $\hat{\beta}_F$ هو معكوس مجموع الأوزان ويساوى $V_0 = (\sum_{i=1}^k w_i)^{-1}$ و خطأ معياري $SE(\hat{\beta}_F)$ للمعلمة β_F يساوى

الجزر التربيعي للتباين، ويصبح التقدير بفترة ثقة للمعلمة $\beta_{M,F}$ الذي يتبع التوزيع الطبيعي هو:

$$\hat{\beta}_{M,F} - t_{\frac{\alpha}{2}}\sqrt{V_0} \leq \beta_F \leq \hat{\beta}_{M,F} + t_{\frac{\alpha}{2}}\sqrt{V_0} \quad (12)$$

ثانياً: طريقة المربعات الصغرى المرحة غير المقيدة **Unrestricted Weighted Least Squares Method**

تستخدم هذه الطريقة عندما يوجد تحيز نشر أو تحيز للعينة الصغيرة (المحاولات التي يكون حجم العينة بها أقل من 1000 مفردة)، وفي التحليل الميبي عندما يتم الاعتماد على استدلالات غير مناسبة أو استدلالات غير شرطية **Unconditional Inferences** تكون تقديرات نموذج الآثار الثابتة غير دقيقة، لاسيما في المجتمعات غير المتطابقة؛ لذا تستخدم هذه الطريقة لتصحيح تقديرات نموذج الآثار الثابتة لاسيما في حالة وجود تحيز النشر. استخدمت هذه الطريقة على نطاق واسع لبناء الخصائص الإحصائية في نظرية "جاوس-ماركوف **Guass-Markov Theorem**" وتستخدم في التحليلات المتتالية في العديد من المجالات، بالإضافة إلى ذلك فقد استخدم الفيزيائيون هذه الطريقة للمقاييس التجريبية ودراسة الجزيئات (Stanley and Doucouligos, 2015).

وتعطي هذه الطريقة أيضاً تقديرات متسقة تقريبية كفاء، وتتبع تقريباً التوزيع الطبيعي، ويمكن كتابة هذه التقديرات بصورة مشتركة كالتالي:

$$\hat{\beta}_{U,F} = \frac{\sum W_i y_i}{\sum W_i} \quad (13)$$

ويستخدم نموذج الآثار الثابتة وزن ترجيحي $w_i = \frac{1}{\sigma_i^2}$ بتباين $\frac{1}{\sigma_i^2}$

ثالثاً: طريقة Mantel- Haenszel

هي طريقة مرجحة لنسب الخطر المحددة للدراسة أو اختلاف الأخطار وتستخدم في حالة البيانات الثنائية (Dichotomous Outcomes) ، وتعطى هذه الطريقة تجميعاً لنسب الأرجحية عبر الطبقات، ومن ثم تستخدم لمعرفة مدى التفاعل بين المجموعات في الدراسات المختلفة.

وتقوم هذه الطريقة على فرضان هامان هما (Kuss and Mathes, 2018):

الأول: المشاهدات مستقلة، ويعنى ذلك أن المشاهدات تأتي من وحدات مختلفة يتم اختيارها بطريقة عشوائية من المجتمع، ولا يوجد مجموعة محددة يتم استبعادها.

الثاني: كل المشاهدات متطابقة التوزيع، ويعني ذلك أنها يتم الحصول عليها بنفس الطريقة.

وتكون حدود فترة الثقة % $100(1-\alpha)$ كالتالي:-

$$\hat{\beta}_{F,mhc,lower} = \exp \left[\left[1 - \frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}}{\sqrt{\chi^2_{mhc}}} \right] \ln(\beta_{mhc}) \right] \quad (14)$$

$$\hat{\beta}_{F,mhc,upper} = \exp \left[\left[1 + \frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}}{\sqrt{\chi^2_{mhc}}} \right] \ln(\beta_{mhc}) \right] \quad (15)$$

حيث:

χ^2_{mhc} : احصاء χ^2 لطريقة Mantel- Haenszel.

رابعاً : طريقة Dersimonian and Laird

تعتبر طريقة DL طريقة غير تكرارية Non- iterative Method لتقدير التباين بين الدراسات، ويتم الحصول على المقدر بمقارنة قيمة إحصاء Q المتوقعة بالقيمة المشاهدة لها، وتعد طريقة DL حالة خاصة من طرق تقديرات العزوم بأوزان $w_{i,FE} = \frac{1}{v_i}$ ، ويتم استخدام هذه الطريقة عندما يكون التباين بين الدراسات صغيراً، أو يؤول للصفر (Jackson, etal., 2010).

يتم الحصول على مقدر DL بصورة تقريبية إذا كان التباين لهذا المقدر يؤول إلى Cramer-Rao bound عندما $K \rightarrow \infty$ ، وتعطي هذه الطريقة تقديرات كفاء للاستدلال حول حجم الأثر عندما يكون عدد الدراسات في التحليل الميئي كبير.

بفرض أن β_i لها توزيعاً طبيعياً حيث $\beta_i \sim N(\beta, \tau^2)$ بمصفوفة تغايرات وتباينات Ω_i فيمكن الحصول على مقدر حجم الأثر $\hat{\beta}_{DL,FE}$ على النحو التالي:

$$\hat{\beta}_{DL,FE} = \frac{\sum_{i=1}^m x_i^T \Sigma_i^{-1} y_i}{\sum_{i=1}^m x_i^T \Sigma_i^{-1} x_i} \quad (16)$$

حيث:

$$\Sigma_i = \Omega_i + \tau^2 x_i x_i^T$$

ومن ثم يمكن وضع فترة الثقة % $(1-\alpha) 100$ لحجم الأثر المقدر لطريقة DL على الشكل التالي:

$$\hat{\beta}_{DL,FE} - Z_{\alpha/2} \left(\sum_{i=1}^m x_i^T \Sigma_i^{-1} x_i \right)^{-\frac{1}{2}} \quad (17)$$

$$\hat{\beta}_{DL,F} + Z_{\frac{\alpha}{2}} \left(\sum_{i=1}^m x_i^T \sum_i^{-1} x_i \right)^{-\frac{1}{2}} \quad (18)$$

خامسا : طريقة Henmi and Copas

تعد الفكرة الرئيسية لطريقة Henmi and Copas هي بناء فترة ثقة قائمة على تقدير معالم نموذج الآثار الثابتة $\hat{\beta}_F$ ، وتعد هذه الطريقة أكثر فعالية من الطرق الأخرى، لاسيما في حالة وجود تحيز النشر، ويتم تحسين هذه الطريقة للتحليل الميبي لاتجاه التقدير ومعرفة ما إذا كانت تعطي نتائج فعالة وقوية يمكن الاعتماد عليها في هذا التحليل أم لا؟ تستخدم طريقة Henmi and Copas للحصول على تقدير صحيح لمتوسط حجم الأثر في حالة وجود تحيز النشر، ويعد نموذج الآثار الثابتة أقل حساسية لهذا التحيز من نموذج الآثار العشوائية، لذا يضع نموذج الآثار الثابتة أوزاناً ترجيحية أكبر للدراسات ذات الحجم الكبير وأوزاناً أقل للدراسات ذات الحجم الصغير.

يمكن الحصول على مقدر نموذج الآثار الثابتة كالتالي (Henmi and Copas ,2010)

$$\hat{\beta}_{HC,F} = \frac{\sum_{i=1}^m x_i^T \Omega_i^{-1} y_i}{\sum_{i=1}^m x_i^T \Omega_i^{-1} x_i} = \frac{\sum_{i=1}^m x_i^T \Omega_i^{-1} y_i}{R_1} \quad (19)$$

حيث:

$$R_1 = \sum_{i=1}^m x_i^T \Omega_i^{-1} x_i$$

$$R_j = \frac{\sum_{i=1}^m (x_i^T \Omega_i^{-1} x_i)^j}{R_1} \quad , j = 2, 3, 4, \dots, n$$

ويمكن حساب تباين مقدر المعلمة β كالتالي:-

$$S_{HC}^2 = \text{Var}(\hat{\beta}_F) = \frac{\sum_{i=1}^m x_i^T \Omega_i^{-1} \{ \Omega_i + \tau^2 x_i x_i^T \} \Omega_i^{-1} x_i}{R_1^2}$$

$$= \frac{1 + \tau^2 R_2}{R_1} \quad (20)$$

[١٨]

ومن ثم فإن القيمة المعيارية تكتب كالتالي:

$$Z_{HC} = \frac{\hat{\beta}_F - \beta}{\hat{S}_{HC}} \quad (21)$$

ومن ثم يمكن وضع تقدير فترة الثقة % $100(1-\alpha)$ على الشكل الآتي:

$$\hat{\beta}_{HC,F} - \frac{Z_{HC,\frac{\alpha}{2}}}{\hat{S}_{HC}} \quad (22)$$

$$\hat{\beta}_{HC,F} + \frac{Z_{HC,\frac{\alpha}{2}}}{\hat{S}_{HC}} \quad (23)$$

سادساً : طريقة Bootstrap

قدم (Efron and Tibshirani,1993) طريقة Bootstrap لتقدير توزيع المعاينة (Sampling Distribution) للإحصاء محل الدراسة، لذا فإن الهدف من هذه الدراسة هو تطبيق طريقة إعادة المعاينة (Resampling) أو ما تسمى بطريقة Bootstrap .

ومن ثم يمكن وضع تقدير فترة الثقة % $100(1-\alpha)$ لطريقة Bootstrap على الشكل الآتي:

$$\hat{\beta}_{B,F} - Z_{\frac{\alpha}{2}} \left[\frac{\sum_{i=1}^m b_i^2 \text{var}(\hat{\beta}_i^*)}{m^2} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (24)$$

$$\hat{\beta}_{B,F} + Z_{\frac{\alpha}{2}} \left[\frac{\sum_{i=1}^m b_i^2 \text{var}(\hat{\beta}_i^*)}{m^2} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (25)$$

حيث:

b : التحيز التقريبي المعدل.

(٤) الجانب التطبيقي

يتناول الجانب التطبيقي بيانات طبية لعينة من المرضى المصابين بمرض سرطان الدم ، وركزت الدراسات السابقة لهذه الدراسة على العلاقة بين العلاج الكيماوي وتقليل خطر اللوكيميا، ومن ثم فإن هذه الدراسة تستخدم التحليل الميبي للحصول على نتائج تجميعية ذات قوة إحصائية أكبر يمكن الاعتماد عليها، وسيتناول هذا الفصل في الأجزاء التالية عينة الدراسة وتحليل طبيعة هذه البيانات.

تتكون عينة الدراسة من المرضى المصابين بمرض سرطان الدم، وتضمنت الدراسة 20 دراسة سابقة منشورة في الفترة من عام 2010 إلى عام 2018 منها: 10 دراسات تم نشرها محليا من قواعد البيانات المصرية، 10 تم نشرها دوليا، وتم الحصول عليها من موقع Pubmed. ، وقد تم تجميع البيانات من الدراسات ذات المحاولات الصغيرة أي الدراسات التي تكون أحجام عيناتها أقل من 1000 مفردة .

تضمنت الدراسات المنشورة محليا ما يلي:-

عدد الحالات التجريبية بكل الدراسات التي تم نشرها محليا 344 حالة بعدد أحداث يساوي 61 حدث، وعدد حالات التحكم 275 حالة بعدد أحداث يساوي 58 حدث بإجمالي 119 حدث.

بينما اشتملت الدراسات المنشورة دولياً الآتي :-

عدد الحالات التجريبية للدراسات المنشورة دوليا 2178 حالة بعدد أحداث يساوي 76 حدث ، وكان عدد حالات التحكم 2706 حالة بعدد أحداث يساوي 131 حدث بإجمالي 207 حدث.

تضمنت البيانات الآتي :

- ١ - نسبة الأرجحية لكل دراسة (حجم الأثر)
- ٢ - عدد حالات المجموعة التجريبية.
- ٣ - عدد حالات المجموعة الضابطة.
- ٤ - عدد الأحداث للمجموعة التجريبية.
- ٥ - عدد الأحداث للمجموعة الضابطة.
- ٦ - سنة النشر لكل دراسة.

يعرض جدول (١) نسبة الأرجحية لكل دراسة، والوزن الترجيحي في ظل نموذج الآثار الثابتة، ونموذج الآثار العشوائية للبيانات المنشورة محلياً. بينما يقدم جدول (٢) تقدير حجم الأثر بطرق التقدير المقترحة.

جدول (١) نسبة الأرجحية لكل دراسة والوزن الترجيحي لنموذج الآثار الثابتة ونموذج الآثار العشوائية

Study	OR	Weight fixed effects	Weight random effects
1	1.222	9.6	10.8
2	1	8	9.3
3	0.1753	7.8	9.1
4	0.0748	2.6	3.3
5	1.22	9.6	10.8
6	0.6429	6.9	8.2
7	0.5909	3.5	4.4
8	0.3478	7.3	8.6
9	0.6296	6.1	7.3
10	1.6800	38.7	28.2

يوضح الجدول (١) نسبة الأرجحية لكل دراسة من الدراسات المنشورة، بالإضافة إلى الوزن الترجيحي في ظل نموذج الآثار الثابتة، ونموذج الآثار العشوائية، حيث يمثل الوزن الترجيحي $W_i = \frac{1}{v_i}$.

وتمثل v_i في نموذج الآثار العشوائية التباين داخل الدراسات، بالإضافة إلى التباين بين الدراسات على الصورة:-

$$v_i = \varepsilon_i + \tau_i$$

بينما تمثل التباين داخل الدراسات فقط في ظل نموذج الآثار الثابتة على الصورة:-

$$v_i = \varepsilon_i$$

من ناحية نسبة الأرجحية : مثلت الدراسات الأولى والخامسة والعاشره أعلى نسب أرجحية، مما يدل على أن عدد الحالات التجريبية أعلى من عدد الحالات الضابطة، يليها الدراسة الثانية ، بينما مثلت الدراسات الأخرى نسب أرجحية أقل من نظيرتها.

من ناحية الوزن الترجيحي

- في ظل نموذج الآثار الثابتة:

يمثل الوزن الترجيحي معكوس التباين، حيث أن الدراسة ذات التباين الأعلى يكون لها وزن ترجيحي أقل من الدراسة ذات التباين الأقل، ومن الجدول السابق نجد أن الدراسة العاشرة ذات وزن ترجيحي كبير، وتباين أقل، والدراسات الأولى والثانية والخامسة ذات تباين متوسط ووزن ترجيحي متوسط، بينما الدراسات الرابعة والسادسة والسابعة والثامنة والتاسعة ذات وزن ترجيحي أقل وتباين أعلى .

- في ظل نموذج الآثار العشوائية :

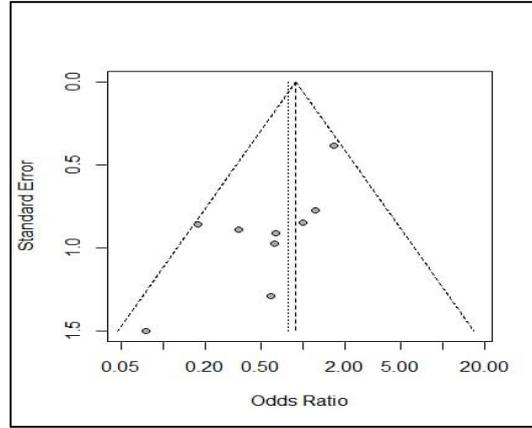
يمثل الوزن الترجيحي معكوس التباين (ولكن يمثل التباين في ظل نموذج الآثار العشوائية التباين بين الدراسات بالإضافة إلى التباين داخل الدراسات) ويتضح من الجدول السابق أن الدراسة العاشرة ذا وزن ترجيحي كبير وتباين صغير، يليها الدراسات الأولى والخامسة ذات وزن ترجيحي متوسط وتباين متوسط، ويليهما الدراسات الأخرى، وهي تمثل دراسات ذات تباين كبير.

جدول (٢) يوضح تقدير حجم الأثر بالطرق المقترحة

Method	Effect Size ($\hat{\beta}_F$)	95 CI%	SE	P-Value
Maximum Likelihood	-0.2452	[-0.8018, 0.3114]	0.284	0.3879
Unrestricted weighted least squares	-0.3684	[-1.0030, 0.2678]	0.3238	0.2553
Mantel-Haenszel	-0.1834	[-0.6346, 0.2678]	0.2302	0.4256
Bootstrap	-0.1168926	[-0.7504, 0.5162]	0.32310	0.364
Dersimonian and Laird	-0.2392	[-0.7908, 0.3125]	0.2814	0.3955
Henmi and Copas	0.8897	[0.4920, 1.6089]	0.1323	0.000

يتضح من الجدول (٢) :-

- أن أعلى نسبة أرجحية كانت لطريقة Henmi and Copas، بينما الطرق الأخرى مثلت نسب أرجحية أقل.
- معنوية تقدير حجم الأثر الكلي لطريقة Henmi and Copas، بينما كان تقدير حجم الأثر في ظل الطرق الأخرى غير معنوي، مما يدل على أن للعلاج الكيماوي تأثيراً على تقليل خطر سرطان الدم (اللوكيميا).



شكل (١) يوضح الشكل القمعي لنسب الأرجحية للدراسات المنشورة

يوضح الشكل (١) عدم انتشار الدراسات حول القمع بشكل متماثل، بالإضافة إلى تركيز معظم الدراسات في الجانب الأيسر للشكل، مما يؤكد على وجود تحيز النشر للدراسات ذات المحاولات الصغيرة

يقدم جدول (٣) نسبة الأرجحية لكل دراسة من الدراسات المنشورة والوزن الترجيحي لها لنموذج الآثار الثابتة ونموذج الآثار العشوائية للدراسات المنشورة دولياً، يعرض جدول (٤) تقديرات حجم الأثر بطرق التقدير المقترحة.

جدول (٣) يوضح نسبة الأرجحية لكل دراسة، والوزن الترجيحي في ظل نموذج الآثار الثابتة، ونموذج الآثار العشوائية

Study	Odd Ratio	Weight fixed effects	Weight Random Effects
1	0.3645	1.2	1.3
2	0.2753	4.1	4.6
3	0.3154	4.8	5.3
4	0.4025	1.3	1.5
5	0.8695	27	25.7
6	0.0824	1.4	1.7
7	1.5363	10.5	11.3
8	0.8787	2	2.3
9	1.0566	24	23.3
10	1.4516	23.7	23

يوضح الجدول (٣) نسبة الأرجحية لكل دراسة من الدراسات المستخدمة، بالإضافة إلى الوزن الترجيحي في ظل نموذج الآثار الثابتة ونموذج الآثار العشوائية.

أولاً: نسبة الأرجحية

مثلت الدراسات السابعة والتاسعة والعاشر أعلى نسب أرجحية، مما يدل على أن عدد الحالات بالمجموعة التجريبية أعلى من عدد الحالات بالمجموعة الضابطة، يليها الدراستين الخامسة والثانية، بينما مثلت الدراسات الأولى والثانية والثالثة والرابعة والسادسة نسب أرجحية أقل من مثيلاتها.

ثانياً: الوزن الترجيحي

- في ظل نموذج الآثار الثابتة نجد أن الدراسات الخامسة والسابعة والتاسعة والعاشر ذات وزن أعلى ترجيحي من الدراسات الأخرى، ويدل ذلك على أن هذه الدراسات لها تباين أقل ومن ثم تمثل وزناً ترجيحياً أعلى، وذات دقة أعلى.

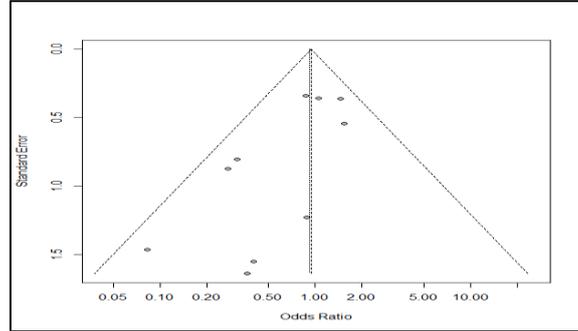
- يلاحظ في نموذج الآثار العشوائية أن الدراسات الخامسة والسابعة والتاسعة والعاشر ذات وزن ترجيحي أعلى من مثيلاتها ومن ثم فهي تمثل تبايناً أقل ودقة أكثر.

جدول (٤) يوضح طرق التقدير لحجم الأثر

Method	OR	95% CI	SE	P –value
Maximum Likelihood(ML)	-0.0607	(-0.04054 , 0.2840)	0.18	0.7299
Unrestricted weighted least squares method	-0.1627	(-0.8660 , 0.5406)	0.3588	0.6502
Mantel-Haenszel	-0.1387	(-0.4734, 0.1960)	0.171	0.4166
Bootstrap	-0.0607	(-0.5696, 0.4454)	0.2589	0.65
Dersimonian and Larid	-0.0806	(-0.4519 , 0.2907)	0.1894	0.6707
Henmi and Copas	0.9411	(0.667 , 1.3284	0.17	0.000

يتضح من الجدول (٤) أن :

- أعلى نسبة أرجحية كانت لطريقة Henmi and Copas، بينما الطرق الأخرى مثلت نسب أرجحية أقل.
- معنوية تقدير حجم الأثر لطريقة Henmi and Copas، بينما كان تقدير حجم الأثر في ظل الطرق الأخرى غير معنوي، مما يدل على أن للعلاج الكيماوي أثراً على تقليل خطر اللوكيميا لمرضى سرطان الدم (اللوكيميا).
- طريقة Henmi and copas أكثر طرق التقدير دقة؛ لأنها الأقل في قيمة الخطأ المعياري.
- طريقة **Unrestricted weighted least squares method** أقل طرق التقدير دقة؛ لأنها الأعلى قيمة في الخطأ المعياري.



شكل (٢) يوضح الشكل القمعي لنسب الأرجحية للدراسات المنشورة دولياً

يوضح الشكل (٢):

عدم انتشار الدراسات حول القمع بشكل متماثل، بالإضافة إلى تركيز سبع دراسات في الجانب الأيسر للشكل، مما يدل على وجود تحيز النشر للدراسات ذات المحاولات الصغيرة.

(٦) المقارنة بين طرق التقدير

يمكن المقارنة بين طرق التقدير من حيث دقتها من خلال مؤشرين هما :

١- الخطأ المعياري.

٢- التباين.

والطريقة ذات القيمة الأقل منهما هي الأكثر دقة.

جدول (٥) يوضح المقارنة بين طرق التقدير للدراسات المنشورة محلياً ودولياً

الخطأ المعياري لدراسات المنشورة دولياً	الخطأ المعياري لدراسات المنشورة محلياً	طريقة التقدير
0.18	0.284	الإمكان الأعظم
0.3588	0.3238	المربعات الصغرى المرجحة غير المقيدة
0.171	0.2302	Mantel- Haenszel
0.258916	0.3231057	Bootstrap
0.1894	0.2814	Dersimonian and Laird
0.16	0.1323	Henmi and Copas

ومن خلال الجدول (٥) للدراسات المنشورة محلياً نجد أن :-

طريقة Henmi and Copas أكثر دقة ؛ نظراً لأنها الأقل قيمة في الخطأ المعياري ويساوي 0.13، يليها طريقة Mantel- Haenszel بخطأ معياري 0.23، ثم طريقة Dersimonian and Laird بخطأ معياري 0.28، يليها طريقة Maximum Likelihood بخطأ معياري 0.284، والأقل من ناحية الدقة طريقة Bootstrap ، وطريقة Unrestricted Weighted Least Squares Method بخطأ معياري يساوي 0.323.

ومن خلال جدول (٥) للدراسات المنشورة دولياً نجد أن:

طريقة Henmi and Copas هي الأكثر دقة من حيث تقدير حجم الأثر ، لأنها الأقل في قيمة الخطأ المعياري ويساوي 0.16، يليها طريقة Mantel –Haenszel بخطأ معياري يساوي 17%، وطريقة Maximum Likelihood بخطأ معياري يساوي 0.18 ، ثم طريقة Dersimonian and Laird بخطأ معياري يساوي 0.189، والأقل من ناحية الدقة طريقة Bootstrap بخطأ معياري يساوي 0.258، و طريقة Unrestricted Weighted Least Squares Method بخطأ معياري يساوي 0.3588.

(٧) النتائج والتوصيات

يمكن إيجاز النتائج التي تم التوصل إليها في هذا البحث في النقاط التالية:

١- وجود تحيز نشر للدراسات ذات المحاولات الصغيرة، وظهر هذا التحيز من خلال انتشار الدراسات على جانبي المنحنى للشكل القمعي، بالإضافة إلى معنوية اختبار Egger test لتحيز النشر.

٢- أوضحت طرق التقدير المستخدمة لتقدير معلمة حجم الأثر ما يلي:

- عدم معنوية حجم الأثر في كل من:

• طريقة ML.

• طريقة Mantel-Hanszel.

• طريقة المربعات الصغرى المرجحة غير المقيدة.

• طريقة Bootstrap.

• طريقة Dersimonian and Laird.

ومعنوية حجم الأثر في ظل طريقة Henmi and Copas، وتعني أنه يوجد تأثير للعلاج الكيماوي لتقليل مرض سرطان الدم، وحقق ذلك الهدف من

الدراسة أن طريقة H-C تعطي أفضل النتائج في حالة المحاولات الصغيرة في ظل نموذج الآثار الثابتة.

٣- أعلى نسبة أرجحية مقدرة (حجم أثر) تم الحصول عليها كانت لطريقة H-C وأقل قيمة للخطأ المعياري، مما يدل على أنها الأكثر دقة وأعطى ذلك تقدير قوى في حالة وجود تحيز النشر في حالة الدراسات المحلية والدولية.

التوصيات

بناءً على ما تم التوصل إليه البحث من نتائج، يوصى بالآتي:

- ١- يوصى البحث باستخدام نموذج الآثار الثابتة متعدد المستويات لمشاكل فقد البيانات مثل تحيز النشر، والفقد المدمج Missing confounder.
- ٢- تطبيق نموذج الآثار الثابتة في حالة وجود مشكلتين أو أكثر من مشاكل التحليل الميئي.
- ٣- لابد من التزام الباحثين بالدقة في تجميع بيانات الدراسات الفردية، ومعرفة أسباب القصور بآليات جمع البيانات وضرورة وجود قواعد بيانات دقيقة يمكن الاعتماد عليها بصورة أفضل، حتى لا تتعرض الدراسات لمشاكل الفقد والتحيز.

المراجع

- 1) Borenstein, B., Penrod, S., Mcgorty, E. and Deffenbacher, K.(2005) "Ameta – analysis review of the effects of high stress on eye witness memory". *Journal of Law and Human Behaviour*, **Vol.28**,No.6,PP:687-706.
- 2) Efron, B., and Tibshirani, R.(1993)." An introduction to the bootstrap ". *chapman and Hall*, London.
- 3) Eguchi,S.,John,B.,andHenmi,M.(2007)."Confidence intervals and p-values for meta- analysis with publication bias".*Biometrics*,**Vol. 63**, No.2, PP: 475-482.
- 4) Finn,T., and Mekasha, T. (2013)." Aid and growth: What meta-analysis reveals". *Journal of Development Studies*, **Vol.49**, No.4.
- 5) Greenland, S., and Rourke, K. (2001). " on the bias produced by quality scores in meta analysis and a hierarchical view of proposed solutions". *Biostatistics*,**Vol. 2**, No. 4, pp:463-471.
- 6) Henmi,M., and Copas,B. (2010)." Confidence intervals for random effects meta-analysis and robustness to publication bias".*Statistics in Medicine*, **Vol. 29**, No.29, pp:2969-2983 .
- 7) Higgin, J. and Thompson, S.(2002)."Quantifying heterogeneity in a meta- analysis". *Statistics in Medicine*,**Vol.(21)**, No.(1), PP:1539-1558.
- 8) Higgins,J., Thompson,S., Decks,J. and Altman,D.(2003)." Measuring in consistency in meta analysis". *British Medical Journal*,**Vol. (372)**, No. (1), PP:557-560.

- 9) Jackson, D., Bowden, J., Baker, R. (2010). "How does the DerSimonian and Laird procedure for random effects meta-analysis compare with its more efficient but harder to compute counterparts". *Journal of Statistical Planning and Inference*, **Vol. 40**, No.4, PP: 961-970.
- 10) Jones, A., Abrams, R., David, R., and Sutton, J. (2000). "Methods for meta analysis in medical research". John Wiley & Sons.
- 11) Kuss, O., and Mathes, T. (2018). "A comparison of methods for meta-analysis of a small number of studies with binary outcome". *John Wiley & Sons*, **Vol. 9**, No.3, pp:366-381.
- 12) Norat, T., Vieira, R., Rosenblatt, D., Tiernan, A., Greenwood, D., Bondera, E., Chan, D., and Aune, D. (2014). "Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies". *Annals of Oncology*, **Vol. 25**, No.10, pp:1901-1914.
- 13) Schneider, M. M. Davey, G., and Minder, C. (1997). "Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test". *bmj*, **Vol. 1**, No.1, PP:629- 934.
- 14) Shi, J., Lu, H., Yin, P., and Yue, R. (2015). "Robust confidence intervals for trend estimation in meta analysis with publication bias". *Journal of Applied Statistics*, **Vol. 42**, No.12, pp:2715:2733.
- 15) Stanley, T., and Doucouliagos, H. (2015). "Neither fixed nor random: Weighted least squares meta-analysis". *Statistics in Medicine*, **Vol. 34**, No.13, pp:2116-2127.