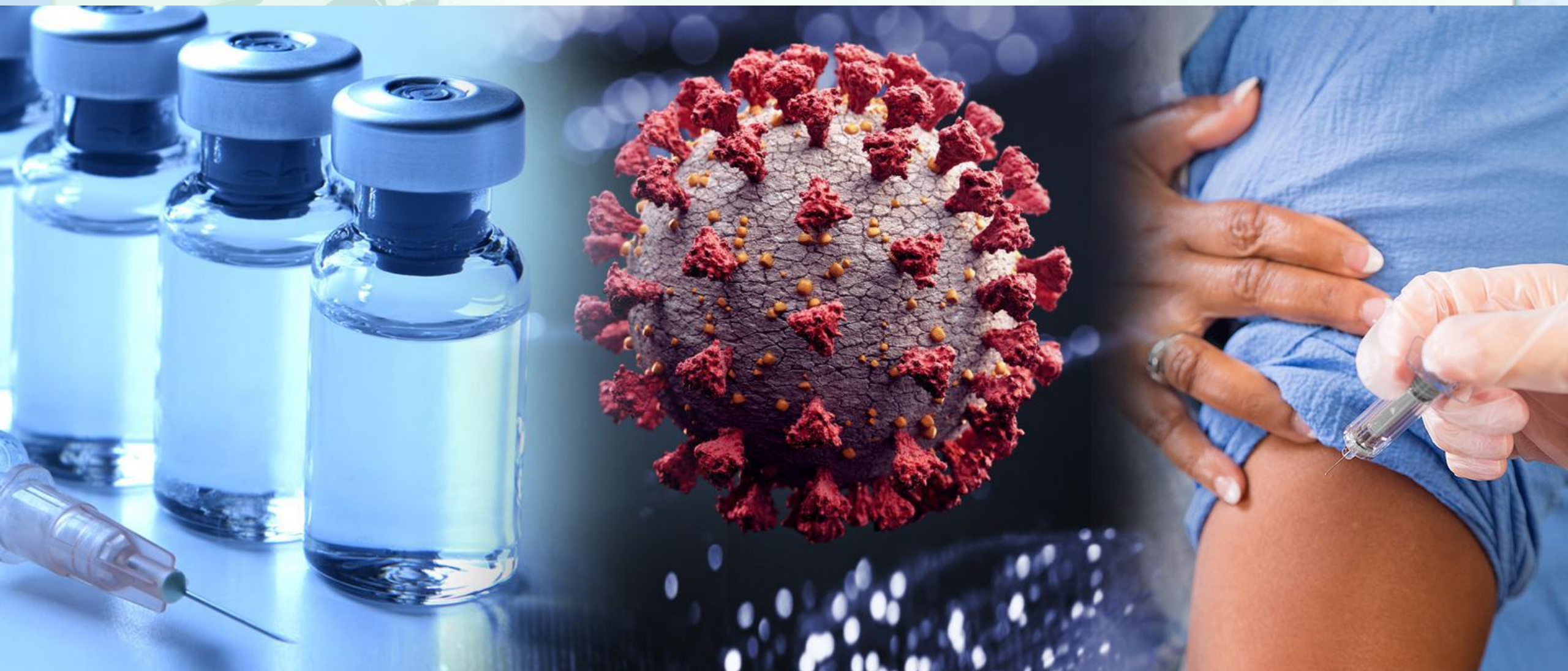


الحمد لله
الرحمن الرحيم



Interventional or Experimental Studies



نوع مطالعه؟

روشی که محقق برای رسیدن به اهداف تحقیق و پاسخگویی به
سؤالات و رد یا قبول فرضیات انتخاب خواهد داد.

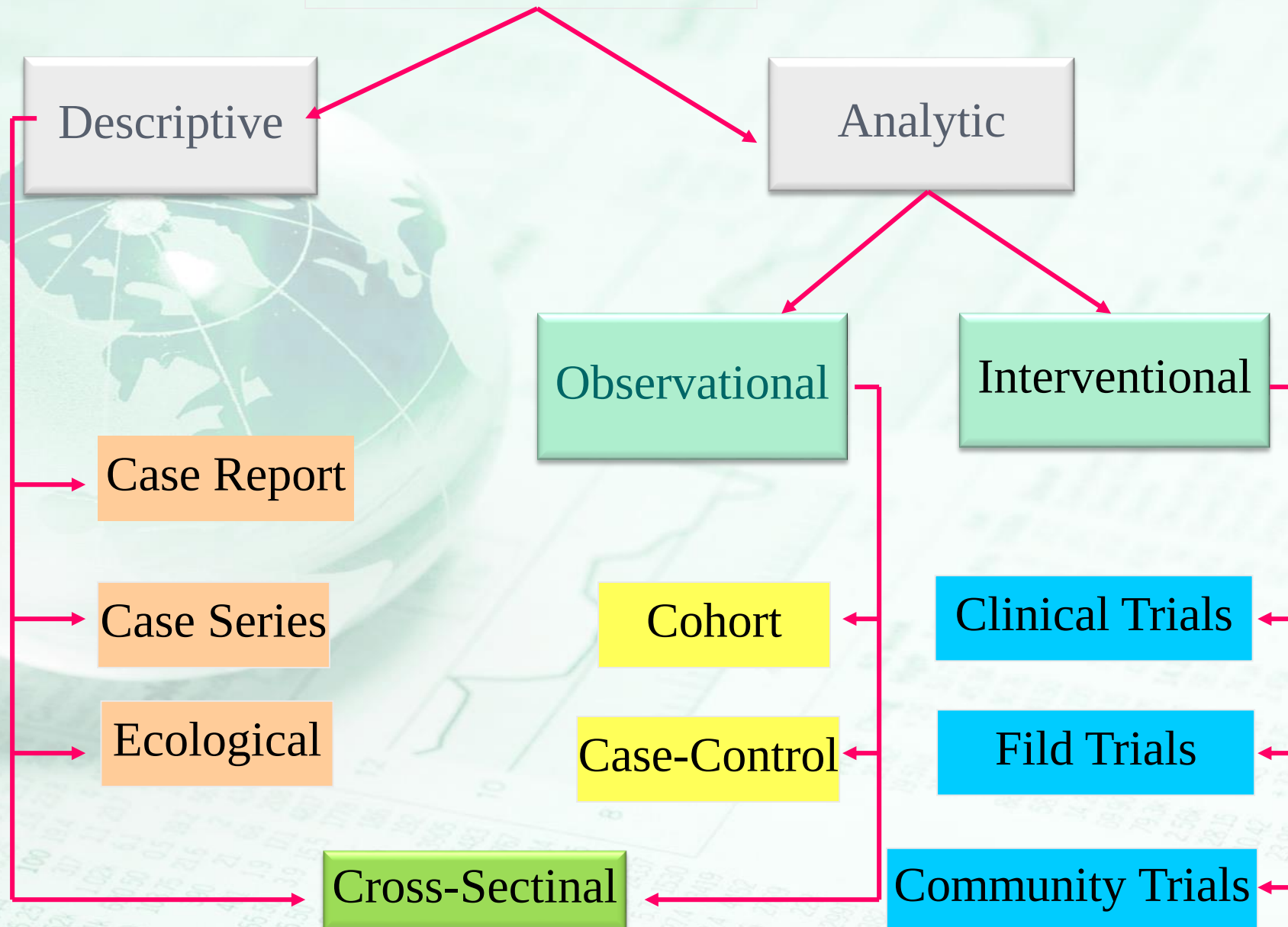
بطور کلی در مطالعات محقق به دنبال دستیابی به سه نوع مختلف از اهداف می باشد

۱- مواردی که در آن محقق قصد دارد مشکل را شناسایی و آن را از نظر ابعاد مختلف بررسی نماید. در این صورت سؤال اصلی محقق آن است که **گسترده‌گی و فراوانی** مشکل چقدر است و چه ویژگی‌هایی دارد؟ (**مطالعات توصیفی**).

۲- اهدافی که **علل وجود مشکل** را بررسی مینماید. در این موارد در ذهن محقق فرضیاتی مطرح است که عوامل مرتبط با مشکل و یا علل بوجود آورنده آن را ردیابی می نماید. (**مطالعات تحلیلی مشاهده ای**)

۳- مواردی که هدف از تحقیق **یافتن راه کار** برای حل مشکل است. (**مطالعات تحلیلی مداخله ای**)

انواع مطالعات



طرح مطالعات تجربی



اولین کار آزمایی بالینی برنامه ریزی شده

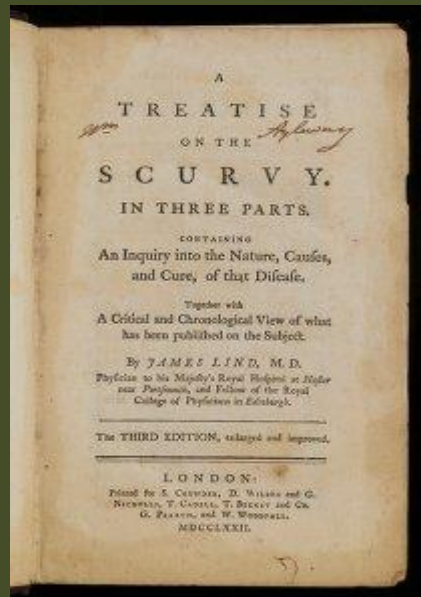


- The Scottish surgeon, **James Lind** in 1747, described a planned trial. Lind became interested in scurvy, which killed thousands of British seamen each year. He was intrigued by the story of a sailor who had developed scurvy and had been put ashore on an isolated island where he subsisted on a diet of grasses and then recovered from the scurvy.

تجربه لیند

■ پزشک اسکاتلندی که در مقام جراح به نیروی دریایی سلطنتی پیوست. اولین کار آزمایی بالینی برنامه ریزی شده را انجام داد و دریافت که مصرف لیمو یا آب لیموی ترش از بروز اسکوروی جلوگیری می کند.

اسکوروی بر اثر کمبود ویتامین C ایجاد می شود. ۱۲ دریانورد بیمار با ویژگی های نسبتاً مشابه و واجد اسکوربوت برای مطالعه انتخاب شدند. به ۴ تای آنها روزانه یک پیمانه آب سیب و ۴ تای دیگر روزانه دو قاشق سرکه و آب دریا و به ۴ تای دیگر لیموی تازه داد. نتایج خارق العاده بود و کسانی که از لیمو استفاده کرده بودند در پایان روز ششم از بیماری رهایی یافتند و بقیه گروهها همچنان علایم بیماری را با خود داشتند.



مطالعات مداخله ای

❖ کارآزمایی بالینی مطالعه ای است آینده نگر که برای مقایسه اثرات یک مداخله در برابر شاهد در نمونه های انسانی انجام می شود و عموماً برای شناخت کارایی مداخلات **پیشگیری، درمانی و تشخیصی جدید یا اثرات فارماکودینامیک یا فارماکوکینتیک** یک فرآورده تحقیقاتی اجرا می شوند.

❖ 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:

- ✓ انجام مداخله مانند تجویز دارو، آموزش یک روش، انجام یک روش جراحی یا تزریق واکسن
- ✓ داشتن گروه شاهد یا پلاسبو
- ✓ تخصیص تصادفی گروهها برای دریافت مداخلات (دارو یا گولدارو)
- ✓ کورسازی (یک سو کور، دو سو کور، سه سو کور)
- ✓ شرایط آن تحت مراقبت و دخالت مستقیم محقق است.

Blinding in RCTs

- ◆ No Blind
 - All patients know treatment
- ◆ Single Blind
 - Patient does not know treatment
- ◆ Double Blind
 - Neither patient nor health care provider know treatment
- ◆ Triple Blind
 - Patient, physician and statistician/monitors do not know treatment
- ◆ Double blind recommended when possible

Why RCTs are done?

◆ هدف از انجام کارآزمایی های بالینی مشخص کردن کارایی (Efficacy) و کارسازي (Effectiveness) و کارامدی (Efficiency) روشهای پیشگیری و درمانی جدید.

- ◆ As they **provide better evidence** of the effect or the outcome that cannot be obtained with any other observational method.
- ◆ The **variation is minimized and bias is controlled**, hence more valid and their results speak truth.

Thinking about Clinical Trials

Topic	Over-Arching Question	Key Components	Where Addressed
What?	What research questions are being addressed in the trial, and how important are they?	• Historical Context • Clinical Importance	Aims
Why?	Why should the trial be conducted — i.e., does the scientific rationale adequately support the research question?	• Pre-trial Data • Biologic Processes	Background
Who?	Who will support the trial and how likely are they to embrace it?	• Physician's Perspective • Clinical Sites • Patient Accrual • Patient Retention	Appendix
How?	How well designed is the trial to answer the research questions it addresses?	• Patients • Intervention • Comparison or Control • Outcome	Method

مطالعات تجربی (Experimental Study)

❖ کارآزمایی بالینی (Clinical Trials):

❖ کارآزمایی محلی (Field Trials)

❖ کارآزمایی در جامعه (Community Trials)

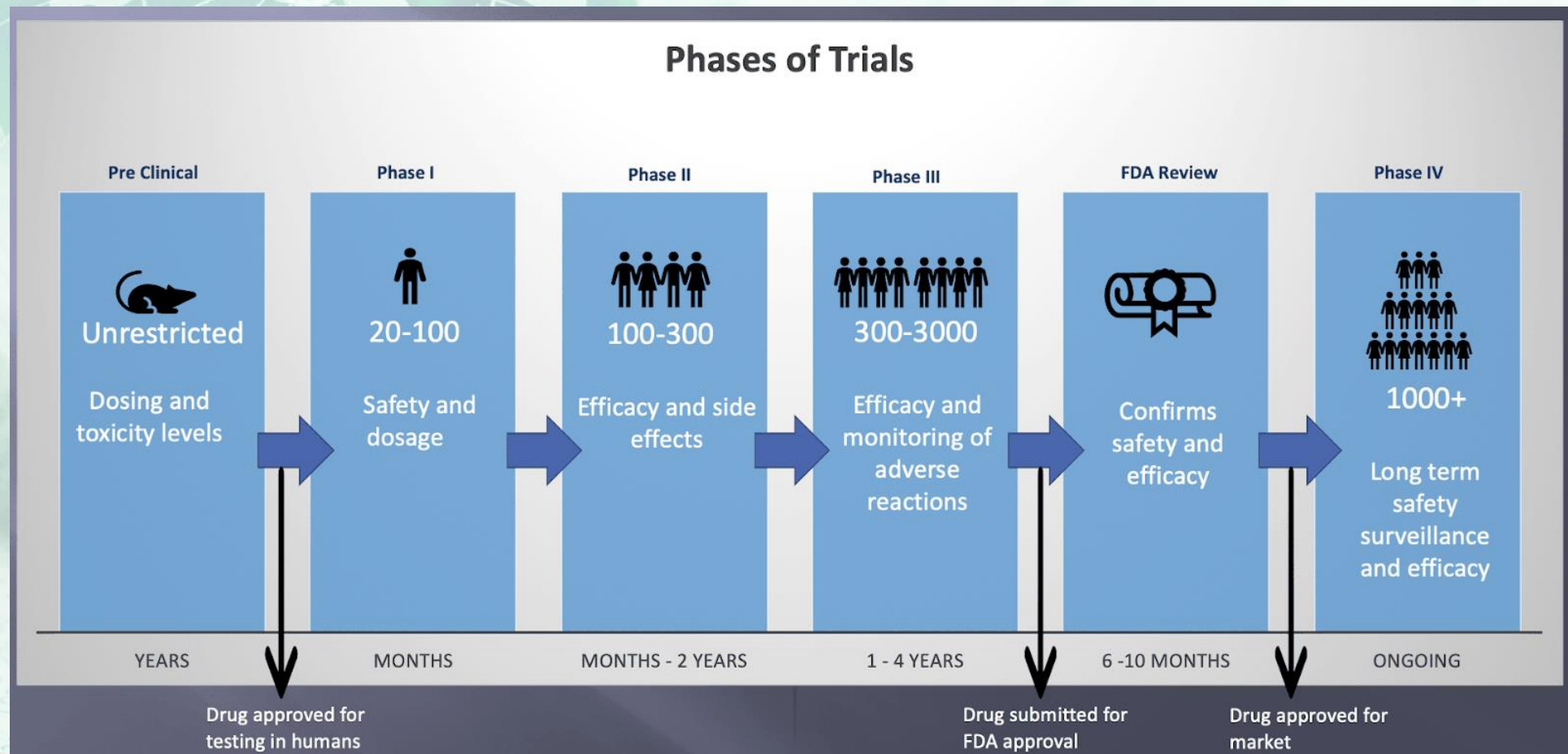
Experimental Study Design

- ◆ Experimental study can be controlled or non-controlled.
- ◆ Randomized or non-randomized
- ◆ Double blinded, single blinded or no blinding
- ◆ Best design for determining efficacy of treatment:
- ◆ **Randomized, controlled, double blinded, experimental designed study.**
- ◆ A randomized controlled trial (study) may be described as prospective, longitudinal, follow-up, and experimental.

طبقه بندی انواع کار آزمایی

❖ کار آزمایی بالینی (Clinical Trial):

دارای ۵ فاز عمده است و اغلب روی بیماران و کشف راههای درمانی جدید انجام می شود.



Clinical Trial Phases 0 - 4

- ◆ **Phase Zero trials(Preclinical):** Pre-human and laboratory testing (in vitro), several years
- ◆ **Phase I trials(Exploratory trial):** Toxicity, maximum tolerated dose (MTD), safety, tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics. 20-80 cases, Short-term, several weeks or months. Usually young, healthy, volunteers.
- ◆ **Phase II trials(Phases IIa, IIb):**
 - Phases IIa: efficacy, safety
 - Phases IIb: dose-Response, dose-finding or dose-escalation studies
 - 100-300 cases, Medium length. usually about a year.
- ◆ **Phase III trials(Confirmatory trials):** effectiveness, monitor side effects, FDA approval, 1000-3000 cases, Longest May last for two to three years.
- ◆ **Phase IV trials(Post Marketing):** efficiency, drug risks, benefits, studies are done after the drug or treatment has been marketed to gather information on the drug's effect in various populations and any side effects associated with long-term use. Long term post Phase III follow-up

طبقه بندی انواع کار آزمایی

❖ کار آزمایی جامعه (Community Trial):

بر روی دو یا چند جامعه انجام می شود و واحد مطالعه آن به جای فرد، "جامعه" است. یعنی مداخله به جای آنکه به صورت انفرادی صورت گیرد، به طور همزمان بر چند جامعه اعمال می شود.

THE MAIN PURPOSE IS TO REDUCE THE OCCURRENCE OF DISEASES AND DEATHS EARLY IN LIFE **IN THE WHOLE COMMUNITY**, HENCE THE NAME. *Community* refers to a defined unit, e.g., a county, state, or school district.

➤ مطالعاتی مناسب برای بیماری هایی که در نژادهای خاص یا جوامع خاصی شیوع زیادی دارند.

➤ مثل کار آزمایی های انجام شده **روی نمک یددار و یا اضافه کردن فلوراید به آب آشامیدنی** در یک جامعه و مقایسه پیامدهای آنها در جوامع شاهد مثال هایی از این نوع کار آزمایی هستند.

- ◆ **Stages:**
- ◆ **Communities rather than individuals** comprise the treatment groups
- ◆ Start by determining **eligible communities** and their willingness to participate.
- ◆ Collect **baseline measures** of the problem to be addressed in the intervention and control communities.
- ◆ Use a variety of measures, e.g., disease rates, knowledge, attitudes, and practices.
- ◆ Communities are **randomized and followed** over time.
- ◆ Outcomes of interest are **measured**.
- ◆ Appropriate for diseases that have their origins in **social conditions** that can be influenced by intervention directed at group behavior as well as individuals

- 
- ◆ Ecological Bias
 - ◆ Random allocation of communities is not practical
 - ◆ Only a small number of communities can be included
 - ◆ EFFECT OF IMMIGRATION INTO AND EMIGRATION
 - ◆ Other methods are needed to ensure any difference found can be attributed to the intervention rather than to any inherent differences between the communities studied

طبقه بندی انواع کار آزمایی

کار آزمایی در عرصه (Field Trial) یا کار آزمایی پیشگیری:

برخلاف کار آزمایی های بالینی این نوع مطالعه نه بر روی افراد بیمار بلکه بر روی **افراد سالمی** که فرض می شود **در معرض خطر بیماری** هستند انجام می شود.

Involve people who are disease-free but presumed to be at risk

هدف این کار آزمایی **پیشگیری از رخداد بیماری** در افراد سالم در معرض خطر است.

در این نوع کار آزمایی برخلاف کار آزمایی بالینی تعداد افراد زیادی شرکت داده می شوند.

بزرگترین کار آزمایی در عرصه برای آزمایش اثر واکسن سالک جهت پیشگیری از فلج اطفال بر روی یک میلیون کودک انجام شده است.

Superiority vs. Equivalence trial vs. Non-Inferiority Trials

Superiority trial: Show that new treatment is better than the control or standard (maybe a placebo). show that one treatment is superior to another.

Equivalence trial: Proving that two treatments are equal in performance and show that they are equivalent efficacy. new therapy is not superior but equivalent

Non-inferiority: Show that the new treatment

- a) Is not (very much)worse that the standard by more than some margin
- b) Would have beaten placebo if a placebo arm had been included (regulatory)

Most often the aim of an RCT is to show that a new therapy is superior

What are its types?

- ◆ Treatment trials
- ◆ Prevention trials
- ◆ Diagnostic trials
- ◆ Screening trials
- ◆ Quality of life trials

Treatment trials

They test

- New treatments
- New combination of drugs
- New approaches to Surgery
- New radiation therapy

Prevention Trials

- ◆ They try to find better ways to prevent disease in people and to prevent disease occurrence using
 - Medicines
 - Vaccines
 - Vitamins
 - Minerals

Diagnostic Trials

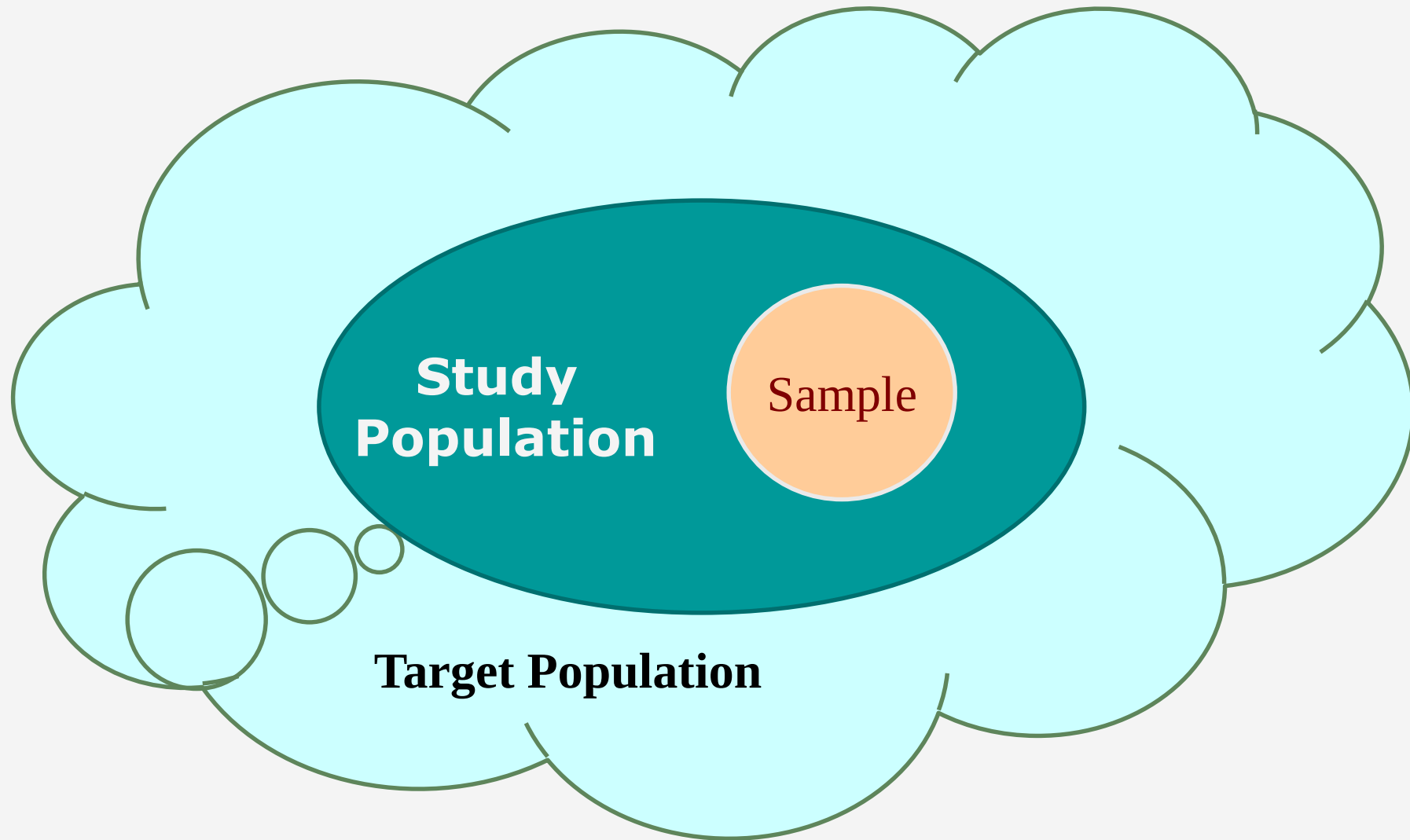
- ◆ To find better tests for diagnosis of a disease
- ◆ To find better procedures for diagnosis of a disease

Screening trials

- ◆ To find out the best way to detect certain diseases or conditions

Lifestyle trails

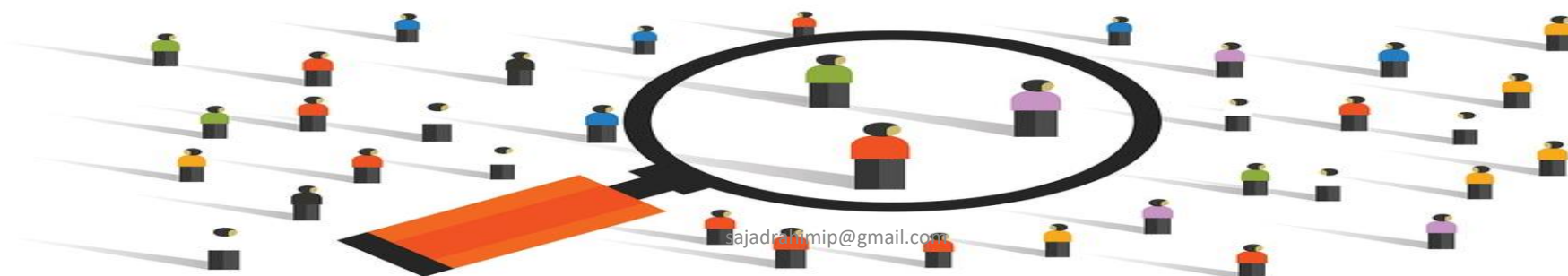
- ◆ Also called Supportive care trials
- ◆ Often employed for the chronically ill patients
- ◆ They explore the ways to improve the quality of life



Target Population → Study Population → Sample

سؤال: چرا نمونه گیری می کنیم؟

- کاهش هزینه ها
- افزایش سرعت
- کاهش زمان
- غیر عملی بودن و محدودیت سرشماری در بعضی شرایط
- نتایج نمونه نسبت به سرشماری از تمام جمعیت اغلب از صحت و اعتبار بیشتری برخوردار است.
- نتایج نمونه نسبت به سرشماری از تمام جمعیت اغلب از ثبات و پایایی بیشتری برخوردار است.



روش های نمونه گیری

احتمالی (Probability sampling)

انتخاب افراد و واحدهای مطالعه به صورت تصادفی است. هر یک از عناصر جامعه، **شانسی** **مشخص و غیر صفر** برای انتخاب شدن در نمونه دارند و احتمال انتخاب همه عناصر جامعه **الزاماً برابر نمی باشد**.

- ✓ در این روش نمونه امکان **سوگیری انتخاب را کم می کند**
- ✓ اجازه می دهد که از **تئوری های آماری** در تحلیل ها استفاده شود
- ✓ **امکان تعمیم نتایج** و اطلاعات بدست آمده از مطالعه بر روی نمونه به جامعه اصلی وجود دارد.

غیر احتمالی (Non-probability sampling)

- انتخاب نمونه براساس **قوانین احتمالات صورت نمی گیرد**، نمونه ها به صورت تصادفی انتخاب نمی شوند و احتمال انتخاب شدن بستگی به **نظر و قضاوت پژوهشگر** دارد بنابراین
- ✓ نمونه ها **معرف واقعی جامعه نیستند**
 - ✓ **احتمال تورش انتخاب** وجود دارد
 - ✓ **نتایج قابل تعمیم به جمعیت هدف نمی باشد**

۱- نمونه گیری تصادفی ساده (Simple Random Sampling)

۲- نمونه گیری طبقه ای (Stratified sampling)

۳- نمونه گیری خوشه ای (Cluster sampling)

۴- نمونه گیری سیستماتیک (Systematic sampling)

۵- نمونه گیری چند مرحله ای (Multistage sampling)

احتمالی

۱- نمونه گیری آسان یا در دسترس (Convenience sampling)

۲- نمونه گیری سهمیه ای (Quota sampling)

۳- روش هدفمند (Purposive sampling)

۴- نمونه گیری گلوله برفی (Snowball sampling)

غیراحتمالی

روشهای
نمونه گیری

نمونه گیری تصادفی ساده (Simple Random Sampling)

- روش نمونه گیری تصادفی ساده، ساده ترین روش نمونه گیری احتمالاتی است.
- در این نوع نمونه گیری به صورت تصادفی ساده انجام خواهد شد و احتمال انتخاب افراد برابر با فراوانی نسبی آنها می باشد. به عبارت دیگر اگر حجم افراد جامعه N و حجم نمونه را n فرض کنیم، احتمال انتخاب هر فرد جامعه در نمونه مساوی n/N است.

■ روش اجرا:

- تهیه فهرست کل اعضای جامعه (چارچوب نمونه گیری)
- انتخاب تصادفی هر نمونه

انتخاب نمونه تصادفی ساده را به سه شیوه می توان انجام داد:



- ❖ شیوه اول به صورت قرعه کشی
- ❖ شیوه دوم با استفاده از جداول اعداد تصادفی
- ❖ و شیوه سوم با نرم افزارهای رایانه ای مثل Excel

Microsoft Excel

RANDBETWEEN

Returns a random number between the numbers you specify. A new random number is returned every time the worksheet is calculated.

Syntax

RANDBETWEEN (bottom,top)

Bottom is the smallest integer RANDBETWEEN will return.

Top is the largest integer RANDBETWEEN will return.

Example

=RANDBETWEEN(1,1200)

Copy and Paste

نمونه گیری منظم (سیستماتیک) Systematic Sampling

منطبق بر یک قاعده و قانون مشخص

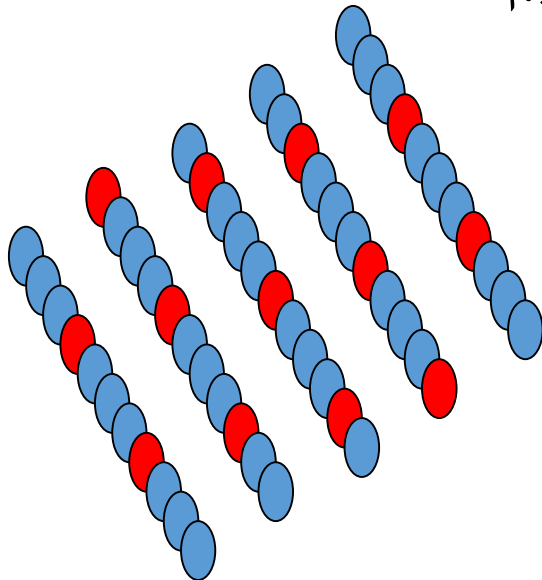
این روش همانند نمونه گیری تصادفی ساده است . با این تفاوت که در آن عدد کسر

$$k = \frac{N}{n}$$

نمونه گیری محاسبه و نمونه به فاصله معین انتخاب می شود .

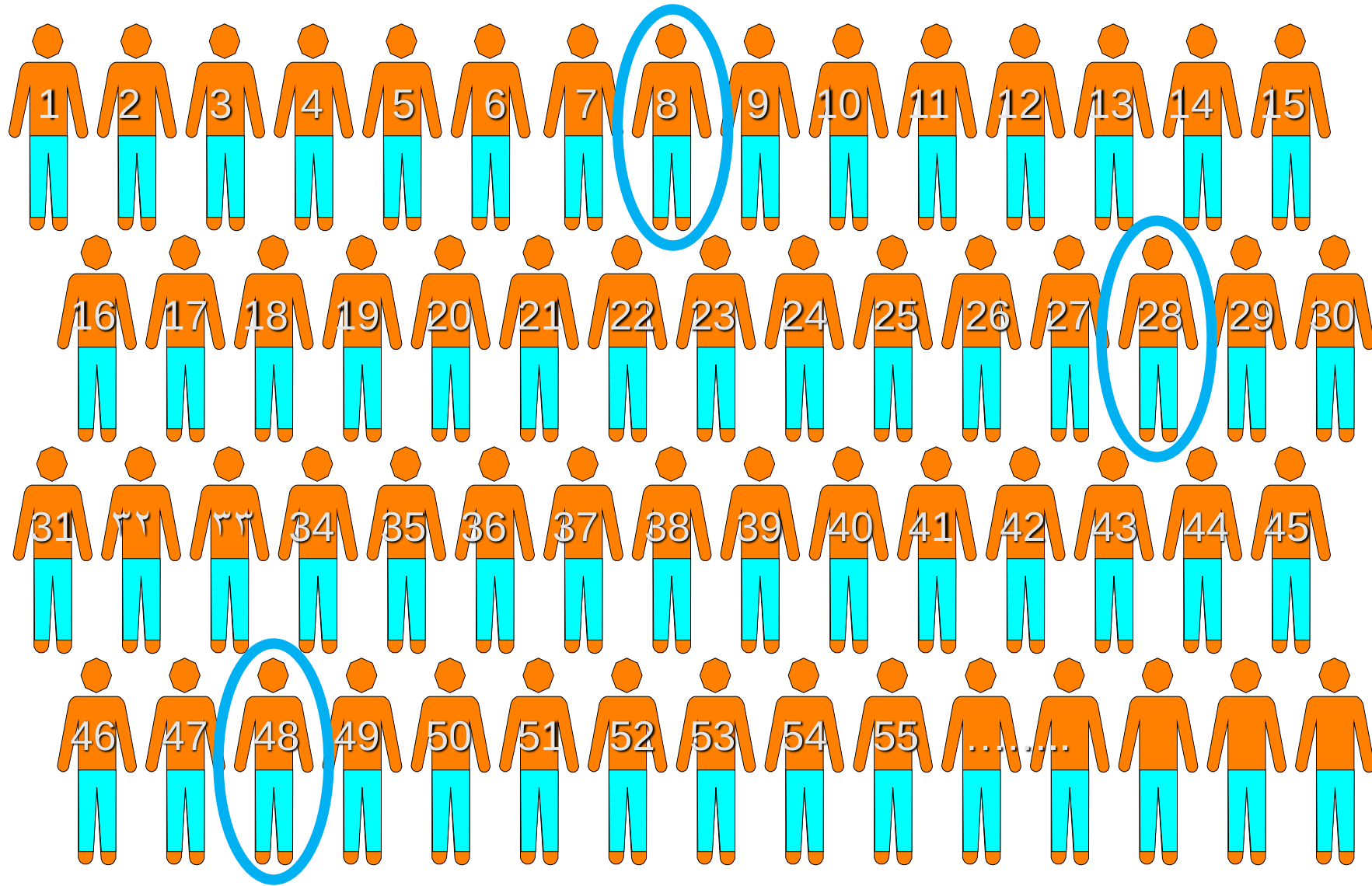
* تعداد اعضای جامعه (N) و نمونه (n) را مشخص می کنیم.

* عددی به صورت رانوم از ۱ تا k را انتخاب می کنیم .



نمونه گیری تصادفی منظم یا سیستماتیک

- مثال: می خواهیم شیوع پوسیدگی دندان (برمبنای DMF) را در بین ۱۲۰۰ نفر دانش آموزان یک مدرسه تعیین کنیم.
- فهرست دانش آموزان مدرسه را تهیه کنیم
- دانش آموزان را از ۱ تا ۱۲۰۰ شماره گذاری کنیم
- اگر حجم نمونه ۶۰ نفر باشد، بایستی با توجه به $۱۲۰۰ / ۶۰ = ۲۰$ ، از هر ۲۰ نفر یکی انتخاب کنیم.
- یک عدد تصادفی بین ۱ تا ۲۰ انتخاب می کنیم (مثلاً ۸)
- سپس ۲۰ تا به عدد فوق (۸) اضافه می کنیم به این ترتیب نمونه اول فرد شماره ۸، بعدی ۲۸، بعدی ۴۸ و خواهند بود.



معایب نمونه گیری سیستماتیک

➤ علاوه بر مشکلات نمونه گیری ساده ، دارای مشکل تناوب در چهارچوب نمونه گیری است .

➤ اگر فاصله نمونه گیری بر تغییرات منظم در درون جامعه منطبق شود، تورش انتخاب رخ می دهد. (selection bias)

➤ مثال : اگر در شکل زیر عدد تصادفی ۲ و نسبت نمونه گیری ۴ باشد . نمونه ها عبارت اند از :

۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۴
پسر	دختر	پسر	دختر	پسر	دختر	پسر	دختر	پسر	دختر	پسر	دختر	پسر	دختر

➤ برای رفع آن بهتر است از روش نمونه گیری دیگر استفاده کنیم

نمونه گیری طبقه بندی شده (Stratified Sampling)



نمونه گیری طبقه ای هنگامی مناسب است که بتوانیم جامعه آماری را نسبت به صفت مربوطه طوری تقسیم کنیم که واحدها در داخل طبقات از نظر صفت مربوطه شبیه به هم باشند.

مراحل:

ابتدا جامعه را به متغیر یا صفات مورد نظر طبقه بندی میکنیم.

چارچوب نمونه گیری و جدول توزیع فراوانی افراد جامعه را بر حسب طبقات مختلف بدست می آوریم.

نسبت درصد و سهم هر یک از طبقات را در کل جمعیت جامعه محاسبه مینماییم.

متناسب با سهم هر طبقه در جامعه ، سهم آن طبقه را در انتخاب نمونه ها نیز اعمال میکنیم.

$$P_k = N_k / N$$

با استفاده از نمونه گیری تصادفی ساده یا سیستماتیک افراد را از هر طبقه انتخاب مینماییم.

به طور مثال از یک جامعه آماری ۱۰۰۰۰ نفری که ۱۵ درصد آن دانشجو ، ۲۰ درصد کارمند اداری ، ۳۰ درصد کارگر و ۳۵ درصد کشاورز هستند می خواهیم ۴۰۰ نفر نمونه انتخاب کنیم . در مرحله اول تعداد مورد نیاز را در هر یک از این طبقات بر حسب درصدهای فوق معین می کنیم که به شرح زیر است :

تعداد افراد نمونه از بین دانشجویان $400 \times 0.15 = 60$

تعداد افراد نمونه از بین کارمندان $400 \times 0.20 = 80$

تعداد افراد نمونه از بین کارگران $400 \times 0.30 = 120$

تعداد افراد نمونه از بین کشاورزان $400 \times 0.35 = 140$

مجموع افراد انتخاب شده از طبقات ۴۰۰ نفر خواهد بود
در مرحله دوم از هر یک از طبقات جمعیت و با استفاده از روش تصادفی ساده یا سیستماتیک افراد نمونه را انتخاب می کنیم .

نمونه گیری طبقه بندی شده (stratified)

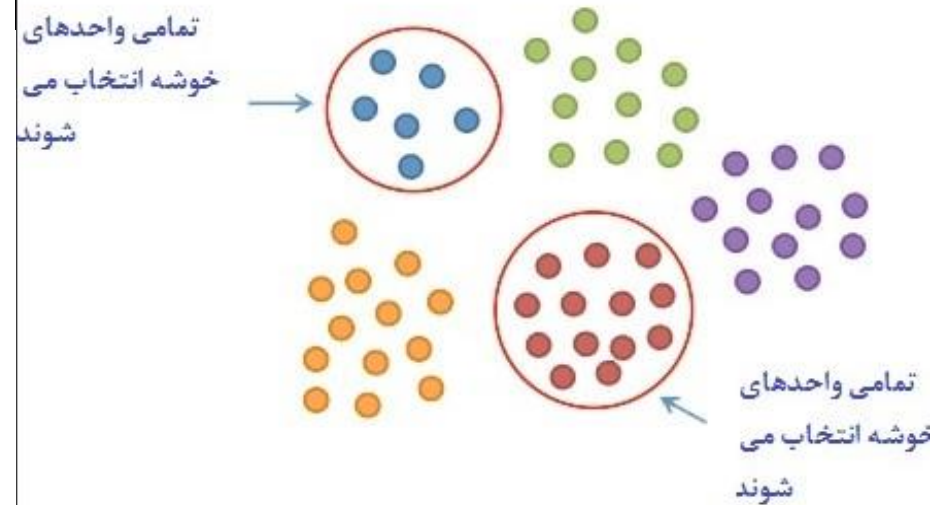
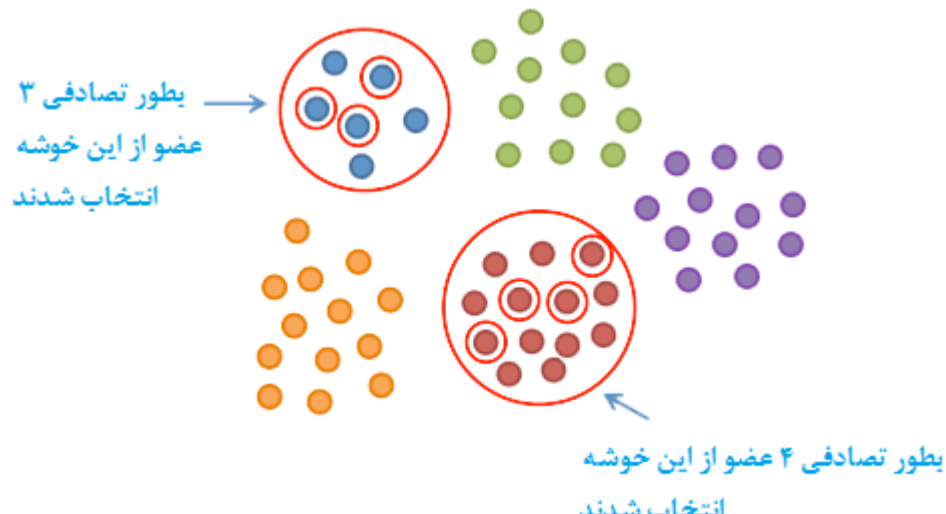
- ❖ این نوع نمونه گیری ، شکل اصلاح شده ای از نمونه گیری تصادفی ساده و سیستماتیک است که هدف از آن ، رسیدن به نمونه های معرف تر و دقیق تر است.
- ❖ بین طبقه ها نباید هم پوشانی وجود داشته باشد.
- ❖ هیچ فردی از جامعه نبایستی بیرون از طبقه بندی قرار بگیرد.

هر چقدر داخل طبقات افراد بیشتر به هم شبیه (هموژن) باشند و بین طبقه ها تفاوت زیاد وجود داشته باشد، نمونه گیری طبقه ای معتبر تر است.

Cluster Sampling

در صورتی که فهرست کامل افراد جامعه مورد مطالعه در دسترس نباشد می توان از نمونه گیری خوشه بندی استفاده نمود. در این روش ابتدا جامعه مورد بررسی را به بلوک ها (خوشه های) مختلف تقسیم میکنیم سپس به صورت تصادفی چند بلوک را انتخاب می کنیم. در این مرحله دو انتخاب اساسی داریم:

- ❖ در انتخاب اول کلیه اعضای خوشه های منتخب را مورد بررسی و ارزیابی قرار می دهیم. به این شیوه نمونه گیری نمونه گیری خوشه ای یک مرحله ای (Single stage cluster sampling) اطلاق می گردد.
- ❖ در انتخاب دوم از بین کلیه اعضای خوشه یا خوشه های انتخاب شده، تعدادی از اعضا به شیوه تصادفی ساده یا منظم انتخاب می گردند. به عبارتی، در این حالت در داخل خوشه ها نمونه گیری انجام می دهیم که به این شیوه، نمونه گیری خوشه ای دو مرحله ای (two stage cluster sampling) می گویند.



نمونه گیری خوشه ای

Cluster Sampling

- ❑ واحدهای نمونه گیری خوشه هایی شامل خانواده ها ، مدارس ، بیمارستان ها ، بلوکهای شهری ، دهکده ها و غیره هستند.
- ❑ هر چقدر داخل خوشه ها شباهت افراد کمتر و تفاوت بیشتر باشد (هتروژنیتی بیشتر) باشند نمونه گیری خوشه ای موفقتر است.

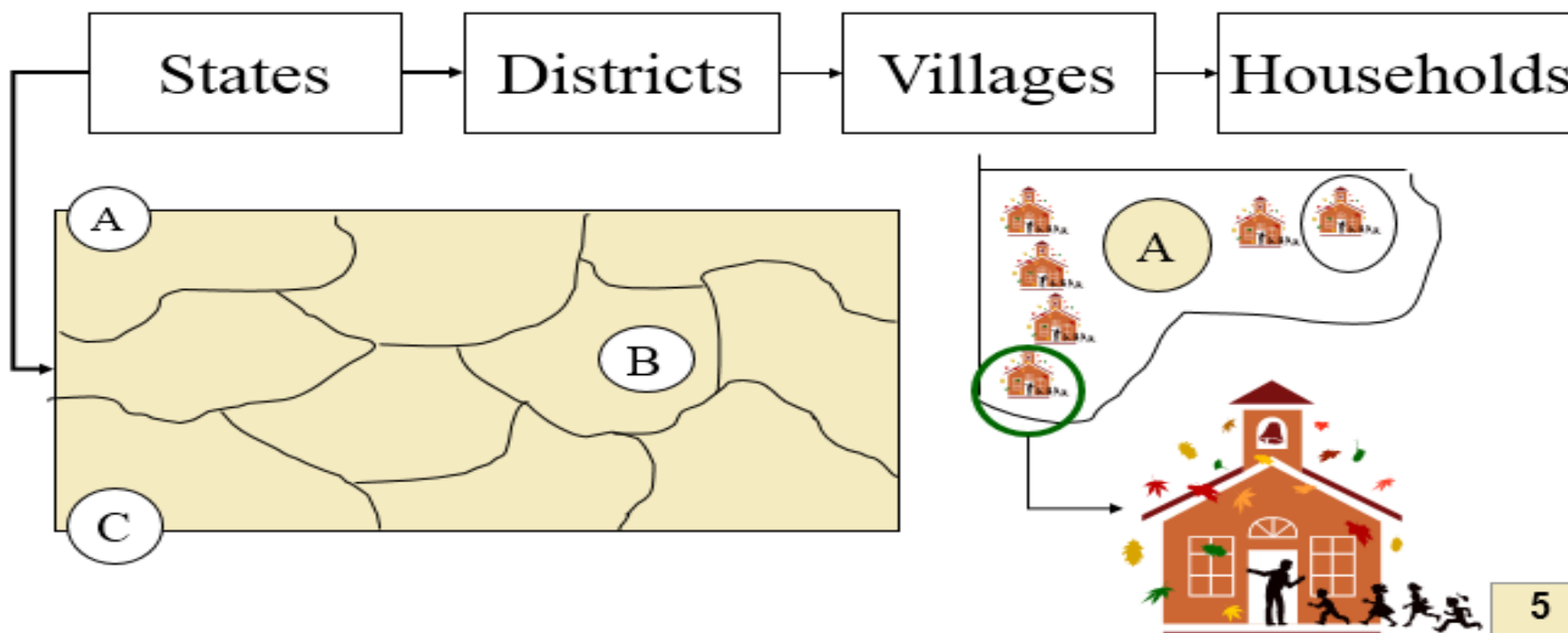
تفاوت بین نمونه گیری خوشه ای تک مرحله ای با نمونه گیری طبقه بندی شده

- الف- در نمونه گیری تصادفی طبقه ای از هر طبقه تعدادی از افراد را بر اساس فراوانی نسبی همان طبقه و به صورت تصادفی انتخاب می کنیم در صورتی که در نمونه گیری خوشه ای، تعدادی از خوشه ها را به تصادف انتخاب و سپس کل افراد درون خوشه را بعنوان نمونه مورد بررسی قرار می دهیم.
- ب- دقت نمونه گیری تصادفی طبقه ای در ارتباط مستقیم با همگنی درون طبقات و ناهمگنی بین طبقات است. اما دقت نمونه گیری تصادفی خوشه ای در ارتباط مستقیم با ناهمگنی درون خوشه ها و همگنی بین خوشه ها است.



۵- نمونه گیری چندمرحله ای (Multistage sampling)

- در این روش نمونه گیری با استفاده از روشهای نمونه گیری احتمالی واحد یا سطح نمونه گیری مرحله به مرحله کوچکتر و محدودتر می شود و در آخرین مرحله نمونه گیری به واحد اصلی دسترسی پیدا می کنیم .



Thanks for your attention



Any question

By Sajjad Rahimi



By Sajjad Rahimi
Ph.D in Epidemiology



sajdrahimip@gmail.com