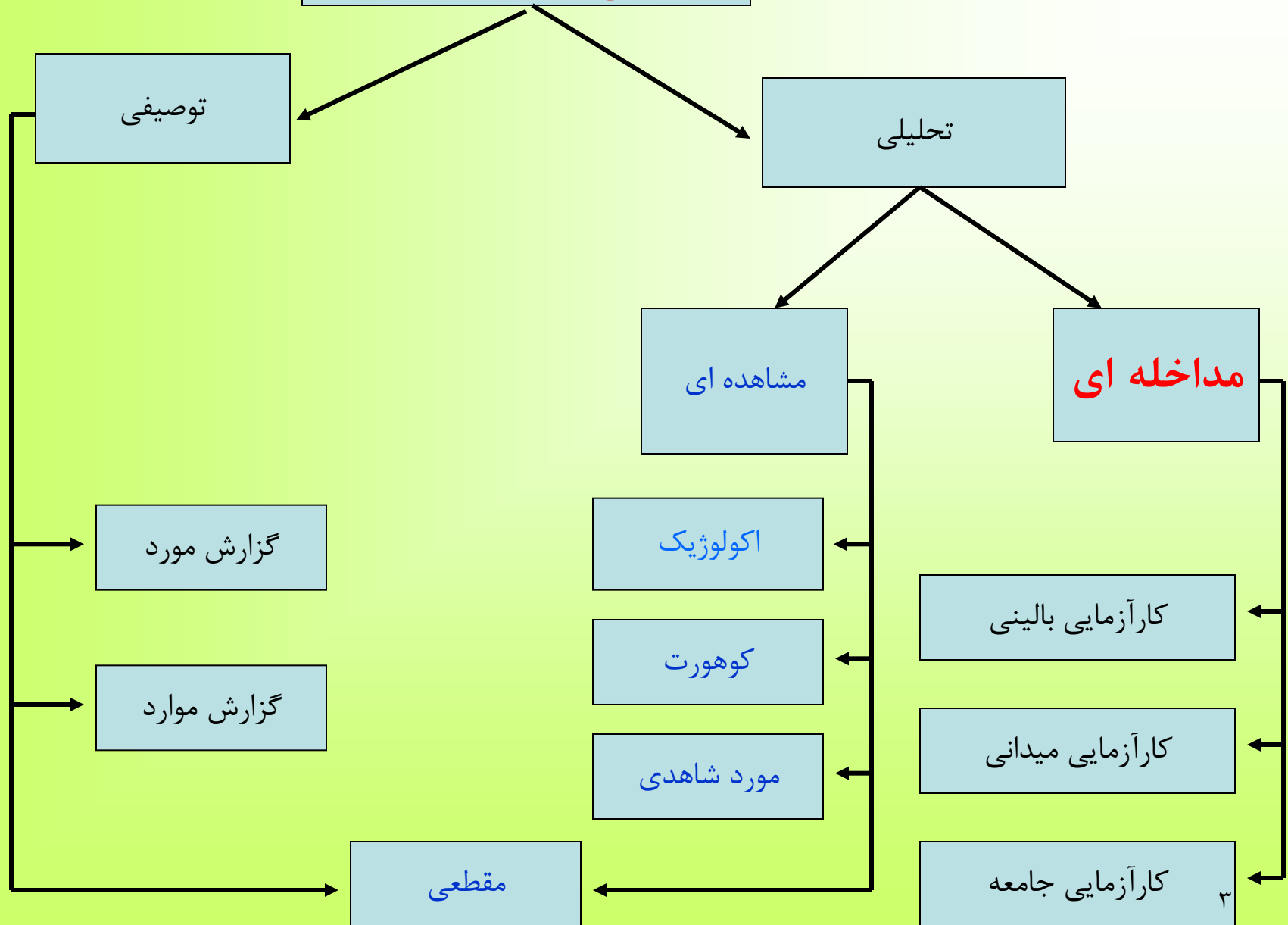


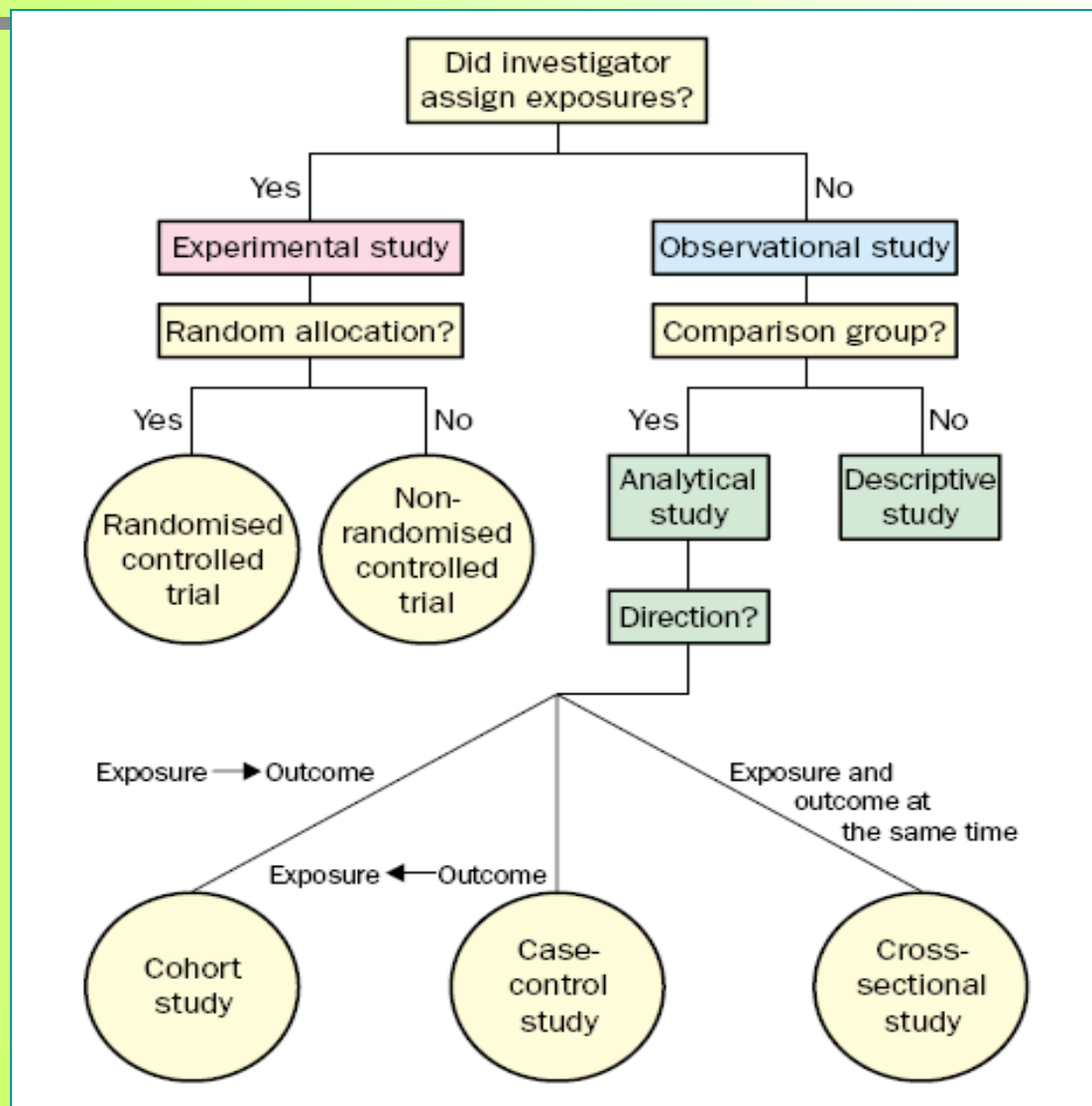


How to Run a Randomized Controlled Trials

انواع مطالعات



Epidemiologic Study Designs

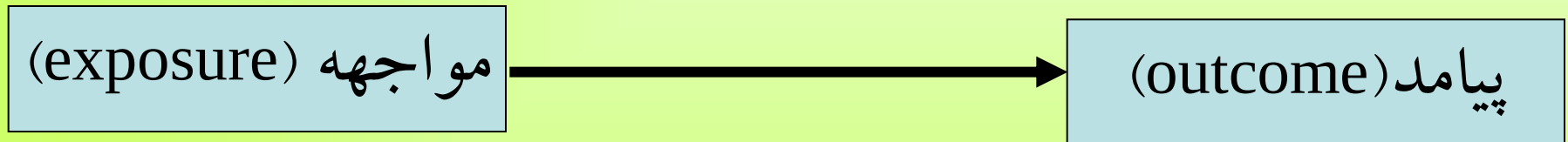


اپیدمیولوژی تجربی (Experimental Epidemiology)

- اسامی مختلف:

مطالعات مداخله ای = تجربی = Experimental = Interventional

- طرح آن مشابه مطالعه هم گروهی است ولی مداخله به دست پژوهشگر انجام می شود.



- توجه به مسائل اخلاقی در این نوع پژوهش مهم است.

کاربردهای مطالعات تجربی

الف) ارزیابی کارآیی روشهای درمانی جدید (Treatment trial)

ب) بررسی عوامل علیتی (یا خطر) بیماریها

ج) بررسی اثربخشی و کارایی خدمات بهداشتی

د) ارزیابی کارایی روشهای پیشگیری اولیه (Prevention trial) با انجام کار آزمایی میدانی یا جامعه

ه) ارزیابی اثر تغییر در عوامل خطر بروز بیماری (کارآزمایی عوامل خطر)

و) ارزشیابی روشهای مختلف تشخیص طبی (Diagnostic trial)

انواع مطالعه تجربی (مداخله ای)

۱- تجربه بر روی حیوانات:

شرایط تا حدودی جهت انجام یک تجربه واقعی و کامل فراهم است.

۲- مطالعه تجربی بر روی انسان:

مداخله در جمعیت‌های انسانی و با رعایت ملاحظات اخلاقی و محدودیت‌های خاص انجام می‌شود.

مطالعه تجربی بر روی حیوانات (Animal experimental study)

کاربرد :

- الف) ایجاد بیماری‌های انسانی در حیوانات جهت بررسی علل و مکانیزم بیماری‌زایی بیماری‌ها
- ب) آزمودن کارآئی روش‌های پیشگیری و درمانی (مثل واکسن‌ها و داروها)
- ج) بررسی سیر طبیعی بیماری‌ها (مثل بررسی سیر جذام در آرمادیلو)

معایب :

- الف) همه بیماری‌های انسانی را نمی‌توان در حیوانات بوجود آورد.
- ب) همه نتایج به دست آمده از کارآزمائی‌های حیوانی قابل تعمیم به انسان نیست .

فواید:

- الف- تکثیر راحت و مطابق نظر محقق
- ب- تکثیر سریع

مطالعه تجربی بر روی انسان (Trial)

- در بیماری‌هایی که در حیوانات قابل تولید نیستند یا آنهائیکه با کار آزمائیهای حیوانی بی ضرر بودن آنها ثابت شده است به کار می‌رود.

- قاطعانه ترین رویکرد به مشکلات علمی است.

- ملاحظات اخلاقی و مالی از موانع اصلی انجام آن است.

انواع کارآزمایی (Trial)

الف (کارآزمایی تصادفی شده شاهددار (Randomized Controled Trial):

1- کارآزمایی بالینی درمانی (Treatment Clinical Trial)

برای ارزیابی یک روش درمانی

مثل بررسی اثر آسپیرین در کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلب و عروق

2- کارآزمایی پیشگیری (Prevention Trial)

مثل تأثیر یک واکسن در کاهش ابتلا به بیماری خاص

3- کارآزمایی عوامل خطر

نوعی از کارآزمایی پیشگیری است که اثر تغییر در عوامل خطر بیماریها را بررسی می کند.
مثل کاهش دادن سطح کلسترول خون در افراد و بررسی میزان کاهش بیماری‌های کرونر قلب

4- کارآزمایی‌های ترک کردن (Cessation experiments)

نوعی از کارآزمایی پیشگیری است

مثل بررسی اثر کاهش مصرف سیگار در کاهش بروز سرطان ریه

5- کارآزمایی عوامل سببی:

این نوع کارآزمایی بیشتر در حیوانات انجام می‌شود

نمونه انسانی آن اثر مصرف اکسیژن در نوزادان نارس و فیبریلازی پشت عدسی چشم است.

6- ارزیابی خدمات بهداشتی

انواع کارآزمایی (ادامه)

ب) کارآزمایی‌های غیر تصادفی:

1- کارآزمایی بدون شاهد:

مثل کارآزمایی تست پاپ اسمیر در کاهش بروز سرطان سرویکس در طول زمانهای گذشته
گاهی از شاهد‌های تاریخی (historical controls) می‌توان استفاده کرد.

2 - تجربیات طبیعی:

مثال: - بررسی اثر استرس حاد و مرگ و میر ناشی از مسائل قلبی عروقی پس از زلزله ۱۹۸۱ آتن
- بررسی اثر آب در بروز بیماری وبا در لندن توسط جان اسنو

3 - مطالعه مقایسه‌ای قبل و بعد (Before & After):

(A) مطالعه مقایسه‌ای قبل و بعد بدون شاهد بیرونی:

مثل بررسی اثر استفاده از کمربند ایمنی در کاهش مرگ و میر و جراحات ناشی از تصادفات در استرالیا
در این نوع مطالعه باید:

- فقط اثر یک مداخله را بررسی کنیم و بقیه عوامل ثابت باقی بمانند.

- معیارهای تشخیص بیماری نباید تغییر کند.

- اقدامات مداخله در سطح منطقه‌ای وسیع انجام شود.

- تغییرات وسیعی در اثر مداخله حاصل شود.

(B) مطالعات مقایسه‌ای قبل و بعد شاهددار:

مثال: در مطالعه اثر کمربند ایمنی در ایالت ویکتوریای استرالیا میزان مرگ و جراحات ناشی از تصادفات اتومبیل با سایر ایالت‌هایی که مداخله‌ای در آنها انجام نشده بود مقایسه می‌گردند.

انواع کارآزمایی (ادامه)

(ج) کارآزمایی‌های میدانی (Field Trials)

به منظور جلوگیری از ایجاد یا گسترش یک بیماری یا پیامد سلامتی انجام می شود. افراد سالم، واحد های مطالعه هستند.

(د) کارآزمایی‌های در سطح جامعه (Community Trials)

که در آن جوامع و گروه‌های انسانی سالم، واحد مطالعه‌اند.

طرح یک کارآزمایی شاهد دار تصادفی شده



دستورالعمل اجرا (Protocol)

داشتن دستورالعمل اجرا شامل موارد زیر از وقوع تورش و خطا در مطالعه جلوگیری می نماید:

- ۱- اهداف مطالعه
- ۲- معیارهای انتخاب گروههای مداخله و شاهد
- ۳- حجم نمونه
- ۴- نحوه تصادفی کردن
- ۵- مکان و زمان مطالعه
- ۶- روشهای کار
- ۷- برنامه زمان بندی
- ۸- مسئولیت افراد مطالعه کننده

اجرای پیش آزمون (Pilot study):

به منظور:

الف) بررسی امکان اجرای مطالعه تجربی

ب) مشخص شدن مسائل ناشناخته مطالعه تجربی

ج) بررسی میزان پذیرش مطالعه تجربی از طرف افراد مورد مداخله و شاهد

انتخاب جمعیت مرجع و جمعیت مورد مطالعه

۱- جمعیت مرجع یا جامعه هدف (Reference or Target population)

- جامعه ای که انتظار می رود مداخله مورد نظر در مطالعه تجربی برای آنها منافی در پی داشته باشد و نتایج مطالعه به آنها تعمیم داده می شود.
- مثال: بیماران مبتلا به پرفشاری خون خفیف

۲- تعیین معیارهای انتخاب یا واجد شرایط بودن افراد (eligibility criteria)

- معیارهای ورود (inclusion criteria)
- معیارهای خروج (exclusion criteria)

۳- جمعیت مورد مطالعه یا مداخله (Study or Experimental Population)

- جزئی از جمعیت مرجع است و نمونه های مطالعه از بین آن انتخاب می شوند. این جمعیت باید:

الف) رضایت آگاهانه داشته باشند. ب) نمونه خوبی از جمعیت مرجع باشند .

ج) واجد شرایط ورود در طرح باشند.

مثال: بیماران مبتلا به پرفشاری خون خفیف مراجعه کننده به درمانگاه های داخلی

بیمارستان امام خمینی

انتخاب افراد مورد مطالعه (ادامه)

- معیارهای ورود (inclusion criteria):

– مثال: بیماران مراجعه کننده به درمانگاه های داخلی بیمارستان امام خمینی که:

۱- بیمار مبتلا به پرفشاری خون خفیف (براساس تعریف WHO) باشد.

۲- سن فرد ۲۵ تا ۴۹ سال باشد.

۳- بیمار ساکن تهران باشد.

- معیارهای خروج (exclusion criteria):

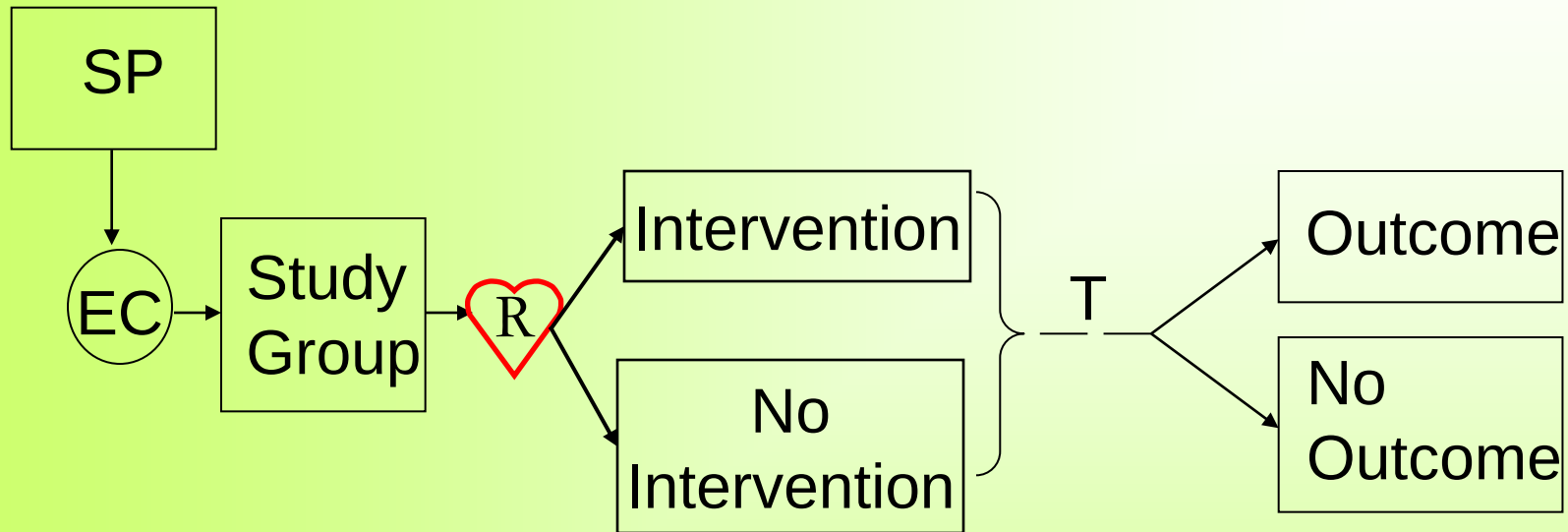
– مثال: بیماران فوق در صورت داشتن هر یک از خصوصیات زیر از مطالعه خارج می شوند:

۱- بیمار مبتلا به پرفشاری خون ثانویه باشد.

۲- بیمار سیگاری یا دیابتی یا چاق ($BMI \geq 30$) باشد.

۳- بیمار دچار بیماری ایسکمیک قلب، نارسایی کلیه یا هر نوع بیماری باشد که در اثر عدم کنترل پرفشاری خون تشدید می شود.

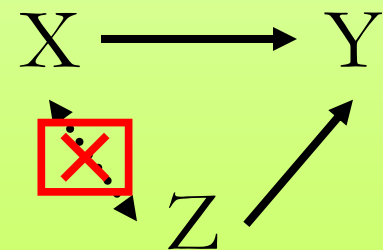
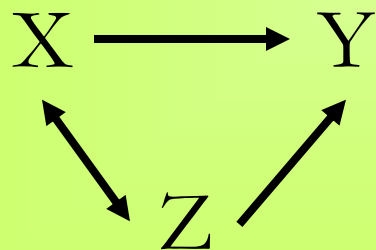
طرح کلی کارآزمایی بالینی



SP = Study Population
EC = Eligibility Criteria
R = Randomized intervention
T = Elapsed time

تفصیص تصادفی (Randomization) و مخدوش کنندگی

- مخدوش کنندگی: ارتباط مشاهده شده بین مواجهه و پیامد به علت وجود یک متغیر سوم (مخدوش کننده) از واقعیت منحرف شده است.
- تخصیص تصادفی (تقسیم افراد واجد شرایط مطالعه به گروههای مداخله و شاهد براساس تصادف) ارتباط بین مداخله و مخدوش کننده بالقوه را حذف می کند.
- تخصیص تصادفی ضمن تصادفی کردن توزیع متغیر مخدوش کننده بین دو گروه مطالعه (البته در نمونه های بزرگ) و کنترل نسبی مخدوش کنندگی، باعث جلوگیری از وقوع تورش انتخاب نیز می شود.



تورش‌های اندازه‌گیری در مطالعات تجربی

1- تورش اطلاع افراد مورد مطالعه از نوع مداخله

2- تورش مشاهده‌گر (Observer) (پژوهشگر)

مشاهده‌گر از نوع درمان و افراد مداخله و شاهد اطلاع دارد و تحت تأثیر آن اظهار نظر یک طرفه می‌نماید.

3- تورش در ارزیابی و تجزیه تحلیل: نتیجه‌گیری از مطالعه ناخودآگاه تحت تأثیر آگاهی تحلیل‌گر از فرضیه مطالعه و نحوه تخصیص افراد به گروه‌های مداخله و شاهد قرار می‌گیرد.

مثال

- مطالعه Lankarshire در ۱۹۳۰:

— مداخله:

- گروه ۱: روزی ۳/۴ پیمانه شیر خام ($n=5000$)
- گروه ۲: روزی ۳/۴ پیمانه شیر پاستوریزه ($n=5000$)
- گروه ۳: بدون شیر ($n=10000$)

— پاسخ:

رشد (افزایش قد و وزن)

مثال (ادامه)

- تخصیص افراد به گروه ها در ابتدا تصادفی بود اما بعداً معلمان می توانستند در تخصیص “بهتر” کمک کنند.
- نتیجه: کودکان گروه “بدون شیر” رشد بهتری از دو گروه دیگر داشتند.
- علت: معلمان کودکان فقیرتر را بیشتر به گروه های مداخله (۱و۲) می فرستادند.

کور کردن (Blinding)

برای از بین بردن تورشهای ۳ گانه قبلی، **Blinding** انجام می شود.

- کور کردن یعنی عدم اطلاع افراد از اینکه هر یک از نمونه ها در کدام گروه از نظر نوع مداخله (مداخله جدید یا شاهد) قرار دارند. (در مورد روشهای جراحی امکان پذیر نیست.)
- کور کردن به خصوص در مواقعی که پیامد مورد نظر به صورت عینی نیست کاربرد دارد.

• سطوح ماسکه (کور) کردن (Blinding):

۱. بیماران (افراد مورد مطالعه)
۲. پژوهشگران (جمع آوری کننده داده ها)
۳. تحلیل گر آماری

• انواع کور کردن:

یک سو کور: (Single Blind) افراد مورد مطالعه نمی دانند که در چه گروهی (مداخله-شاهد) قرار دارند.

دو سو کور: (Double Blind) افراد مورد مطالعه و مشاهده گر ها (پژوهشگران) نمی دانند چه کسی در چه گروهی قرار دارد.

سه سو کور: (Triple Blind) افراد مورد مطالعه ، مشاهده گر ها و تحلیل گران هیچ کدام اطلاعی از افراد واقع شده در گروه های مورد مطالعه و شاهد را ندارند .

دارونما Placebo

- دارونما ماده ای خنثی (بدون عارضه و بدون خاصیت درمانی) است که از لحاظ ظاهر از درمان اصلی قابل افتراق نیست و به صورت تصادفی به گروه شاهد شرکت کننده در مطالعه اختصاص می یابد.
- دارونما به کنترل اثر placebo (ظهور پاسخ درمانی بدنبال مصرف دارو تحت تاثیر القای مصرف آن و نه اثرات درمانی واقعی اش) و کور ماندن مطالعه کمک می کند.
- اگر بیماری (پیامد) مورد نظر روش درمانی موثر شناخته شده ای داشته باشد، استفاده از دارونما اخلاقی نیست.