



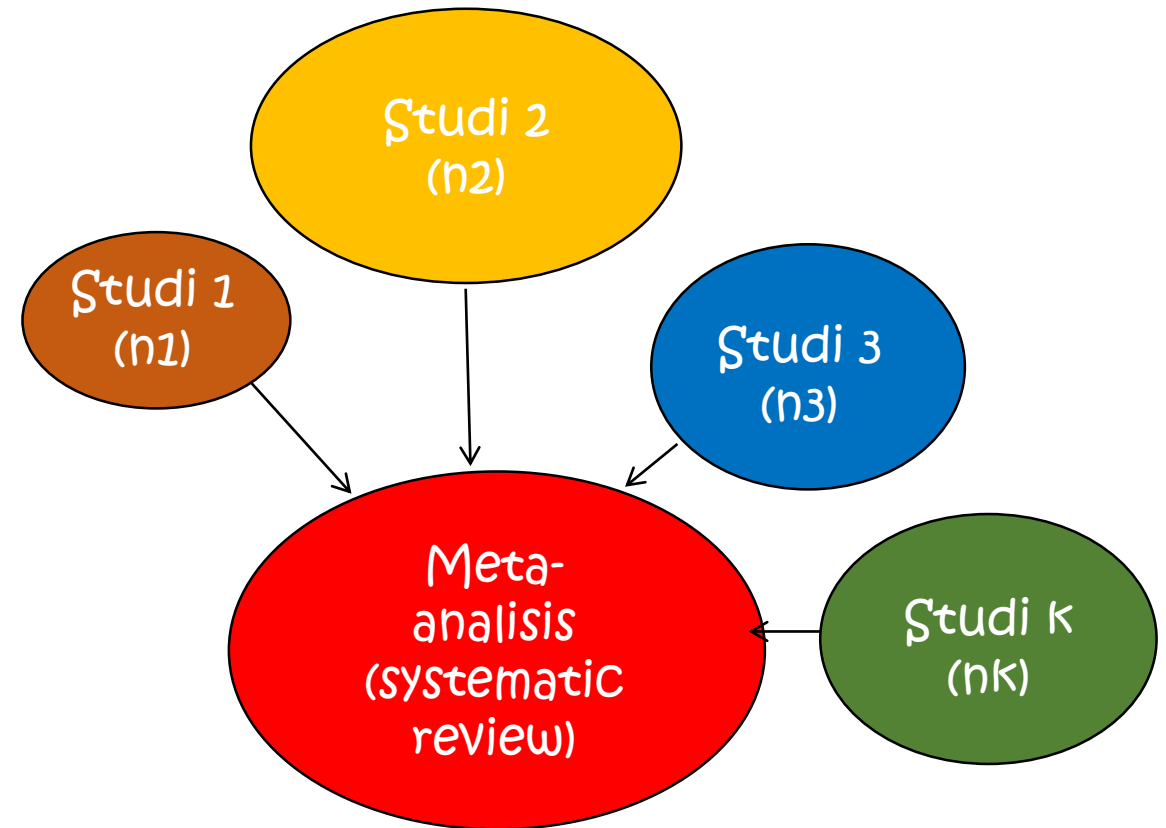
# **Prinsip Meta-Analysis**

Prof. Bhisma Murti

Program Magister Ilmu Kesehatan  
Masyarakat, Sekolah Pascasarjana,  
Universitas Sebelas Maret

# Apakah Meta-analisis?

Meta-analisis adalah desain studi epidemiologi yang bertujuan mengkaji secara sistematis dan mensintesis (menggabungkan) hasil-hasil estimasi secara kuantitatif dari sejumlah penelitian terdahulu yang menjawab masalah penelitian yang sama dan bisa digabungkan (Combineable).



# Kelebihan Meta-analisis

1. Memberikan bukti ilmiah yang terkuat tentang efek dari intervensi atau paparan di antara semua desain studi
2. Meningkatkan validitas internal
3. Memperluas kemampuan penerapan bukti (generalizability, validitas eksternal)



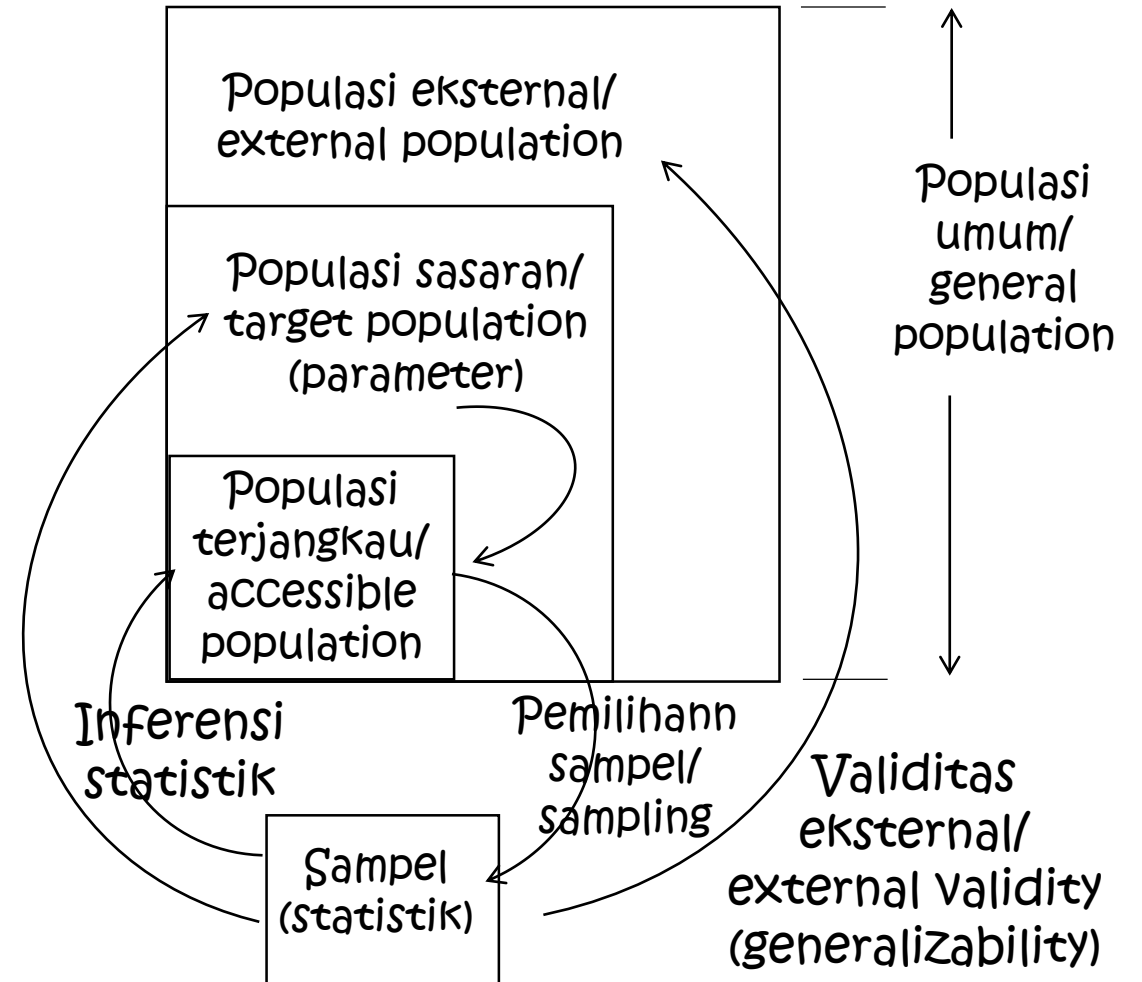
4. Mengatasi masalah inkonsistensi/ kontroversi hasil studi primer
5. Mengurangi kesalahan random, meningkatkan presisi estimasi, meningkatkan kuasa statistik (statistical power)
6. Memfasilitasi praktisi dalam menggunakan bukti riset dalam praktik berbasis bukti (evidence-based practice)

# Apakah Validitas Internal?

Validitas internal adalah kebenaran kesimpulan sebuah studi ketika menarik kesimpulan tentang parameter populasi sasaran (target population), baik tentang hubungan maupun efek suatu variabel, dengan menggunakan hasil analisis data sampel.

Riset yang bernilai ilmiah minimal harus menunjukkan validitas internal

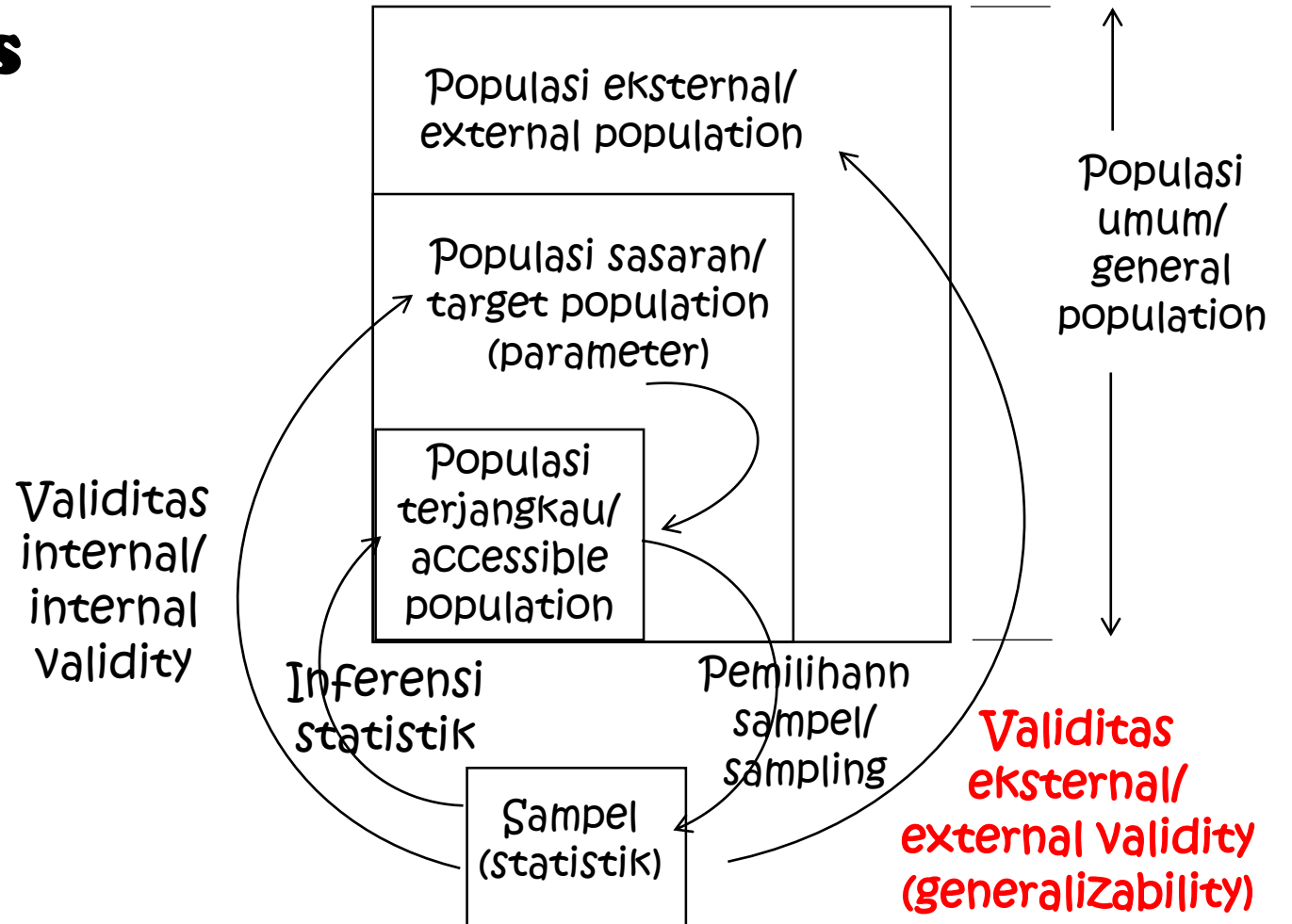
**Validitas internal/  
internal validity**



# Apakah Validitas Eksternal?

Validitas eksternal adalah kebenaran kesimpulan sebuah studi ketika digunakan untuk menarik kesimpulan tentang parameter populasi eksternal (external population), baik tentang hubungan maupun efek suatu variabel, dengan menggunakan hasil analisis data sampel.

Manfaat riset lebih luas jika menunjukkan validitas eksternal



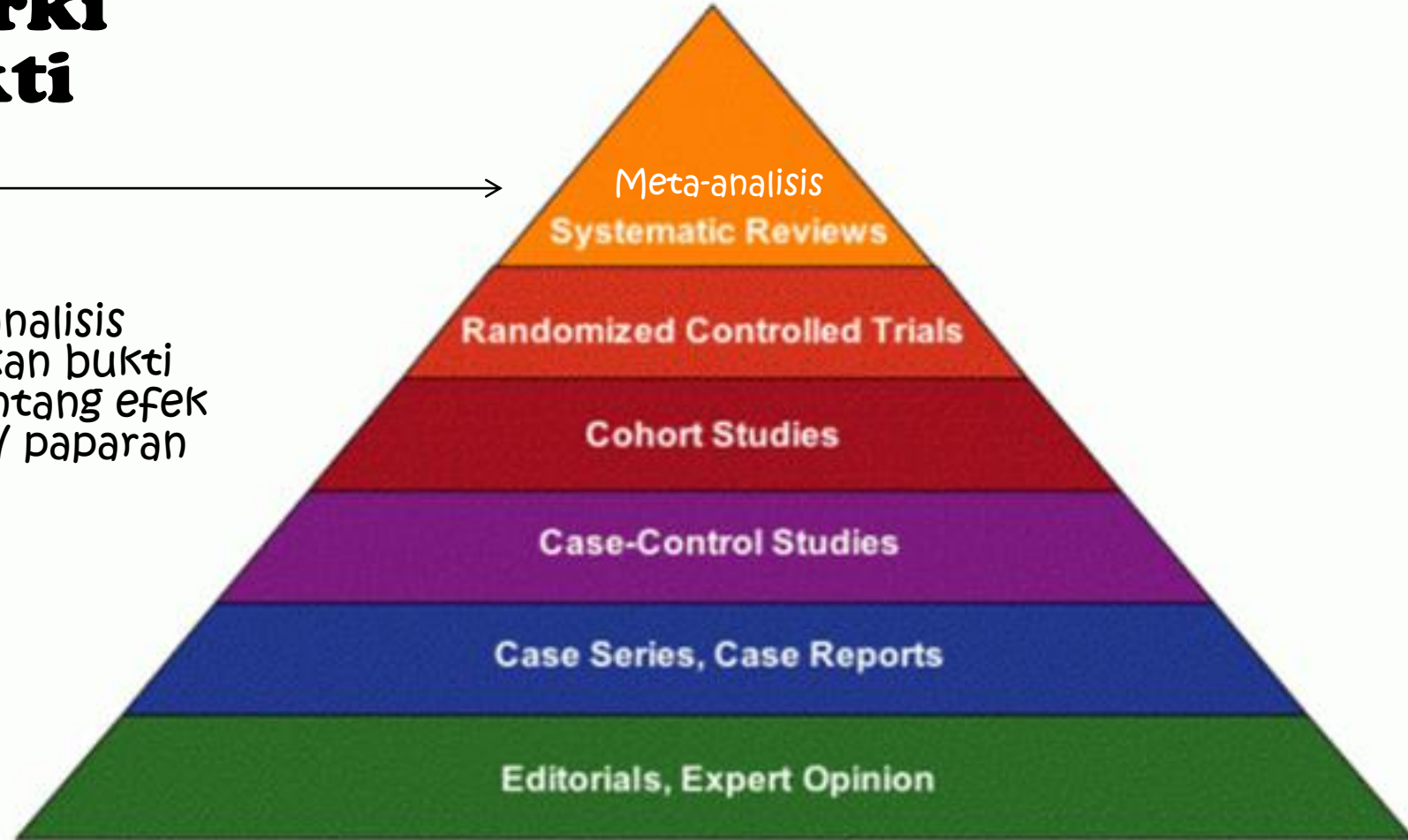
# **Mengapa Meta-analisis Mampu Memberikan Validitas Internal yang Lebih Tinggi daripada Studi Primer?**

Karena meta-analisis melakukan penyaringan (skrining) yang ketat, melakukan pembatasan (kriteria inklusi dan eksklusif), menyingkirkan duplikasi, penilaian kualitas secara kritis (critical appraisal), terhadap berbagai studi primer yang dilakukan meta-analisis



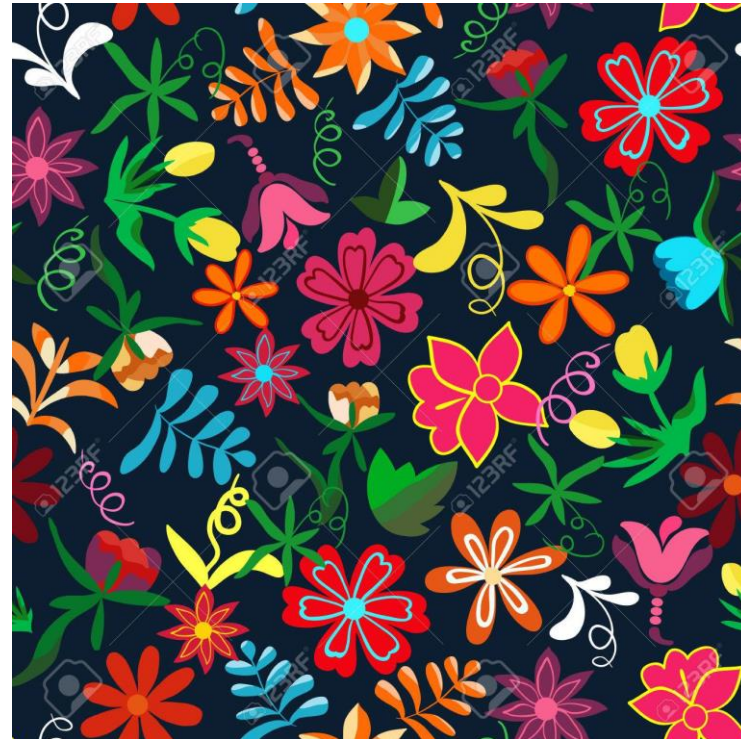
# Hirarki Bukti

Meta-analisis  
memberikan bukti  
terkuat tentang efek  
intervensi/ paparan



# Apakah Heterogenitas dalam Meta-analisis?

Heterogenitas adalah Variasi data di dalam masing-masing studi (within-group Variation) ataupun antar studi primer (between-group Variation). Kebalikannya adalah homogenitas.





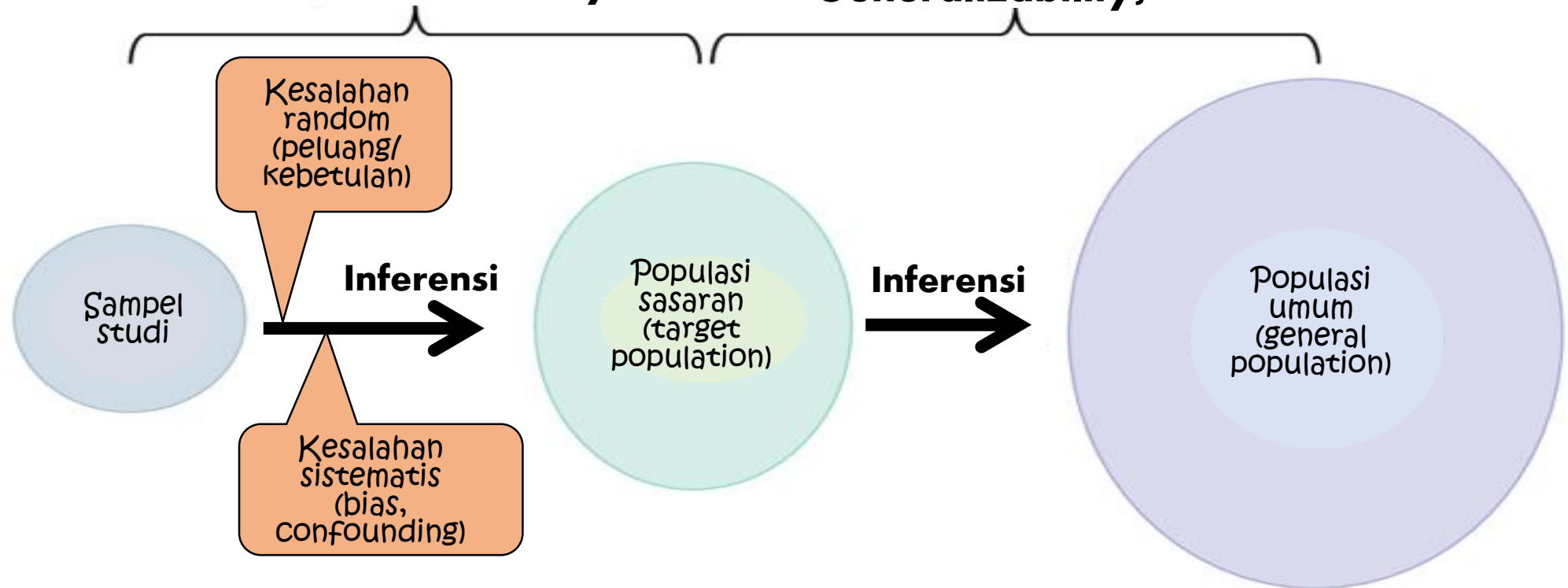
# Bagaimana Cara Meta-analisis Meningkatkan Validitas Internal dan Validitas Eksternal dari Hasil Berbagai Studi Primer?

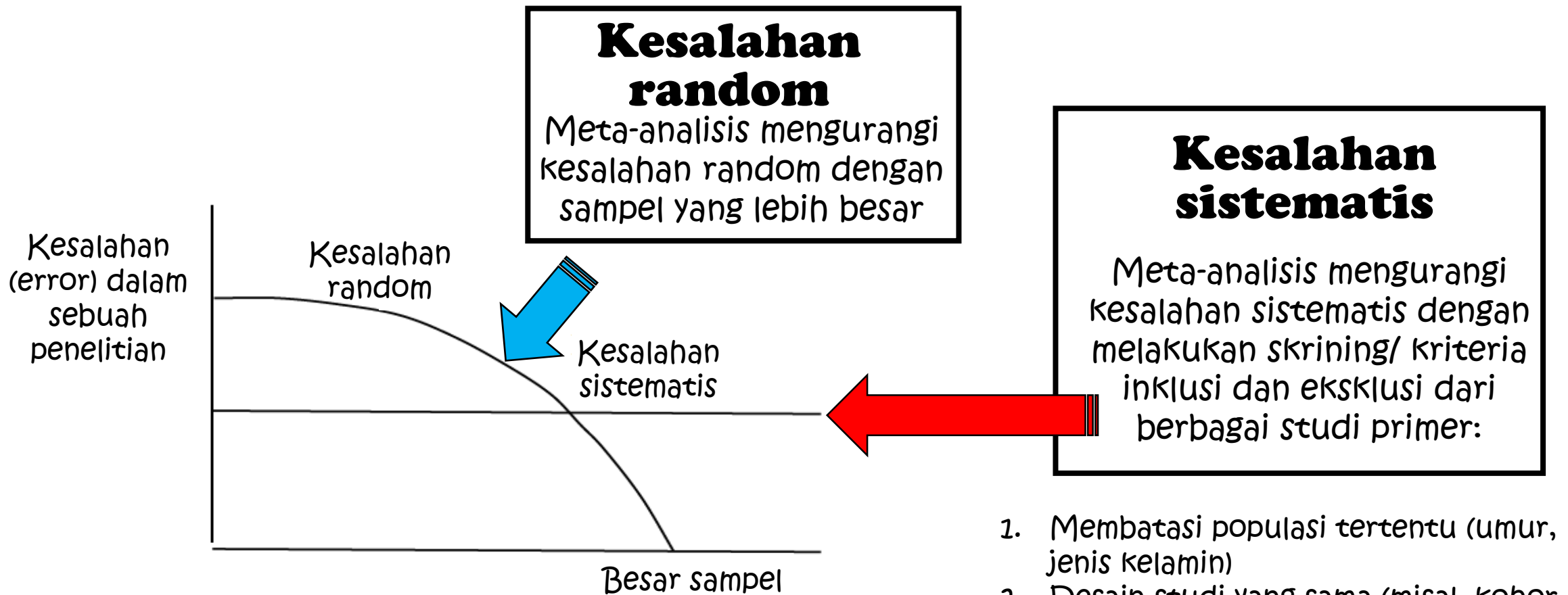
Menerapkan skrining (kriteria inklusi dan eksklus) dan penilaian kualitas bukti dari berbagai studi primer

Memperbesar sampel dan memperluas lingkup sampel dari berbagai populasi

**Validitas Internal**  
(Internal Validity)

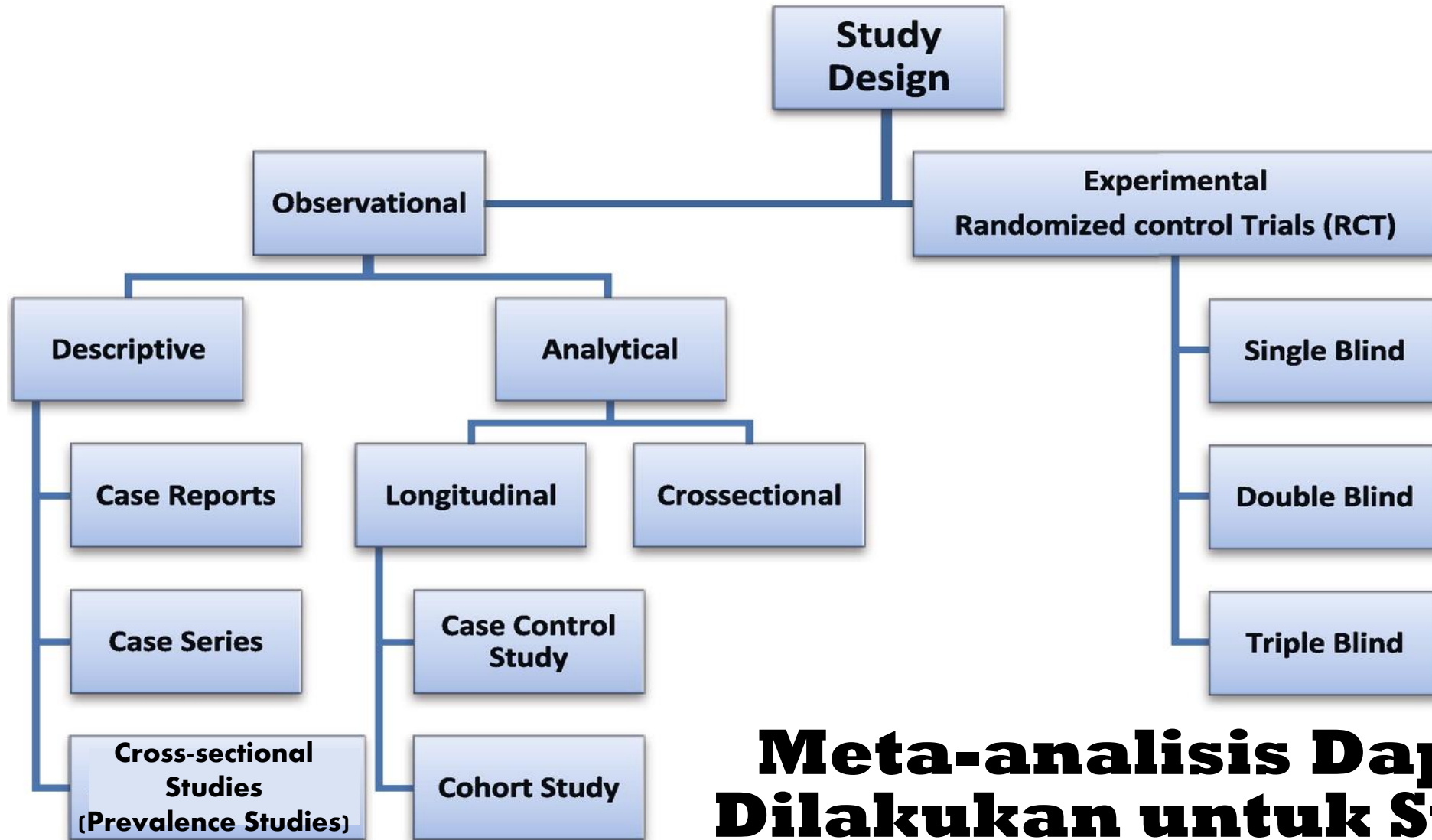
**Validitas Eksternal**  
(External Validity,  
Generalizability)





## Cara Meta-analisis Mengurangi Kesalahan Random dan Kesalahan Sistematis

1. Membatasi populasi tertentu (umur, jenis kelamin)
2. Desain studi yang sama (misal, kohor saja)
3. Jenis dan durasi paparan/ intervensi yang sama
4. Model analisis data yang sama (misal, analisis regresi logistik ganda)
5. Effect measure (ukuran hubungan/ efek) yang sama (misalnya, Odds Ratio)



**Meta-analisis Dapat Dilakukan untuk Studi Eksperimental maupun Observasional**

# Apakah Meta-analisis Harus Homogen?

Jawab:

**Ya** dan **Tidak**

Ya. Ada beberapa prinsip di mana beberapa hal tidak boleh dicampuradukkan dalam satu studi primer dan studi primer lainnya, agar tidak terjadi “Efek Apel dan Jeruk” (“Apple and Orange Effect”). Kesamaan prinsip ini untuk meningkatkan validitas internal.



Hal yang harus sama dalam meta-analisis:

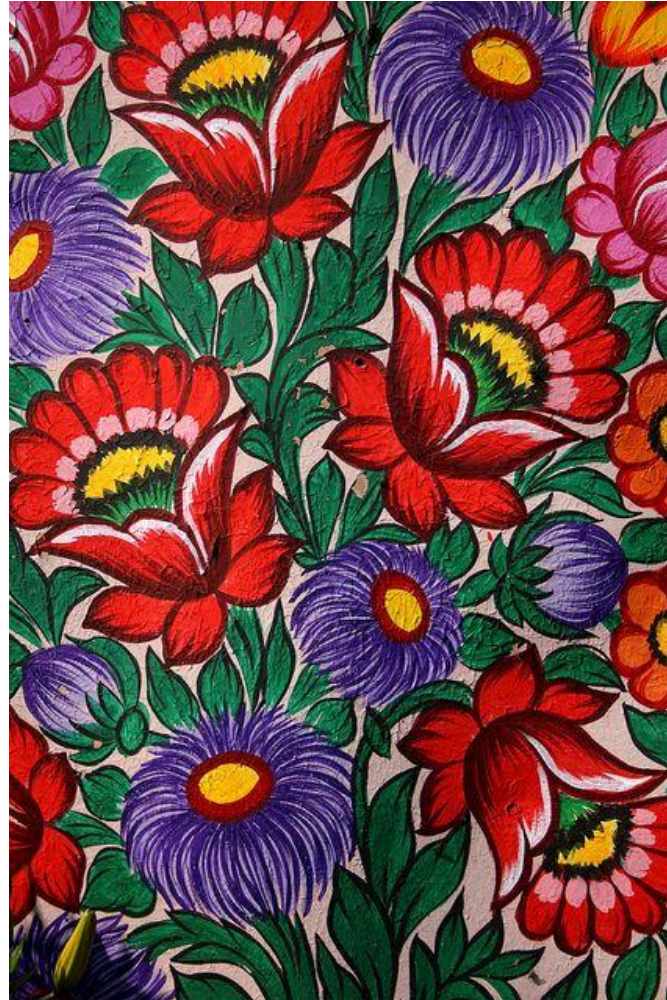
1. Masalah penelitian (PICO)
2. Populasi studi (umur, jenis kelamin) → meningkatkan validitas internal
3. Intervensi (paparan) → definisi operasional harus sama/ semirip mungkin
4. Pembandingan (tidak terpapar) → dibandingkan plasebo atau terapi standar
5. Desain studi → RCT jangan dicampur dengan eksperimen kuasi
6. Instrumen pengukur Variabel
7. Cara analisis statistik → hasil analisis bivariat tidak boleh dicampur dengan multivariat

# Apakah Meta-analisis Harus Homogen?

Jawab:

**Ya dan Tidak**

Tidak. Meta-analisis tidak harus homogen dalam beberapa aspek. Heterogenitas memberikan nilai tambah, karena tujuan meta-analisis tidak hanya meningkatkan validitas internal, tetapi juga validitas eksternal, kemampuan hasil penelitian untuk digeneralisasi.



Hal yang tidak harus sama dalam meta-analisis:

1. Lokasi penelitian → Berbagai benua, wilayah regional, dan negara
2. Besar sampel → Sampel boleh besar, sedang, dan kecil
3. Populasi → Umur, jenis kelamin, ras, boleh berbeda → Meningkatkan generalizability
4. Instrumen pengukur variabel → Diatasi dengan ukuran efek terstandarisasi (Effect Size, Standardized Regression Coefficient)
5. Variabel lainnya yang tidak ada hubungannya dengan variabel hasil

# **Bagaimana Cara Mengatasi Heterogenitas?**

1. Penyaringan (skrining), kriteria inklusi dan eksklusi
2. Penilaian kualitas studi
3. Analisis secara terpisah (analisis kelompok, subgroup analysis)
4. Metaregresi



# 5 Langkah Melakukan Meta-analisis

(Khan et al., 2003)

1. Rumuskan masalah penelitian
  - PICO
2. Identifikasi artikel full-text studi yang relevan
  - Penelusuran studi harus ekstensif
  - Database online, artikel unpublished
  - ResearchGate request fulltext
  - Skrining duplikasi, inklusi, eksklusi, dan alasannya
3. Nilai kualitas studi
  - Lakukan critical appraisal (penilaian kritis) kualitas studi dan heterogenitas
  - Lakukan inklusi, eksklusi, dan alasannya
4. Analisis data dan ringkasan bukti
  - Ekstraksi dan sintesis data (meta-analisis)
  - Eksplorasi heterogenitas
5. Interpretasikan temuan
  - Eksplorasi kemungkinan bias publikasi
  - Tarik kesimpulan dalam konteks



# Apakah Perbedaan antara Systematic Review dan Meta-analisis?

Systematic review merupakan studi yang mengumpulkan, menilai kualitas, dan mensintesis bukti-bukti semua riset empiris dengan menggunakan metode yang terinci, sistematis, dan transparan, untuk menjawab pertanyaan penelitian dirumuskan dengan jelas dalam PICO.

Meta-analisis merupakan kelanjutan dari systematic review yang meliputi prosedur statistik untuk menganalisis dan menggabungkan hasil-hasil estimasi dari sejumlah studi yang dapat digabungkan (Combineable)





# **Masalah Penelitian dalam Meta-analisis**

Langkah pertama dari meta-analisis adalah merumuskan masalah penelitian dalam akronim PICO

<b>P</b>	Population, Patient, Problem
<b>I</b>	Intervention
<b>C</b>	Comparison
<b>O</b>	Outcome

# Contoh Masalah Penelitian

Apakah kemoterapi lebih efektif daripada tindakan bedah dalam mengurangi kematian pada pasien wanita dengan kanker payudara?

<b>P</b>	Population, Patient, Problem
<b>I</b>	Intervention
<b>C</b>	Comparison
<b>O</b>	Outcome

Wanita dengan kanker payudara

Kemoterapi

Bedah

Mortalitas

# Apakah Effect Measures (Ukuran Efek, Ukuran Pengaruh) yang Digunakan dalam Meta-analysis?

Variabel dependen  
kontinu:

- Effect Size (Cohen's  $d$ , Hedges  $g$ , atau Glass  $\Delta$ ), disebut juga Standardized Mean Difference



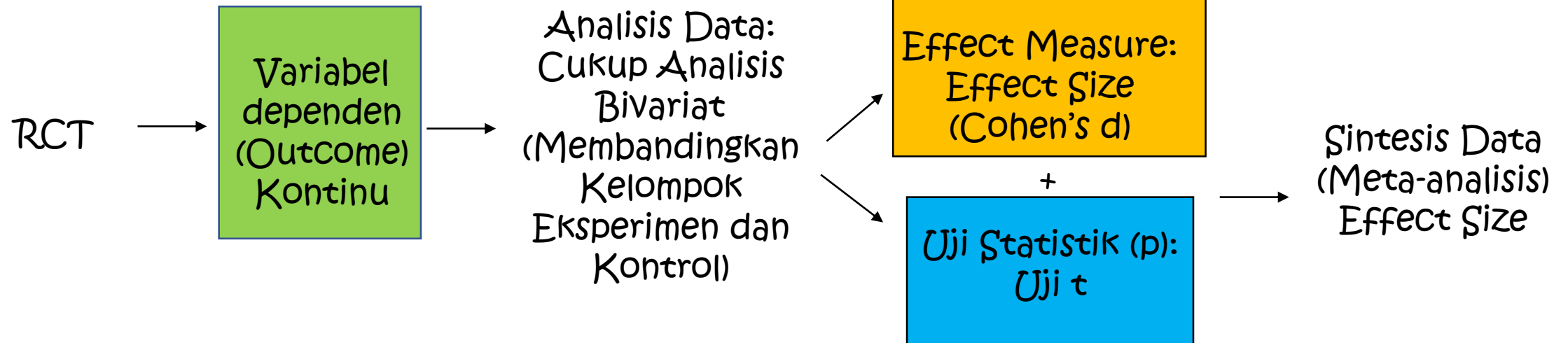
Variabel dependen  
dikotomi:

- Rasio Risiko (RR)
- Odds Ratio (OR)
- Hazard Ratio (HR)
- Risk Difference (RD)
- Log Odds Ratio
- Log Risk Ratio dsb.

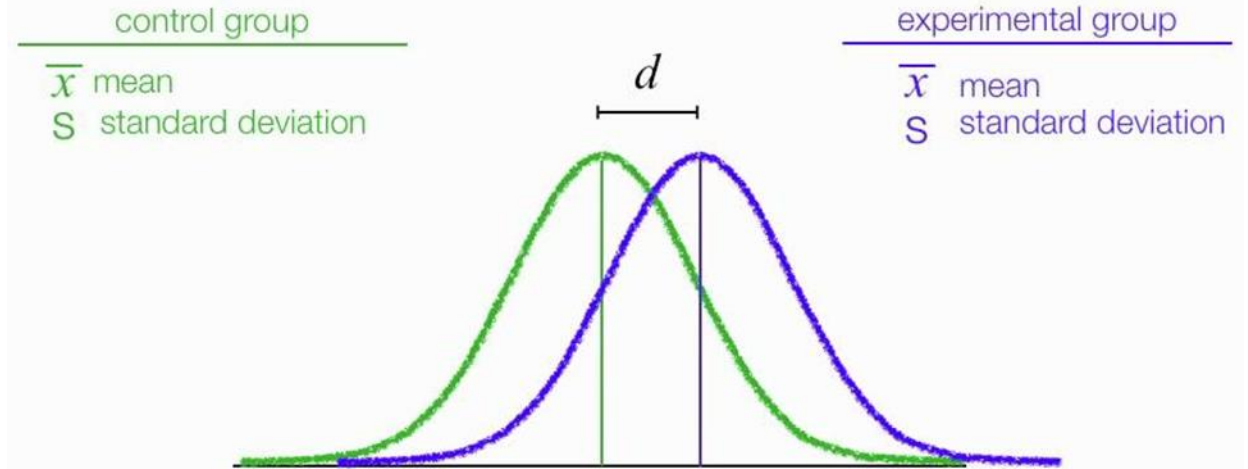
**Perhatian:**  
**Effect Size  $\neq$  Effect Measure  $\rightarrow$  Jangan  
campuradukkan kedua terminologi!**

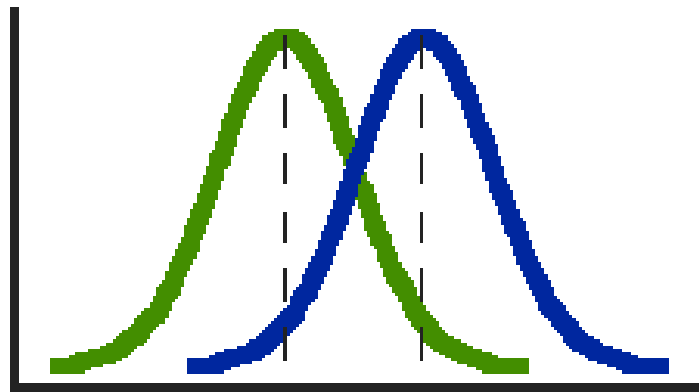
# Cara Analisis Data pada Randomized Controlled Trial (RCT)

Variabel dependen (Outcome) Kontinu:



$$\text{Effect Size} = d = \frac{\bar{x} - \bar{x}}{S}$$

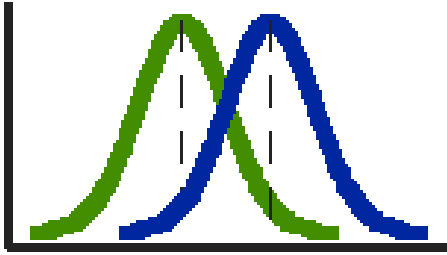




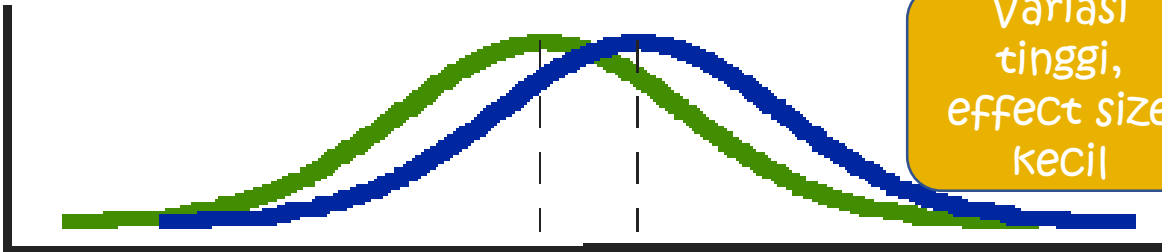
Mean kelompok kontrol

Mean kelompok eksperimen

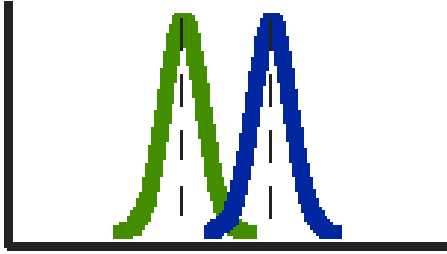
Variasi sedang, effect size sedang



Variasi tinggi, effect size kecil



Variasi rendah, effect size besar

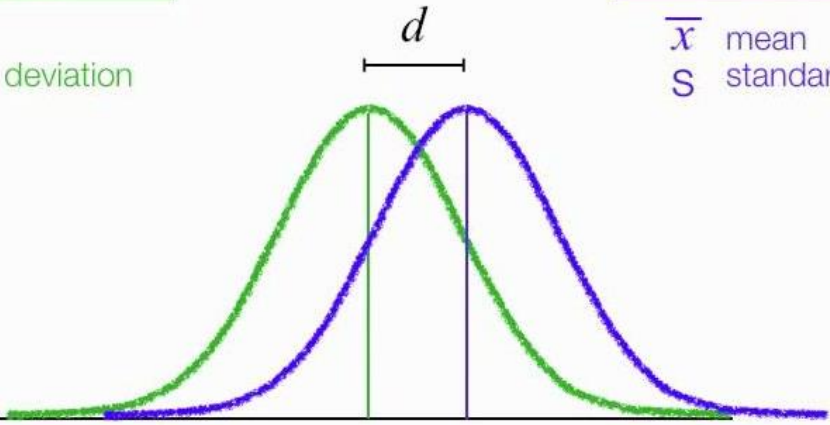


Effect Size

$$d = \frac{\bar{x} - \bar{x}}{S}$$

control group  
 $\bar{x}$  mean  
 S standard deviation

experimental group  
 $\bar{x}$  mean  
 S standard deviation



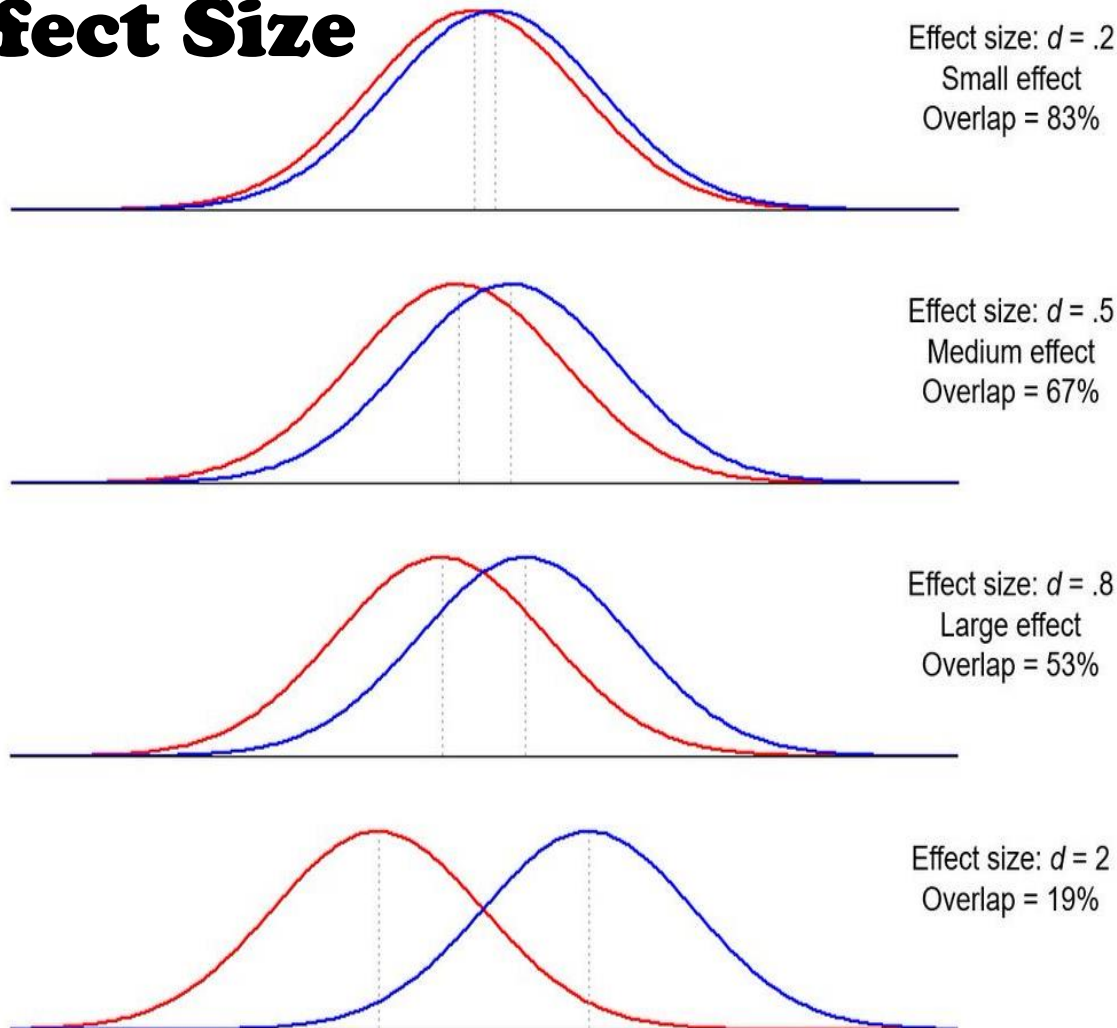
# Apakah Effect Size?

**Effect Size= Cohen's d= Hedges g= Glass Δ**

Effect Size adalah ukuran efek yang dihitung dari perbedaan Mean dua kelompok studi setelah distandarisasi dengan rata-rata Standar Deviasi kedua kelompok

# Perbandingan Beberapa Effect Size

Contoh 4 baris pasangan kelompok dengan berbagai Beda Mean namun dengan varians yang sama, sehingga menghasilkan Effect Size yang berbeda (terbesar baris terbawah).



## Interpretasi Effect Size

Relative size	Effect size	% of control group below the mean of experimental group
	0.0	50%
Small	0.2	58%
Medium	0.5	69%
Large	0.8	79%
	1.4	92%

Sumber: McLeod, 2019

# Konversi Effect Size Menjadi Koefisien Korelasi

Effect Measure	Simbol	Ambang Effect Size			
		Kecil	Sedang	Besar	Sangat besar
Standardized Mean Difference	$d, \Delta,$ Hedges' $g$	.20	.50	.80	1.30
Koefisien Korelasi	$r$	.10	.30	.50	.70

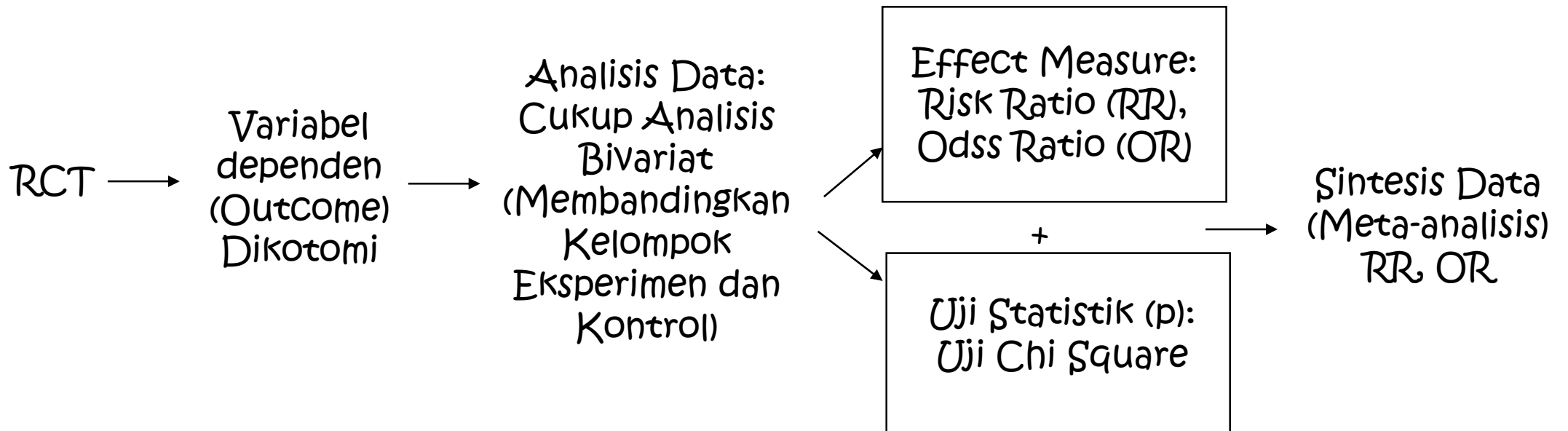
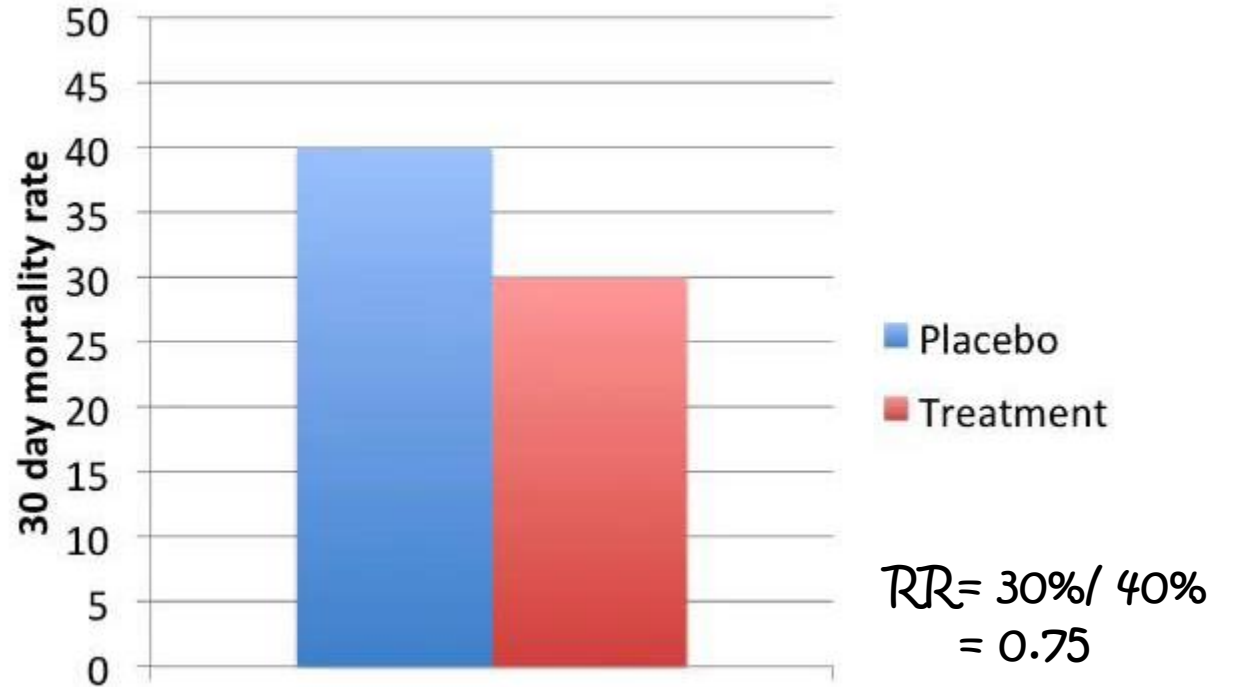
## Hubungan antara Effect Size dan Koefisien Korelasi

$$r = \frac{d}{\sqrt{d^2 + 4}}$$

Sumber: Rosenthal dan Rosnow, 1984  
dikutip Ellis, 2020

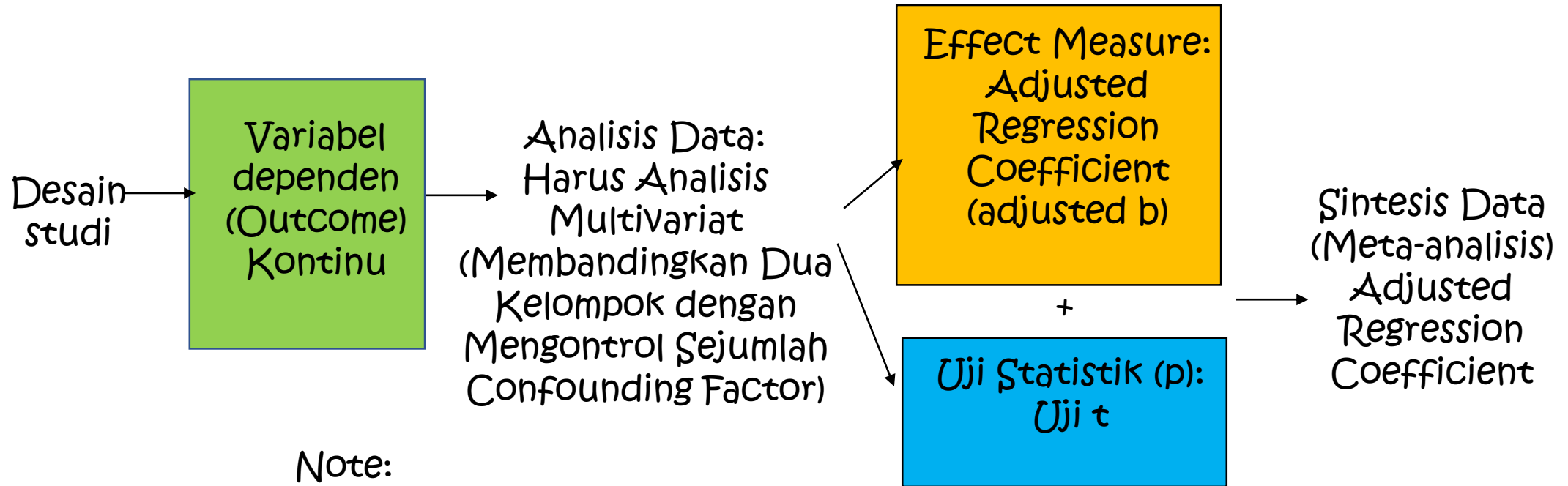
# Cara Analisis Data pada Randomized Controlled Trial (RCT)

Variabel dependen (Outcome) Dikotomi:





# Cara Analisis data pada Studi Observasional (Studi Kohor, Kasus-Kontrol, Cross-Sectional) dan Eksperimen Kuasi

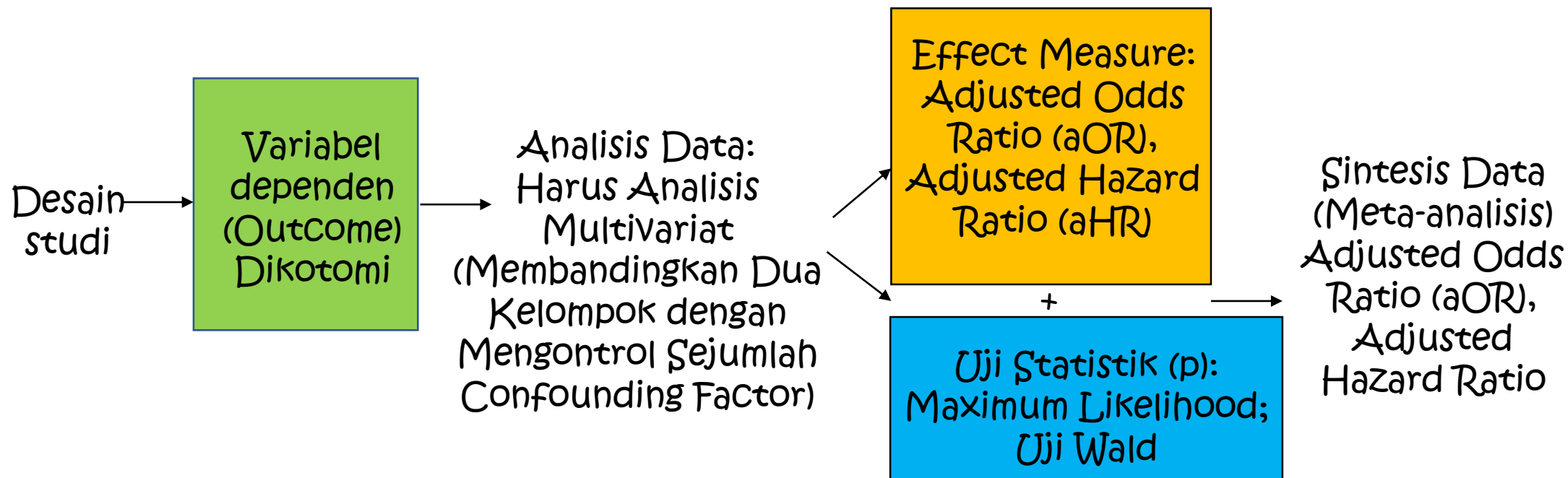


Note:

Adjusted Regression Coefficient (adjusted b) diperoleh dari hasil Analisis Regresi Linier Ganda

$$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

# Cara Analisis data pada Studi Observasional (Studi Kohor, Kasus-Kontrol, Cross-Sectional) dan Eksperimen Kuasi



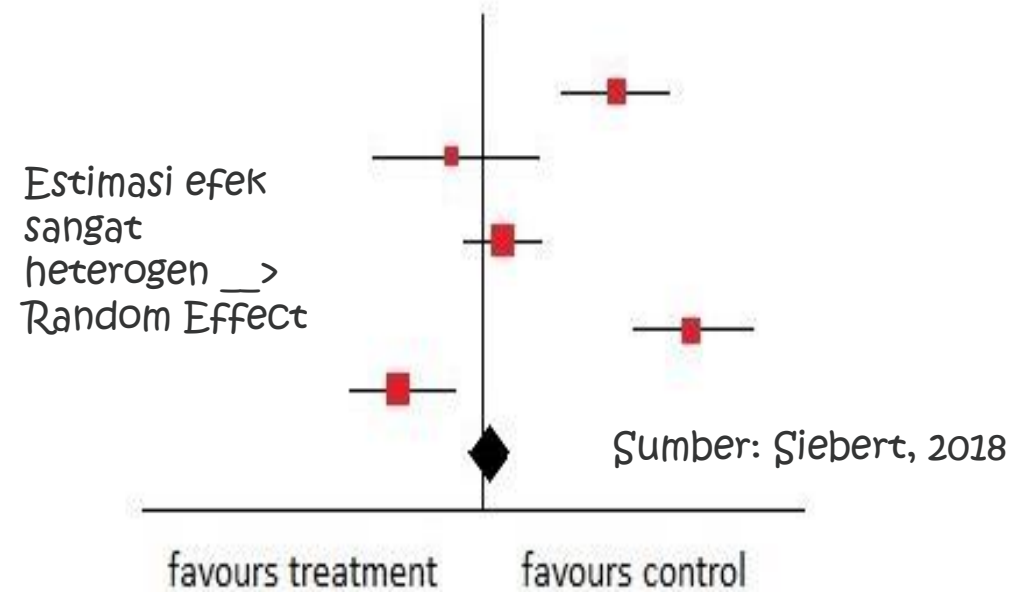
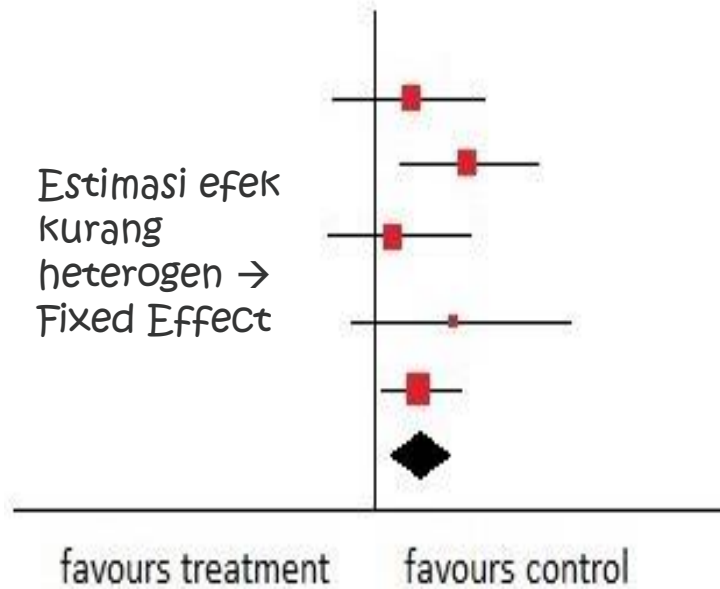
Note: Adjusted Odds Ratio (aOR) diperoleh dari hasil Analisis Regresi Logistik Ganda

$$\ln\left(\frac{\hat{p}}{(1-\hat{p})}\right) = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_pX_p$$

Adjusted Hazard Ratio (aHR) diperoleh dari hasil Cox Proportional Hazard Model (Analisis Regresi Cox)

$$h(t|X) = h(t) \exp(X_1\beta_1 + \dots + X_p\beta_p).$$

# Ukuran Heterogenitas Efek



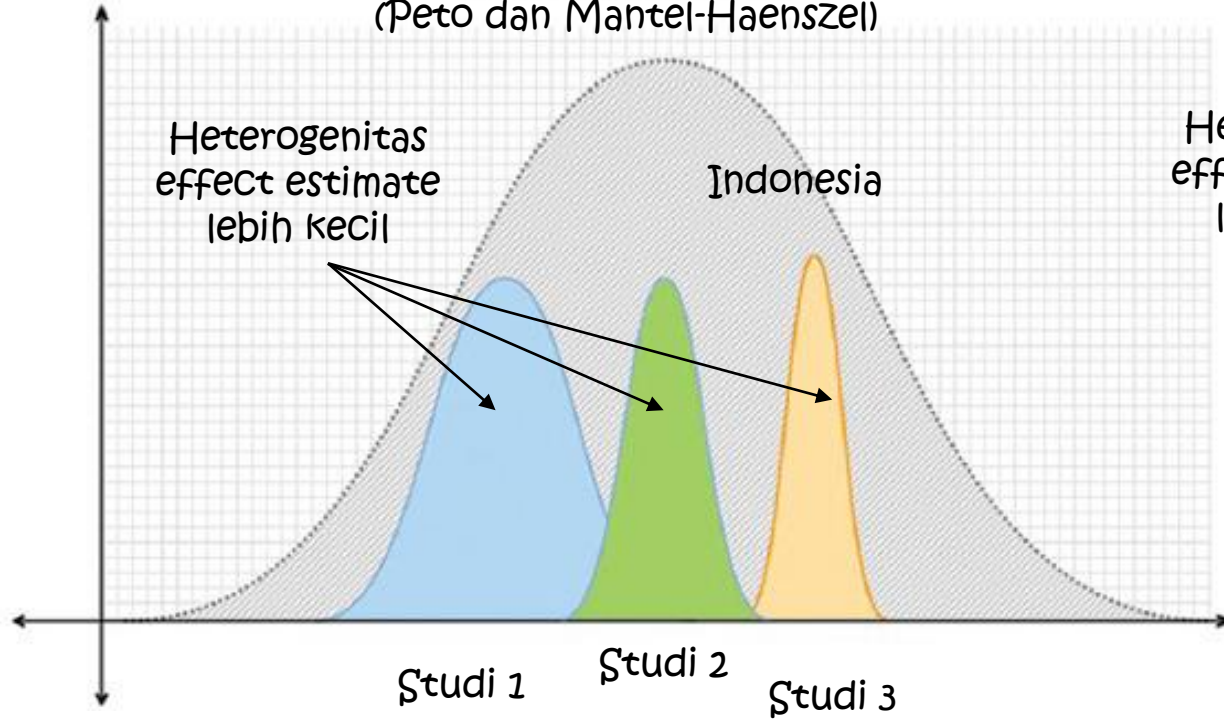
## Chi Square Test:

- $P \geq 0.05$  heterogenitas rendah/ sedang
- $P < 0.05$  heterogenitas tinggi

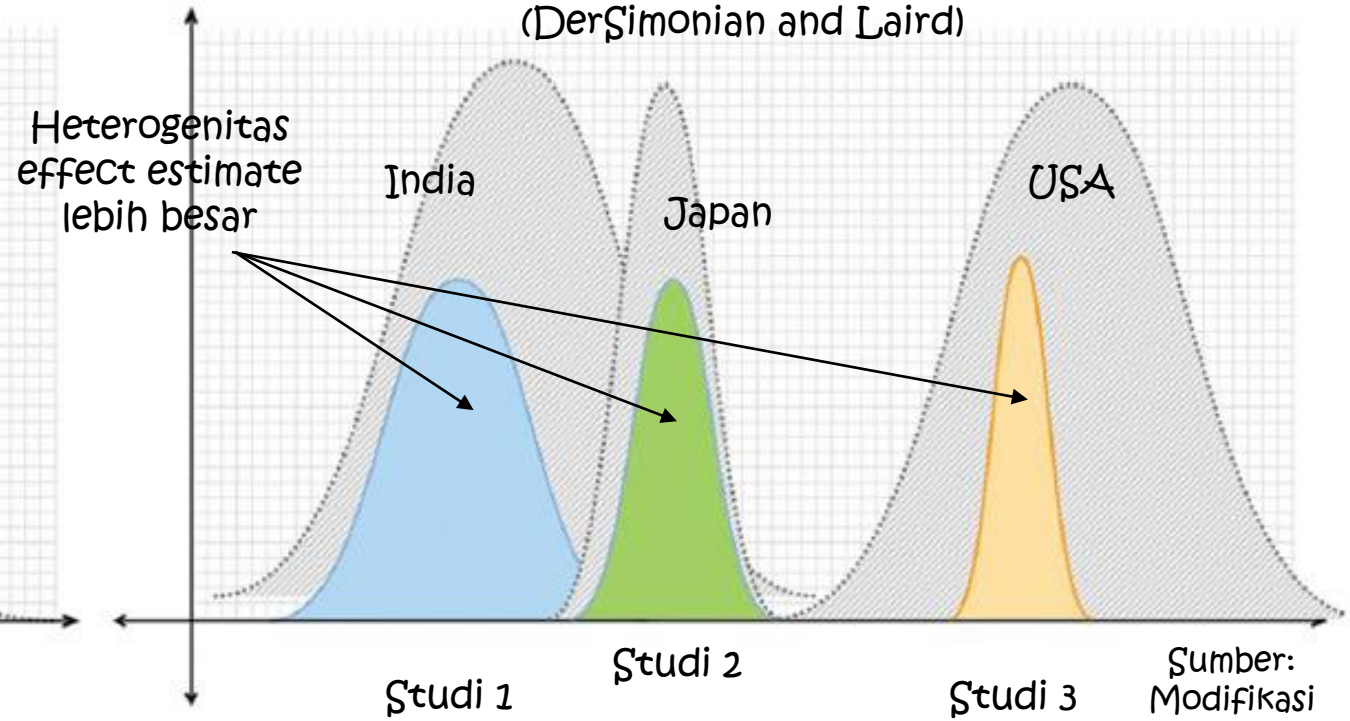
## $I^2$ dikembangkan oleh Professor Julian Higgins:

- $I^2 < 50\%$  heterogenitas sedang/ rendah
- $I^2 \geq 50\%$  heterogenitas tinggi

Fixed Effects Model  
(Peto dan Mantel-Haenszel)



Random Effects Model  
(DerSimonian and Laird)



Sumber:  
Modifikasi  
Michael Bigby,  
2014

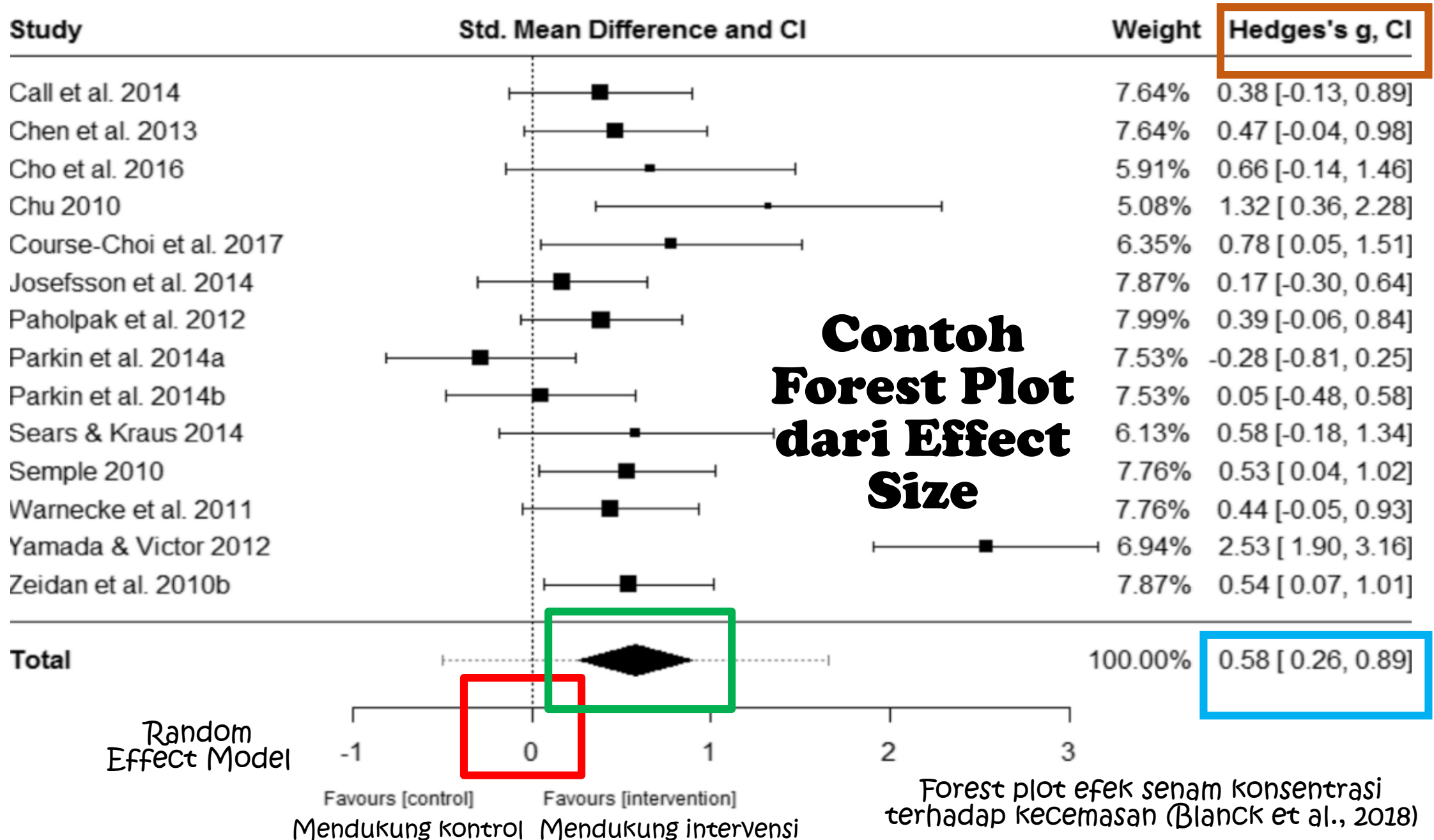
Fixed effect model mengasumsikan, ke 3 studi berasal dari sebuah populasi, misal populasi Indonesia

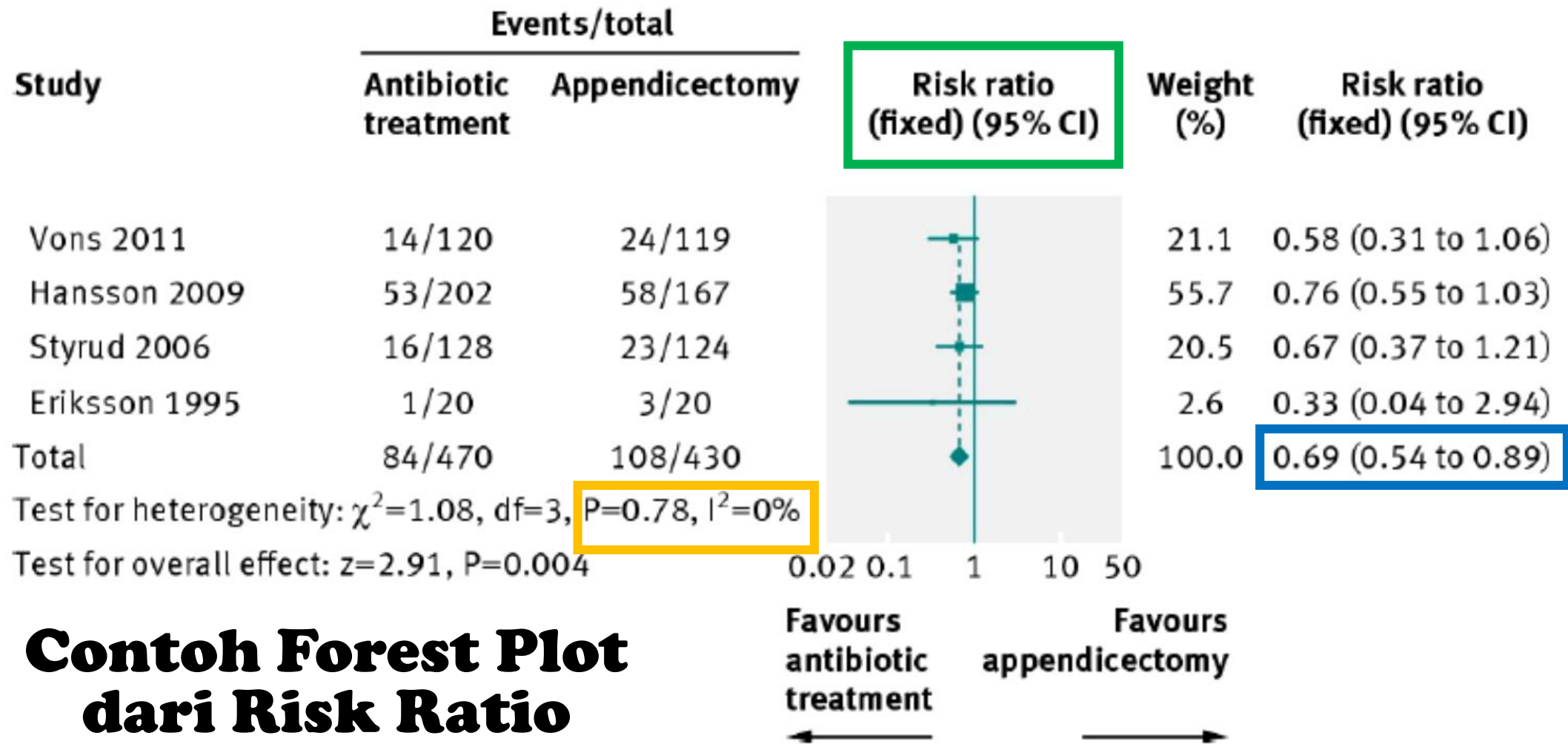
Heterogenitas lebih kecil  
 $I^2 < 50\%$

## Heterogenitas dan Pendekatan untuk menghitung rata-rata estimasi efek dari berbagai studi dalam meta-analisis

Random effect model mengasumsikan, ke 3 studi berasal dari 3 populasi yang berbeda, misal populasi India, Japan, dan USA

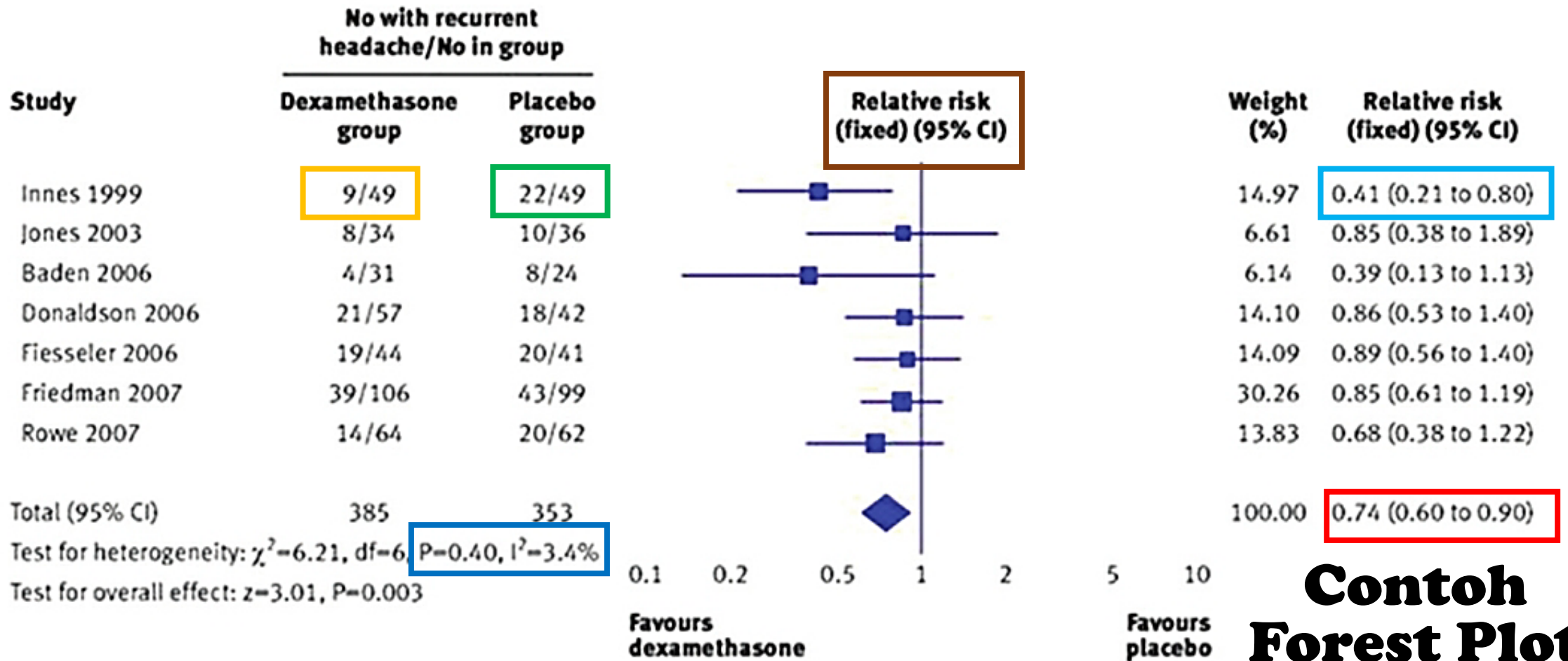
Heterogenitas lebih besar  
 $I^2 \geq 50\%$





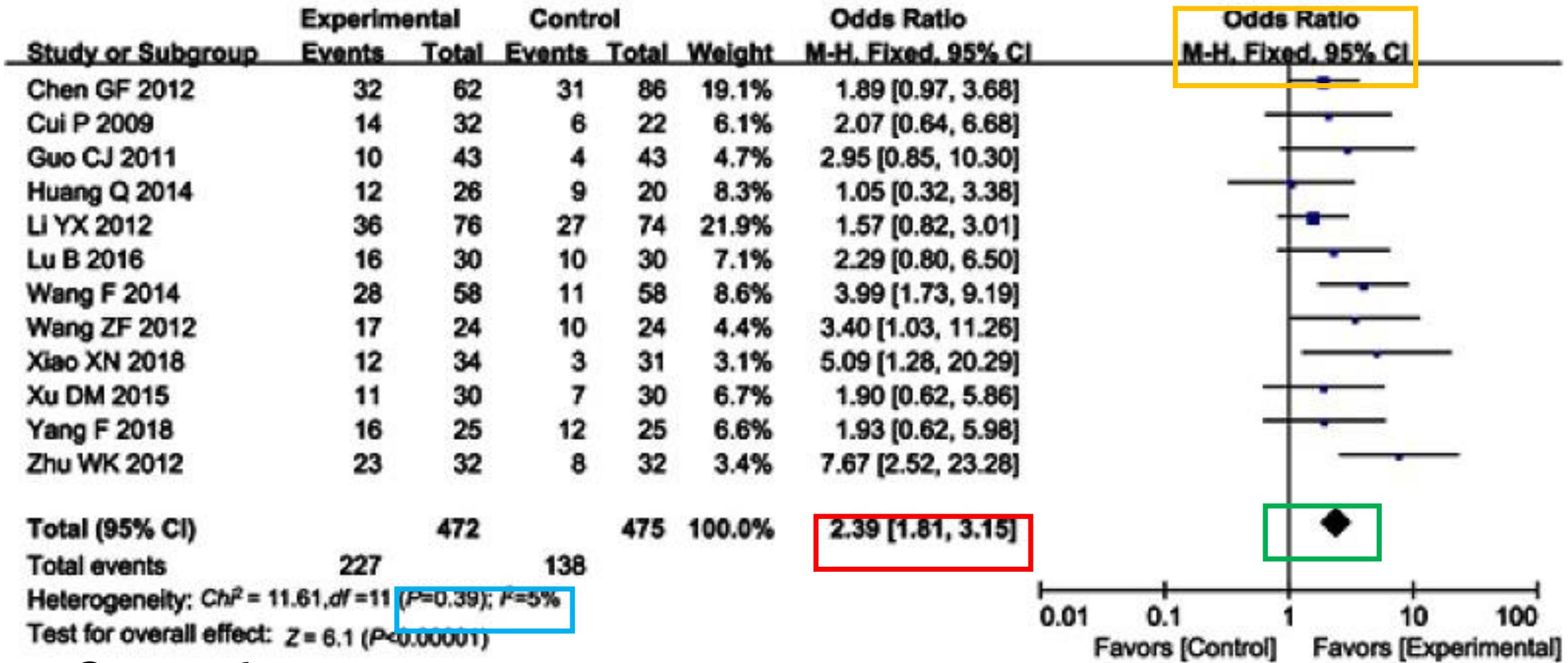
## Contoh Forest Plot dari Risk Ratio

Forest plot efektivitas pengobatan antibiotika dibandingkan dengan apendektomi dalam mencegah komplikasi pada pasien dengan apendisitis akut tanpa komplikasi (Varadhan et al., 2012)



Forest plot efektivitas dexamethasone dibandingkan dengan plasebo untuk mencegah rekurensi migren berat akut pada orang dewasa (Colman et al., 2008)

## Contoh Forest Plot dari Risk Ratio



## Contoh Forest Plot dari Odds Ratio

Forest plot perbandingan perbaikan kualitas hidup antara kelompok eksperimen (Cinobufotalin + kemoterapi) dan kelompok kontrol (kemoterapi) pada pasien kanker lambung lanjut (Sun et al., 2019)

Peneliti menggunakan fixed effect model karena heterogenitas rendah, mengasumsikan studi primer berasal dari sebuah populasi



Study ID

# Contoh Forest Plot dari Odds Ratio

OR (95% CI) % Weight

Coronary heart disease

Aronson (1990)

Kalmijn (1996)

Ross (1999)

Kivipelto (2002)

Newman (2005)

Hayden (2006)

Ikram (2008)

Chen (2011)

Haring (2013)

Lipnicki (2013)

Overall (I-squared = 25.7%, p = 0.207)

with estimated predictive interval

NOTE: Weights are from random effects analysis

1.80 (1.03, 3.20)

8.30

1.70 (0.80, 3.50)

5.33

2.50 (1.35, 4.62)

7.27

2.50 (1.20, 5.40)

5.16

1.30 (1.00, 1.70)

22.13

1.13 (0.59, 2.03)

7.22

1.12 (0.77, 1.64)

14.94

2.58 (1.01, 6.59)

3.47

1.45 (1.05, 2.01)

17.96

0.97 (0.55, 1.71)

8.22

1.45 (1.21, 1.74)

100.00

(0.98, 2.16)

.152

1

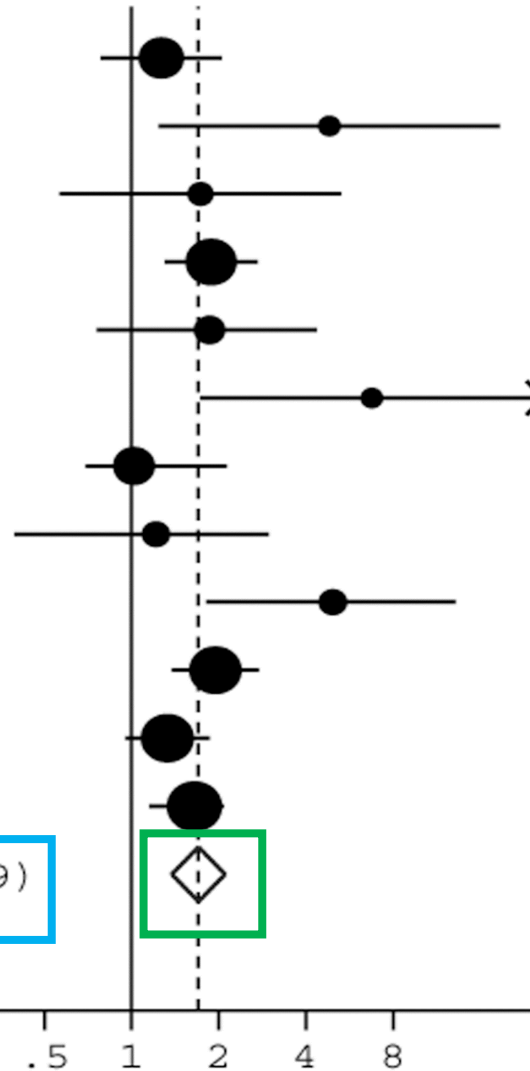
6.59

Forest plot studi kohor prospektif menilai hubungan antara penyakit jantung koroner dan gangguan kognitif atau demensia

Peneliti menggunakan random effect model meskipun heterogenitas rendah, karena mengasumsikan studi primer berasal dari populasi yang berbeda

Sumber: Deckers et al., 2017

Ichinose et al. 1995  
 Hirata et al. 1998  
 Moriya et al. 2001  
 Shimizu et al. 2005  
 Mizuno et al. 2008  
 Hashizume et al. 2009  
 Higashiyama et al. 2009  
 Hanagiri et al. 2011  
 Funai et al. 2011  
 Harada et al. 2011  
 Maeda et al. stage IB 2011  
 Maeda et al. stage IA 2012  
 Overall (I-squared = 40.8%, p = 0.069)



## Contoh Forest Plot dari Hazard Ratio

Forest plot hazard ratiotentang Lymphatic Vessel Invasion (LVI) sebagai faktor prognostik kelangsungan hidup tanpa relaps (rekurensi) populasi pasien non-small cell lung cancer (NSCLC)

Sumber: Wang et al, 2012

LVI memprediksi penurunan kematian dan relaps

LVI memprediksi peningkatan kematian dan relaps

# Kekurangan Meta-analisis

“GIGO” (“Garbage-In, Garbage-Out)  
– “Sampah Masuk, Sampah Keluar”

Validitas hasil meta-analisis tergantung dari validitas masing-masing studi primer. Bias yang bertalian dengan pengumpulan data studi primer untuk sebagian di luar kendali peneliti meta-analisis untuk mengontrolnya, sebagian lainnya bisa dikendalikan lewat critical appraisal.



# Kekurangan Meta-analisis

## “Apples and Oranges Effect” – “Efek Apel dan Jeruk”

Kecenderungan peneliti meta-analisis untuk mencampur-adukkan segala estimasi efek dari berbagai studi primer yang heterogen. Untuk mencegah “efek apel dan jeruk” penting menerapkan skrining, kriteria inklusi dan eksklusi, dan melakukan penilaian kualitas.



Sebagai contoh, desain studi yang berbeda tidak bisa dicampur, estimasi dari analisis multi-Variat (adjusted) analysis) jangan dicampur dengan analisis bivariat (analisis Kasar).

Kelemahan ini mengingatkan peneliti meta-analisis bahwa ada hal-hal prinsip yang tidak bisa dicampur, karena akan mencederai validitas meta-analisis itu sendiri.

# Kekurangan Meta-analisis

## “Publication Bias” (“File Drawer Effect”)

Kecenderungan peneliti, editor, dan penerbit untuk menerbitkan hasil studi primer yang menunjukkan efek signifikan, khususnya sering terjadi pada studi dengan besar sampel kecil.

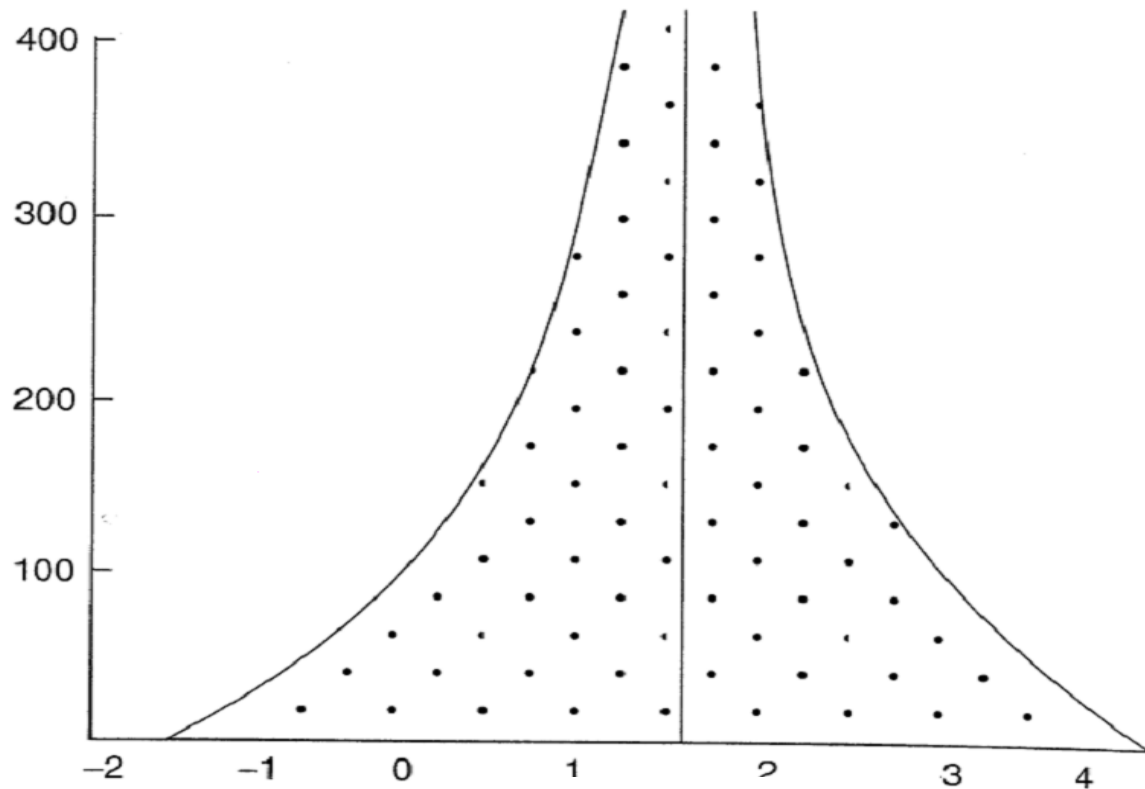
Batasi besar sampel minimal (misal,  $n \geq 100$ ), cek konflik kepentingan dengan sponsor, masukkan hasil studi yang tidak diterbitkan unpublished)



Besar sampel

Sebaran Effect Size simetris di seputar Mean → Indikasi tidak terdapat bias publikasi

Sample Size

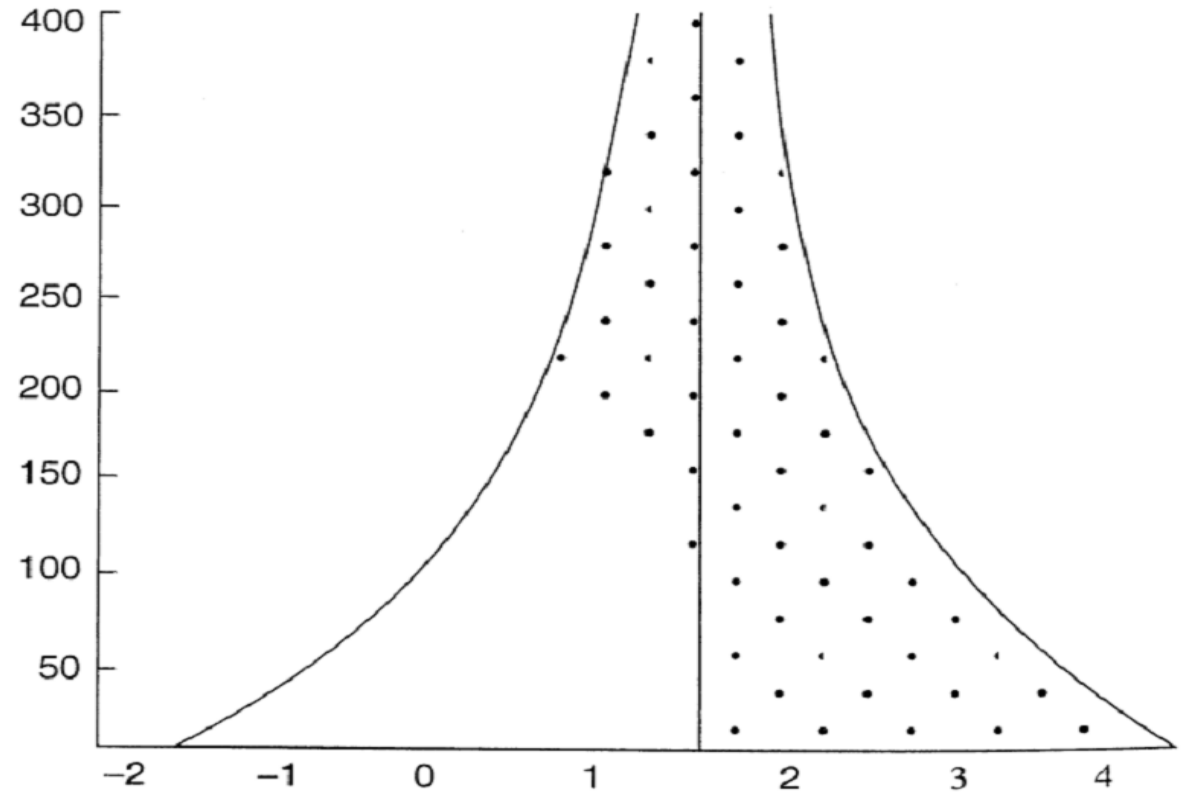


Nilai d (Effect Size)

Besar sampel

Sebaran Effect Size asimetris di seputar Mean → Indikasi terdapat bias publikasi

Sample Size



Nilai d (Effect Size)

## Funnel Plot

Funnel plot Begg merupakan diagram sebar yang digunakan dalam meta-analisis untuk mendeteksi secara visual kemungkinan terjadinya bias publikasi

Sumber: Scherer, 2020.

# Referensi:

Babar T (2020). 8 Questions Powerful People Ask Themselves Every Day. <https://www.lifehack.org/articles/productivity/8-questions-powerful-people-ask-themselves-every-day.html>. Diakses Juli 2020.

Bigby M (2014). Understanding and evaluating systematic reviews and meta-analyses. *Indian Journal of Dermatology*. 59(2): 134-139

Blanck P, Perleth S, Heidenreich T, Kröger P, Ditzen B, Bents H, & Mander J (2018). Effects of mindfulness exercises as stand-alone intervention on symptoms of anxiety and depression: Systematic review and meta-analysis. *Behaviour research and therapy*, 102, 25–35.

Colman I, Friedman BW, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH (2008). Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ*: 1-7. doi:10.1136/bmj.39566.806725.BE

Deckers K, Schievink SHJ, Rodriguez MMF, van Oostenbrugge RJ, van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, et al. (2017) Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 12(9): e0184244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184244>

Ellis PD (2020). Thresholds for interpreting effect sizes. [https://www.polyu.edu.hk/mm/effectsizefaqs/thresholds\\_for\\_interpreting\\_effect\\_sizes2.html](https://www.polyu.edu.hk/mm/effectsizefaqs/thresholds_for_interpreting_effect_sizes2.html). Diakses Desember 2020.

# Referensi:

Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G (2003). Five steps to conducting a systematic review. *J R Soc Med*; 96:118–121

McLeod SA (2019). What does effect size tell you? *Simply psychology*: <https://www.simplypsychology.org/effect-size.html>. Diakses Juli 2020.

Scherer S (2020). Bias in psychology: bring in all significant results. <http://blog.efpsa.org/2012/06/01/falsification-of-previous-results/>. Diakses Desember 2020.

Siebert M (2018). Heterogeneity: what is it and why does it matter? <https://www.students4bestevidence.net/blog/2018/11/29/what-is-heterogeneity/> Diakses Juli 2020.

Sun H, Wang W, Bai M, Liu D (2019). Cinobufotalin as an effective adjuvant therapy for advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *OncoTargets and Therapy*. 12: 3139–3160

Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. (2012). Safety and efficacy of antibiotics compared with appendicectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 344:e2156 doi: 10.1136/bmj.e2156 (Published 5 April 2012)

Wang J, Wang B, Zhao W, Guo Y, Chen H, et al. (2012) Clinical Significance and Role of Lymphatic Vessel Invasion as a Major Prognostic Implication in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 7(12): e52704. doi:10.1371/journal.pone.0052704





**Thank You... Coffee Time**