

Experimental Studies

Mehdi Moradinazar

*Dept. of Epidemiology, Kermanshah University of
Medical Sciences, Iran*

m.moradinazar@gmail.com
m.moradinazar@kums.ac.ir



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه

موضوعات ارائه شده

- ❑ تعریف مطالعات مداخله ای و انواع مطالعات آن
- ❑ دستورالعمل اجرا
- ❑ طبقه بندی مختلف کارآزمایی بالینی
- ❑ شباهت ها و تفاوت های مطالعه کوهورت و مداخله ای
- ❑ تفاوت تحلیل Per-Protocol و Intention To Treat
- ❑ مراحل مطالعات مداخله ای
- ❑ مزایا و معایب مطالعات تجربی



انواع مطالعات

توصیفی

تحلیلی

مشاهده ای

مداخله ای

گزارش مورد

گزارش موارد

اکولوژیک

کارآزمایی بالینی

کارآزمایی میدانی

کارآزمایی اجتماعی

کوهورت

مورد شاهدهی

مقطعی



Meta analysis

Systematic Review

Clinical Trial

Cohort

Case-Control

Cross-Sectional

Ecological Studies

Case Series

Case Reports

Animal Studies

Lab studies , Commentaries



مطالعات تجربی (Experimental) یا کارآزمایی (Trial)

❖ محقق دست به تغییر در متغیر مستقل می زند و به دنبال مشاهده تغییر در متغیر وابسته می باشد

❖ مهمترین خصوصیات یک مطالعه تجربی عبارت است از:

- ۱- انجام مداخله مانند دادن دارو، آموزش یک روش، انجام یک روش جراحی
- ۲- داشتن گروه شاهد
- ۳- تقسیم تصادفی واحدها بین گروههای مورد مداخله (قلب مطالعه)



* قویترین مشخص کننده رابطه علت و معلولی است



مطالعات مداخله ای

۱- مطالعه تجربی بر روی حیوانات

۲- مطالعه تجربی بر روی انسان



مطالعات حیوانی

کاربرد:

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

معایب:

- ▶ - همه بیماریهای انسانی را نمی توان در حیوانات بوجود آورد
- ▶ - همه نتایج به دست آمده از کارآزماییهای حیوانی قابل تعمیم به انسان نیست.

مزایا:

- ▶ -تکثیر راحت و مطابق نظر محقق
- ▶ -تکثیر سریع



مطالعه تجربی روی انسان

کاربرد:

- بیماری هایی که در حیوانات قابل تولید نیستند
- روش های پیشگیری و درمانی که با کارآزمایی های حیوانی بی ضرر بودن آنها ثابت شده

فواید:

- قاطعانه ترین رویکرد به مشکلات علمی
- بررسی علل بیماری ها
- آزمون اقدامات پیشگیرانه و درمانی

معایب:

- ملاحظات اخلاقی



طبقه بندی انواع کارآزمایی

❖ کارآزمایی بالینی (clinical trial):

بر روی بیماران انجام می شود.

❖ کارآزمایی میدانی (field trial) یا کارآزمایی پیشگیری:

به منظور جلوگیری از ایجاد یا گسترش یک بیماری یا پیامد سلامتی انجام می شود. (بر افراد سالم انجام می شود)

❖ کارآزمایی جامعه (community trial):

بر روی دو یا چند جامعه انجام می شود و واحد درمانی آن به جای فرد، "جامعه" است.

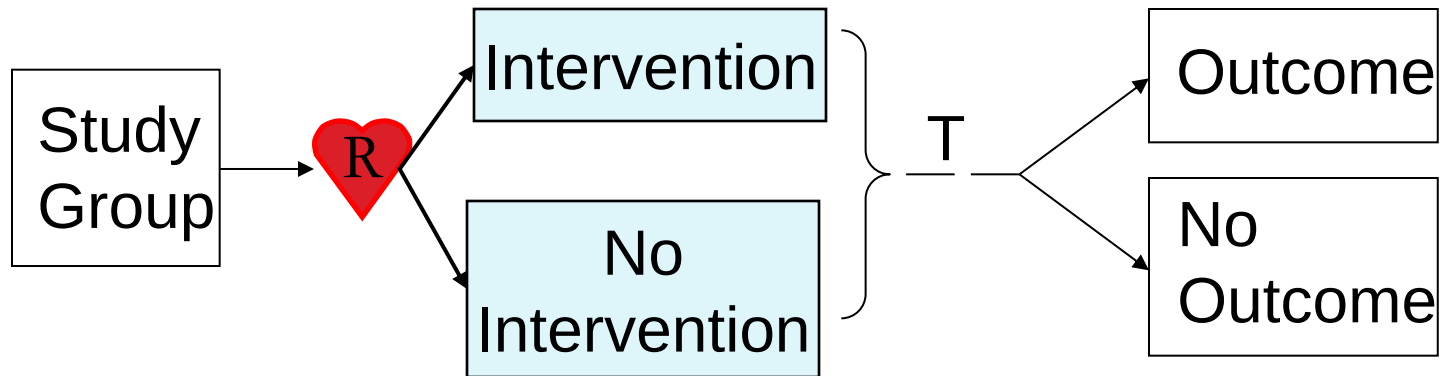


تعریف کارآزمایی بالینی

کارآزمایی بالینی مطالعه ای است **آینده نگر** که برای مقایسه اثرات و **ارزش یک مداخله** (یا مداخله ها) در برابر شاهد در **نمونه های انسانی** انجام می شود.



طرح کلی کارآزمایی بالینی



community trial

مداخله به جای آنکه به صورت انفرادی صورت گیرد،
به طور همزمان بر یک یا چند جامعه اعمال می شود

مثال: تأثیر افزودن فلوئور به آب بر سلامت دهان و
دندان

Individual Trial:

Treatment allocated to *individuals*, e.g., HIV treated with 2 drugs vs. 3 drug regimen



Community Trial:

Treatment allocated to entire *communities*, e.g., comparing the impact of fluoridation of drinking water on the incidence of dental caries in Newburgh, NY versus no fluoridation in a similar community (Kingston, NY).



کارآزمایی میدانی Field Trials

- هدف از اجرای این تحقیق که جنبه پیشگیری دارد ارزیابی نتیجه مداخله ای است که درانسانهای سالم باعث کاهش خطر بیماری می شود
- این روش هم بروی افراد هم روی گروهی از مردم قابل اجراست
- اگر واحد پژوهش تمامی افراد یک جامعه باشند یعنی مداخله ای بر روی یک یا دو جامعه انجام شود به آن کار آزمایی جمعی (community trial) می گویند

- مثال: تشویق یک جامعه به مصرف گوشت سفید و سپس مقایسه میزانهای بروز بیماریهای قلبی دراین دو جامعه



مطالعات شبه تجربی Quazi Experimental

□ یکی از شرایط مطالعه تجربی (وجود کنترل، انتخاب تصادفی) وجود ندارد.

□ به دلایل عدم توانایی در نمونه گیری تصادفی و یا عدم دسترسی به شاهد انجام میشود.



دستور العمل اجرا (Protocol)

- ۱- اهداف مطالعه
- ۲- معیارهای انتخاب گروههای مورد 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

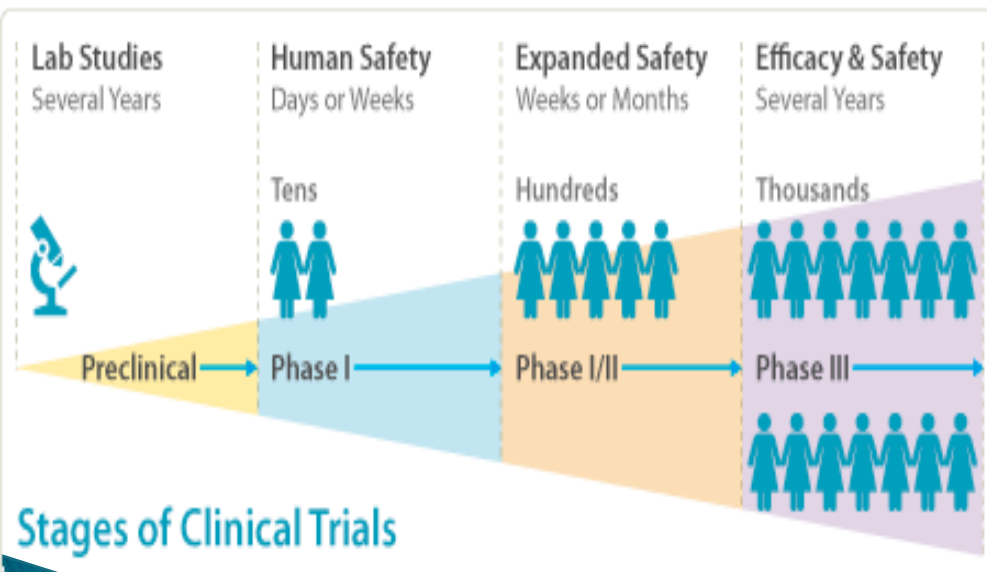
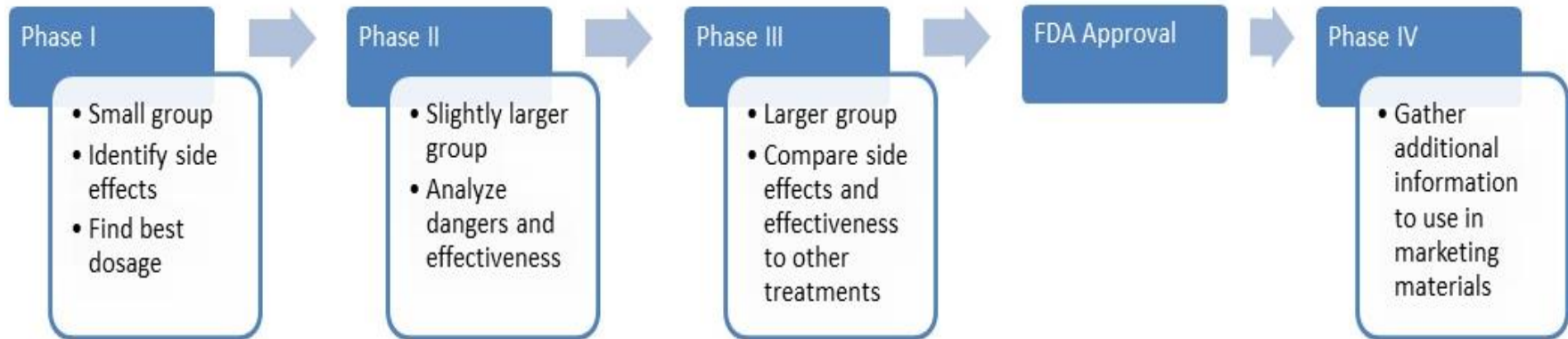


طبقه بندی کارازمایی بالینی

- ▶ طبقه بندی براساس هدف
- ▶ طبقه بندی براساس طرح های مطالعاتی
- ▶ طبقه بندی براساس سطح شواهد



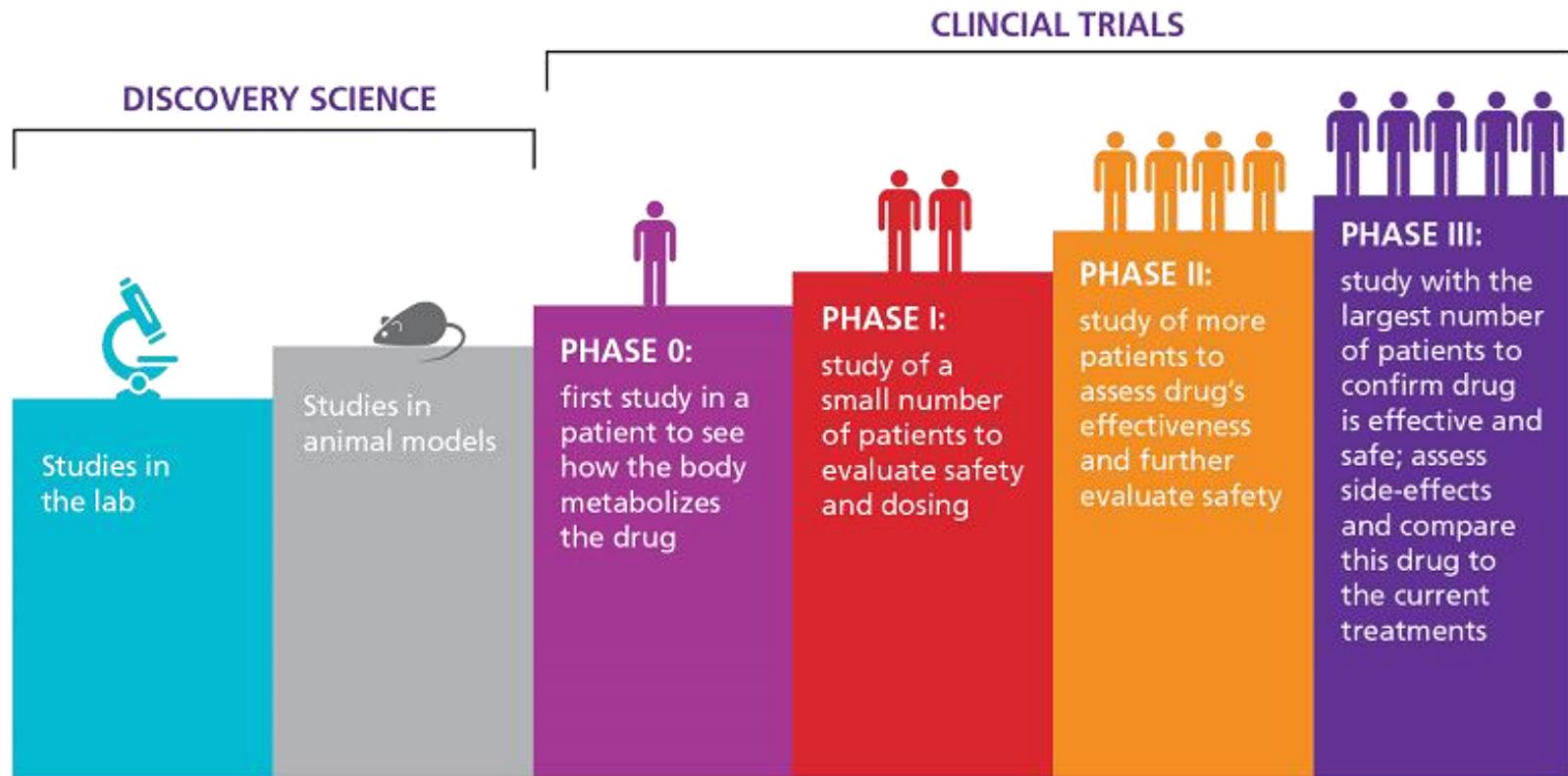
مراحل کار آزمایی های بالینی



- Phase I - Safety
- Phase II - Efficacy in disease
- Phase III - Efficacy compared to current conventional treatment
- Phase IV - Pharmacovigilance



مراحل کارآزمایی های بالینی



Clinical Trial Phases

	Phase I	Phase II	Phase III
Question	Is the treatment safe?	Does the treatment work?	What are the long term results in lots of people?
Risk	Riskiest- First trial in Human. Use to determine doses	Moderate risk. Some safety information about the drug is known.	Lowest risk More information about safety and effectiveness is known
Length	Short-term. A few weeks to a few months	Medium Length. Usually about a year.	Longest May last for two to three years
NO. of Participants	Few participants	About one hundred participants	At least several hundred participants.



Summary of Phases I–III

	# Subs.	Length	Purpose	% Drugs Successfully Tested
Phase I	20 – 100	Several months	Mainly Safety	70%
Phase II	Up to several 100	Several months- 2 yrs.	Short term safety; mainly effectiveness	33%
Phase III	100s – several 1000	1-4 yrs.	Safety, dosage & effectiveness	25-30%



کارآزمایی غیر تصادفی

► اگرچه کارآزمایی تصادفی تقریباً همیشه ترجیح دارد، اما همیشه مقدور نیست:

- دلایل اخلاقی،
- اجرایی
- بعضی اقدامات پیشگیرانه فقط در یک گروه یا بر روی کل جامعه قابل انجام است.
- زمانی که فراوانی بیماری پایین و سیر طبیعی آن طولانی باشد



مهمترین انواع کار آزمایی‌های شاهد دار تصادفی

- طراحی موازی Parallel Design
- طراحی متقاطع Design Cross-over
- طراحی فاکتوریل Design Factorial
- کار آزمایی مگا Mega Design
- کار آزمایی متوالی Sequential Design
- کار آزمایی با اندازه ثابت Fixed size Design
- کار آزمایی باز Open Trial



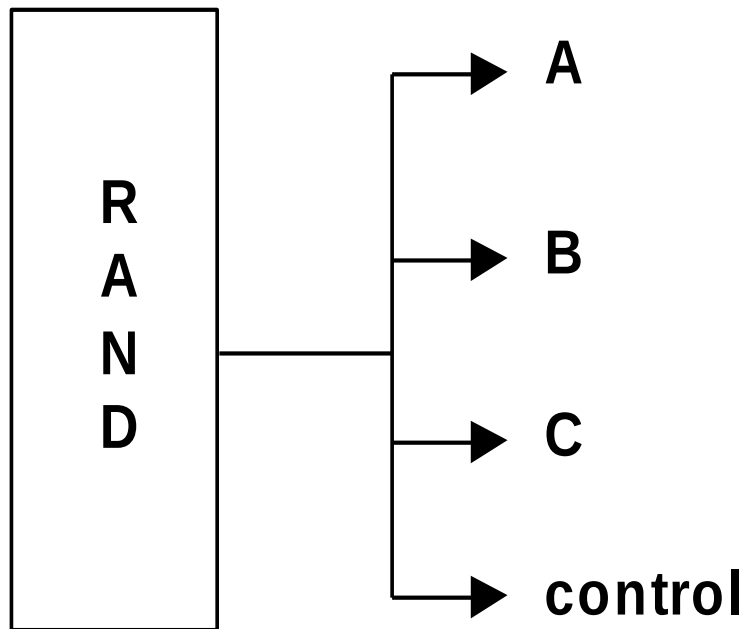
طرح قبل و بعد

- ❖ گروه مداخله و کنترل بطور جدا وجود ندارد
- ❖ نمونه ها قبل از و بعد از مداخله مورد بررسی قرار می گیرند
- ❖ مثال:
- ❖ اندازه گیری قطر عروق شبکیه در ۱۰ بیمار دیابتیک قبل و بعد از استفاده از لیزر با آرگون



General Study Designs

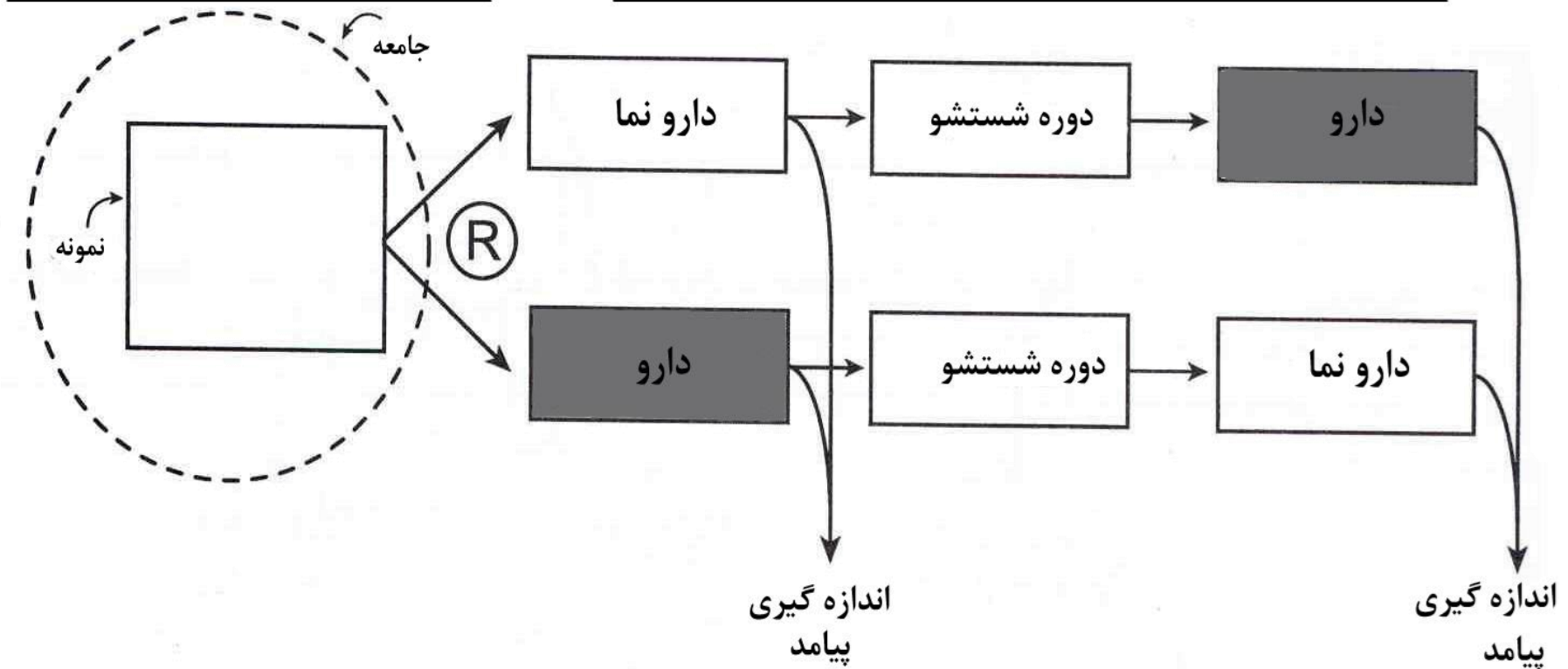
▶ Parallel group designs



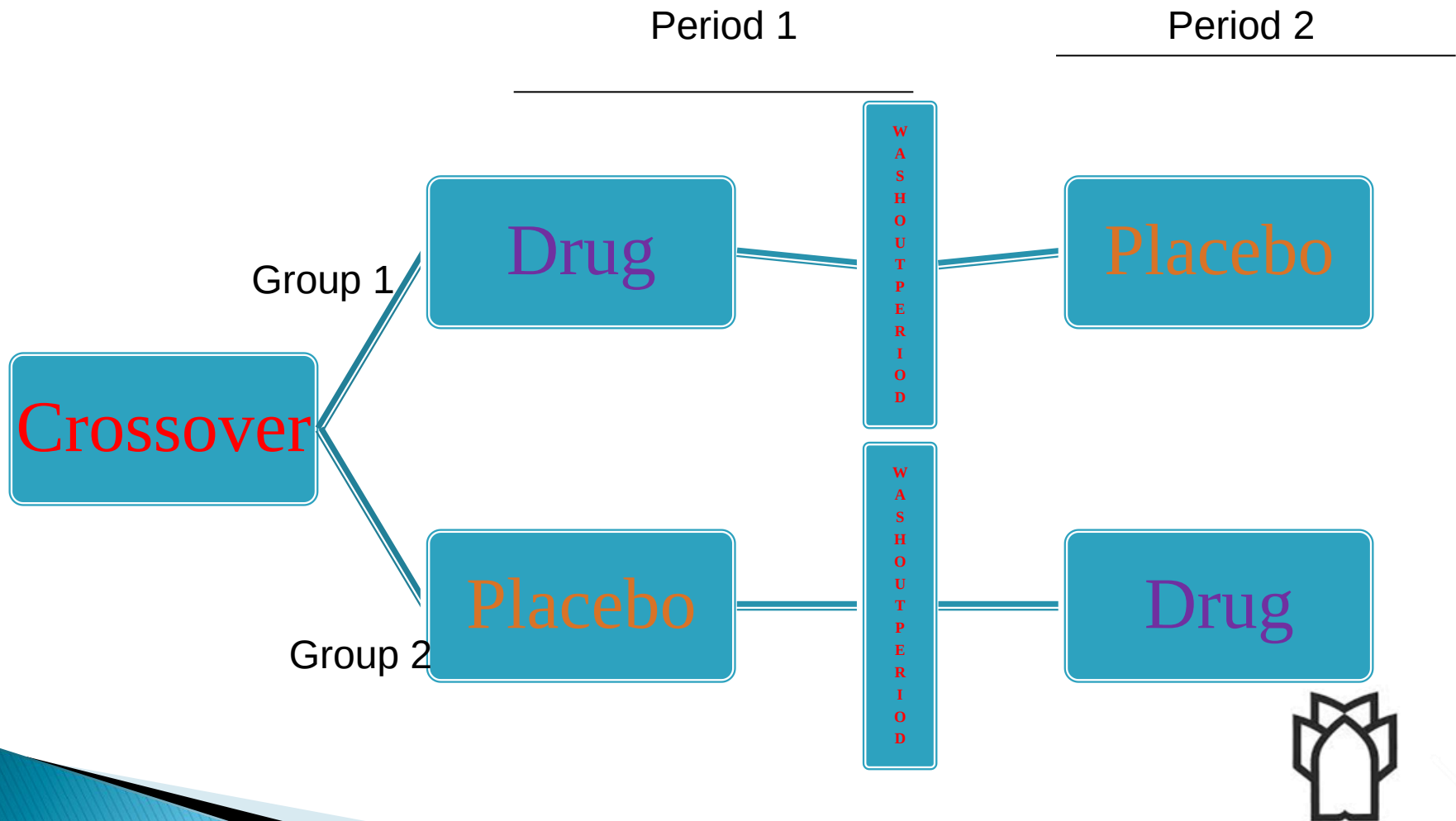
Crossover Design

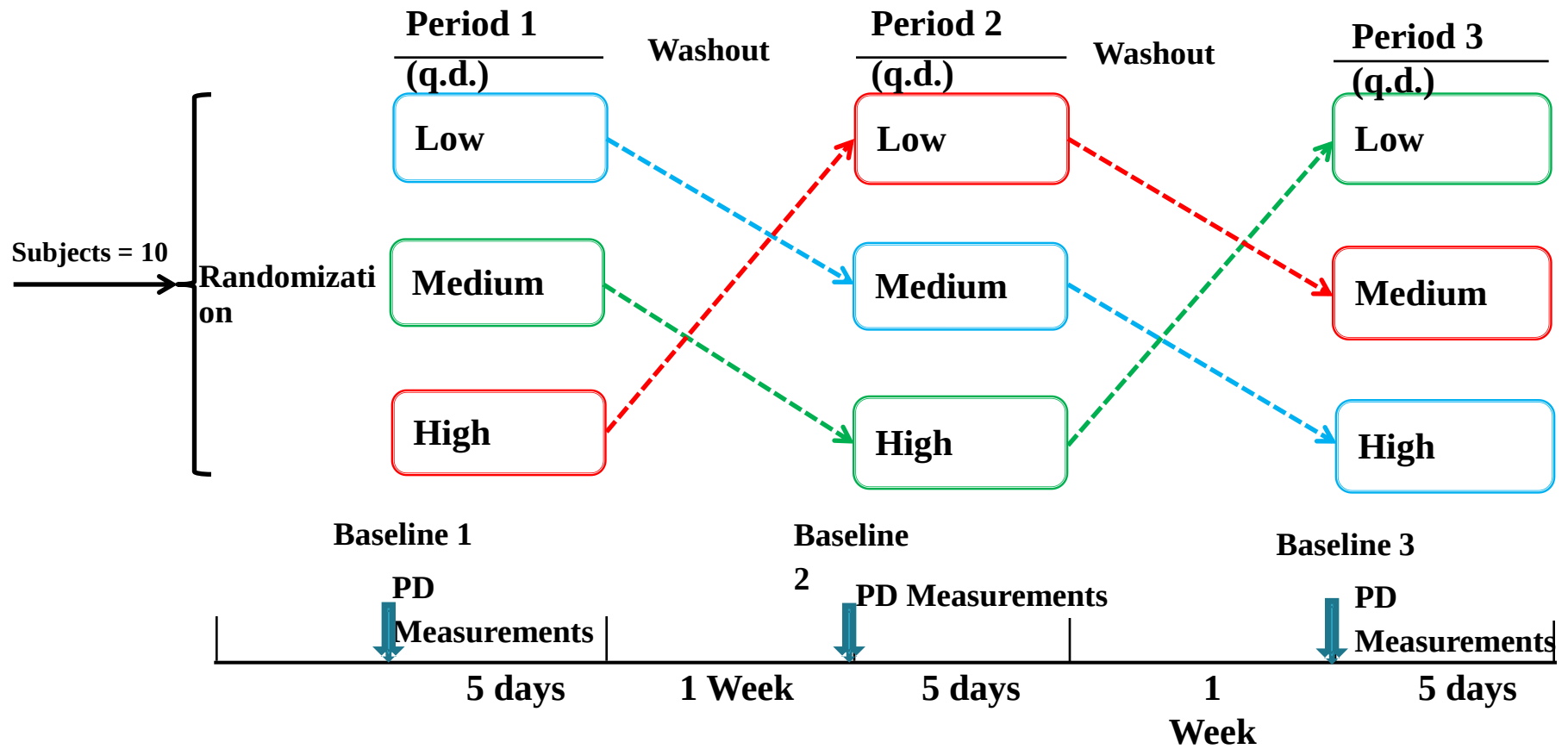
هنگام طراحی

آینده



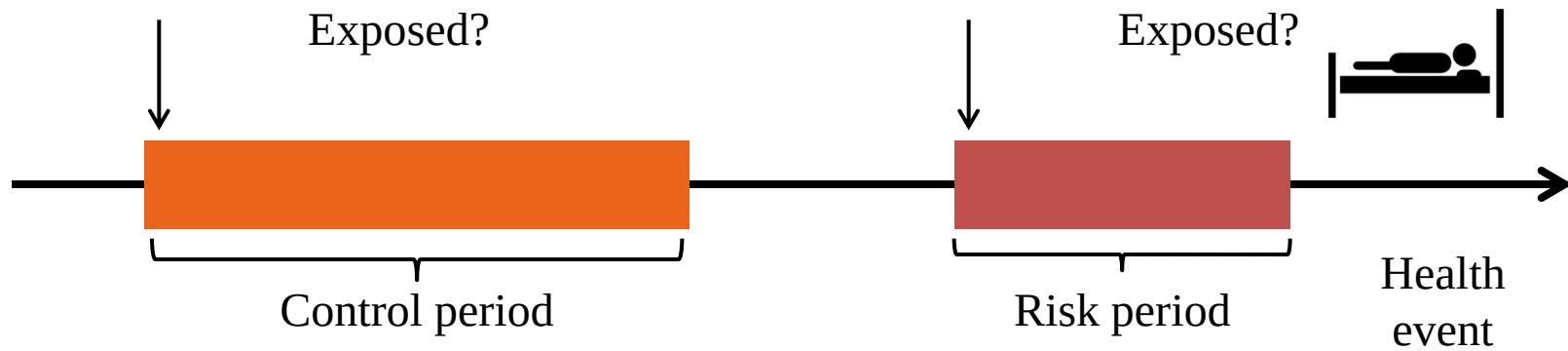
Crossover Design





The case-crossover design

- Proposed by Maclure (1991) to study transient effects on the risk of acute health events



- Analysis likewise a matched case-control

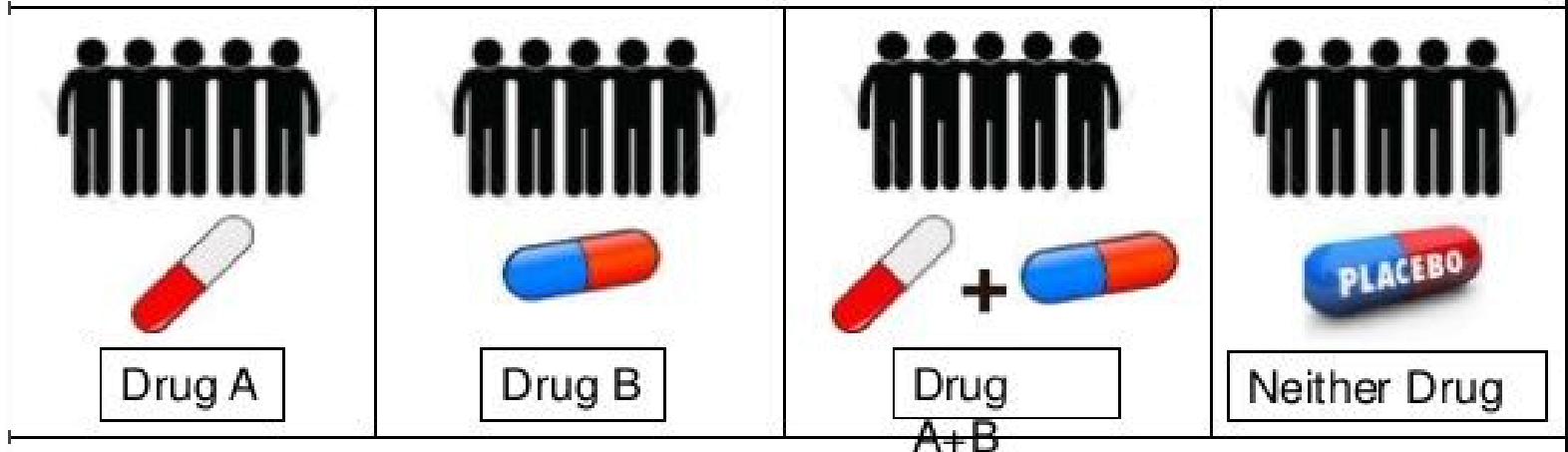
		Control	
		Exp.	No
Risk period	Exp.	a	b
	No	c	d

OR = b/c



Factorial designs

2× 2 Factorial design



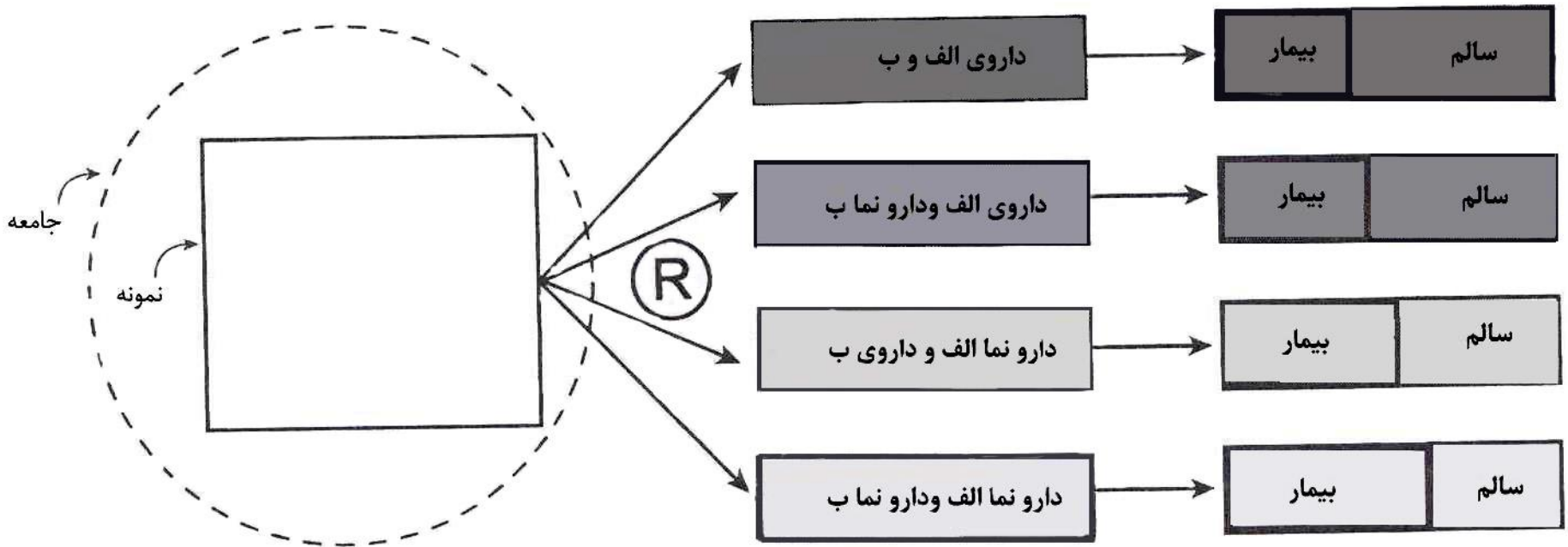
- Used when it is desired to study the influence of a number of factors on the treatments compared as well as their interaction with different treatments.



Factorial Design

هنگام طراحی

آینده



Mega Design

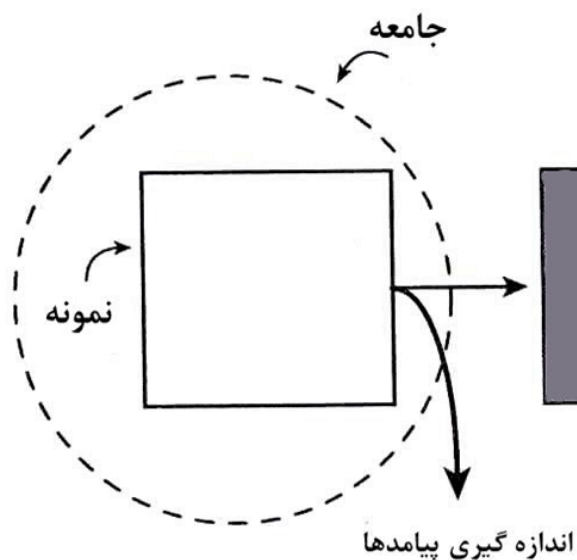
► در این کارآزمایی، مطالعه با شرکت هزاران بیمار و جمع آوری اطلاعات محدود شده انجام می شود. این نوع کارآزمایی نیاز به شرکت کنندگان زیاد (گاه صدها نفر) از چندین مرکز یا چند کشور مختلف دارد.



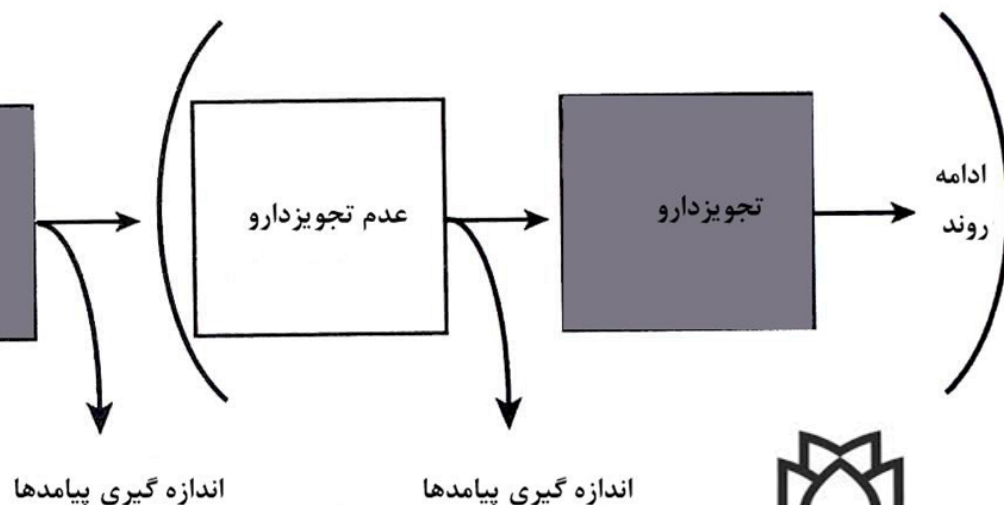
Sequential Design

- مطالعه‌ای است با طراحی موازی که در آن شرکت کنندگان از قبل توسط بررسی کنندگان مشخص نمی‌شوند. در عوض بررسی کنندگان به نمونه‌گیری شرکت کنندگان ادامه می‌دهند تا سودمندی یکی از مداخلات مشاهده شد یا متقاعد شوند که اختلاف مهمی در مداخلات وجود ندارد.

هنگام طراحی



آینده



کورسازی در کارآزمایی بالینی

▶ کورسازی بدین معنی است که تخصیص درمان برای افراد معینی، نامعلوم است که میتواند شامل افراد شرکت کننده و پژوهشگران باشد؛

▶ کورسازی به هرگونه تلاشی اطلاق میگردد که به موجب آن شرکت کنندگان از انتصاب نوع درمان به بیماران در یک مطالعه بی اطلاع باشند، به طوری که آگاهی از این موضوع نتواند موجب اقدام متفاوت آنها، در نتیجه آسیب به اعتبار داخلی مطالعه گردد.



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.

▶ اگر بیماری (پیامد) مورد نظر روش درمانی موثر شناخته شده ای داشته باشد، استفاده از دارونما اخلاقی نیست.



انواع کور سازی

► کارازمایی بالینی یک سو کور:

در این روش نمونه ها (گروه مورد و شاهد)، از نوع مداخله یا درمان اطلاعی ندارند؛ اما محقق و کادر درمان (کسانی که با نمونه ها به نحوی در ارتباط هستند)، مطلع می باشند.

کارازمایی بالینی دو سو کور:

در این روش نمونه ها (گروه مورد و شاهد)، محقق و کادر درمان کسانی که با نمونه ها به نحوی در ارتباط هستند، از نوع مداخله یا درمان اطلاعی ندارند.

کارازمایی بالینی سه سو کور:

در این روش نمونه ها گروه مورد و شاهد، محقق و کادر درمان کسانی که با نمونه ها به نحوی در ارتباط هستند و که تجزیه و تحلیل داده ها را برعهده دارد هر سه از نوع مداخله یا درمان اطلاعی ندارند.

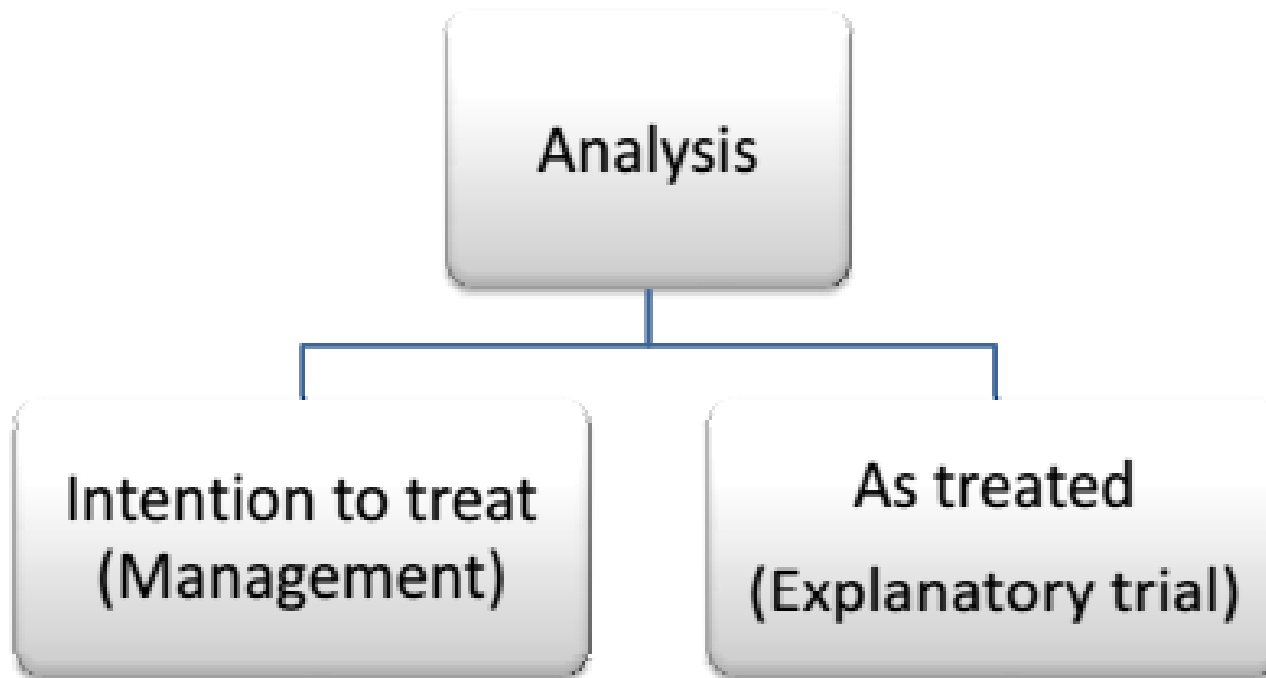


دارونما (placebo)

- ❖ یکی از راه‌هایی که میتوان بیمار را بی خبر از نوع درمانش گذشت
- ❖ دارونما معمولاً فاقد خاصیت با شکل و اندازه، مزه و بوی دارویی واقعی است.
- ❖ اثر دارونمایی جلوگیری از گزارش کردن پاسخهای مساعد در برابر هر نوع درمان، صرفنظر از کارایی فیزیولوژیکی که بیمار دریافت میدارد، میباشد.
- ❖ اگر در یک مطالعه، گروه شاهد و دارونما نداشته باشد نمیتوان گفت پیامدهای ذهنی، ناشی از مداخله درمان دارویی و توجه بیش از اندازه به شرکت کنندگان است و یا اثر واقعی دارو باعث شده که بیمار احساس بهبود داشته باشد.



Analysis of Results of RCTs



دلایل عدم پیروی از پروتوکل مطالعه

- ❖ مداخلاتی که طبق تصادفی سازی به آنها اختصاص داده شده را دریافت نکنند.
- ❖ سهوا مداخله‌ای مربوط به گروه دیگر را دریافت کنند.
- ❖ مداخله‌ای را دریافت کنند که در مطالعه ممنوع باشد.
- ❖ در هنگام ارزیابی پاسخ (در هنگام پیگیری)، در دسترس نباشند (به هر دلیلی از پیگیری خارج شده باشند).



Intention To Treat

▶ رویکرد ITT بر این مبنا است که تمام افراد می‌بایست به عنوان گروهی که در هنگام تخصیص تصادفی قرار گرفته‌اند مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرند

▶ فیشر (Fisher)

▶ تحلیلی که تمام بیماران را در گروهی وارد می‌کند که به صورت تصادفی به آن تخصیص داده شده‌اند، فارغ از پایبندی آنها به معیارهای ورود، فارغ از درمانی که واقعا دریافت کرده‌اند، فارغ از خروج آنها از درمان و یا هرگونه انحراف از پروتکل.»



مزایا ITT

- ❖ مقایسه‌ی گروه‌ها بر اساس **تصادفی سازی** را تضمین می‌کند،
- ❖ **حجم نمونه** را حفظ میکند و سوگیری را از بین می‌برد.
- ❖ نتایج به دست آمده به **کاربردهای بالینی نزدیکتر** است و اثربخشی واقعی‌تر را نشان می‌دهد.
- ❖ با توجه به این مزایا، ITT به عنوان **یک روش استاندارد** در کارآزمایی‌های بالینی محسوب می‌شود.
- ❖ گرچه برخی معتقدند که این روش بیش از حد محافظه کارانه است.



Per-Protocol

❖ در آن تنها کسانی در تجزیه و تحلیل وارد می‌شوند که پروتکل مطالعه را به طور کامل رعایت کردند.

❖ تحلیل PP، برآوردی از اثر بخشی واقعی یک مداخله را در میان کسانی که مطالعه را همانطور که برنامه ریزی شده بود، تمام کرده‌اند، فراهم می‌کند.

❖ در این روش، اثر درمان به صورتی مبالغه آمیز نشان داده می‌شود.

❖ دستورالعمل CONSORT در مورد کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده، پیشنهاد می‌دهد که هر دو تحلیل ITT و PP می‌بایست گزارش شوند تا خواننده بتوان تفسیر مناسبی در مورد اثربخشی درمان (مداخله) داشته باش



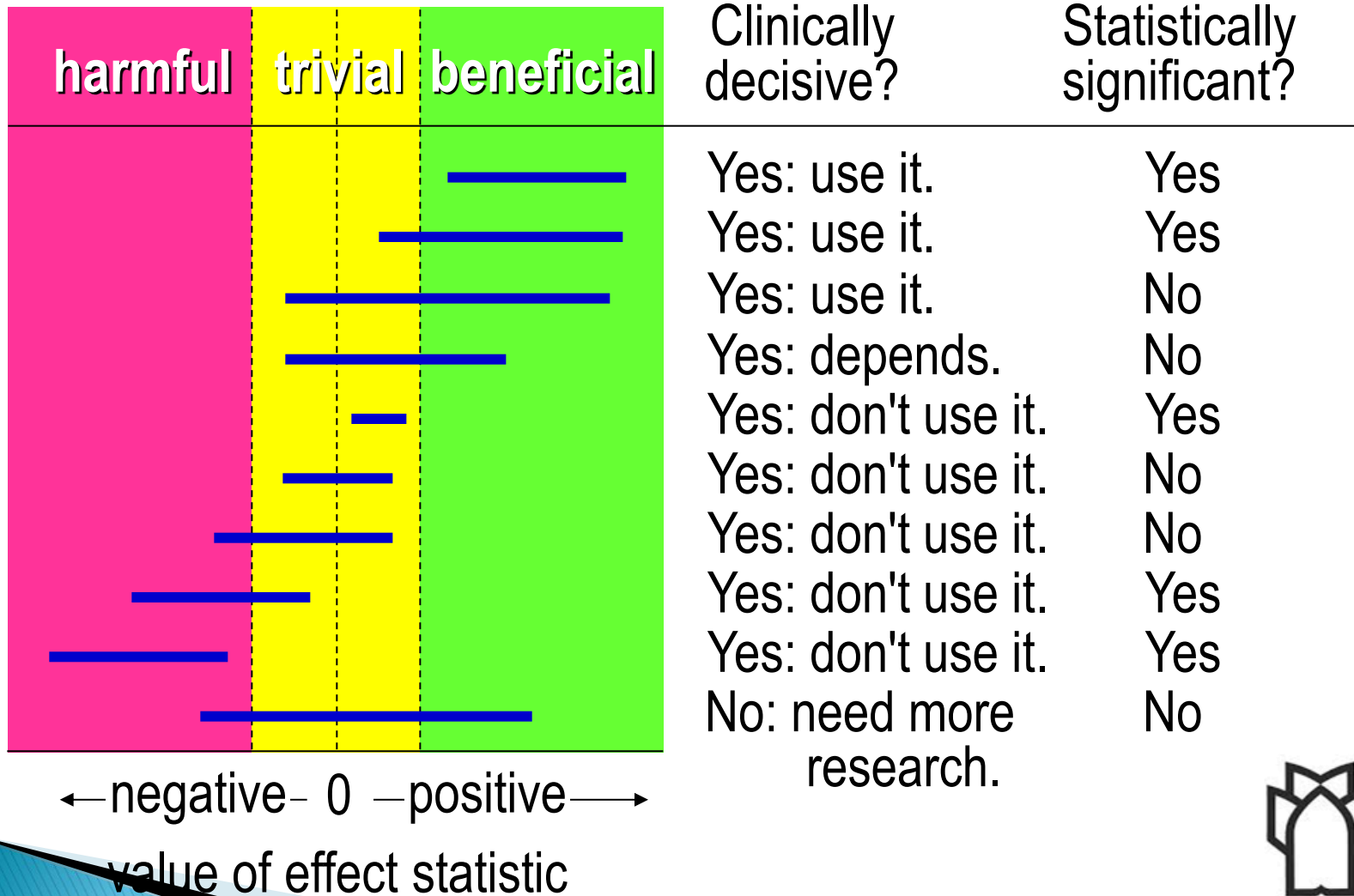
assessment of outcomes

Summarizing Treatment Effects

Summary Measure	Definition
Relative risk reduction	$\frac{\text{Control event rate} - \text{Treatment event rate}}{\text{Control event rate}}$
Absolute risk reduction	$\text{Control event rate} - \text{Treatment event rate}$
Number needed to treat	$\frac{1}{\text{Control event rate} - \text{Treatment event rate}}$



تفاوت بالینی و آماری



مراحل کار در پژوهش های تجربی

- ❖ تعیین جامعه یا جمعیت هدف
- ❖ انتخاب نمونه از میان جامعه بطور تصادفی
- ❖ تقسیم نمونه انتخاب شده بطور تصادفی
- ❖ مشاهده تمام ویژگی های و خصوصیات مهم در هر دو گروه (پیش از آزمایش)
- ❖ دستکاری متغیر مستقل در گروه آزمایش - گروه شاهد در معرض این تغییر قرار نمی گیرد
- ❖ مقایسه تغییرات در گروه آزمایش با گروه شاهد
- ❖ ثبت تغییرات و میزان تغییرات از طریق روشهای آماری بررسی شده و معنی دار بودن تفاوت ها - آیا این تغییرات در اثر آزمایش به وجود آمده است



مزایا مطالعات تجربی :

- دقیق ترین روش آزمودن رابطه علیتی میان متغیرها می باشد.
- دقیق ترین روش نشان دادن اثر تغییرات مستقل در متغیر وابسته است.
- بسیاری از عوامل تحت کنترل محقق است
- انتخاب تصادفی نمونه ها
- انتخاب تصادفی دو گروه مورد و شاهد (قابلیت مقایسه افزایش میابد)
- انتخاب گروه شاهد یا کنترل، به منظور مقایسه با گروه آزمون
- قابلیت تعمیم یافته ها و نتایج حاصل از مطالعه به گروه بزرگتر و وسیعتر



معایب:

- از نظر هزینه و زمان گران هستند
- همیشه نمی توان سطح بعضی از متغیرها را به سهولت افزایش یا کاهش داد (عدم انجام مداخله)
- در بعضی موارد کاربرد این روش ها با اصول اخلاقی تعارض دارد
- از دست دادن افراد و عدم همکاری آنها ATTRITION BIAS

