

ارایی‌های مخفی در مطالعات مشاهده‌ای و کارآزمایی‌های بالینی

تصادفی نشده و آنالیز حساسیت برای شناسایی و کنترل آنها

حسین فلاح زاده^۱، غلامرضا بابایی^۲، انوشیروان کاظم‌نژاد^۳، محمد رضا مشکانی^۴

چکیده

در مطالعات مشاهده‌ای یا کارآزمایی‌های بالینی تصادفی نشده، گروه‌های مورد مقایسه ممکن است در متغیرهای پاسخ با یکدیگر متفاوت باشند ولی در واقع روش در مانی یا عامل مورد بررسی تأثیری نداشته باشد و این تفاوت به صورت کاذب باشد. این حالت وقتی اتفاق می‌افتد که گروه‌ها قبل از شروع مطالعه قابل مقایسه نمی‌باشند و گروه‌ها از دو جهت ممکن است قابل مقایسه نباشند: اول اینکه ممکن است با توجه به متغیرهای معلوم اندازه‌گیری شده متفاوت باشند که در این حالت اربیی معلوم یا مشخص وجود دارد (Overt Biases) و دوم اینکه ممکن است گروه‌ها در جهت‌هایی متفاوت باشند که هیچگونه تغییری در آن جهت اندازه‌گیری نشده باشد که در این حالت اربیی مخفی وجود دارد (Hidden Biases). اربیی معلوم بوسیله همسان‌سازی یا گروه‌بندی قابل کنترل می‌باشد ولی اربیی‌های مخفی به سختی بیان می‌شوند. در این مقاله ما از روش آنالیز حساسیت برای بررسی و کنترل اربیی‌های مخفی که به تازگی ایده آن رایج شده است استفاده نمودیم و برای اولین بار نرم‌افزاری را برای انجام محاسبات پیچیده روش آنالیز حساسیت طراحی کردیم. سپس با کمک این نرم‌افزار روش آنالیز حساسیت را برای داده‌های واقعی یک مطالعه مشاهده‌ای به کار بردیم. نتایج نشان داد که فقط اربیی‌های مخفی بزرگ می‌تواند نتایج این مطالعه را تغییر دهد و این مطالعه به اربیی‌های کوچک حساس نمی‌باشد.

واژه‌های کلیدی: اربیی، اربیی مخفی، مطالعات مشاهده‌ای، آزمون حساسیت، کارآزمایی‌های بالینی تصادفی نشده

مقدمه

گروه‌های مورد مقایسه انجام داد. مثلاً در جراحی به دلایل اخلاقی و گرایش بیماران به یک نوع جراحی خاص تخصیص تصادفی گروه‌ها ممکن نمی‌باشد. بنابراین تحلیل مطالعات مشاهده‌ای شامل مطالعات مورد-شاهدی و کوهورت و کارآزمایی‌های بالینی تصادفی نشده مشابه یکدیگر بوده و نتایج آنها از زوایای مختلفی ممکن است دچار اربیی شوند.^(۱) در بعضی از مواقع اگر چه علت یا عامل مورد بررسی تأثیر ندارد ولی پاسخ در گروه‌های مورد مقایسه متفاوت و معنی‌دار می‌باشند. این امر به علت یکسان نبودن گروه‌های مورد مقایسه و وجود متغیرهای مداخله‌گر می‌باشد. البته در صورتی که تخصیص تصادفی بین گروه‌ها انجام شود توزیع یکسانی از متغیرهای مداخله‌گر در گروه‌ها ایجاد می‌شود. خطر وجود اینگونه

یک مطالعه مشاهده‌ای، کوششی برای نتیجه‌گیری و استنباط در مورد یک علت یا عامل در معرض مورد نظر می‌باشد. با توجه اینکه در این مطالعات تخصیص تصادفی بین گروه‌های مورد مقایسه وجود ندارد بر اساس تیوری آمار، مبنای لازم برای

۱- عضو هیأت علمی گروه آمار و اپیدمیولوژی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

۲-۳- استاد یار گروه آمار زیستی - دانشگاه تربیت مدرس

۴- استاد گروه آمار - دانشگاه شهید بهشتی - تهران

نتیجه‌گیری علتی و انجام آزمون‌های آماری از بین می‌رود. در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی نشده نیز در بعضی از مواقع به علت محدودیت‌های موجود نمی‌توان تخصیص تصادفی بین

بنابر شواهد و دلایل تجربی اریبهای مخفی به طور جدی نتایج مطالعات را تعریف می کند. برای روشن شدن این مطلب می توان نتایج یک مطالعه تصادفی نشده را مجدداً به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده مقایسه کرد. به عنوان مثال در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی نشده ویتامین C، به طور واضحی بقای بیماران مبتلا به نوعی سرطان را افزایش داده بود ولی وقتی همین مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده انجام گردید، دلیلی برای این اثر وجود نداشت و گروه مورد و شاهد تفاوت معنی دار نداشته اند. علاوه بر دلیل تجربی، تئوری آمار پیشنهاد می کند که اریبهای مخفی می تواند منجر به تفسیرهای غلط گردد. در بعضی از مواقع محققین اطمینان می دهند که گروههای مورد مقایسه در کلیه مسیرهایی که اندازه گیری شده اند قابل مقایسه می باشند بدون فراهم کردن دلیلی که این مسئله را رد یا قبول کند و یا بعضی دیگر ارتباطهای مشاهده شده در مطالعات مشاهده ای را به صورت یک اختصار بیان می کنند و متذکر می شوند که ارتباط مشاهده شده دلالت بر علت و معلول بودن نمی کند، بنابراین هیچ چیزی در مورد علتی بودن رابطه ها بیان نمی شود و این صرفاً به خاطر داده های مشاهده ای و غیر تجربی می باشد که وجود اریبهای مخفی را ممکن می سازد. Poinare بزرگترین ریاضی دان فرانسوی یک جمله ماهرانه و جالب می گوید: «آزمایش یا تجربه منبع اساسی یک حقیقت می باشد» این جمله با شهادت و نقل کردنی می باشد اما غیر واقعی می باشد چون یک تجربه یا آزمایش، اساس و پایه ای برای استدلال و اثبات است ولی یک حقیقت نمی باشد و از طرف دیگر استدلال با حقیقت تفاوت دارد و دارای ماهیت درجه ای می باشد. آزمایشهایی که به خوبی هدایت شده باشند تعدادی از دلایل و شواهد قوی علمی را نتیجه می دهند اما از بهترین مطالعه مشاهده ای، دلیلی نتیجه می شود که قابل بحث بوده و ضعیف تر می باشد. در بحث اریبهای مخفی، اتهام در مورد درجه و شدت دلیل فراهم شده بوسیله مطالعه بوده و درجه اریبهای مخفی تهدیدی پذیرفتنی برای نتایج مشاهدات می باشد (۱). بنابراین بهترین راه برای بیان اریبهای مخفی این است که اندازه حساسیت نتایج مطالعه را به اریبهای مخفی مشخص کنیم.

اریبها که ممکن است نتایج را معکوس نشان دهد از دلایل اصلی ارجعیت کارآزماییهای بالینی تصادفی شده نسبت به مطالعات مشاهده ای یا تصادفی نشده می باشد. البته در بعضی موارد مطالعات مشاهده ای یا کارآزماییهای تصادفی نشده به دلایل اخلاقی غیر قابل اجتناب می باشد مانند مسأله مضر بودن عامل در معرض و یا محدودیتهای اخلاقی. مثلاً برای بررسی تأثیر یک ماده مضر ما نمی توانیم یک گروه از افراد را در معرض این ماده قرار داده و گروه دیگر را در معرض قرار ندهیم. در حالت کلی اریبی، متغیری می باشد که منجر به ایجاد یک خطای منظم از مقدار واقعی در نتایج مطالعه می گردد (۲).

گروههای مورد مقایسه از دو جهت ممکن است غیر قابل مقایسه و دچار اریبی در نتایج شوند. ابتدا ممکن است یک اریبی معلوم یا آشکار وجود داشته باشد، از این جهت که این گروهها ممکن است در جهت هایی که بعضی از متغیرها اندازه گیری شده اند متفاوت باشند مثلاً افراد در یک گروه مسن تر یا جوانتر از افراد در گروه دیگر باشند و یا در سایر متغیرهای زمینه ای متفاوت باشند. اریبهای آشکار اغلب می تواند با استفاده از روشهای تطبیق آماری کنترل شوند. مثلاً بوسیله همسان کردن هر فرد در گروه مورد با گروه شاهد از نظر متغیرهایی که با یکدیگر تفاوت دارند مانند سن، جنس، نژاد و غیره و یا در مرحله آنالیز آماری داده ها با انجام گروه بندی در متغیرهایی که در دو گروه قبل از روش درمانی تفاوت دارند اثرات این متغیرها را کنترل نمود.

دومین و مشکل ترین نوع اریبی، اریبهای مخفی می باشد در این حالت محقق باید توجه داشته باشد که گروههای مورد مقایسه ممکن است در مسیرهایی متفاوت باشند که هیچ گونه متغیری اندازه گیری نشده است. اینگونه متغیرهای اندازه گیری نشده که میتوانند نتایج مطالعه را تغییر دهد، منجر به ایجاد اریبهای مخفی می شوند. مثلاً در یک مطالعه مشاهده ای، ممکن است افراد در گروههای مورد و شاهد دارای تفاوتهای ژنتیکی باشند ولی آزمایشهای ژنتیکی برای افراد انجام نشده است و این تفاوت می تواند اریبهای مخفی را بوجود آورد که عملاً در انجام مطالعه به آن توجهی نشده است (۳).

پیش‌بینی کننده قوی و نزدیک از سرطان ریه بوده و بروز آن ۱۰ برابر بیشتر در افراد سیگاری نسبت به افراد غیرسیگاری می باشد. البته بعداً مشخص شده مطالعات سیگار و سرطان ریه به میزان بالایی نسبت به اریبهای مخفی غیر حساس می باشند. مقاله Cornfield یک روش مهم و تفهیمی برای بررسی حساسیت نتایج مطالعات مشاهده ای ارائه داده است اما این روش دارای محدودیت تکنیکی و عملی می باشد زیرا این روش فقط برای استفاده در مطالعات با پاسخ های دودویی ارائه شده بود. مثلاً در مطالعه سیگار و سرطان سرطان ریه متغیر پاسخ دارای دو حالت (ابتلاء به سرطان ریه - عدم ابتلاء به سرطان ریه) بود و در نهایت نتایج اینگونه مطالعات به صورت یک جدول توافق ۲×۲ ارائه می شد. با این روش در عمل ما نمی توانیم تعدادی از متغیرها با پاسخ های پیوسته مانند فشار خون، زمانهای بقاء یا پاسخ های ترتیبی را اندازه گیری و بررسی کنیم و این نوعی محدودیت بود. دومین محدودیت مربوط به فرضهای زیر بنایی مانند حجم نمونه، تغییر پذیری داده ها که به آن توجهی نمی گردید.

یک روش جانشین و مناسب توسط پروفیسور Rosenbaum در طی چند مقاله ارائه شده که از این محدودیت ها صرف نظر می کند اما شباهت هایی به روش های قبلی نیز دارد. این روش به طور مفصل برای تعدادی از آماره های آزمون معمول نان پارامتری مانند آماره آزمون علامت و ویلکاکسون برای داده های زوج شده و با پاسخ های پیوسته، آماره آزمون من - ویتنی - ویلکاکسون برای گروههای مستقل و غیر همسان، آماره آزمون گهان و log - rank برای داده های بقای سانسور شده، آماره آزمون مک - نمار برای داده های دودویی همسان شده با گروههای کنترل چند گانه ارائه شده است. در قسمت بعد جزئیات این روش را ارائه می دهیم.^(۳)

آنالیز حساسیت

روش آنالیز حساسیت بر این واقعیت بنیادی ساخته می شود: در یک کار آزمایی بالینی تصادفی شده تخصیص تصادفی واحدهای مورد آزمایش مبنای اعتبار آزمون را تشکیل می دهد. به عبارت دیگر خواص و اعتبار آزمونهای معمول که برای تحلیل

بنابراین در قسمت های بعدی مقاله روشی برای اندازه گیری حساسیت ارائه می شود.

روشهای مطالعه حساسیت نتایج به اریبهای مخفی

اولین تلاش برای اندازه گیری حساسیت به اریبهای مخفی در مقاله های مربوط به ارتباط سیگار کشیدن و سرطان ریه آمده بود. در بیشتر این مقالات در مورد این موضوع به این نتیجه رسیده بودند که سیگاری ها درجه بالاتری از بروز سرطان ریه نسبت به غیر سیگاری ها داشته اند. بعضی از این مطالعات زمان زیادی مشغول کنترل اریبهای معلوم بوده اند. در یک مطالعه مورد - شاهدی بروز سرطان ریه در ۳۶۹۷۵ مرد که زیاد سیگار می کشیده اند (گروه مورد) با همین تعداد از افراد غیر سیگاری (گروه شاهد) مقایسه شد. گروه مورد و شاهد با توجه به ۱۷ متغیر شامل: سن، نژاد، محل اقامت، در معرض بودن شغلی با گرد و غبار و گازها، مصرف الکل و ۱۲ متغیر دیگر همسان و زوج شده بودند، بروز سرطان ریه در افراد سیگاری نسبت به غیر سیگاری ها بیشتر بود و تفاوت آنها معنی دار بوده است ولی این تفاوت نمی توانست در نتیجه یک اریبی معلوم باشد، زیرا متغیرهای اندازه گیری شده از راه همسان سازی کنترل شده بودند. اما هنوز ممکن است در جهت های دیگر متغیرهایی وجود داشته باشد که اندازه گیری نشده اند و با توجه به آنها سیگاریها و غیر سیگاریها قابل مقایسه نباشند که این متغیرها می تواند شامل تفاوت های فردی، تفاوت های ژنتیکی و یا تفاوت هایی که به ذهن محقق نمی رسد، این تفاوت ها ایجاد اریبی های مخفی می کند آقای Collaagues، Cornfield^(۴) سعی در مرتب نمودن سؤالات و انتقادهایی از مطالعات سیگار داشته اند. آنها سؤالی زیر را مطرح کرده بودند، فرض کنید هدف ما کنترل اریبهای آشکار بوسیله همسان سازی متغیرهای مورد نظر باشد، اما وقتی یک متغیر از همسان سازی حذف و از قلم افتاده باشد منجر به اریبهای مخفی می گردد.

در اینجا برای دفاع از اینکه سیگار کشیدن علت سرطان ریه نمی باشد بلکه تأثیر یک اریبی مخفی مانند عوامل فردی یا ژنتیکی می باشد شما باید بگویید که این آزمایش یک

برای فرد i ام را با r_i نشان می دهیم و با قبول فرض صفر پاسخهای (r_i) در گروه مورد و شاهد یکسان می باشند. عموماً هدف ما بررسی فرضیه صفر عدم تأثیر روش درمانی یا عامل در معرض می باشد و با قبول فرضیه صفر، r_i ها مقادیر ثابتی از یک جامعه محدود با N عضو می باشند. بردار N بعدی Z و r که شامل مقادیر r_i ها و Z_i ها می باشد در نظر می گیریم. اگر Ω نشان دهنده کلیه حالات ممکن، تخصیص روشهای درمانی برای n عضو در گروه مورد باشد، بنابراین Ω شامل $\binom{n}{N}$ بردار N بعدی و هر بردار با درایه های صفر برای اعضای گروه مورد و درایه ابرای اعضای گروه شاهد می باشد. در یک آزمایش یا طرح کاملاً تصادفی شده اگر تخصیص تیمارها را با Z نشان دهیم بنابراین Z بوسیله آزمایشگر به طور تصادفی از Ω انتخاب می شود و خواهیم داشت:

$$P(Z=z) = 1/\binom{n}{N} \quad z \in \Omega \quad (1)$$

اریبهای مشاهده نشده برای فرد i ام را با u_i و اریبهای مشاهده شده را با X_i نشان می دهیم و با کنترل X و U میتوانیم فرض زیر را در نظر بگیریم:

$$(r_0, r_1) \perp Z - (X, U)$$

یعنی با تطبیقهایی که بر روی X و U انجام می دهیم متغیرهای پاسخ در گروههای مورد و شاهد (r_1, r_0) مستقل از چگونگی تخصیص افراد به گروهها (Z) می باشد و با توجه به این فرض می توانیم توزیع Z به شرط (X, U) را به صورت زیر که یک مدل لجیت می باشد در نظر بگیریم:

$$\log \frac{p(Z=z|X=x, U=u)}{p(Z=0|X=x, U=u)} = k_x + \gamma u \quad (2)$$

در این مدل γ پارامتر مجهول حساسیت می باشد، که با تغییر پارامتر حساسیت به طور منظم در مطالعه حساسیت نتایج بررسی می شود. چون Z_i ها مستقل و هم توزیع می باشند می توانیم تابع احتمال Z را به صورت زیر تعریف کنیم:

$$Pr(Z = z) = \prod_{i=1}^N \xi(u_i)^{z_i} (1 - \xi(u_i))^{1-z_i} \quad (3)$$

$$\xi(u_i) = \frac{e^{\beta + \gamma u_i}}{1 + e^{\beta + \gamma u_i}}$$

داده ها استفاده می کنیم نتایج ساده استفاده از تخصیص تصادفی واحدهای آزمایشی می باشد. در این حالت همه افراد یا واحدهای مورد آزمایش دارای شانس یا احتمال مساوی برای قرار گرفتن در گروه درمانی و یا عامل در معرض (گروه مورد) می باشند، زیرا تخصیص واحدهای آزمایشی به گروهها بوسیله پرتاب سکه یا بوسیله جدول اعداد تصادفی شکل می گیرد. در مطالعات مشاهده ای یا کارآزمایی های بالینی تصادفی نشده تعدادی از افراد یا اعضاء مورد بررسی در بعضی از گروهها ممکن است با احتمال بیشتری تیمار یا عامل مورد نظر را نسبت به سایر گروهها (مثلاً گروه شاهد) دریافت کنند، زیرا تخصیص افراد به روشهای درمانی وابسته به خصوصیات افراد می باشد که تعدادی از آنها ممکن است اندازه گیری نشده باشند. ایده کلیدی این روش از مقالات قبلی گرفته شده، که یک تفاوت کیفی بین آزمایشهای تصادفی شده و مطالعات مشاهده ای یا تصادفی نشده را تبدیل به یک اندازه کمی می کند. این مسئله با استفاده از یک پارامتر مثلاً (ω) انجام می شود. این پارامتر اندازه تفاوت از آزمایشهای تصادفی شده را اندازه می گیرد، یعنی چه اندازه افراد ممکن است در شانس گرفتن روش درمانی یا عامل در معرض متفاوت باشند. (۷) برای انجام آنالیز حساسیت مدلی را در نظر می گیریم که شامل اریبهای مشاهده نشده (u) و پارامتر حساسیت (ω) می باشد و جزئیات این مدل به صورت زیر می باشد، البته مدل زیر فقط برای مطالعات مشاهده ای دو نمونه ای قابل استفاده می باشد:

مطالعه ای را در نظر می گیریم که در آن N فرد یا واحد آزمایشی مورد بررسی قرار می گیرند، n نفر آنها در گروه مورد هستند و روش درمانی یا عامل مورد نظر را دریافت کرده اند و $(N-n)$ نفر باقیمانده در گروه شاهد جای می گیرند. متغیر نشانگر Z_i را بصورت زیر تعریف می کنیم، مقدار $Z_i = 1$ اگر i امین فرد در گروه مورد باشد و $Z_i = 0$ اگر i امین فرد در گروه شاهد باشد، بنابراین $n = \sum_{i=1}^n z_i$ می باشد مقدار متغیر پاسخ

شخص دیگر داشته باشد، البته این تفاوت به خاطر متغیرهای اندازه گیری نشده می باشد که ممکن است در افراد گروه مورد مقایسه متفاوت باشد. علاوه بر این شخص دارای احتمال $\frac{2}{3}$ در دریافت روش درمان و احتمال $\frac{1}{3}$ در دریافت گروه کنترل می باشد که در نهایت با تقسیم این دو احتمال بر یکدیگر عدد $=2$ حاصل می شود البته در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده $\omega = 1$ است ولی در یک مطالعه مشاهده ای مقدار ω نامعلوم می باشد. پارامتر ω مسیری برای پاسخ به این سوال را نشان می دهد که اریبهای مخفی چه مقدار تغییر را در نتایج مشاهدات نشان می دهد، به عبارت دیگر چقدر فاصله از یک کارآزمایی تصادفی شده می تواند ماهیت تفسیر نتایج را تغییر دهد.^(۸)

عملاً برای استفاده از این مدل ابتدا آماره آزمون من ویتنی - ویلکاکسون که برای مقایسه دو نمونه به کار می رود را محاسبه می کنیم سپس با توجه به مدل آنالیز حساسیت امید ریاضی و واریانس آماره آزمون را با توجه به مدل جدید برای هر مقدار ω و مقادیر تطبیق شده ممکن u محاسبه میکنیم و مقدار ماکزیمم سطح معنی داری را مشخص می کنیم. به طور جزئی تر اگر مطالعه مشاهده ای مورد بررسی به صورت تصادفی شده انجام شده بود $\omega = 1$ که با توجه به آزمون ویلکاکسون، یک سطح معنی داری یا P-value بدست می آید. ولی چون مطالعه به صورت مشاهده ای و $\omega > 1$ می باشد، به جای آن با تغییر مقدار ω یک محدوده از P-value را با همسان سازی برروی اریبهای مخفی که ممکن است وجود داشته باشد بدست می آوریم، اگر ω افزایش یابد این محدوده بزرگتر می شود بنابراین با توجه به مقادیر ω محدوده ای از P-value ارائه می شود در صورتی که با مقادیر بزرگ ω باز هم نتیجه معنی دار شده می توانیم بگوئیم مطالعه مشاهده ای مورد بررسی به اریبهای مخفی حساسیت کمی دارد و اریبهای مخفی تأثیری در نتیجه مطالعه ندارد. البته با توجه به پیچیدگی مدل از ارائه سایر جزئیات و فرمولهای آن صرف نظر می کنیم. برای انجام محاسبات آماری آنالیز حساسیت برای اولین بار نرم افزاری را با استفاده از زبان برنامه نویسی 98 Visual Fortran طراحی نمودیم که قادر است

حال اگر $\gamma > 0$ باشد، سپس افراد با مقادیر بزرگتر u_i با احتمال بیشتری در گروه مورد قرار می گیرند، در مدل احتمالی ارائه شده در رابطه (۳) چون $n = \sum_{i=1}^n z_i$ مقدار معلوم می باشد با توجه به یک احتمال شرطی بر روی n پارامتر β حذف شده و مدل به صورت زیر ساده خواهد شد:

$$p(Z=z|n) = \exp(\gamma z^t u) / \sum_{b \in \Omega} \exp(\gamma b^t u) \quad (4)$$

توجه کنید در رابطه فوق اگر $\gamma = 0$ باشد رابطه فوق به مدل توزیع احتمال در حالت تخصیص تصادفی یعنی رابطه (۱) ساده خواهد شد.

وقتی γ معلوم و u مشاهده شده باشد، می توان سطح معنی داری $\alpha(\Gamma, u)$ را با توجه به آماره آزمون محاسبه نمود. در عمل برای محاسبه $\alpha(\Gamma, u)$ ، چون γ نامعلوم و u مشاهده نشده می باشد سطح معنی داری آزمون به طور مستقیم قابل محاسبه نمی باشد بنابراین برای محاسبه سطح معنی داری با در نظر گرفتن مقادیر ثابتی برای γ و با اعمال محدودیتهایی بر روی u_i می توانیم کرانهای بالا و پایین را برای $\alpha(\Gamma, u)$ محاسبه نموده و بدین طریق حساسیت این کرانها را بر روی یک محدوده پذیرفتنی از γ نشان دهیم. یکی از محدودیتهای مناسب برای u_i ها به صورت $0 \leq u_i \leq 1$ میباشد. با توجه به اینکه γ در u ضرب می شود با این محدودیت مقادیر ثابتی که برای γ پارامتر حساسیت در نظر می گیریم قابل تفسیر خواهند بود. با توجه به رابطه (۳)، $\omega = e^\gamma$ شانس قرار گرفتن فرد در گروه مورد میباشد که مقدار آن را برابر با ω فرض می کنیم، البته گر $\gamma = 0$ باشد، مقدار $\omega = 1$ می باشد. به طور دقیق تر دو فرد ممکن است در شانس دریافت روش درمانی یا عامل در معرض بوسیله فاکتور ω متفاوت باشند، در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، همه افراد دارای شانس یکسانی برای دریافت روش درمانی دارند یعنی مقدار $\omega = 1$ می باشد. ولی در مطالعات مشاهده ای یا غیر تصادفی مقدار ω بزرگتر از یک می باشد چون افراد شانس یکسانی برای دریافت روش درمانی ندارند. مثلاً در یک مطالعه مشاهده ای اگر $\omega = 2$ باشد، در این حالت یک شخص ممکن است ۲ برابر احتمال بیشتری در دریافت روش درمان نسبت به

مطالعه کاملاً تصادفی شده ($\omega=1$) دارد. در اینجا ممکن است افراد دارای شانس متفاوتی در گرفتن عامل در معرض با توجه به فاکتور $\omega=1.5$ داشته باشند. نسبت دریافت عامل در معرض در گروه مورد به گروه کنترل به صورت نسبت $\frac{3}{2}$ می باشد و یک فرد با احتمال بیشتری در گروه مورد قرار میگیرد (راننده کامیون می باشد) و این تفاوت به خاطر بعضی از متغیرهای اندازه گیری نشده می باشد. در این حالت با توجه به مقدار $\omega=1.5$ و مدل تخصیص تصادفی، محدوده P-Value از 0.0004 تا 0.367 بدست می آید که عدم اطمینان ما را درباره آریبهای مخفی منعکس می کند. هر چند p-Value هایی که در این محدوده هستند در سطح $\alpha=0.05$ معنی دار بوده و آریبهای مخفی نتایج مطالعه را تغییر نمی دهد. در این حالت نتایج مطالعه به آریبهای مخفی غیر حساس می باشد. حالت متفاوتی که $\omega=3$ باشد را در نظر می گیریم، حال ما فاصله بیشتری را نسبت به یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده خواهیم داشت و در این حالت پتانسیل بیشتری برای آریبهای مخفی وجود دارد PValue از 0.0001 تا 0.2420 تغییر می کند. از این رو تعدادی از نتایج معنی دار بوده و تعدادی معنی دار نمی باشد، بنابراین آریبهای بزرگتر می تواند نتایج را تغییر داده و آنها را معنی دار نکنند ولی آریبهای کوچکتر در حالت $\omega=1$ و $\omega=2$ نتیجه را تغییر نمی دهد.

بحث و نتیجه گیری

تخصیص تصادفی افراد یا واحدهای آزمایشی بین گروههای مورد مقایسه در مطالعات پزشکی و کارآزمایی های بالینی از اصول لازم می باشد و این کار مبنایی برای انجام آزمونهای آماری و نتیجه گیری علتی می باشد. اصول تصادفی کردن پروتکلی برای جلوگیری از آریبی در مطالعات کلینیکی به علت تأثیر تعدادی عوامل کنترل شده و کنترل نشده بر روی متغیر پاسخ می باشد و تصادفی کردن توزیع، یکسانی از متغیرهای مخدوش معلوم و نامعلوم در گروههای مورد مقایسه ایجاد می کند. در مطالعات مشاهده ای یا کارآزمایی های بالینی تصادفی نشده عمل تخصیص تصادفی انجام نمی شود در نتیجه یک آریبی بالقوه در اینگونه مطالعات وجود دارد که این آریبها یا به صورت معلوم

کلیه محاسبات مورد نیاز را با دقت قابل قبولی انجام دهد. پارامترهای ورودی این نرم افزار داده های تحقیق و مقادیر مختلف برای ω می باشد و خروجی این نرم افزار سطح معنی داری (p-value) برای مقادیر مورد نظر ω می باشد

یک مثال از آنالیز حساسیت

برای انجام آنالیز حساسیت یک مطالعه مشاهده ای (مورد و شاهدی) را آرایه می دهیم. این مطالعه به منظور بررسی ارتباط بین بروز فتق دیسک کمری حاد با شغل رانندگی می باشد. در این بررسی تعداد ۱۲۸ بیمار که شغل آنها رانندگی و دارای فتق دیسک بوده در نظر گرفته شده و تعداد ۱۲۸ نفر دیگر که سالم بوده و همسان و مشابه با افراد راننده بوده اند مورد بررسی رادیولوژی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه با استفاده از آنالیز حساسیت در جدول شماره (۱) آرایه شده است. نتایج حساسیت میانه ای را نسبت به آریبهای مخفی نشان می دهد یعنی حساسیت به آریبهای مخفی کوچک وجود ندارد. حال جزئیات جدول را بررسی می کنیم^(۳).

جدول (۱) - نتایج آنالیز حساسیت برای مطالعه ارتباط بین شغل

رانندگی و بروز فتق دیسک کمری

p-value	$\omega=1$	$\omega=1.5$	$\omega=2$	$\omega=3$
مینیم	۰/۰۰۵۷	۰/۰۰۰۴	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱
ماکزیمم	۰/۰۰۵۷	۰/۰۳۶۷	۰/۰۹۳۴	۰/۲۴۲۰

در حالتی که $\omega=1$ باشد، اگر فرض مطالعه به صورت تصادفی انجام شده است و مقدار $P=0.0057$ ، نتیجه آزمون در سطح $\alpha=0.01$ معنی دار بوده و فرضیه صفر رد می شود. بنابراین یک دلیل قوی مبنی بر اینکه رانندگی می تواند دلیلی بر افزایش ریسک فتق دیسک کمری باشد، وجود دارد. (البته مطالعه به صورت تصادفی انجام نشده است) در وضعیتی که $\omega=1.5$ یک مطالعه مشاهده ای را توصیف می کند که تفاوت کمی با یک

می باشد و برای انجام این کار از مدل ارایه شده کمک گرفته می شود با توجه به نرم افزاری که به همین منظور ارایه شده است و یک مقدار ماکزیمم و مینیمم برای سطح معنی داری ارایه می شود. در مورد آنالیز حساسیت باید به نکات زیر توجه نمود: محدوده سطح معنی داری یا P-value وقتی مقدار ω (پارامتر حساسیت) افزایش می یابد وسیع تر می گردد وقتی از آزمایش و کارآزمایی تصادفی شده که به عنوان مبنا می باشد دورتر می شویم (ω افزایش می یابد) عدم اطمینان ما درباره نتیجه گیری مناسب افزایش می یابد. به عنوان مثال در حالت $\omega = 3$ با توجه به مثال ارایه شده نتیجه می شود اریبهای مخفی به غلط ممکن است تأثیر یک روش درمانی یا عامل در معرض را که به طور واقعی وجود ندارد یا اینکه ممکن است یک اثر نمایشی و ظاهری باشد را ایجاد نماید.

بوده و یا به صورت پنهان می باشند، در مواجهه با کنترل اریبهای معلوم عموماً مشکل خاصی وجود ندارد ولی در مواجهه با اریبهای مخفی بایستی مسیر پیچیده ای را برای بیان و کنترل آنها طی کنیم. برای بررسی اریبهای مخفی مدلی را در نظر می گیریم که شامل یک متغیر تصادفی برای متغیرهای مشاهده نشده که عامل ایجاد اریبهای مخفی می باشند و یک پارامتر ω که نشان دهنده شانس دریافت تیمار یا عامل در معرض برای افراد یا گروهها می باشد در نظر می گیریم و آنالیز حساسیت را با توجه به آماره آزمون و مدل مورد نظر محاسبه می کنیم. برای محاسبه سطح معنی داری با ثابت گرفتن مقدار ω و با انجام تطبیق بر روی متغیرهای مشاهده نشده یعنی u ، که می تواند بوسیله همسان کردن افراد با مقادیر مشابه انجام گیرد بدست می آید ولی در عمل این تطبیق ممکن نیست زیرا u مشاهده نشده

:

References

- 1-pocok, S. J., Clinical trial:A practical Approach, John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore 1983.
- 2-Rosenbaum P. R., Observational studies ,New York:Springer-Verlag ,1995.
- 3-Rosenbaum P. R, **Discussing hidden bias in observational studies** Annals of Internal Medicine 115,11,901-905.
- 4-Cornfield J, Haenszel W,Hammond E,Lilienfelt A,Shimkin M,Wynder E, **Smoking and lung cancer : recent evidence and a discussion of some questions.** J Nas. Cancer Inst . 1959 , 22:173 – 7
- 5-Rosenbaum, R, **Coherence in Observational studies**,Biometrics, 1994 ,50 ,368-374.
- 6-Dannehi,K.,Experimental Study Versus Non-experimental Study, Proceeding of The International Conference On Nonrandomized Comparative Clinical Studies In Heidelberg,1997 .
- 7-Rosenbaum, P.R. and Krirger, A. M. **Sensitivity analysis for two sample permutation inference in observational studies** ,Journal of American Statistical Association,1990,85,493-498.
- 8-Zelen,M., **Randomized Consent Designs for Clinical Trial**, Statistics in Medicine, 1990,9,645-656.
- 9– Rosenbaum. **P.R.Sensitivity analysis for certain permutation tests in matched observational studies** . Biometrika. 1987;14 :13 – 26
- 10 – Rosenbaum P.R., **Sensitivity analysis for matching with multiple controls** . Biometrika . 1988; V5: 577 – 81.
- 11-Rothman, K. J.,Greenland. S.,Hill **Criteria For Causality**, Encyclopedia of Biostatistics,1998,3,1920-1924