

PHÂN TÍCH TỔNG HỢP TRONG NGHIÊN CỨU Y HỌC BẰNG PHẦN MỀM REVIEW MANAGER

Đoàn Vũ Xuân Lộc¹, Đoàn Vũ Xuân Thọ², Nguyễn Thanh Thảo³

(1) Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Đa khoa Khánh Hòa

(2) Khoa Nội tổng hợp, Bệnh viện Giao thông vận tải Nha Trang

(3) Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Cơ sở và mục đích: Để trả lời một vấn đề khoa học thì một nghiên cứu riêng lẻ không thể giải quyết hay cung cấp câu trả lời dứt khoát. Trong nghiên cứu khoa học, đặc biệt ở lĩnh vực y học, tồn tại nhiều vấn đề thiếu sự đồng thuận giữa các nhà khoa học. Phân tích tổng hợp giúp hệ thống hóa dữ liệu từ nhiều nguồn để có thể đi đến một kết luận hoặc đưa ra quyết định chính xác hơn so với các nghiên cứu đơn lẻ. Hiện có nhiều phần mềm hỗ trợ cho phân tích tổng hợp, tuy nhiên nhà nghiên cứu có thể lựa chọn một phần mềm miễn phí nhưng hữu ích, có giá trị và được công nhận trên các tạp chí khoa học quốc tế.

Phương pháp: Ứng dụng phần mềm Review Manager cho phân tích tổng hợp.

Từ khóa: phân tích tổng hợp, phần mềm

Abstract

META-ANALYSIS IN MEDICAL RESEARCH USING REVIEW MANAGER SOFTWARE

Doan Vu Xuan Loc¹, Doan Vu Xuan Tho², Nguyen Thanh Thao³

(1) Faculty of Medicine Imaging, Khanh Hoa General Hospital

(2) Faculty of General Internal Medicine, Nha Trang Transport Hospital

(3) Department of Medicine Imaging, Hue University of Medicine and Pharmacy

Background and Purpose: A single study can not solve or provide definitive answers to a specific scientific problem. In scientific research, particularly in the field of medicine, there are many problems that lack of scientific consensus. Meta-analysis enables systematising data from multiple sources which provides better decision than a single study. There are many available software packages for meta-analysis. We introduce a free, useful software which was recognized by international scientific journals.

Method: Application of the Review Manager software for meta-analysis.

Key words: meta-analysis, software

1. ĐẠI CƯƠNG

Phân tích tổng hợp là một phương pháp rất có ích để giải quyết những vấn đề còn trong vòng tranh cãi, giúp chúng ta nhận ra những lĩnh vực nào cần phải nghiên cứu thêm hay cần thêm bằng chứng [1].

Kết quả của những nghiên cứu đơn lẻ thường được đánh giá dựa vào giá trị p và được diễn giải là kết quả nghiên cứu có ý nghĩa thống kê hay không có ý nghĩa thống kê. Nhưng ý nghĩa thống kê lại phụ thuộc vào cỡ mẫu trong nghiên cứu, một kết quả nghiên cứu không có ý nghĩa thống

kê không có nghĩa là giả thiết của nghiên cứu đó sai mà có thể đó là tín hiệu cho thấy số lượng cỡ mẫu trong nghiên cứu chưa đủ lớn để có thể đi đến một kết luận xác đáng. Tính hợp lý của phân tích tổng hợp là chuyển hướng từ kiểm định ý nghĩa thống kê sang ước tính mức độ ảnh hưởng (*effect size*). Câu trả lời mà phân tích tổng hợp muốn đưa ra không chỉ đơn thuần là có ý nghĩa thống kê hay không, mà là mức độ ảnh hưởng bao nhiêu và có thích hợp để ứng dụng vào thực tế hay không [1].

Mỗi nghiên cứu có số lượng cỡ mẫu khác nhau nên không thể chỉ đơn giản là lấy trung bình của tất cả các nghiên cứu để tính toán, mà chúng ta phải tính trung bình trọng số (*weighted mean*). Các nghiên cứu có số lượng cỡ mẫu nhiều thì phương sai sẽ thấp và trọng số sẽ cao.

Hai thuật ngữ thường gặp trong các phân tích tổng hợp là *fixed effect* gọi là *ảnh hưởng cố định* và *random effect* gọi là *ảnh hưởng ngẫu nhiên*.

Phân tích tổng hợp ảnh hưởng cố định xem sự khác biệt giữa n trị số trung bình trong n nghiên cứu là do các yếu tố ngẫu nhiên liên quan đến mỗi nghiên cứu gây nên (gọi là within study variance). Giả định của cách nhìn nhận này là nếu có n nghiên cứu được tiến hành hoàn toàn giống nhau như có cùng cỡ mẫu, cùng độ tuổi, cùng tỷ lệ giới tính... thì sẽ không có sự khác biệt giữa các trị số trung bình. Giả sử chúng ta gọi số trung bình của n nghiên cứu là $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$. Phân tích tổng hợp ảnh hưởng cố định cho rằng mỗi x_i là một biến số gồm hai phần: một phần phản ánh trị số trung bình của toàn bộ quần thể dân số gọi là M và một phần khác biệt giữa x_i và M gọi là biến số e_i .

Như vậy: $x_1 = M + e_1$

$x_2 = M + e_2$

...

$x_n = M + e_n$

Hay: $x_i = M + e_i$ (e_i có thể < 0 hoặc > 0)

Nếu M và e_i độc lập với nhau thì phương sai của x_i gọi là $\text{var}[x_i]$ có thể viết như sau:

$$\text{var}[x_i] = \text{var}[M] + \text{var}[e_i] = 0 + S_5^2.$$

Trong đó: $\text{var}[M] = 0$ vì M là một hằng số, S_5^2 là phương sai của e_i .

Mục đích của phân tích tổng hợp ảnh hưởng cố định là ước tính M và S_5^2 [1].

Phân tích tổng hợp ảnh hưởng ngẫu nhiên xem mức độ khác biệt giữa các trị số trung bình tức phương sai là do hai nhóm yếu tố gây nên gồm: các yếu tố liên quan đến mỗi nghiên cứu (within study variance) và các yếu tố giữa các nghiên cứu (between study variance). Các yếu tố khác biệt giữa các nghiên cứu như địa điểm nghiên cứu, độ tuổi, giới tính... phải được xem xét và phân tích. Giả định của cách nhìn nhận này cho rằng mỗi nghiên cứu có một trị số trung bình riêng biệt phải ước tính gọi là m_i (i là nghiên cứu đơn lẻ thứ i), x_i là một biến số gồm phần phản ánh số trung bình của quần thể của mẫu được chọn (tức m_i) và phần còn lại là khác biệt giữa x_i và m_i gọi là biến số e_i . Ngoài ra, m_i dao động quanh số tổng trung bình M bằng một biến ngẫu nhiên ε_i .

Như vậy: $x_i = m_i + e_i$ mà $m_i = M + \varepsilon_i$

Do đó: $x_i = M + \varepsilon_i + e_i$

Phương sai của x_i bây giờ có hai thành phần: $\text{var}[x_i] = \text{var}[M] + \text{var}[\varepsilon_i] + \text{var}[e_i] = 0 + S_5^2 + S_5^2$.

S_5^2 phản ánh độ dao động trong mỗi nghiên cứu, còn S_5^2 phản ánh độ dao động giữa các nghiên cứu. Mục đích của phân tích tổng hợp ảnh hưởng ngẫu nhiên là ước tính M , S_5^2 và S_5^2 [1].

Tóm lại, phân tích tổng hợp ảnh hưởng cố định và ảnh hưởng ngẫu nhiên chỉ khác nhau ở phương sai S_5^2 . Ảnh hưởng cố định xem $S_5^2 = 0$ còn ảnh hưởng ngẫu nhiên phải ước tính S_5^2 . Nếu $S_5^2 = 0$ thì kết quả của hai phân tích này giống nhau.

Ước tính chỉ số bất đồng nhất (*heterogeneity, I²*) là chỉ số đo lường sự khác biệt giữa các nghiên cứu. I^2 nằm trong giới hạn từ 0 – 100%. Chỉ số này giúp ích cho việc lựa chọn loại mô hình ảnh hưởng nào cho phân tích tổng hợp. Nếu $I^2 \leq 25\%$ thì các nghiên cứu có tính bất đồng nhất ở mức thấp, có thể được xem như đồng nhất và mô hình ảnh hưởng cố định được chọn lựa. $I^2 \geq 50\%$ thì tính bất đồng nhất ở mức trung bình. Nếu $I^2 \geq 75\%$ thì tính bất đồng nhất giữa các nghiên cứu là rất cao, do đó thích hợp với mô hình ảnh hưởng ngẫu nhiên [2],[3].

Đánh giá khả năng sai lệch xuất bản (*publication bias*). Thực tế cho thấy phần lớn các nghiên cứu nếu nhận được kết quả không có ý nghĩa thống kê thường khó được công bố trên các tạp chí khoa học, ngược lại nghiên cứu với kết quả có ý nghĩa thống kê sẽ có nhiều cơ hội được đăng tải hơn. Phân tích tổng hợp dựa trên kết quả các nghiên cứu đã được công bố ở các tạp chí như vậy sẽ không khách quan vì chưa xét đến các nghiên cứu không được công bố, và như vậy đôi khi có thể dẫn đến những kết luận sai lầm [1], [5], [6].

Phương pháp phân tích tổng hợp cũng phụ thuộc vào kết cục của loại biến số nghiên cứu, gồm kết cục cho biến số liên tục (*continuous outcome*) hay kết cục cho biến số nhị phân (*dichotomous outcome*) [1], [6].

2. MỘT SỐ PHẦN MỀM CHO PHÂN TÍCH TỔNG HỢP

Một số phần mềm xử lý thống kê quen thuộc hiện nay như SAS, Stata, MedCalc... hay như phần mềm chuyên dụng được đánh giá cao cho phân tích tổng hợp là Comprehensive Meta-Analysis thực hiện được phân tích này, tuy nhiên hầu hết đều là bản thương mại. Đối với SAS hay Stata người dùng phải thuộc các cấu trúc lệnh mới thực hiện được phân tích này. MedCalc giới hạn trong ước tính tỷ số chênh (Odds ratio) và đo lường kết cục cho biến số liên tục (Continuous measure), không ước tính được các chỉ số như: tỷ số nguy cơ (Risk ratio), khác biệt trung bình (Mean difference)... ngoài ra phần mềm không hỗ trợ một số thuật toán phân tích chuyên sâu như tính toán chỉ số bất đồng nhất I^2 , đánh giá sai lệch xuất bản. Phần mềm xử lý thống kê miễn phí R gần đây được nói đến tiến hành được phân tích này, nhưng giống với SAS và Stata là người sử dụng phải thuộc các cấu trúc lệnh, còn gọi là các hàm hay các cú pháp (function). Phần mềm SPSS với các phiên bản hiện tại từ 22 trở về trước không

hỗ trợ cho phân tích tổng hợp.

Trong khi đó, Review Manager (RevMan) là một trong nhiều phần mềm chuyên dụng cho phân tích tổng hợp được phát triển bởi tổ chức Cochrane, một tổ chức chuyên phát triển các giải pháp công nghệ về khoa học thông tin, Cochrane gồm các thành viên có trụ sở hoạt động tại bốn quốc gia gồm Đan Mạch, Đức, Anh và Hoa Kỳ. Phần mềm RevMan có ưu điểm là hoàn toàn miễn phí, giao diện trực quan rõ ràng, kết quả biểu đồ phân tích tương đối đẹp mắt, hỗ trợ gõ tiếng Việt có dấu, có các thuật toán phân tích chuyên sâu và đặc biệt phần mềm đã được ứng dụng trong nhiều báo cáo khoa học quốc tế có giá trị như tạp chí chuyên ngành Đột quỵ của hội Tim mạch Hoa Kỳ [7], tạp chí chuyên ngành Tiêu hóa thế giới [8], tạp chí chuyên ngành nghiên cứu Tâm thần [9]... Năm 2007, RevMan là một trong sáu phần mềm được đánh giá và xếp loại trong hệ thống so sánh các phần mềm ứng dụng cho phân tích tổng hợp đăng tải bởi tạp chí BioMed Central về phương pháp nghiên cứu y học [4]. Để có thêm thông tin chi tiết về phần mềm, người dùng có thể truy cập tại địa chỉ <http://tech.cochrane.org/revman>.

3. ỨNG DỤNG PHẦN MỀM REVIEW MANAGER CHO PHÂN TÍCH TỔNG HỢP

Chúng ta tải phần mềm Review Manager về máy tính tại địa chỉ <http://tech.cochrane.org/revman/download>. Phiên bản hiện tại của phần mềm là 5.3, có thể cài đặt trên hệ điều hành Windows, Linux hoặc Mac OS X.

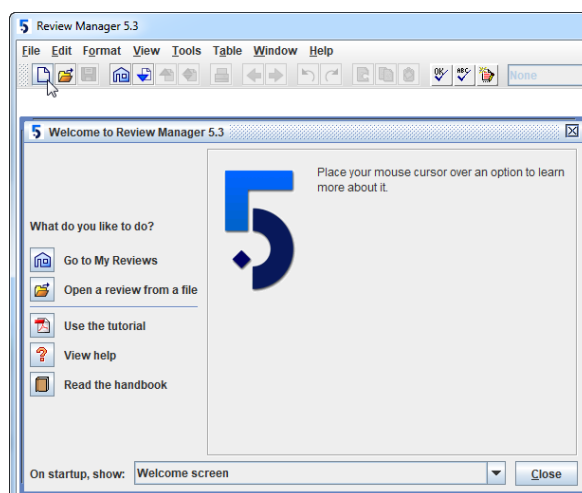
Chẳng hạn chúng ta sẽ phân tích để trả lời một câu hỏi nghiên cứu như sau: “Liệu thuốc chẹn beta (beta-blocker) có làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp?”. Chúng ta đã tìm được 15 bài báo nghiên cứu về vấn đề này. Các bệnh nhân trong nghiên cứu được chia thành hai nhóm: một nhóm được dùng thuốc chẹn beta và một nhóm chỉ dùng giả dược. Dữ liệu của 15 nghiên cứu này như sau [2]:

THUỐC CHẸN BÊTA TRONG NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP					
Nghiên cứu	Loại thuốc	Tỷ vong-chẹn beta	Số BN-chẹn beta	Tỷ vong-giả dược	Số BN-giả dược
Wilcox (1980)	oxprenolol	14	157	10	158
Wilcox (1980)	propanolol	36	259	19	129
Norris (1968)	propanolol	21	226	24	228
Multicentre (1975)	practolol	102	1533	127	1520
Multicentre (1966)	propanolol	15	100	12	95
Multicentre (1983)	timolol	98	945	152	939
Baber (1982)	propanolol	28	355	27	365
Andersen (1979)	alprenolol	61	238	64	242
Balcon (1967)	propanolol	14	56	15	58
Barber (1976)	practolol	47	221	53	228
Barber (1967)	propanolol	10	52	12	47
CPRG (1981)	oxprenolol	9	177	5	136
BHAT (1983)	propanolol	138	1916	188	1921
Hjalmarson (1981)	metoprolol	40	698	62	697
Wilhelmsson (1974)	alprenolol	7	114	14	116

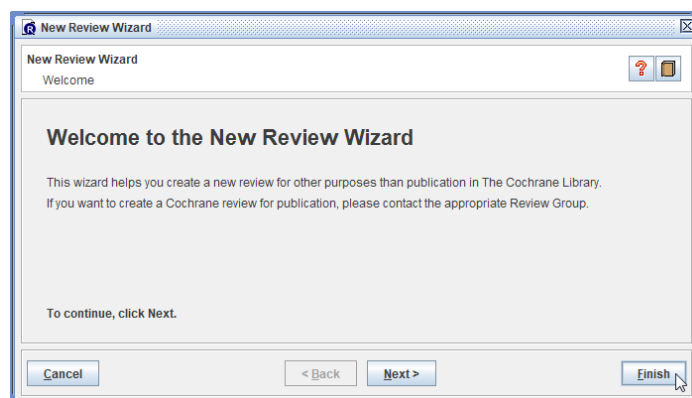
Khi cài đặt phần mềm RevMan xong, chúng ta tiến hành các bước thực hiện như sau:

Bước 1: Xây dựng giao diện làm việc cho chương trình

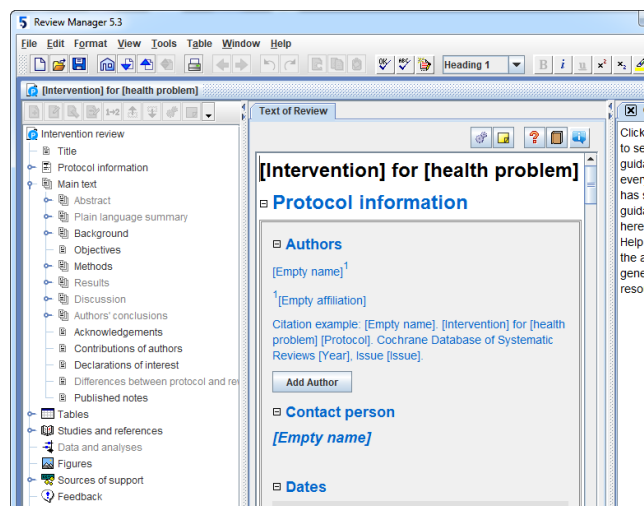
Ở giao diện chào mừng ban đầu Welcome to Review Manager 5.3, ta bấm *Close*, sau đó bấm chọn biểu tượng có tên nhãn là *New* (góc trái phía dưới thanh menu) để tạo một dự án mới. Khi đó sẽ xuất hiện một trình thuật sĩ giới thiệu nhanh về chương trình, ta bấm *Finish*.



Hình 1. Giao diện ban đầu của chương trình

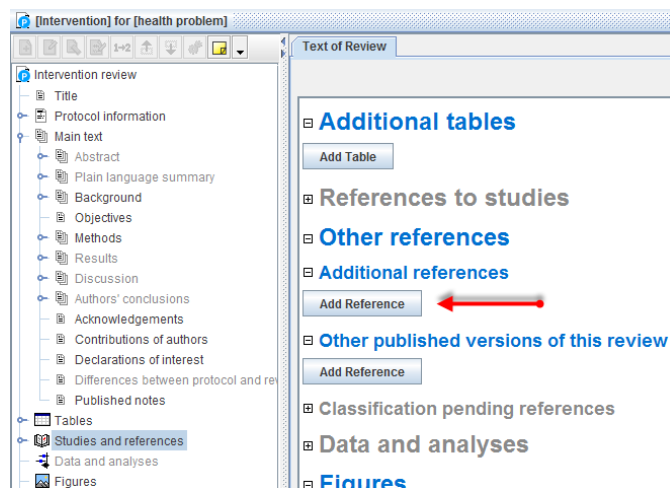


Hình 2. Trình thuật sĩ giới thiệu nhanh về chương trình
Giao diện chính của chương trình như sau:

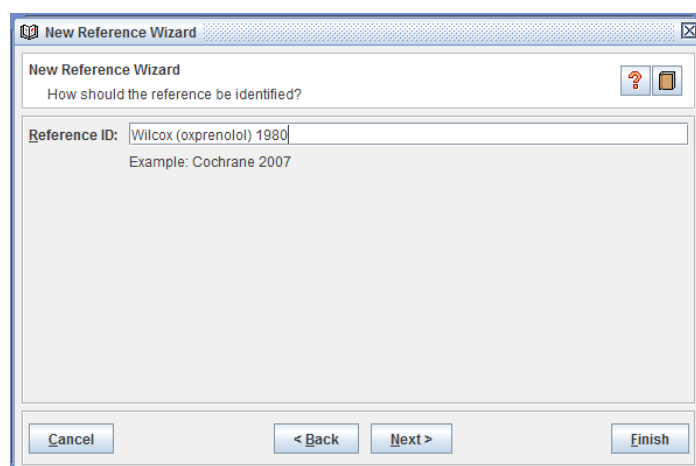


Hình 3. Giao diện làm việc chính của chương trình

Ở cửa sổ bên trái, ta nhấp chuột vào *Studies and references*, ở cửa sổ *Text of Review* bên phải ta chọn *Add Reference* (hình mũi tên).

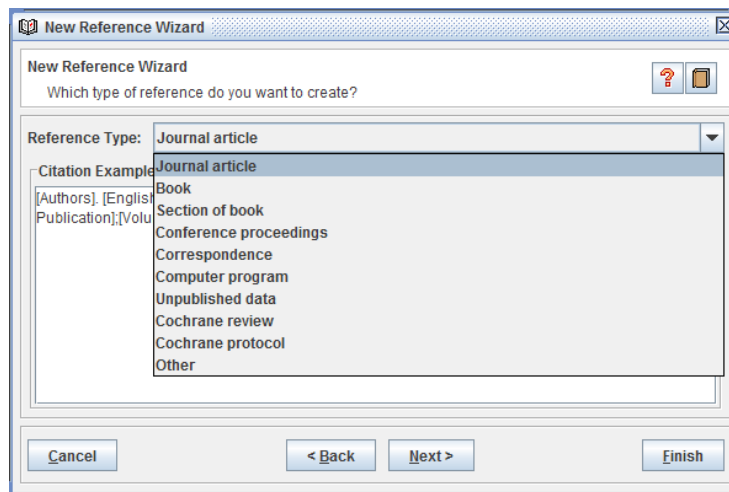


Hình 4. Chọn Add Reference để tiến hành nhập thông tin các bài báo khoa học
Sau đó ta nhập tên tác giả của bài báo nghiên cứu đầu tiên vào ô *Reference ID*, bấm *Next*.



Hình 5. Nhập tác giả và thời điểm công bố công trình nghiên cứu

Tiếp theo trong ô *Reference Type*, nếu nghiên cứu được đăng trên tạp chí thì ta chọn *Journal article*, nếu từ sách thì chọn *Book*... Phần này không quan trọng nhưng giúp ta quản lý để nắm rõ xuất xứ của từng nghiên cứu. Để kết thúc ta bấm *Finish*.



Hình 6. Chọn loại hình tham khảo mà báo cáo khoa học được đăng tải

Sau đó ta trở lại giao diện *Text of Review*, chọn lại *Add Reference* và cứ thế nhập tiếp cho đủ tên của tác giả ở 15 nghiên cứu. Chúng ta sẽ nhận được phần trình bày trong cửa sổ *Text of Review* như sau:



Hình 7. Danh mục tác giả và thời điểm nghiên cứu sau khi nhập liệu

Để chỉnh sửa lại tên tác giả nào đó, ta nhấp chuột phải vào đối tượng chọn *Edit Reference*, hoặc muốn xóa bỏ thì chọn *Delete Reference*. Tiếp theo, cũng trong thao tác chuột phải ở từng tác giả, ta di chuyển xuống *Move to* và chọn *Included studies*, nghĩa là các nghiên cứu này sẽ được chọn vào trường làm việc của chương trình.

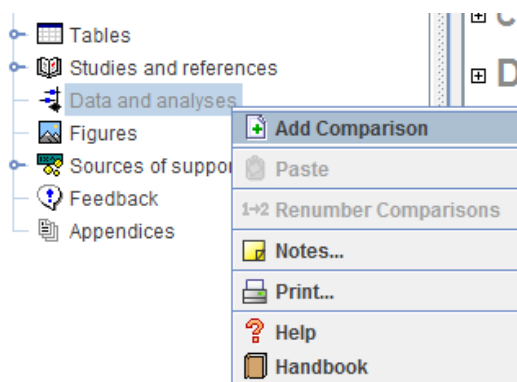


Hình 8. Di chuyển các công trình nghiên cứu vào trường làm việc Included studies

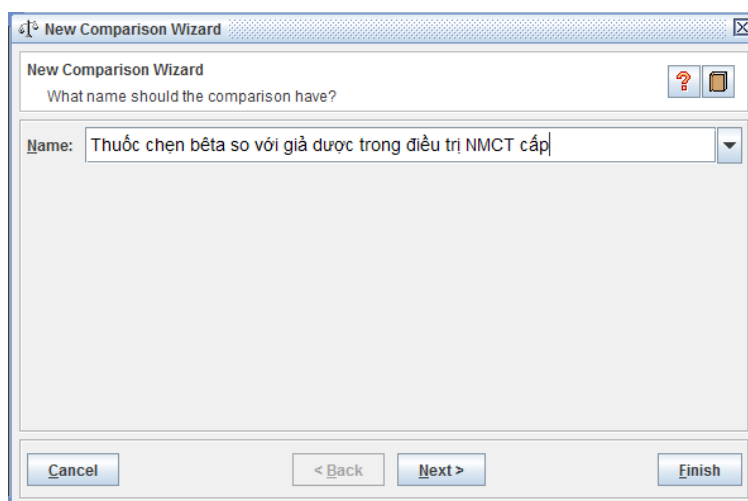
Các nghiên cứu sau khi được chọn sẽ có mặt trong *Included studies* (ta nhấp đôi chuột vào *Studies and references > References to studies > Included studies*).



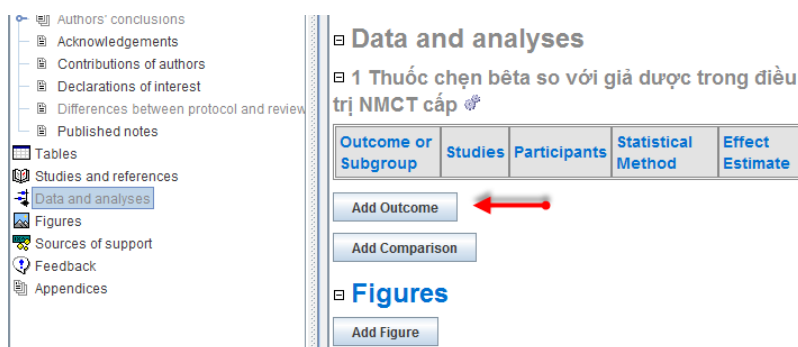
Hình 9. Danh mục các công trình nghiên cứu sau khi nhập vào Included studies
Tiếp đến, ta nhấp chuột phải vào *Data and analyses* và chọn *Add Comparison*.



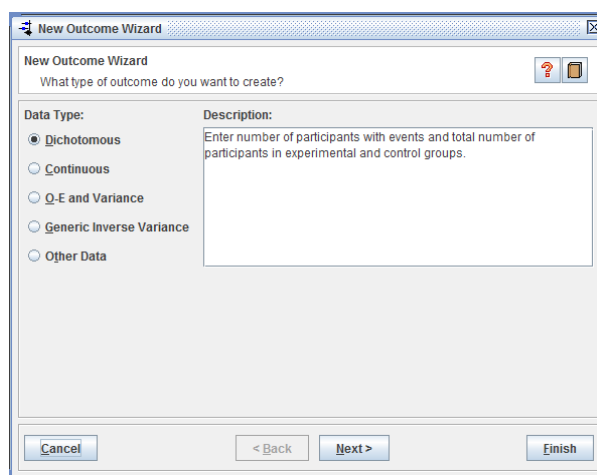
Hình 10. Chọn phương thức so sánh cho phân tích tổng hợp
Ở trình thuật sĩ New Comparison Wizard, trong ô *Name* ta có thể nhập tên bất kỳ để tạo tiêu đề trong *Data and analyses*, sau đó bấm *Finish*.



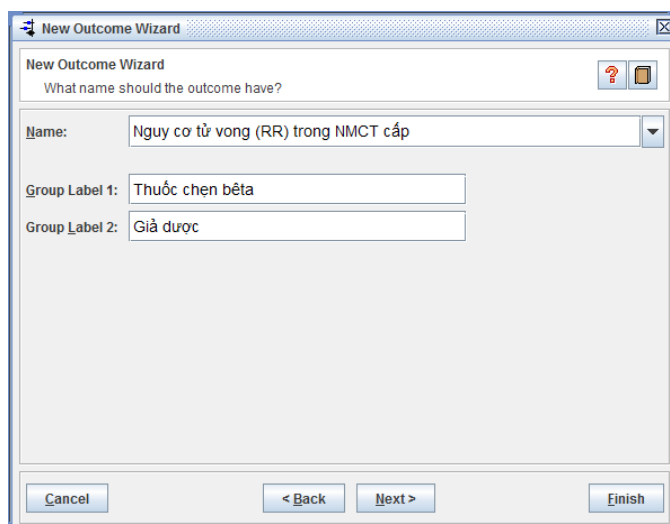
Hình 11. Đặt tiêu đề cho nghiên cứu
Tiếp đến, ta nhấp chuột vào *Add Outcome* (hình mũi tên) để nhập các phương thức cần thiết cho phân tích.



Hình 12. Chọn phương thức nhập liệu cho phân tích tổng hợp trong Add Outcome
Vì kết cục nghiên cứu là tử vong hay sống sót thuộc biến số nhị phân nên ta chọn *Dichotomous* trong trình thuật sĩ New Outcome Wizard, sau đó bấm *Next*.



Hình 13. Chọn kiểu dữ liệu phù hợp với kết cục của loại biến số nghiên cứu
Sau đó trong ô *Name*, ta nhập tên tùy ý để tạo một mục con trong *Data and analyses*, ô *Group Label 1* ta nhập Thuốc chẹn beta, ô *Group Label 2* ta nhập Giả dược, bấm *Next*. Đây là quy ước trình bày trong phân tích tổng hợp, theo đó nhóm được điều trị hay can thiệp (group 1) bởi một loại thuốc hay phương pháp mới được đặt bên trái nhóm không được can thiệp (group 2).



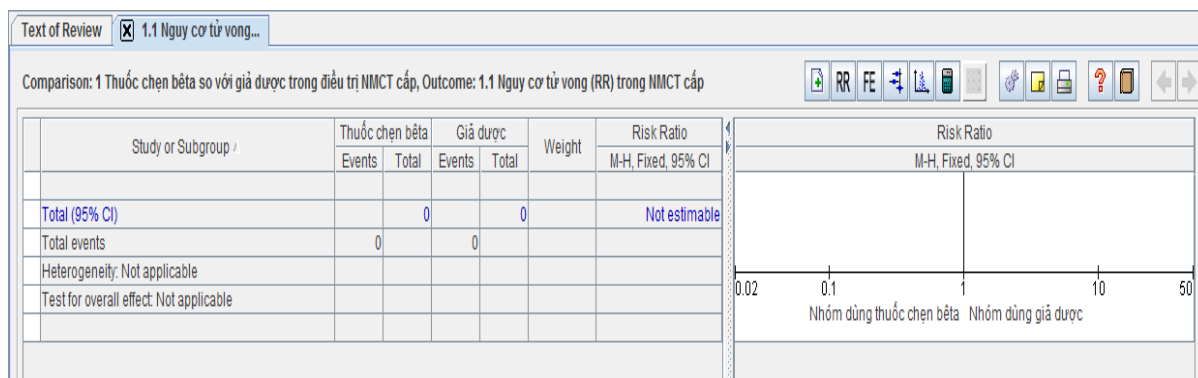
Hình 14. Đặt tiêu đề cho kết cục của nghiên cứu, tên loại thuốc và giả dược ở hai nhóm
Tiếp đến trong *Statistical Method* (phương pháp thống kê) ta chọn *Mantel-Haenszel*, trong *Analysis Model* ta thử chọn mô hình ảnh hưởng cố định (*Fixed Effect*), trong *Effect Measure* (đo lường ảnh hưởng) ta chọn *Risk Ratio* (tỷ số nguy cơ, còn gọi là nguy cơ tương đối *Relative risk*), rồi bấm *Next*.

Hình 15. Chọn phương pháp thống kê, loại mô hình ảnh hưởng và kiểu đo lường ảnh hưởng. Chúng ta chọn khoảng tin cậy 95% cho toàn bộ phân tích, rồi bấm *Next*.

Hình 16. Chọn khoảng tin cậy cho phân tích tổng hợp

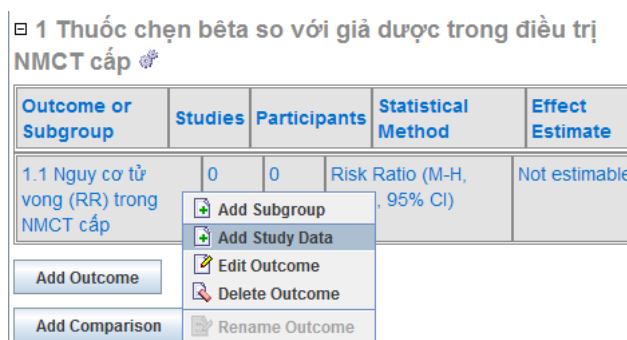
Tiếp đến, trong ô *Left Graph Label* ta nhập Nhóm dùng thuốc chẹn beta, ô *Right Graph Label* nhập Nhóm dùng giả dược, ô *Scale* (thước đo tỷ lệ của biểu đồ forest) ta có thể nhập giá trị từ 50.00 – 100.00; trong *Sort By* ta chọn *Study ID* hoặc *Year of study* để chương trình sắp xếp các nghiên cứu theo thứ tự ID hoặc năm; rồi bấm *Finish*.

Hình 17. Đặt tên cho nhóm đối tượng và chọn thước đo tỷ lệ cho biểu đồ forest. Chúng ta sẽ nhận được giao diện như hình bên dưới, tuy nhiên không thấy 15 nghiên cứu kèm theo.



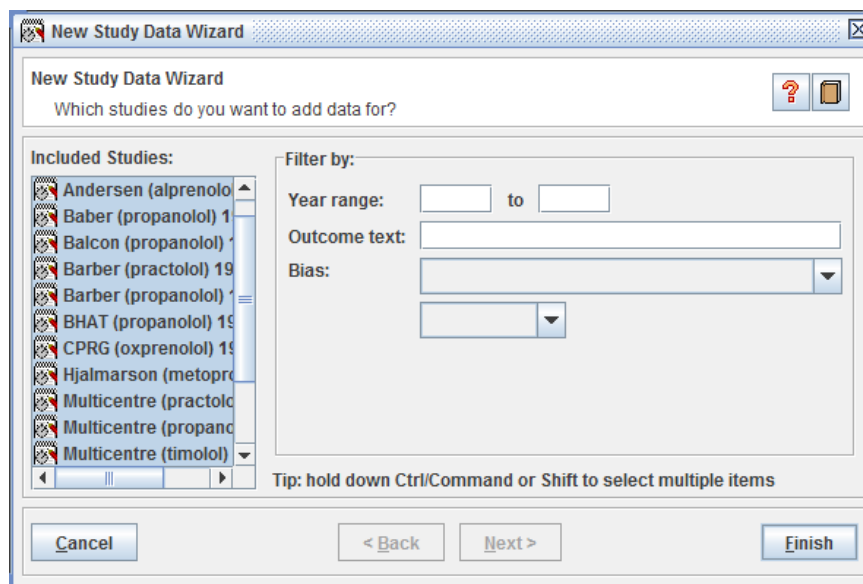
Hình 18. Giao diện làm việc ban đầu sau các thiết lập

Lúc này, ta cần trở lại *Text of Review*, nhấp chuột phải vào tiêu đề “Nguy cơ tử vong (RR) trong NMCT cấp” chọn *Add Study Data*.



Hình 19. Gọi các công trình nghiên cứu vào trình làm việc thông qua Add Study Data

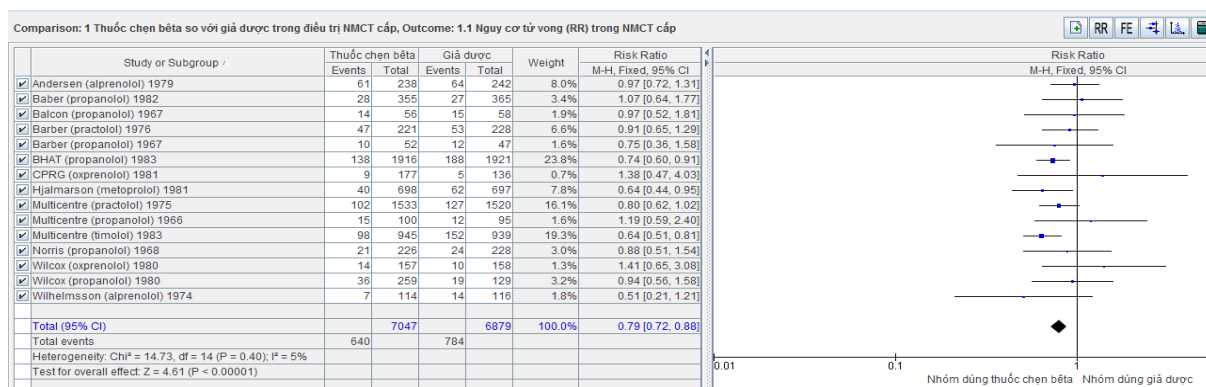
Khi đó trong cửa sổ *Included Studies*, ta nhấp chuột trái phủ khối chọn toàn bộ 15 nghiên cứu, rồi bấm *Finish*.



Hình 20. Danh mục các công trình nghiên cứu được chọn để phân tích

Bước 2: Nhập dữ liệu vào chương trình

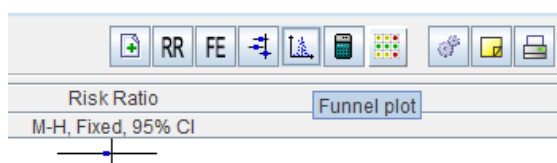
Sau khi có giao diện làm việc chính thức, ta nhập các giá trị cần thiết vào các ô trống để chương trình tính toán. Khi dữ liệu được nhập đủ vào các dòng thì giá trị trong các cột *Weight* và *Risk Ratio* sẽ được tính toán tự động. Chỉ số bất đồng nhất (*Heterogeneity, I²*) cũng được trình bày trong cùng một trang bảng.



Hình 21. Giao diện kết quả hoàn chỉnh sau nhập dữ liệu

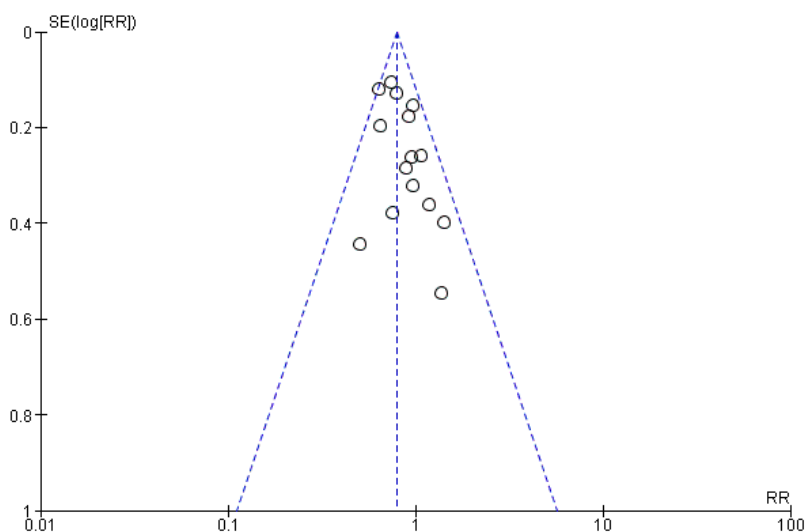
Bước 3: Đánh giá sai lệch xuất bản (publication bias) qua biểu đồ Funnel

Ta nhấp chuột trái vào biểu tượng *Funnel plot* (góc trên bên phải biểu đồ Forest).



Hình 22. Vị trí biểu tượng của biểu đồ Funnel

Biểu đồ Funnel có dạng như sau:

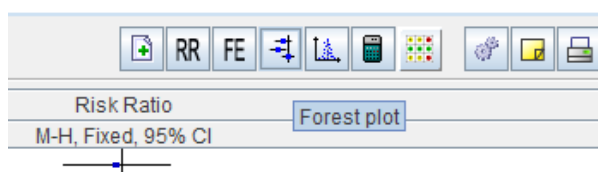


Hình 23. Kết quả biểu đồ Funnel

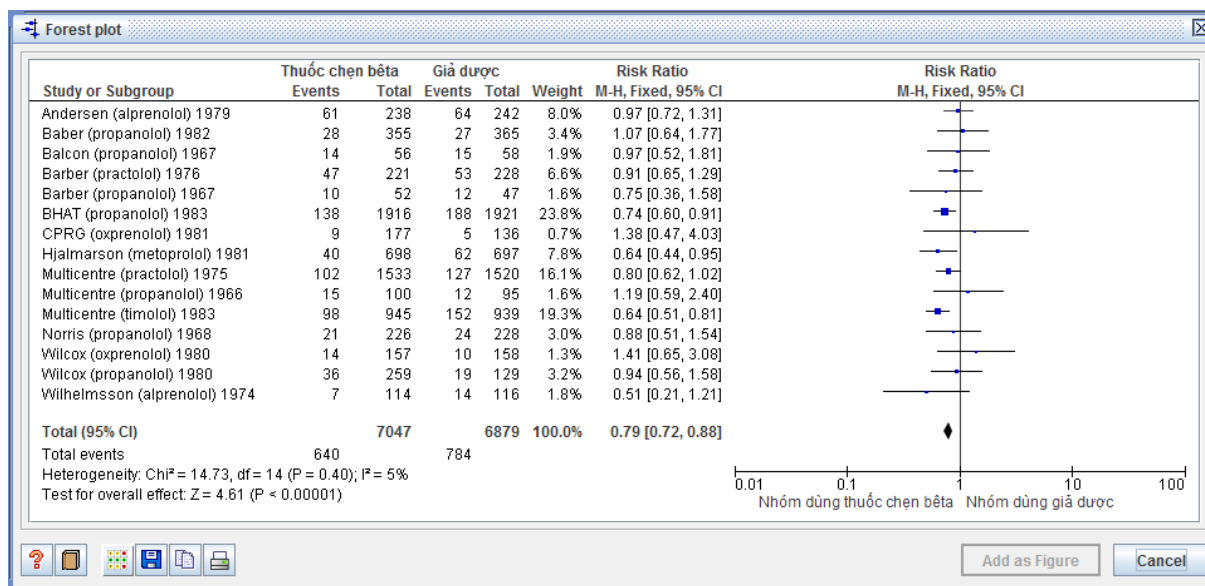
Qua biểu đồ gợi ý có sai lệch xuất bản không đáng kể vì có sự mất cân xứng nhẹ trong phân bố của 15 nghiên cứu (15 điểm hình tròn).

Bước 4: Trình bày kết quả phân tích qua biểu đồ Forest

Ta nhấp chuột vào biểu tượng *Forest plot* (góc trên bên phải biểu đồ Forest).



Hình 24. Vị trí biểu tượng của biểu đồ Forest

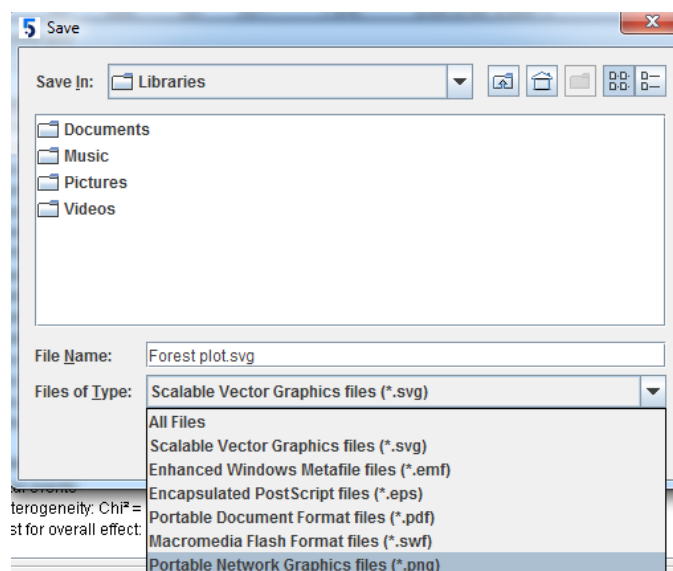


Hình 25. Kết quả biểu đồ Forest và các tham số liên quan

Qua biểu đồ ta nhận thấy chỉ số bất đồng nhất I^2 là $5\% < 25\%$ nên lựa chọn mô hình ảnh hưởng cố định là phù hợp. Ngoài ra, giá trị p trong Heterogeneity là $0,40 > 0,05$ cho thấy mức độ ảnh hưởng của các nghiên cứu là như nhau, nghĩa là tỷ số nguy cơ thực sự (true risk ratio) là giống nhau giữa các nghiên cứu. Mô hình ảnh hưởng cố định ước tính nguy cơ tử vong trung bình cho toàn bộ 15 nghiên cứu là 0,79 trong khoảng tin cậy 95% là 0,72 - 0,88; giá trị

p trong kiểm định ảnh hưởng của tổng thể (*Test for overall effect*) $< 0,00001$ tức $p < 0,05$ giúp loại trừ giả thiết nguy cơ tử vong trung bình bằng 1. Như vậy, việc sử dụng thuốc chẹn beta trong nhồi máu cơ tim cấp giúp giảm khoảng 21% nguy cơ tử vong (lấy $1 - 0,79 = 0,21$). [2]

Cuối cùng, để sao lưu kết quả biểu đồ forest thành tập tin ảnh để có thể dán vào các báo cáo, ta bấm *Save As* và trong *Files of Type* ta chọn định dạng ảnh là *.png.



Hình 26. Sao lưu kết quả biểu đồ forest

Tóm lại, dựa vào kết quả biểu đồ Funnel và biểu đồ Forest ta có thể đi đến kết luận rằng: “*Sử dụng thuốc chẹn beta trong nhồi máu cơ tim cấp giúp giảm khoảng 21% nguy cơ tử vong và sai lệch xuất bản là không đáng kể*”.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Tuấn (2014), “Phân tích tổng hợp”, *Phân tích dữ liệu với R*, NXB Tổng hợp TP. Hồ Chí Minh, tr. 325-354.
2. Crombie I.K, Davies H.TO (2009), “What is meta-analysis?”, *Evidence-based medicine*, Second edition, Hayward Medical Communications.
3. Ried K (2006), “Interpreting and understanding meta-analysis graphs - a practical guide”, *Australian Family Physician*, 35(8), pp. 635-638.
4. Bax L, Yu L, Ikeda N, et al (2007), “A systematic comparison of software dedicated to meta-analysis of causal studies”, *BMC Medical Research Methodology*, 7(40).
5. Crowther M, Lim W, Crowther M.A (2010), “Systematic review and meta-analysis methodology”, *Blood*, 116(17), pp. 3140-3146.
6. Sterne J.A.C, Sutton A.J, John P.A (2011), “Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials”, *BMJ*, 342.
7. Paternoster L, González N.A.M, Lewis S, et al (2008), “Association Between Apolipoprotein E Genotype and Carotid Intima-Media Thickness May Suggest a Specific Effect on Large Artery Atherothrombotic Stroke”, *Stroke*, 39, pp. 48-54.
8. Zhang C.D, Zeng Y.J, Li Z, et al (2013), “Extended antimicrobial prophylaxis after gastric cancer surgery: A systematic review and meta-analysis”, *World J Gastroenterol*, 19(13), pp. 2104-2109.
9. Smedslund G, Ringdal G.I (2004), “Meta-analysis of the effects of psychosocial interventions on survival time in cancer patients”, *Journal of Psychosomatic Research*, 57, pp. 123-131.