

جلسه دوازدهم

اصول مطالعات مداخله‌ای



ویرایش ورودی بهمن ۱۴۰۲
پردیس روشنی مقدم



دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

فصل ۱۰ و ۱۱ رفرنس گوردیس

Randomized trial (کارآزمایی های تصادفی)

اصطلاح رایجی که برای اینها استفاده می شود RCT است و در بالین زیاد می بینیم. تفاوت RT و RCT در این است که RCT در مرکز درمانی انجام می شود اما RT اصطلاح کلی تری است که مطالعات مداخله ای که بر روی جمعیت جامعه انجام میشود را هم شامل می شود. برای مثال، به آب یک منطقه فلوئور اضافه میکنیم و به منطقه دیگر اضافه نمی کنیم تا ببینیم که تاثیر در پیشگیری از پوسیدگی دندان کودکان دارد یا نه. یا حتی بحث ید دار کردن نمک هم همینگونه آغاز شد.

چرا RCT انجام می شود؟ در پزشکی هدف این است که سیر طبیعی بیماری را کنترل کنیم. مثلاً در سیر یک بیماری، تعدادی از افراد بهبود می یابند، تعدادی دچار عوارض می شوند و بقیه جان خود را از دست می دهند؛ این سیر طبیعی بیماریست، یعنی اگر ما مداخله ای نداشته باشیم بیماران چه سرنوشتی پیدا می کنند. هدف علم پزشکی چه در بالین و چه در بهداشت عمومی این است که سیر طبیعی بیماری را تغییر دهیم و کاری کنیم زودتر بهبودی حاصل شود و به طرف عوارض نرود، پس به دنبال بهترین روش درمانی هستیم. بهترین روش درمانی را از طریق کارآزمایی های بالینی انتخاب می کنیم، یعنی کارآمدترین روش را از بین روش های موجود انتخاب میکنیم. برخلاف مطالعات کیس-کنترل و کوهورت که به دنبال پیدا کردن رابطه علت و معلولی بودیم، در اینجا به دنبال رابطه علیتی هستیم؛ یعنی این روش درمانی باعث بهبودی می شود یا خیر. این مداخله برخلاف مطالعات مشاهده ای توسط خود محقق ایجاد می شود. مثلاً دادن یک واکسن جدید باعث پیشگیری میشود؟ این کارآزمایی ها ابزاری هستند برای ارزشیابی روش های درمانی و پیشگیری نوین.

ساختار

در تاریخ علم پزشکی، زمانی که متدولوژی نبود یکسری RT unplanned داشتیم، یعنی مداخلاتی انجام می شد اما به شکل امروزی علمی نبود؛ به عنوان مثال، بعد از جنگ جهانی دوم در یکی از مراکز مهم درمانی اروپا پزشکی جای زخم سربازان را با روغن داغ ضدعفونی می کرد. در یک برهه زمانی با افزایش تعداد بیماران روغن تمام می شود؛ وی ضمادی از زرده تخم مرغ و گیاهان دارویی را جایگزین روغن داغ می کند و برخلاف انتظارش می بیند که این روش از روغن هم کارآمدتر بوده است.

Interventions that Can be Evaluated

- New drugs and new treatment of diseases
- New medical and health care technology
- New methods of primary prevention
- New programs for screening
- New ways of organizing and delivering health services
- New community health programs
- New behavioral intervention programs

در یک کارآزمایی بالینی موضوعات مورد مطالعه فقط در رابطه با دارو ها نیست، بلکه تمام مسائل و روش های پیشگیری و درمانی در نظام سلامت مورد ارزشیابی قرار میگیرند. در این روش میتوان یک داروی جدید را با یک داروی قدیمی مقایسه کرد یا یک تکنولوژی جدید درمانی را با روش قدیمی آن مقایسه نمود. همچنین ممکن است روش های پیشگیری جدید را مورد ارزیابی قرار دهیم.

مهمترین و بهترین طرح های پژوهشی برای ارزشیابی برنامه های غربالگری استفاده از کارآزمایی های بالینی تصادفی است.

با این گونه پژوهش ها میتوان روش ارائه خدمات درمانی و سازماندهی این خدمات را مورد ارزشیابی قرار داد یا برنامه های بهداشت جامعه را ارزیابی کرد. هم چنین برنامه های مداخلات در رفتار های جامعه (گروهی از جامعه یا کل آن) مورد ارزیابی قرار میگیرند.

وقتی بحث مورد نظر یک دارو است و میخواهیم ببینیم اثر بخشی داروی جدید در مقابل داروی قدیمی به چه شکل است میتوان گروه شاهد را به سه نوع انتخاب کرد:

1. گروه Therapy، گروهی است که داروی جدید را مصرف کرده و گروه no therapy، گروهی است

که هیچ دارویی مصرف نمیکند. این روش معمولاً استفاده نمیشود چون به لحاظ اخلاقی درست نیست که ما یک گروه را از دریافت هرگونه درمان (حتی درمان قدیمی) محروم کنیم. یکی از مزایای مطالعات مشاهده ای این است که هیچکس نباید از درمان محروم شود.

2. در روش دوم، گروه شاهد، دارونما (Placebo) دریافت میکنند. یکی از مسائل مهم در پیشرفت روند درمان، حالت روحی و تلقینی بیمار است. در روش اول گروه شاهد میداند که هیچ دارویی دریافت نمیکند، اما در این روش به افراد دارونما میدهیم تا اثر تلقین خنثی شود. البته این روش هم اخلاقی نیست.

3. در روش سوم Therapy A vs. Therapy B استفاده میشود که از نظر اخلاقی بدون اشکال بوده و هیچکس هم از دریافت دارو محروم نمیشود.

اولین مرحله در طراحی مطالعات کارآزمایی بالینی، تعیین معیار های لازم برای انتخاب افرادی است که میتوانند وارد پژوهش شوند. این معیارها باید به دقت مشخص شده و قبل از شروع برنامه نوشته شوند. مهمترین آزمایش برای تایید کفایت این معیار ها این است که از خودمان بپرسیم "اگر از یک فرد نا آشنا، با برنامه، بخواهیم که

چند نفر را برای پژوهش انتخاب کند، آیا همان افرادی را انتخاب میکند که ما انتخاب کردیم؟"

در واقع معیارها نباید صرفاً مجازی باشند، بلکه باید اصولی بوده و قابلیت اجرا شدن توسط دیگران را هم داشته باشند. در این کارآزمایی های بالینی تصادفی، ما با افراد زیادی مواجهیم و برای انتخاب آن ها هم مشکلات زیادی داریم. پس رعایت اصول برنامه و معیارهای انتخاب افراد مهم هستند.

همه مطالعات تحلیلی یک گروه شاهد دارند. گروه case افرادی اند که روش درمانی جدید را دریافت میکنند. گروه شاهد به روش های مختلفی انتخاب میشوند. به یاد داشته باشید که پژوهش هایی که گروه کنترل نداشته و غیرمقایسه ای هستند، در واقع پژوهش تحلیلی نبوده و case study محسوب میشوند. در این پژوهش ها نتایج حاصل از یک گروه قابل مقایسه با گروه دیگر نمیشوند و ما فقط یک گزاره از شرح ماوقع داریم. پس داشتن یک گروه کنترل به ما کمک میکند که نقش علیتی یک درمان جدید را بررسی کنیم. مشکل استنباطی یک رابطه علیتی در وقایعی که مبنایی برای مقایسه و گروه کنترل ندارند این است که ارزش خاصی ندارند. پس ما حتماً باید از گروه کنترل استفاده کنیم.

2. Studies With Comparison:

❑ Selection of Subjects

1. Studies Without Comparison

• Historical controls

• Simultaneous non-randomized controls

• Allocating Subjects Using Randomization

روش انتخاب کنترل (شاهد)

شاهد های تاریخی: گروهی را از گذشته برای مقایسه انتخاب میکنیم. مثلاً یک روش درمانی جدید داریم که به تاثیر آن اعتقاد زیادی داریم و میدانیم که به گروه شاهد نیاز داریم. پس میتوان به گزارشات بیماران مبتلا به همان بیماری که در گذشته تحت درمان بوده اند مراجعه کرد. این روش به شکل سنتی مورد استفاده است و آسان محسوب میشود. با این حال مشکلاتی دارد از جمله: اولین مشکل این است که در بیماران مورد مطالعه، ما مجبور به تشکیل نظام گزارشدهی پیشرفته و دقیق هستیم در حالی که گزارشات افراد گروه شاهد را باید از پرونده های پزشکی استخراج کرد. این پرونده ها برای مقاصد بالینی تهیه شده اند و ممکن است برای روش های تحقیقاتی مناسب نباشند. در پایان گزارش اگر تفاوتی میان گروه شاهد و گروه case مشاهده شود ما نمیدانیم که این تفاوت واقعی است یا به خاطر تفاوت جمع آوری داده ها ایجاد شده زیرا اطلاعات جمع آوری شده، باید از نظر نوع و کیفیت قابل مقایسه باشند. اگر فرض کنیم که روش جمع آوری اطلاعات هر دو گروه یکسان است، مشکل دیگر این است که ما نمیدانیم تفاوت ایجاد شده در اثر مصرف داروی جدید است یا به خاطر تغییر متغیر های حاضر در گذشته رخ داده. افراد حاضر در گذشته تحت تاثیر عواملی به جز روش درمان و دارو قرار داشتند از جمله داروهای کمکی، شرایط زندگی، تغذیه و شیوه زندگی.

با این حال استفاده از این روش در شرایطی مفید است. برای مثال اگر یک بیماری به طور مطلق کشنده باشد و استفاده از داروی جدید، میزان کشندگی را کاهش دهد میتوان گفت داروی جدید مزایای بهتری نسبت به داروی قدیمی دارد. ولی حتی در چنین شرایطی هم باید تاثیر تغییرات محیط زیست را در کاهش کشندگی بیماری در نظر گرفت.

شاهد همزمان غیرتصادفی: برای انتخاب این شاهدها به چند روش میتوان عمل کرد مثلاً شاهد ها را بر اساس روزی که در بیمارستان بستری شدند انتخاب کرد. افرادی که در روز زوج بستری شدند داروی A را دریافت کرده و افرادی که در روز فرد بستری شده اند داروی B را دریافت میکنند. بعد از جنگ جهانی دوم، برای بررسی تاثیر داروهای ضد انعقاد از این روش استفاده شد و مشخص شد تعداد بیماران پذیرش شده در روز های فرد بیشتر از تعداد بیمارانی بود که در روز های زوج بستری شده بودند. با بررسی های بیشتر مشخص شد که وقتی در یکی دو هفته اول، پزشکان متوجه تاثیر داروی جدید شدند، سعی کردند تا جای ممکن پذیرش بیماران را به روز استفاده از داروی جدید محول کنند. مشکل این برنامه این بود که سرنوشت بیمار در ابتدای برنامه مشخص بود، یعنی پزشک میدانست بیماری که روز فرد بستری میشود تحت چه برنامه درمانی ای قرار میگیرد، چه دارویی دریافت میکند و جزء گروه A است یا B؛ در حالی که هدف از انتخاب تصادفی از بین بردن امکان آگاهی پژوهشگر از نوع درمان است. پژوهشگر نباید از قرار گرفتن بیمار در گروه الف یا ب اطلاع داشته باشد. آگاهی از این مطلب موجب ایجاد bias در بین بیماران میشود.

مثال:

گروه شاهد را بر اساس اینکه یک در میان هر کسی که می آید، تقسیم بندی کردند. بیمار اول که آمد رژیم درمانی A و نفر بعدی رژیم درمانی B و ...

افرادی که روز های فرد مراجعه می کنند در گروه درمانی الف و کسانی که در روز های زوج مراجعه می کنند در گروه ب قرار می دهند.

هیچ کدام از این ها انتخاب تصادفی نیست، چرا؟

چون می دانیم نفر بعدی قرار است در کدام گروه قرار بگیرد و چه ایرادی دارد در طرحی تحقیقاتی قرار بود اثر داروهای ضد انعقاد را بسنجند، کسانی که روز های فرد بستری می شدند داروی جدید و کسانی که روز های زوج بستری می شدند همان داروی روتینی که قبلاً هم استفاده می کردند را می گرفتند، در طول اجرا این

برنامه پزشکان دیدند که کسانی که داروی جدید را استفاده کرده بودند اثرگذاری بهتری روی آنها داشت، پس پزشکان تصمیم گرفتند به عمد به اکثر بیماران بگویند که روزهای فرد بیایید.

سال ها قبل طی یک برنامه پژوهشی، خواستند بررسی کنند که تاثیر واکسن BCG در پیشگیری از ابتلای کودکان به سل چقدر است. این برنامه در نیویورک اجرا شد و به پزشکان گفتند که کودکانی که باید واکسینه شوند را به دو گروه تقسیم کرده و فقط به یک گروه واکسن بزنید.

Simultaneous non-randomized controls

Results of a Trial of BCG vaccination

Vaccinations were selectively performed

	TB deaths		
	Cases	Number	Percent
Vaccinated	445	3	0.67
Controls	545	18	3.30

Levine MI, Sackett MF: Results of BCG immunization in New York City. *AmRevTuberculosis* 53:517-532, 1946.

همانطور که در جدول دیده میشود درصد میرایی در اثر ابتلا به سل، در کودکان گروه شاهد 3.3 و در گروه واکسینه شده 0.67 است. یعنی میرایی در گروه کنترل پنج برابر بود و میتوان نتیجه گرفت که واکسن کارایی خیلی خوبی دارد. اما بعدها ایراداتی به نتایج وارد شد زیرا پزشکان از والدین کودکان پرسیده بودند که مایل به دریافت واکسن هستند یا نه. یعنی تزریق واکسن بر اساس رضایت والدین بود پس یک تقسیم تصادفی محسوب نمیشد چون والدین کودکان واکسینه شده هوشیارتر بوده و به واکسینه شدن کودکان خود علاقه‌مندتر بودند درحالی که والدین گروه شاهد برعکس بودند. این موضوع به این معنی است که والدینی که با گروه درمان همکاری میکنند در سایر زمینه‌های مراقبت مثل مراجعات منظم برای معاینات پزشکی و گرفتن دستور تغذیه و سایر آموزش‌ها هم بیشتر فعال هستند پس در این پژوهش، واکسن به بچه‌هایی تزریق میشد که والدین نسبت به سلامتشان حساسیت بیشتری داشتند. در نتیجه کاهش میزان میرایی در این گروه صرفاً به دلیل تزریق واکسن نیست. برای برطرف کردن این مشکل برنامه دوباره اجرا شد و این بار کودکان را به صوت یک در میان واکسینه کردند که البته این روش باز هم تصادفی نیست. هدف پژوهش تصادفی این است که پژوهشگر نداند فرد بعدی متعلق به کدام گروه است ولی با این وجود ایراد روش اول را تا حد زیادی اصلاح کرد به طوری که

مطابق جدول، درصد مرگ و میر ناشی از سل تغییر کرد.

Simultaneous non-randomized controls

Results of a Trial of BCG vaccination
Vaccinations were selectively performed

	TB deaths		
	Cases	Number	Percent
Vaccinated	445	3	1.44
Controls	545	18	1.52

Levine MJ, Sackett MF: Results of BCG immunization in New York City. *AmRevTuberculosis* 53:517-532, 1946.

با توجه به مشکلات انتخاب افراد برای قرارگیری در گروه های شاهد، انتخاب افراد به صورت تصادفی برای کارآزمایی بالینی بهترین روش برای تنظیم پژوهش است. انتخاب تصادفی بصورت استفاده از روش شیر یا خط برای قرار دادن یک فرد در یکی از گروه هاست و نکته اصلی و اساسی در انتخاب تصادفی، غیرقابل پیشبینی بودن قرار گرفتن یک فرد در هر یک از گروه های پژوهشی است.

پس هدف از انتخاب تصادفی یا randomization یک هدف اولیه است: پیشگیری از bias تقسیم افراد به گروه های درمان و گروه های شاهد یا غیرقابل پیشبینی بودن فرد مراجعه.

هدف بعدی این است که دو گروه قابلیت قیاس داشته باشند که انتخاب تصادفی این امکان را فراهم می آورد، هرچند که 100 درصد نیست. بنابراین ما از انتخاب تصادفی دو انتظار داریم :

اگر انتخاب تصادفی را به درستی انجام دهیم، نمیتوانیم قرارگیری افراد در گروه ها را پیشبینی کنیم در نتیجه نگران bias ظاهری یا پنهان افراد که میتواند روی گروه مشاهده اثر بگذارد نخواهیم بود.

انتخاب روش تصادفی در دراز مدت احتمال قابل مقایسه بودن دو گروه را از نظر سایر متغیر ها که ممکن است مهم باشند، افزایش میدهد. متغیرهایی از قبیل سن، جنس، نژاد و ... که میتوانند به پیش آگاهی بیماری اثر گذار باشند. نکته قابل توجه این است که در ارتباط با این دو هدف، هیچ تضمین 100 درصدی وجود ندارد.

نتیجه گیری کلی : استاندارد طلایی برای طراحی مطالعات، انتخاب تصادفی است چون تقسیم تصادفی داریم و با این کار از تقسیم انتخابی و ویژه اجتناب میکنیم. پس بهترین نوع مطالعات از نظر کمترین خطا و جلوگیری از

bias انتخاب تصادفی است.

چه قانونی برای تقسیم افراد به دو گروه شاهد و مداخله به صورت تصادفی وجود دارد؟

یکی از روش های ساده استفاده از جدول اعداد تصادفی است. این جدول هم به صورت کامپیوتری و هم بصورت نوشته در کتاب های آمار وجود دارد.

		Column			
		00-04	05-09	10-14	15-19
Row	00	56348	01458	36236	07253
	01	09372	27651	30103	37004
	02	44782	54023	61355	71692
	03	04383	90952	57204	57810
	04	98190	89997	98839	76129
	05	16263	35632	88105	59090
	06	62032	90741	13468	02647
	07	48457	78538	22759	12188
	08	36782	06157	73084	48094
	09	63302	55103	19703	74741

برای استفاده از این جدول یک عدد (مثلا عدد سه) را به صورت تصادفی انتخاب میکنیم. در اینجا بایستی مشخص کنیم که جهت حرکت ما به سمت چپ، راست، بالا یا پایین است. این موضوع باید قبل از شروع انتخاب عدد تصادفی مشخص شده باشد. در این مثال میخواهیم به سمت راست حرکت کنیم.

Purpose of Randomization

- **Primary purpose:** Prevent bias in allocating subjects to treatment groups (avoid predictability)
- **Secondary purpose:** Achieve comparability between the groups (there is no guarantee)

A simple example using a one-digit random number

If two treatment groups are being studied:

- ☐ **If digit is:** **assign to:**
 0-4 Treatment A
 5-9 Treatment B

If three treatment groups are being studied:

- ☐ **If digit is:** **assign to:**
 1-3 Treatment A
 4-6 Treatment B
 7-9 Treatment C
 (0 ignore)

Example (2 groups)

6	1	1	4	7
7	8	9	1	0
Translated to				
B	A	A	A	B
B	B	B	A	A

Example (3 groups)

6	1	1	4	7
7	8	9	1	0
Translated to				
B	A	A	B	C
C	C	C	A	—

حالا فرض کنید به جای دو گروه، سه گروه داشته باشیم. در اینجا برای مقایسه این سه گروه از جدول اعداد تصادفی انتخاب کردیم. اگر 1، 2، 3 باشید رژیم درمانی A و اگر 4، 5، 6 باشد رژیم درمانی B را دریافت میکند. صفر را حساب نمیکنیم.

اگر دو گروه باشد میگوییم زوج ها گروه A و فرد ها گروه B یا برعکس و یا اینکه 0 تا 4 بود گروه A و اگر 5 تا 9 باشد گروه B است.

ما در مثال قبل از جدول اعداد استفاده کردیم اما در برخی وبسایت ها هم امکان دریافت اعداد تصادفی هست، مثل random.org این روش ها هیچ تفاوتی با یکدیگر ندارند.

انتخاب اعداد تصادفی به دو دلیل اهمیت دارد :

1. غیرقابل پیشبینی بودن

2. قابل مقایسه بودن

اگر قابل مقایسه بودن گروه ها اهمیت دارد، چرا به جای انتخاب تصادفی که قطعی نیست از همسان سازی استفاده نمیکنیم؟ علت این است که ما تنها متغیر هایی را میتوانیم همسان کنیم که از آن اطلاع داشته باشیم و قابل اندازه گیری باشند. متغیرهای فراوانی میتوانند در پیش آگاهی بیماری نقش داشته باشند که متنوع و گاهاً برای ما پنهان هستند، به همین علت همسان سازی ممکن نیست. انتخاب تصادفی این ها را ساپورت میکند

هرچند ممکن است قطعی نباشد. بنابراین برای اینکه قابل مقایسه بودن دو گروه را بیشتر کنیم از انتخاب تصادفی لایه ای یا stratified randomization استفاده میکنیم.

پس بنابراین ۲ گروه قابلیت قیاس بیشتری داشتند به همین خاطر نتیجه ی به دست آمده به واقعیت نزدیک تر بود هرچند که باز ایده آل نبود. در واقع ایده آل تخصیص تصادفی است در اینجا ما باز هم میدانستیم فردی که قرار است بیاید واکسن میگیرد یا نه. اما در تخصیص تصادفی مهمترین رکن آن این است که ما نمیدانیم فردی که مراجعه میکند در گروه واکسن است یا بدون واکسن. تصادفی سازی یعنی قابل پیش بینی نبودن نفر بعدی که مراجعه میکند. پیش Randomization پروسه ای است که اهداف را به گروه درمان و غیردرمان تخصیص میدهد. بعنوان مثال بر حسب شانس و تصادف؛ یعنی ما هم مشخص کردیم که نفر بعدی براساس قرعه کشی در کدام گروه قرار میگیرد ضمن اینکه نمیدانیم در کدام گروه است ولی از قبل قرعه کشی کردیم که در گروه A باشد یا B. پس بنابراین بوسیله یک شخص بدون اینکه پیش بینی کنیم، مشخص میکنیم که در کدام گروه قرار میگیرد. این رکن اصلی RCT هاست. به عبارتی اگر خوب انجام نشود قابلیت قیاس دو گروه پایین می آید. پس هدف از انتخاب تصادفی یا Randomization یک هدف اولیه است: اجتناب از قابل پیش بینی بودن فرد در قرار گرفتن در گروه ها (نمیدانیم فرد بعدی در کدام گروه قرار میگیرد) هدف دوم: کار همسان سازی یا matching را انجام میدهد و چون بصورت تصادفی انجام میشود احتمال اینکه هر دو گروه از نظر سایر فاکتور ها به هم شباهت داشته باشند بالا میرود. (اما هدف اصلی غیرقابل پیش بینی بودن است)

نحوه انجام: روش Randomization در واقع همان روش شیر یا خط است، یعنی انتخاب شانسی. مثلاً یک نفر مراجعه میکند اگر خط آمد به گروه A میرود و اگر شیر آمد به گروه B (برای نفرات بعدی به همین صورت انجام میدهیم).

* این روش با روش یک درمیان تفاوت دارد.

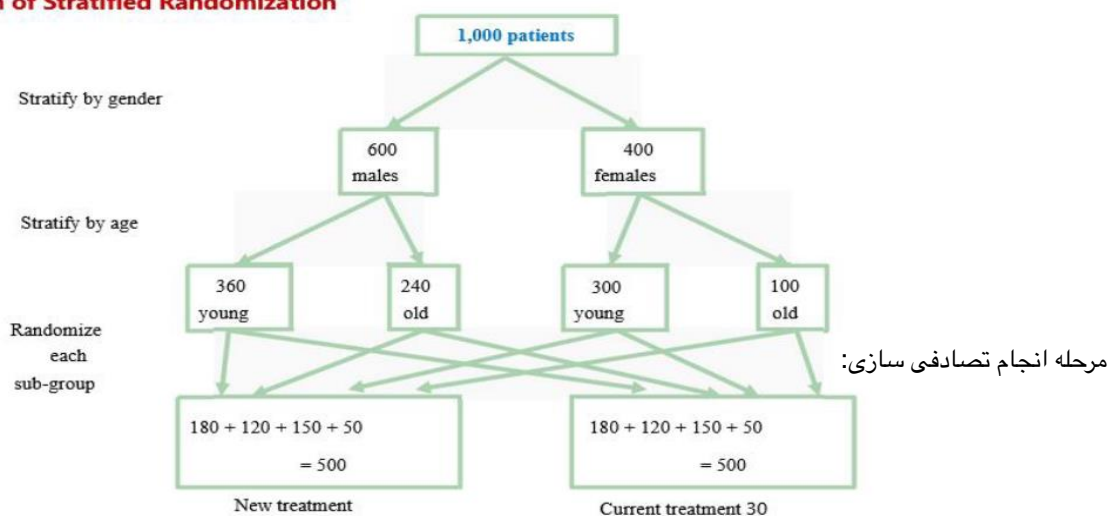
میتوانیم از جدول اعداد تصادفی استفاده کنیم به این صورت که چشم بسته، انگشت خود را روی یک قسمت از جدول بگذاریم (۱). قبل از استفاده از جدول مشخص میکنیم که اگر عدد فرد انتخاب شد در کدام گروه قرار میگیرد و اگر زوج آمد در کدام گروه قرار میگیرد ۲. جهت حرکت انگشت به چه صورت باشد؛ مثلاً اول چپ یا راست... فرضاً اگر فرد انتخاب شود گروه A و اگر زوج انتخاب شود گروه B است. عدد ۳ انتخاب میشود. ۱۰۰ عدد پاکت و ۱۰۰ عدد کارت داریم. کارت ها ۵۰ تا مربوط به گروه A است و ۵۰ تا گروه B (رویشان A و B مینویسیم) ۱۰۰ عدد پاکت را از ۱ تا ۱۰۰ شماره گذاری میکنیم، عدد ۳ مربوط به بیمار شماره ۱ است، چون

فرد است در گروه درمانی A قرار میگیرد و کارت A داخل پاکت شماره ۱ که مربوط به بیمار اول است و نمیدانیم چه کسی است قرار میگیرد. نفر دوم هم فرد است که در پاکت شماره ۲، کارت درمانی A را قرار میدهیم. سومی زوج است پس بیمار شماره ۳ کارت درمانی B را برایش قرار میدهیم (پاکت ها بسته شده و ضخیم هستند طوری که A و B بودن قابل مشاهده نیست) این کارها را یک ماه قبل از شروع برنامه انجام میدهیم.

روش های دیگری نیز هست. میتوان بیشتر از ۲ گروه ایجاد کرد (مثلا A,B,C) و تقسیم بندی اعداد هم میتواند متفاوت باشد. پس اشکال مختلفی وجود دارد و بر اساس قراردادی که از اول مشخص میشود تصمیم میگیرند که به چه شکل است Randomization. مخصوصاً در کارآزمایی هایی که چند مرکزی و با تعداد بالا هستند، توسط برنامه های کامپیوتری انجام میشود ولی اگر تعداد افراد پایین باشد، میشود از همین جدول اعداد تصادفی استفاده کرد.

نکته بعدی این است که گفتیم Randomization به ۲ گروه قابلیت قیاس میدهد و علت اینکه از همسان سازی نمیکنیم این است که فاکتورهایی را که نمیشناسیم استفاده میکند. ایراد Randomization این است که ممکن است افراد مسن بصورت شانسی همگی در گروه A قرار بگیرند و این بیماری نیز به این صورت است که فاکتور سن در پیش آگاهی بیماری نقش دارد، درست است که Randomization به دو گروه قابلیت قیاس میدهد اما ما میخواهیم از فاکتور های سن و جنس مطمئن شویم.

Diagram of Stratified Randomization



هر گروه تقسیم بر ۲ می‌شود چون حجم نمونه مساوی به دست می‌آید

در شکل، سن به عنوان یک متغیر در پیش آگاهی بیماری نقش دارد. در این روش جامعه مورد مطالعه را بر حسب متغیر مورد نظر لایه بندی می‌کنیم و بعد در هر یک از لایه ها انتخاب تصادفی را انجام می‌دهیم. برای مثال هزار بیمار داریم، شامل 400 زن و 600 مرد که به دو گروه زن و مرد تقسیم شده اند. سپس این دو گروه جنسی را بر اساس سن لایه بندی می‌کنیم، یعنی دو گروه جوان و پیر. بنابراین چهار لایه داریم: زنان جوان – زنان مسن – مردان جوان – مردان مسن

در مرحله بعد انتخاب تصادفی را در هر یک از لایه ها انجام می‌دهیم یعنی در هر یک از گروه ها تعدادی را قرار می‌دهیم که با رژیم درمانی جدید و دیگری با رژیم درمانی قبلی درمان میشوند. این گروه ها بصورت تصادفی هستند و قبل از این انتخاب هم لایه بندی شده اند. با این کار قابل مقایسه بودنشان از نظر سن و جنس افزایش یافته.

انتخاب تصادفی بعد از لایه سازی: 360 نفر مرد جوان را بر حسب شانس به دو گروه تقسیم می‌کنیم. از 240 نفر مرد مسن هم 120 نفر در گروه اول و 120 نفر را در گروه دوم (تصادفی و به وسیله جدول). زنان هم به همین صورت تقسیم بندی می‌کنیم. با این کار قابل مقایسه بودن را تضمین کرده و نقص انتخاب تصادفی برطرف میشود.

یکی دیگر از روش های جلوگیری از **bias** در مطالعات استفاده از **masking** یا **blinding** است که شامل چند قسمت میباشد.

در مرحله اول باید بیماران از اینکه متعلق به کدام گروه هستند بی اطلاع باشند، این موضوع خصوصاً وقتی که میخواهیم یک پیامد غیرعینی مثل سردرد یا کمردرد را بررسی کنیم بسیار اهمیت دارد چون شدت درد را خود بیمار تعیین میکند و اگر بداند تحت تاثیر هیجان نتایج متفاوتی را گزارش میدهد. یکی روش هایی که بیمار بی اطلاع میماند استفاده از دارونما ها است.

* دارونما دارویی است با شکل، رنگ، بو و مزه داروی واقعی با این تفاوت که کارایی آن دارو را ندارد. هرچند استفاده از آن باید با احتیاط باشد که مریض متوجه نشود.

پس نوع اول masking این است که مریض نمیفهمد دارویی که دریافت میکند واقعی است یا دارونما. از طرفی افرادی که داده ها را جمع آوری میکنند یا پیامدها را اندازه میگیرند باید از دسته بیمار بی اطلاع باشند. فردی هم که نتایج را آنالیز میکند باید از گروه بیمار بی اطلاع بماند چون اطلاع داشتن از گروه بیمار میتواند باعث ایجاد اغراق شده و موجب اشتباه در نتایج شود.

پس **masking** سه سطح دارد:

1. بیمار
2. جمع آوری کننده دیتا
3. آنالیز کننده

مهمترین **masking** ، سطح سه است. با توجه به اینکه **masking** تا چه سطحی باشد اسمی برایش مشخص میشود.

در اینجا ما می آییم به انتهایی که دارو نمی گیرند دارو نما می دهیم (دارویی که خاصیت درمانی ندارد و از نظر رنگ و مزه و شکل فیزیکی کاملاً شبیه به داروی اصلی است) پس بنابراین اگر میخواهیم درمان نکنیم حداقل دارو نما را بدهیم که در نتیجه گیری در مقایسه دقیق تر است.

اما بهترین کار **Therapy A vs Therapy B** یا به عبارتی مقایسه یک دارو با داروی دیگر است که یکی داروی جدید و دیگری داروی ای است که به طور روتین در حال حاضر استفاده میشود.

تخصیص تصادفی به چه ترتیبی است؟

یا به عبارتی selection of subject ها یا مورد ها را چطور انتخاب میکنیم؟ Rct معمولاً می گویند پروتکل اجرا برایش بنویسید؛ یعنی همان روش اجرا را میگویند، بایستی به طور صحیحی قبل از شروع مطالعه کاملاً شفاف بیان کنید. یکی از چیزهایی که در این پروتکل مشخص می شود این است که ما چطور بیماران را میخواهیم انتخاب کنیم، این بایستی طوری نوشته شود که اگر این نوشته را به یک فردی که اطلاعی از موضوع ندارد بدهیم کسی را انتخاب کند که بیمار مناسب هستند و انتخاب ما هم همان بیمار باشد و به عبارتی قابلیت تکرار داشته باشد.

یک مورد دیگر این است که دارویی که می دهیم به چه مدت و اندازه میخواهیم به بیمار بدهیم و روش مصرف آن چگونه است، همه این موارد را باید قبل از شروع مطالعه مشخص کرده باشیم.

وقتی میخواهیم هر ۲ گروه را انتخاب کنیم باید بنویسیم گروه case را چطور انتخاب میکنیم و گروه control را چطور انتخاب میکنیم، بعضی اوقات یک سری مطالعات را انجام می دهیم و گروه شاهد برای آن انتخاب نمیکنیم پس بنابراین گروه مقایسه ندارند.

آنهايي که گروه مقایسه ندارند Rct (مداخله ای) هستند ولی نتیجه ای که میگیریم تحت عنوان case study یا بررسی موارد است و در واقع یک گروه را توصیف کرده ایم بدون هیچ مقایسه ای ولی کاربردی ندارد پس بنابراین به یک گروه شاهد نیاز داریم.

گروه شاهد را چطور میتوان انتخاب کرد؟

میخواهیم یک دارو جدید را روی بیماری خاصی امتحان کنیم که ببینیم اثر دارد یا ندارد؛ ما میتوانیم بیمارانی که قبلاً با تشخیص این بیماری بستری بودند و این دارو های جاری را گرفته اند با آنچه در پرونده نوشته شده است مقایسه کنیم و این کار شدنی است، منتهی یک سری ایرادات دارد: روش جمع آوری داده ها در اینجا با آنچه در پرونده است تفاوت دارد چرا؟ چون ما به قصد پژوهش این کار را انجام می دهیم اما پرونده ها به قصد درمان بوده اند، بعضی وقت ها آیتم هایی که ما اندازه گیری میکنیم ممکن است در پرونده ثبت نشده باشد، یک ایراد دیگر این است ما از شرایطی مثل روش زندگی، تغذیه و آن دارو های مکملی که به کار برده اند اطلاعی نداریم و نمی دانیم آیا این اثر مربوط به خود دارو است یا نه. پس میشود این روش را به کار برد منتهی بستگی به این دارد که آن گروه تاریخی یا شاهد تاریخی چقدر آن اطلاعات موجود در پرونده آنها صحیح باشد و

روش جمع آوری آنها مثل روش جمع آوری ما باشد. این روش بهتر از روشی است که هیچ گروه شاهدهی را به کار نبرده ایم.

چهار نوع مطالعه کارآزمایی بالینی داریم.

✚ نوع یک: کلاسیک. دقیقاً مثل کوهورت که قبلاً مقایسه داشته ایم.

✚ نوع دو: در این روش بصورت موازی اند. بعد دارو قطع شده و جای دو گروه عوض میشود. بنابراین هر دو گروه داروی مد نظر را دریافت میکنند اما در زمان های مختلف.

✚ نوع سه: متقاطع غیر برنامه ریزی شده که ناخواسته پیش می آید و ما در عمل با آن برخورد میکنیم.

✚ نوع چهار: در جلسه بعد توضیح داده میشود.

سه نوع طراحی برای مطالعات RCT وجود دارد:

۱- موازی: مشابه کوهورت است، تفاوتش با کوهورت تصادفی بودن آن است، میزان بروز را میتوان محاسبه کرد و نوع مواجهه را خودمان مشخص کردیم در صورتی که در کوهورت نقشی نداشتیم.

۲- کراس اور طراحی شده

کراس اور طراحی یا پیش بینی نشده

۳- فاکتوریال

* متقاطع یا کراس اور خودش دو نوع است؛ پیش بینی شده و پیش بینی نشده.

Randomized Trials: Study Designs

- Parallel treatment or simple,
- Crossover Planned,
- Unplanned crossover,
- Factorial.

1) در نوع موازی، طرح پژوهش ما دقیقاً مشابه یک مطالعه کوهورت است؛ در اینجا ما یک Define population یا جمعیت مشخص یا تعریف شده، یک تعداد بیمار داریم که انتخاب این بیماران باید طوری باشد که بیانگر کل بیماران در این Define population باشد؛ این بیماران را ما بر حسب شانس و تصادف که اصطلاحاً در مطالعات RCT به آن Randomization یا Random election یعنی تخصیص تصادفی به آن میگوییم؛ به دو گروه تقسیم میکنیم:

گروه مداخله: گروهی که داروی جدید مدنظر ما را میخواهد دریافت کند، **گروه مداخله** میگوییم.

گروه شاهد: بیمارانی هستند که از درمان قدیمی یا درمان رایج استفاده میکنند؛ ما در مطالعات cross sectional هم یک Population داشتیم که یک سمپل یا نمونه از آن گرفتیم و اگر این سمپل، یک نمونه خوب باشد؛ به طوری که معرف کل جامعه باشد، هر نتیجه ای که از آن نمونه میگیریم، قابلیت تعمیم به کل جامعه را داشت که به کل جامعه Study Population میگفتیم.

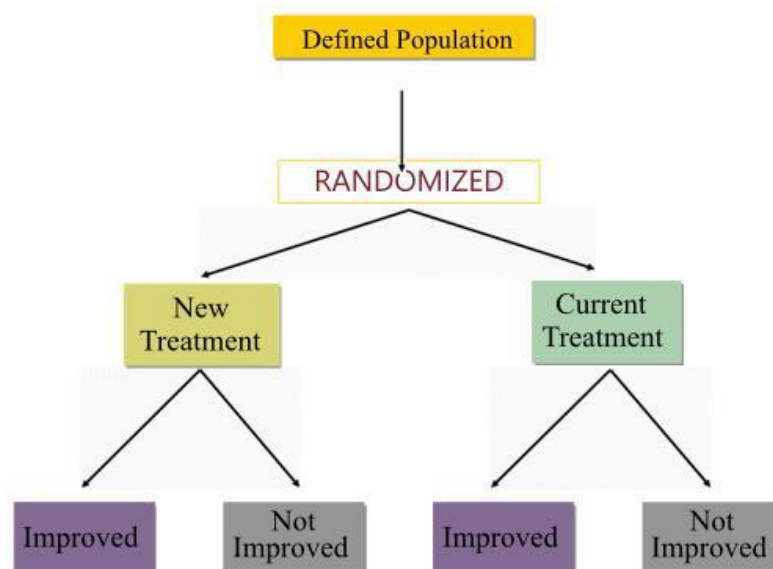
در مطالعات cross sectional، بهترین نمونه برای اینکه خوب باشد، باید یک نمونه تصادفی باشد؛ یعنی رندوم سمپلیک یا نمونه گیری تصادفی (پس در آنجا ما در یک جمعیت، یک تعداد را بر حسب شانس و تصادف و بر اساس روش های نمونه گیری تصادفی انتخاب میکردیم، اما در اینجا ما رندوم سمپلینگ نداریم، یعنی

آن تعداد بیمارانی که ما انتخاب کردیم، تعداد بیمارانی هستند که به مراکز درمانی مراجعه کردند؛ اگر بخواهیم این بیماران را در جامعه مورد بررسی قرار دهیم، مثلاً اگر یک بیماری شیوعش 1 درصد باشد، برای پیدا کردن ده نفر از این بیماران، ما باید هزار نفر را مورد معاینه و پرسش قرار دهیم؛ در نتیجه، رندوم سمپلینگ نداریم و Randomization یا Random Allocation داریم؛ یعنی یک تعداد بیمار داریم که این ۲۰۰ نفر را بر حسب شانس و تصادف به دو گروه تقسیم میکنیم (تخصیص تصادفی).

بعد از اینکه Randomization انجام گرفت، مثل یک مطالعه کوهورت آینده نگر، ما این دو گروه را در طول زمان پیگیری میکنیم که ببینیم آن پیامد مورد نظر ما (مثلاً بهبودی است) در گروه New Treatment چقدر است و در گروه Current Treatment چقدر است؟! بعد این ها را با هم مقایسه میکنیم تا که ببینیم آیا میزان بهبودی در گروه New Treatment، تفاوت معنادار آماری با میزان بهبودی در Current Treatment دارد یا خیر؟!

این طراحی RCT موازی بود که مشابه کوهورت بود با این تفاوت که اینجا ما Randomization داریم، اما در کوهورت تخصیص تصادفی نداشتیم.

Design of a Randomized Clinical Trial *Parallel Treatment or Simple*

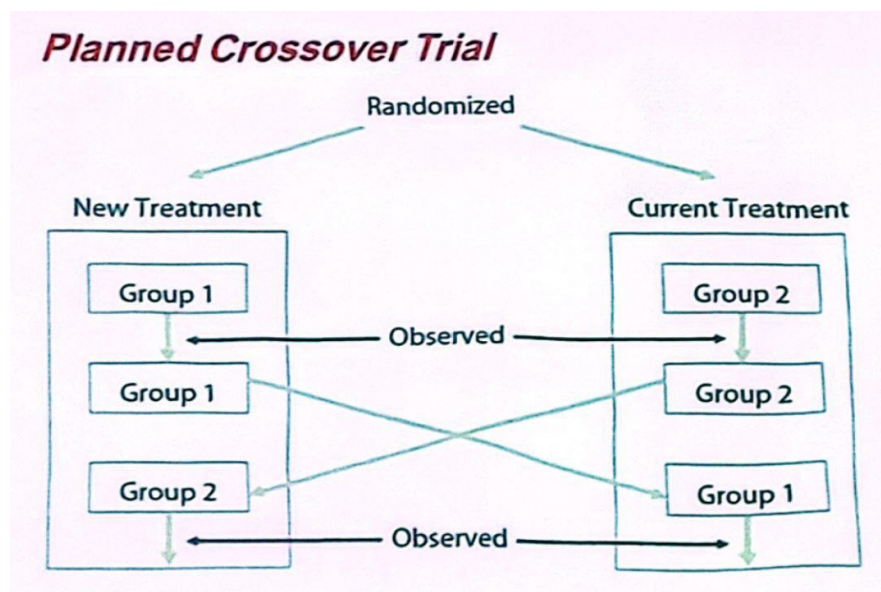


2) روش پژوهش های متقاطع برنامه ریزی شده: در این روش باز هم بیماران به طور تصادفی در دو گروه درمانی متفاوت، یعنی New Treatment و Current Treatment قرار میگیرند؛ بعد از اینکه یک گروه برای مدتی یکی از این دو دارو را مصرف کرد و تغییرات حاصله اندازه گیری شد، رژیم دارویی فرد عوض میشود و داروی بعدی را خواهد گرفت و سپس هر دو گروه برای مدتی تحت نظر قرار میگیرند و در این مرحله میتوان تغییرات ناشی از درمان جدید در بیماران New Treatment را با تغییرات ناشی از درمان رایج در این گروه مقایسه کرد؛ همچنین تغییرات حاصله در بیماران Current Treatment تحت تاثیر درمان جدید و تغییرات حاصله تحت تاثیر رژیم درمانی رایج قابل مقایسه است؛ پس هر بیمار در این روش میتواند به عنوان شاهد خودش عمل کند و حسنی که این روش دارد، به این وسیله متغیرهایی که ممکن است در افراد مختلف متفاوت باشد، مثل سن، جنس و... که میتواند روی مقایسه ما تاثیر بگذارد، در این روش ثابت میماند.

در این پژوهش ها باید به یک سری نکات توجه شود که اگر این نکات را رعایت کنیم، این نوع پژوهش ها مفید میشوند؛ اولین نکته این است که باید ما انتقال اثر درمانی داروی قبلی به بعدی را رعایت کنیم که این انتقال اثر اتفاق نیفتد؛ مثلاً اگر بیمار برای مدتی تحت درمان با رژیم درمانی New Treatment است، وقتی باید درمان او را با Current Treatment را شروع کنیم که آثار New Treatment در فرد باقی نماند، در غیر این صورت نتیجه فاقد اعتبار است. در نتیجه قبل از شروع درمان با رژیم بعدی، حتماً باید فرصت کافی برای از بین رفتن تمام آثار و باقی مانده رژیم قبلی به بیمار داده شود.

دومین نکته؛ ترتیب تقدم و تاخر رژیم دارویی است؛ چون ممکن است بر روی بیمار اثر روانی داشته باشد و در پاسخ درمانی موثر باشد؛ چون بیماران اغلب شوق و ذوق استفاده از دارو های جدید را دارند هرچند که این شوق در طول مدتی که تحت درمان هستند، کاهش پیدا کند یا از بین برود؛ اما ممکن است عکس العمل های متفاوتی در رابطه با آن از خود نشان دهند. در نتیجه باید مطمئن شویم که اختلاف تاثیر دو رژیم دارویی بر روی یک بیمار، تنها مربوط به آثار درمانی آنها بوده و تحت تاثیر قرار گرفتن در گروه New Treatment یا Current Treatment نباشد.

نکته سوم؛ پژوهش های متقاطع برنامه ریزی شده را نمیتوانیم برای عمل جراحی و یا دارو های جدیدی که باعث بهبودی کامل بیمار میشوند را انجام دهیم، چون روش جراحی که انجام میدهم دیگر درمان دارویی به کار نمیروند و اگر باعث بهبودی کامل شود، باز هم در این صورت جایی برای جابجا کردن گروه ها یا گرفتن دارو های دیگر برای بیمار نداریم.



(3) پژوهش های متقاطع طرح ریزی نشده:

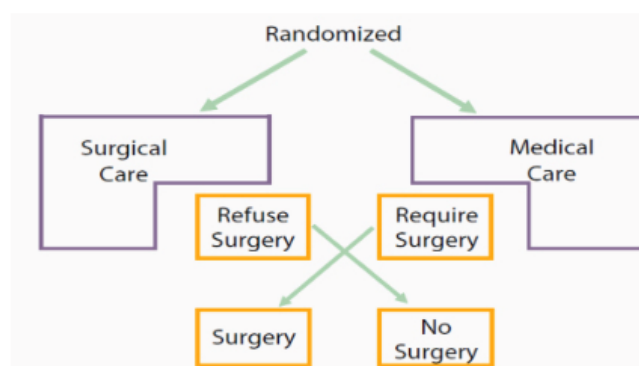
فرض کنید که ما یک کارآزمایی بالینی تصادفی در مورد درمان بیماران قلبی با جراحی پیوند قلب را می‌خواهیم با درمان دارویی مقایسه کنیم؛ برای اینکار: انتخاب تصادفی بیماران برای اختصاص دادن آنها به گروه جراحی و یا دارویی با موافقت آگاهانه آن‌ها صورت می‌گیرد؛ اگرچه طرح اولیه پژوهش مشخص است و خالی از ابهام است اما ممکن است که در طول اجرای برنامه از حالت طرح ریزی شده قبلی خارج و به پژوهش متقاطع طرح ریزی نشده تبدیل شود. یعنی بعضی از بیماران که بر اساس انتخاب تصادفی در گروه درمان جراحی قرار می‌گیرند، ممکن است در طول مطالعه، قبل از عمل جراحی، تغییر عقیده دهند و از جراحی منصرف شوند، این بیماران بدون برنامه قبلی به گروه درمان دارویی اضافه می‌شوند، ممکن است شرایط بعضی بیمارانی که در گروه درمان دارویی قرار دارند، به طور ناگهانی یک شرایط اورژانسی پیش بیاید و پژوهشگر یا جراح مجبور شود آن را تحت عمل جراحی قرار دهد؛ در این حالت آن‌هایی که درمان دارویی می‌گیرند، شامل دو گروه هستند:

(1) گروهی که به شکل تصادفی برای درمان دارویی انتخاب شده و آن‌هایی که از گروه جراحی به دارویی منتقل شده؛

(2) همین حالت برای گروهی که در طراحی اولیه برای جراحی انتخاب شده بودند هم وجود دارد؛

در هر صورت اگر قصد ما تحلیل شیوه های درمانی این بیماران باشد، باید گروه هایی را که مورد مقایسه قرار می دهیم حتماً مورد توجه قرار دهیم و این مشکل از چالش های بسیار جدی در تحلیل داده ها خواهد بود، به این صورت که ما اگر بخواهیم نتیجه این نوع پژوهش ها را بر اساس انتخاب اولیه بیماران، یعنی انتخاب بر پایه تمایل بیماران به نوع درمان انجام دهیم، مجبور می شویم که بعضی بیماران که تحت عمل جراحی قرار گرفتند را در گروه بیمارانی که درمان دارویی گرفتند قرار دهیم و بعضی از بیماران گروه اخیر را از گروه بیماران جراحی شده بدانیم و از آن طرف اگر بخواهیم تحلیل نتیجه های بدست آمده از پژوهش را بر اساس رژیم درمانی بیماران انجام دهیم در این صورت انتخاب تصادفی اولیه به هم میریزد و تحلیلی نیز از نتیجه درمان بر اساس قصد اولیه بیماران نخواهیم داشت، در واقع هیچ راه حل مناسبی برای رفع مشکل وجود ندارد؛ اما در حال حاضر، تحلیل اولیه این نوع پژوهش ها با قصد و هدف درمان بیماران و با توجه به انتخاب تصادفی آنها برای قرار گرفتن در هر گروه صورت می گیرد، یعنی چیزی که رایج است و به کار برده می شود، این است.

Reality: Unplanned Crossover



آیا همیشه قادر به ماسکه کردن بیماران هستیم یا استثنا وجود دارد؟ بسته به نوع مداخله دارد برای مثال جراحی را نمیتوان از آنها پنهان کرد

بنابراین تجزیه و تحلیل برنامه های پژوهشی برنامه ریزی نشده، با مشکل زیادی رو به رو می شود، اگر ما تجزیه و تحلیل نتایج به دست آمده را بر اساس تخصیص اولیه بیماران به گروه های مختلف صورت دهیم، اصطلاحاً به آن **Intention to treat analysis** می گوئیم یعنی تحلیل موارد به قصد درمان؛ بعضی بیماران را در گروه جراحی وارد میکنیم در حالی که درمان دارویی گرفتند؛ از طرفی بعضی بیماران را در گروه درمان دارویی قرار می دهیم درحالی که این ها جراحی شدند، در حقیقت ما بیماران را صرف نظر از اینکه چه رژیم دارویی استفاده کردند، تنها بر اساس آن گروه بندی اولیه با هم مقایسه میکنیم؛ همانطور که در اسلاید مشاهده میکنید، ما می خواهیم گروه هایی که رنگ های مشابه دارند، یعنی در شکل E آن قسمتی که با رنگ زرد نشان داده اما جراحی شدند، آن ها را داخل گروهی که درمان مکیکال شده و با رنگ زرد مشخص شده، با هم یک گروه تشکیل میدهند و گروه صورتی هم یک گروه را تشکیل میدهند و آن ها را با هم مقایسه میکنیم آن هایی که

به طور تصادفی برای درمان جراحی انتخاب شدند با آن هایی که به طور تصادفی برای درمان دارویی انتخاب شدند، آن ها را یک گروه در نظر میگیریم و با گروه دیگر مقایسه میکنیم.

اگر ما بخواهیم این دو گروه را بر اساس روش های درمانی که گرفتند مقایسه کنیم، باید قسمتی که سارجری بوده و جدا شده از قسمت گروه جراحی، این را با خود گروه جراحی در نظر بگیریم و این هایی که جراحی نشدند، با گروه مدیکال در نظر بگیریم، دیگر مزایای انتخاب تصادفی را از دست میدهیم؛ بنابراین آنچه که به طور قرار دادی پذیرفته شده، این است که بیاییم بر اساس همان تخصیص اولیه تصادفی یا تحلیل موارد با قصد درمان (که اصطلاحاً *Intention to treat analysis* نامیده می شود) مقایسه را انجام دهیم، یعنی مقایسه دو گروه را بر اساس تخصیص اولیه (که بر اساس انتخاب تصادفی به دست آمده) انجام دهیم.

