

**Systemic Thyroid Hormone Status During Levothyroxine Therapy in Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis; J Clin Endocrinol Metab, December 2018, 103(12):4533–4542**

در قالب یک مطالعه مرور نظام مند و فرا تحلیل (systematic review and meta-analysis) بر روی ۹۹ مطالعه مورد-شاهد، مقطعی و مداخله ای که در آنها افراد مبتلا به اورت هایپوتیروئید که با LT4 درمان شده بودند که سطح TSH آنها پس از درمان در رنج نرمال قرار گرفته با افراد سالم از نظر سطح شاخص های زیر مورد مقایسه قرار گرفتند تا مشخص شود سطح این شاخص ها بین دو گروه تفاوت دارد یا خیر؟ low-density lipoprotein (LDL), total cholesterol (TC), SHBG, creatine kinase and/or ferritin levels; cognition, energy expenditure

توضیحات زیر بخش روش های آماری بخش مواد و روش ها و یافته ها مبتنی بر آنها

۱- در مطالعات مرور نظام مند و فرا تحلیل با ترکیب کردن نتایج مطالعات قبلی به یک نتیجه جامع در مورد یک موضوع مورد بررسی می رسند. علت اجرای مطالعات مرور نظام مند و فرا تحلیل که از طریق آنها نتایج قاطع تری بدست می آید این است که تک مطالعات انجام شده هر یک ممکن است در مورد موضوع مورد بررسی نتایجی را بدست داده باشند که با هم تناقض دارند و بنابراین از طریق مرور نظام مند و فرا تحلیل با ترکیب اطلاعات همه آن مطالعات با هر نتیجه ای که داشته اند نتیجه کلی و قابل اعتماد تری بدست می آید. در این مقاله پژوهشگران با ترکیب اطلاعات مربوط مطالعات مختلف به مقایسه سطح شاخص های فوق الذکر بین دو گروه بیماران درمان شده توسط LT4 که سطح TSH شان نرمال شده با افراد سالم پرداخته اند.

۲- در فرایند اجرایی مرور نظام مند و فرا تحلیل که روند نسبتا یکسان و مشخصی دارد با مشخص کردن بازه زمانی که مطالعات در آن انتخاب شده اند (تاکنون مطالعات را وارد کرده اند) یک سری کلید واژه خاص و مرتبط که بتواند باعث بازیابی مرتبط ترین مقالات و مطالعات شود را در پایگاه های اطلاعاتی مثل (PubMed, CINAHL, Scopus, EMBASE) و.... جستجو می کنند و یک سری شرایط ورود و خروج برای مطالعاتی که باید وارد شوند در نظر می گیرند و مشخص می کنند که در مطالعات واجد شرایط چه اطلاعاتی باید استخراج شود که در تحلیل ها و گزارش به مخاطب ذکر شوند؛ در این متا آنالیز آنچه بعنوان پاسخ یا متغیر پیامد ثبت گردیده میانگین سطح متغیرهای یادشده دو گروه از بیماران مورد اشاره می باشد. علاوه بر این اطلاعات دیگری مثل نام پژوهشگر، سال پژوهش،.... نیز از مطالعات وارد شده به متا آنالیز ثبت گردیده است، مطالعات استخراج شده معمولا توسط دو پژوهشگر از نظر واجد شرایط بودن

برای ورود مستقلاً مورد ارزیابی قرار می گیرند و در صورت عدم اتفاق نظر فرد سومی از تیم پژوهشی نسبت به تصمیم نهایی اقدام می کند. مطالعات نهایی شده برای ورود در این مرحله از نظر یک سری ملاک های سوگیری کیفیت سنجی می شوند. پس از نهایی شدن مطالعاتی که واجد شرایط ورود به متآنالیز بودند با ترکیب داده هایی که در این مطالعات ارزیابی شده اند از طریق تحلیل های آماری اقدام به نتیجه گیری کلی می نمایند یعنی فرایند تحلیل های کمی یا همان متآنالیز انجام می شود. در مطالعات وارد شده به این متآنالیز متغیرهایی که در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفته اند چون عددی هستند شاخص میانگین اختلافات گزارش شده (و در شرایط غیر هم واحد بودن متغیرها در مطالعات مختلف از میانگین اختلافات استاندارد شده (SMD) استفاده می شود) این شاخص تفاوت میانگین سطح متغیرهایی مثل LDL، CHOL و ... را بین دو گروه درمان شده با لوتیروکسین با TSH در رنج نرمال و گروه سالم مورد مقایسه قرار گرفته را منعکس می کند. اگر مقدار این شاخص منفی باشد یعنی میانگین یکی از گروه ها از دیگری از نظر شاخص های یادشده پایین تر است و اگر فاصله اطمینان مربوطه عدد صفر را در بر نداشته باشد میانگین سطح متغیرهای مورد بررسی در دو گروه با هم تفاوت معنی دار خواهند داشت. در متآنالیز با توجه به اینکه مطالعات مختلف با شرایط مختلف وارد می شوند ناهمگونی (Heterogeneity) آنها هم ارزیابی می شود از شاخص  $I^2$  استفاده می شود (این موارد در مقاله فعلی اشاره شده است) که اگر مقدار آن بیشتر از ۵۰ و گاهی بالای ۷۵ درصد باشد را نشانه ناهمگونی در نظر می گیرند و از آزمون Q ککران هم استفاده می شود که اگر P-value آن از ۰/۱ کمتر باشد (در مطالعه فعلی  $P < 0.001$ ) برای پوشش ناهمگونی از رویکرد random effect استفاده می شود که اگر ناهمگونی نیز وجود نداشته باشد از رویکرد fixed effect استفاده می شود. (این مطالب اشاره نشده است در مقاله حاضر-سوگیری نشر (publication bias) با نمودار کیفی و نیز تست های اگر و بگ ارزیابی می شود. برای آنکه اثر تکی مطالعات بر نتایج کلی حاصل از متآنالیز مشخص شود از تحلیل حساسیت استفاده می شود یعنی با خروجی هر دفعه یکی از مطالعات نتایج متا در عدم حضور آن ارزیابی می شود تا اثر بودن و نبودن این مطالعه بر نتایج مشخص شود. با متارگرسیون تعیین می شود کدام عوامل مخدوشگر بر نتایج بدست آمده تاثیر گذار بوده اند).

۳- در نمودار دو نتیجه متآنالیز مقایسه میانگین سطح LDL در مبتلایان و غیر مبتلایان خلاصه شده است؛ لوزی انتهای نمودار و سطر آخر اعداد حاصل از ترکیب نتایج مطالعات مختلف است همانگونه که ملاحظه می شود میانگین سطح LDL در غیر مبتلایان از مبتلایان به هایپوتیروئیدی درمان شده با لو با TSH نرمال 3.3 واحد کمتر است (حداقل 0.1 و حداکثر 6.5 واحد کمتر است با اطمینان ۹۵ درصد).

- ۴- در نمودار ۳ میانگین سطح LDL در غیر مبتلایان از مبتلایان به هایپوتیروئیدی درمان شده با لو با TSH نرمال 9.6 واحد کمتر است (حداقل 2.6 و حداکثر 16.6 واحد کمتر است با اطمینان ۹۵ درصد).
- ۵- در نمودار ۴ از ترکیب داده های میانگین سطح LDL در مبتلایان به هایپوتیروئیدی درمان شده با لو با TSH نرمال یک برآورد کلی از میانگین سطح LDL چنین بیمارانی را ارائه کرده است که میانگین آن 138.2 و با اطمینان ۹۵ درصد در دامنه حداقل 129.1 و حداکثر 147.2 است.
- ۶- در مورد شاخص های دیگر مثل SGBG فقط دو مطالعه به مقایسه آن بین بیماران با افراد کنترل پرداخته بودند که تفاوت معنی داری را ندیدند ، در مورد Energy expenditure فقط یک مطالعه بوده به مقایسه سطح آن با افراد نرمال پرداخته که با یک مطالعه امکان متا آنالیز وجود ندارد، در مورد creatinine ، cognition ، kinase و ferritin نیز تفاوت معنی داری را ندیدند

دکتر آوات فیضی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان - ۹۸-۱-۲۴