

## پژوهش در جراحی

### روش‌های غیر تجربی انتخابی: آشنایی و تشخیص موقعیت

ترجمه و تلخیص: دکتر سیدعباس میرمالک\* و گروه مترجمین\*\*

مطالعات بالینی مقایسه‌ای کنترل شده (Randomized Controlled Clinical Trials) RCT بخصوص در حیطه جراحی با مشکلات زیادی همراه است. روش‌های جراحی که برخی قدمت بیش از یک قرن دارند. ابزار جراحی که تغییری نکرده‌اند، نحوه رویکرد به بیماران که به راحتی قابل تغییر نیست، محروم کردن گروه شاهد از درمان استاندارد که عملاً امکان‌پذیر نیست و ... امکان تجربه بالینی مقایسه‌ای کنترل شده (RCT) را محدود و اغلب ناممکن می‌کند. نوشتار زیادی در محدودیت RCT در رشته‌های جراحی وجود دارد. با توجه به محدودیت اجرائی RCT در رشته‌های جراحی، روش‌های غیر تجربی انتخابی کاربرد دارد.

#### مقدمه

محققان بالینی و اعضای گروه‌های تحقیق غالباً درمی‌یابند که باید استراتژی‌ها و روش‌های غیر تجربی را بکار گیرند، که اختصاصاً به وسیله متخصصین اپیدمیولوژی و آمارگران علوم زیستی مورد استفاده قرار می‌گیرند، به ویژه زمانی که کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده [Randomized Controlled Clinical Trials (RCT)] از نظر مسائل اخلاقی و پزشکی امکان‌پذیر نباشد. این طرح‌ها به نسبت کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی، در تحقیقات جراحی و بیهوشی کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این فصل برآنیم که مبحثی را در جهت آشنایی افرادی که در جستجوی مشارکتی معنادار، آگاهانه و قابل درک در زمینه تحقیقات بالینی و اپیدمیولوژی می‌باشند، مطرح کنیم.

مطالعات موردی کنترل نشده و گروه‌های مورد مطالعه در این مبحث مورد اشاره قرار گرفته‌اند. چنین تلاش‌هایی، سرآغازی اجتناب‌ناپذیر برای تحقیقات بالینی و اپیدمیولوژیک می‌باشند. در هر صورت، نقش چنین فعالیتی باید به ایجاد فرضیه محدود شود، مگر زمانی که یافته‌ها چشمگیر باشند. کشف این که پنی سیلین تاکنون هم می‌توانست بیماری‌های علاج‌ناپذیر را برای همیشه درمان کند، به قدری تکان‌دهنده و تعجب‌برانگیز بود که مطالعات کنترل شده و آمارهای بیان شده و قابل درج، دیگر ضرورت خود را از دست دادند.

چنین پیشرفت‌های چشمگیری در هر زمینه از دانش پزشکی، استثناء است تا قاعده. این پیشرفت‌ها چنان دقیقند که تغییرات باید با صحیح‌ترین روش و بالاترین دقت در طرح و بهترین شکل آمارگیری مقتضی و مناسب، توضیح داده شده و سپس باید از قوانین معقول و منطقی علمی که پذیرفتن و قابل قبول هستند، پیروی کرده و اثبات شوند.

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدعباس میرمالک

تلفن: ۸۸۷۸۷۵۶۱

Email: SAM@Mirmalek.net

\* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، واحد تهران

\*\* دکتر لیلا پرورش، دکتر شقایق تهرانی، دکتر پوریا حسینی، دکتر پانته آرضانیان، دکتر مریم سعیدیان

دکتر مروا طهماسبی‌راد، دکتر علی غلامرضانژاد، دکتر مهدی کلاتری، دکتر الهام کنی، دکتر امیر تیمور مرعشی،

دکتر امید میرمطبی، دکتر علی ناظمیان

تاریخ وصول: ۱۳۹۰/۰۷/۰۳

یکی از قوانین کلیدی در تحقیق به روش غیر تجربی این است که فرضیات باید تنها پس از اینکه مراحل اولیه پشت سر گذاشته شد، مورد آزمایش قرار گیرند و از انجام کارهای نامعقول و شتاب زده به واسطه اطلاعاتی که خود جمع آوری کرده ایم، اجتناب کنیم. بوجود آوردن فرضیات مهم است، اما آزمایش آنها در صورت پیروی از پروتکلی مقدماتی و مکتوب براساس اصولی که موجب دستیابی به نتایج مثبت در تحقیقات می شوند، اساسی است.

هیچ کدام از ۹ عامل، شاهد قطعی و مسلمی در دفاع یا بر علیه فرضیه علت و معلول نمی آورند. با این وجود، این ۹ عامل با شدت کمتر یا بیشتر، نمونه ها و شواهدی ارائه می کنند. در جایی که همکاری ممکن است یکی از عوامل «علیت» باشد، برای علیت، ما ترجیح می دهیم شواهدی داشته باشیم از باور عمیق و تجربه ای که به خوبی اجرا شده و عامل تقویت کننده توزیع تصادفی در روش درمانی و کوری برای محقق، بیمار، شخص ارزیابی کننده نتایج و حتی آمارگری که داده ها را تجزیه و تحلیل می کند. به کارگیری عوامل تقویت کننده مانند انتخاب تصادفی و کوری به هیچ وجه دلیلی بر وجود سوءظن نسبت به صداقت مجریان نیست. درست مثل این که دستکش مورد نیاز کار جراحی تضمین کننده بهداشت شخصی جراح می باشد. نسبت دادن علیت، کاری خطیر و جدی است. بهترین توصیه در مورد اخذ نتایج از مسئله علت و معلول از طرح های غیر تجربی این است که قاطعانه به معیارهای «برادفورد هیل» استناد کرده و با دقت تمام رابطه های مورد نظر را بیان و تفسیر کنیم.

کارآزمایی کنترل شده تصادفی (RCT) قوی ترین و معتبرترین شاهد کشف و اثبات علت و معلول هستند. ولی چنانچه به دلایلی که ذکر شد امکان کارآزمایی کنترل شده تصادفی وجود نداشته باشد و با طرح یک فرضیه از روش های غیر تجربی قرار است که استفاده شود باید ۹ شاخص که توسط آقای براد فوردهیل (Sir Bradford Hill) پیشنهاد شده است در نظر گرفته شود.

## اصول هیل

### اصل اول:

که مهترین اصل تلقی می شود قدرت همراهی است. اگر جمعیت مورد مطالعه دارای تفاوت در نتایج با درجات بالا باشد، بسیار ساده تر می توان به علیت اشاره کرد. فراموش نشود گاهی اوقات ما اشتباه می کنیم، یک همراهی مشاهده شده در تحقیق ممکن است، با رابطه علت و معلول اشتباه شود.

### اصل دوم:

تداوم و ثبات همراهی است که به علیت استناد می کند. ارتباط بین استعمال دخانیات و سرطان ریه توسط محققین مختلف در کشورهای مختلف و در بین جمعیت های کاملاً متفاوت و در طول سال ها به طور مکرر بررسی شده است. هیل اهمیت زیادی برای نتایج مشابه به دست آمده از یک مجموعه از تحقیقات دارای طراحی مشابه قائل است.

### اصل سوم:

اختصاصی بودن همراهی است. اگر ارتباط غیرعادی باشد و بر نمونه های خاصی محدود شده باشد، با نتایجی غیر معمولی روبرو هستیم. شکل خاص ناقص الخلقه بودن نوزادان که به واسطه مصرف تالیدومید (Thalidomide) توسط مادران باردار پیش می آید و یا ارتباط ایدز و تومورهای بسیار نادر کاپوزی (Haposi) مثال هایی از این ویژگی هستند.

### اصل چهارم:

وابستگی زودگذر است. وقتی که تظاهرات بالینی سال های بعد از بروز علت پدیدار می شود، استنتاج علیت بسیار سخت و از بین می رود. اپیدمی بیماری میناماتا (Minamata) که چند پیش در مناطقی از این مشاهده شد که با اختلالات عصبی همراه بوده مدت ها پس از انتشار زباله سمی جیوه ارگانیک پیش آمده بود.

### اصل پنجم:

همراهی منحنی میزان واکنش به دارو و یا نمودار زیستی است، مثلاً کسانی که سیگار بیشتری می کشند، میزان مرگ و میر بیشتری از غیرسیگاری ها و آن دسته از سیگاری هایی که کمتر می کشند، نشان می دهد.

#### اصل ششم:

قابلیت پذیرش زیست‌شناختی است. اگر اصلاً ارتباطی بین پدیده‌های مختلف حس نشود. مثلاً رابطه تعداد وزرای پروتستان اسکاتلند و جمعیت رو به افزایش شیکاگو، هیل پیشنهاد می‌کند که در این موارد باید در استنباط علیت محتاط باشیم. ولی در هر حال هر چه بیشتر و بیشتر در مورد زیست‌شناسی می‌آموزیم، ارتباطاتی که در ابتدا هیچ معنایی نداشته‌اند از دید زیست‌شناختی امکان‌پذیر می‌شود. در سال ۱۸۴۷ پروفیسور الیور ورزل هولمز (Oliver Wendell Holmes) در هاروارد به رابطه بین تب بعد از زایمان و سستشوی دست پزشکان قبل از آن اشاره کرد، هیچ کس اهمیتی به این موضوع نداد. زیرا مردم قابلیت پذیرش زیست‌شناختی در این ارتباط را نمی‌دیدند. بیست سال بعد و پس از کار پاستور و لیستر چنین ارتباطی، قابلیت زیست‌شناختی پیدا کرد. کسی چه می‌داند شاید چند سال بعد نیز ارتباطی زیست‌شناختی برای ارتباط افزایش جمعیت شیکاگو و وزاری پروتستان اسکاتلند مطلع شود!

#### اصل هفتم:

ارتباط شواهد است، هیل می‌گوید تداخل علت و معلول ناشی از یک همراهی نباید به شکل قابل توجه با قوانین رایج شناخته شده رفتار حیاتی و زیست‌شناختی بیماری مورد مطالعه در تضاد باشد. ارتباط بین سرطان ریه و مصرف سیگار با افزایش مصرف سیگار در مردان در فاصله سال‌های ۱۹۱۰ تا ۱۹۲۰ و همچنین افزایش سرطان ریه در میان زنان که بعداً با کشف ارتباط شواهد پاتولوژیک تحریک مخاط پوششی مجاری تنفسی و جداسازی عوامل سرطان‌زا از دود سیگار مؤید شواهد بیشتر مبتنی بر ارتباط سیگار با سرطان ریه است.

#### اصل هشتم:

هیل می‌پرسد که آیا ارتباطها قابل بازگشت هستند؟ مثلاً هنگامی که داروهای مشکوک از بازار حذف شدند، آیا موارد گزارش شده نقص مادرزادی اندام کاهش یافت و یا چنانچه افراد سیگاری ترک کنند، میزان ابتلاء به سرطان ریه در ایشان کاهش می‌یابد؟ چنین شواهدی قابلیت برگشت نام دارند.

#### اصل نهم:

جستجوی شباهت‌ها است. با توجه به تجربه اثرات مضر تالیدومید بر جنین، ما برای قبول چیزی شبیه به آن که شاید داروهای دیگری نیز چنین نتایجی داشته باشند، آماده‌تر می‌شویم.

هیچ کدام از ۹ عامل، شاهد قطعی و مسلمی در دفاع یا برعلیه فرضیه علت و معلول نمی‌آورند. با این وجود، این ۹ عامل با شدت کمتر یا بیشتر، نمونه‌ها و شواهدی ارائه می‌کنند. در جایی که همکاری ممکن است یکی از عوامل «علیت» باشد، برای علیت، ما ترجیح می‌دهیم شواهدی داشته باشیم از باور عمیق و تجربه‌ای که به خوبی اجرا شده و عامل تقویت‌کننده توزیع تصادفی در روش درمانی و کوری برای محقق، بیمار، شخص ارزیابی‌کننده نتایج و حتی آمارگری که داده‌ها را تجزیه و تحلیل می‌کند. به کارگیری عوامل تقویت‌کننده مانند انتخاب تصادفی و کوری به هیچ وجه دلیلی بر وجود سوءظن نسبت به صداقت مجریان نیست. درست مثل این که دستکش مورد نیاز کار جراحی تضمین‌کننده بهداشت شخصی جراح می‌باشد. نسبت دادن علیت، کاری خطیر و جدی است. بهترین توصیه در مورد اخذ نتایج از مسئله علت و معلول از طرح‌های غیر تجربی این است که قاطعانه به معیارهای «برادفورد هیل» استناد کرده و با دقت تمام رابطه‌های مورد نظر را بیان و تفسیر کنیم.

#### طرح‌های تجربی در مقایسه با طرح‌های غیر تجربی

یک طرح تجربی، طرحی است که در آن یک گروه واجد شرایط از موارد یا بیمارانی که در معرض مداخله یا تمهیدی درمانی قرار دارند، با یک یا چند گروه شاهد که در تمام جنبه‌ها به استثنای مداخله مورد نظر با گروه مداخله درمانی قابل قیاسند، مقایسه شوند.

اولین و اساسی‌ترین ویژگی یک تجربه این است که مداخله یا تمهید درمانی که محقق برای گروه مورد نظر تعیین می‌کند، برای گروه شاهد هم مداخله یا تمهیدی درمانی مقایسه‌ای (مانند دارونما یا بهترین روش درمانی مورد قبول و متداول) در نظر بگیرد، به عبارت دیگر تعیین مداخلات درمانی تحت کنترل محقق باشد.

دومین ویژگی اساسی آزمایش، تعیین موارد برای گروه‌های شاهد و گروه‌های مورد تجربه به روشی نظام‌مند و از قبل تخصیص یافته می‌باشد، که جمع‌آوری دو گروه کاملاً قابل مقایسه، در همه موارد تأثیر مداخله درمانی یا تمهید مورد نظر را تضمین می‌کند. عموماً محقق تصمیم می‌گیرد موارد را به طور تصادفی برای گروه شاهد و گروه تحت بررسی تعیین کند، با این فرض که برای نمونه‌ای در ابعاد وسیع عوامل خطر آفرین بالقوه و محاسبه نشده، یکسان توزیع می‌شوند. به هر حال، تعیین گروه شاهد و گروه مورد آزمایش ممکن است به روشی نظام‌مند و با ملزوماتی که از قبل تعیین و انتخاب شده‌اند، مانند قوانین تعیین جایگزین (به عنوان مثال شماره زوج و فرد پرونده‌های بیمارستان) انجام شود.

در درک جاری ما از علم بالینی، تجربه‌ای که کارآزمایی تصادفی کنترل شده (RCT) باشد، یک استاندارد طلایی برای تحقیقات است.

طرح‌هایی که به یک گروه تعلق دارند و تعیین و تخصیص تصادفی موارد در آنها ممکن نیست (هرچند که محقق بر روند تعیین تمهیدات بالینی کنترل دارد) به نام طرح تجربی فرعی (Subexperimental) و آژهای که والترز و شاکت به کار می‌برند و یا شبه تجربی (Quasi-Experimental)، نامیده می‌شوند (آژهای که از علوم اجتماعی به عاریت گرفته شده است). این طرح‌ها می‌توانند یک یا چندین گروه را به کار گیرند.

در طرح یک گروهی، قیاس تمایلات عبارت از تنوع نتایج قبل و بعد از بکارگیری مداخله درمانی است. کلیه رانندگان واجد شرایط در ایالت ویکتوریا در استرالیا را به عنوان گروهی برای انجام مداخله در نظر بگیرید. حال قانون استفاده اجباری از کمربند ایمنی در حین رانندگی را اعمال کنید. تعداد مجروحین منجر به مرگ یا جراحی‌های جسمانی رانندگان و عابرن را در هر ۱۰۰ هزار مورد نقل و انتقال با اتومبیل، تعیین کنید. آنگاه می‌توانید یک تحقیق قبل و بعد را هدایت کنید، می‌توانید تعداد مجروحین حادثه مقیم ایالت در گروه‌های سنی خاص را در یک سال پیش از استفاده از کمربند ایمنی مشخص کنید. حال با محاسبه مشابه برای دوره یک ساله پس از اجرای قانون، می‌توانید، تفاوت در تعداد مجروحین را مقایسه کنید. اگر تغییرات (که احتمالاً یک کاهش است) حقیقتاً چشمگیر باشند، نیازی به تحقیق مقایسه‌ای یا کارآزمایی تجربی هم‌زمان، نخواهید داشت.

زمانی که تحقیقات «قبل و بعد» باید انجام شوند، طرح، با داشتن سنجش پیاپی و متوالی قبل از وقوع یا «متغیرهای غیروابسته» منافع و سنجش‌های بعد از مطالعه، تقویت می‌شود. در مثال کمربند ایمنی، فرض کنید آمار سال‌های فرد در دهه قبل از استفاده از کمربند ایمنی را محاسبه کرده‌اید و تعداد مجروحین شناسایی، طبقه‌بندی و محاسبه شده، یکسان بوده‌اند. اگر محاسبه‌ای مشابه در مورد آمار مجروحین سال‌های فرد دهه بعد از اجرای قانون استفاده از کمربند ایمنی، انجام دهید و کاهش میزان آسیب و مرگ و میر ثابت مانده باشد، نتیجه‌گیری شما در مورد رابطه بین استفاده از کمربند ایمنی و ممانعت از مرگ و میر و تصادفات، شدیداً تقویت می‌شود.

اگر تحقیقات «قبل و بعد» را انجام می‌دهید، سعی کنید تا حداقل ۲ مورد محاسبه برای مطالعه مربوط به قبل و ۲ مورد محاسبه برای مطالعه مربوط به بعد در دست داشته باشید. کاهش یا افزایش ارزیابی در متغیرهای وابسته هم‌زمان با درمان یا دخالت در «متغیرهای غیروابسته» مجموعه اطلاعات قوی‌تر را که نتایج همکاری براساس آن قرار دارند، فراهم می‌کند.

اگر مطالعه «قبل و بعد» شواهد متقاعدکننده‌ای از تغییر نشان ندهد، باید در بیان نتایج خیلی محتاط باشید، حتی اگر محاسبات قبل و بعد بسیاری داشته باشید. سایر عوامل (اشتباه برانگیز یا تأثیرات تعدیل‌کننده) هم می‌توانند در عین حال و هم‌زمان عمل کنند. ممکن است تغییر قیمت بنزین در نحوه رانندگی اثر داشته باشد یا سایر قوانین مربوط به محدودیت سرعت ممکن است بر میزان تصادفات تأثیر داشته باشند، پس سعی در انجام تحقیقات مضاعف قبل و بعد، چه از نظر تاریخی و چه از نظر تقارن، جهت مقایسه چند گروهی حائز اهمیت است. معادل‌سازی می‌تواند در توضیح تأثیرات اشتباه برانگیز و تعدیل‌کننده عوامل غیرمرتبط کمک‌کننده باشد.

طرح‌هایی که از تخصیص تصادفی و نقش محقق در تعیین تمهیدات مورد نظر تشکیل نشده طرح‌های غیر تجربی یا مشاهده‌ای نامیده می‌شوند، حتی اگر دو یا چند گروه بیماران مورد مطالعه با هم مقایسه شوند که شامل تحقیق گروهی (Cohort)، مطالعات

موردی کنترل شده و مطالعات اکولوژیک می‌شود. مطالعات موردی کنترل نشده و گزارشات موردی، دوباره مورد بررسی قرار نخواهد گرفت.

پیش از شرح جزئیات طرح‌های ویژه، نیاز به معرفی تعدادی از مفاهیم، که بخاطر سپردن آنها هنگام طراحی مطالب روش‌شناسی حائز اهمیت است، داریم. اولین مفهوم هدف مطالعه‌ای است که متعهد به انجام آن شده‌ایم. آیا به سادگی موقعیت امور را توصیف می‌کنیم (مراجعه شود به مطالعه تشریحی) یا اطلاعاتی در مورد ارتباط عوامل ویژه با یک بیماری را پدید می‌آوریم (مراجعه شود به تحقیق تحلیلی).

عموماً مطالعات توصیفی را زمانی انجام می‌دهیم که اطلاعات کمی در مورد عوامل تعیین‌کننده بیماری یا سیر طبیعی آن داریم. مطالعات تشریحی اطلاعات پایه‌ای در مورد بیماری و شرایط مربوط به آن را برای ما فراهم می‌کنند و ما را در خلق فرضیه‌های خاصی درباره عوامل سبب‌شناسی محتمل یاری می‌دهند.

دومین موضوع مورد بحث، جهت‌گیری طرح مطالعه با در نظر گرفتن عوامل مرتبط بالقوه و نتیجه مورد نظر است. آیا گروهی از افراد را در یک مقطع زمانی در نظر گرفته‌ایم و آیا اطلاعات جزء به جزء را در مورد سبب‌شناسی و عوامل آن گرد آورده‌ایم، و آیا این افراد را به طور هم‌زمان، در طول زمان و برای تعیین موقعیت بیماری، تعقیب کرده‌ایم؟ یا این که آیا گروهی از افراد مبتلا به بیماری مورد نظر و نیز گروه دوم از افرادی که بیماری هدف را ندارند، جمع‌آوری کرده‌ایم و اطلاعات را به سمت گذشته با منطق برگشت به گذشته دنبال کرده‌ایم. در نهایت، آیا عوامل سبب‌شناسی و بیماری هر دو را در همان مقطع زمانی محاسبه کرده‌ایم؟ (مطالعه متقاطع).

موضوع دیگری که باید در نظر گرفته شود، واحد مشاهده است. آیا ویژگی‌ها و شاخص‌های مورد نظر خود را در مورد افراد، در گروه‌های کوچک (مانند خانواده) و گروه‌های بزرگ (مانند کشور) در نظر گرفته‌ایم؟ در اغلب مطالعات پزشکی و جراحی فرد واحد مشاهده است.

## گروه (Cohort)

کلمه لاتین Cohort یک واژه نظامی رومی بود و به گروهی از سربازان متعلق به رده‌ای خاص باز می‌گردد. این گروه می‌توانست ۱۰۰ تا ۵۰۰ سرباز پیاده نظام، ۵۰۰ سواره نظام و مانند این‌ها را در برداشته باشد. اولین و مهمترین استفاده از Cohort در تحقیق بالینی و اپیدمیولوژی تعیین تعداد افرادی (افراد بیمار یا سالم) می‌باشد، که در ویژگی‌های مشترک که به سئوال تحقیق مربوط می‌شوند، سهیمند. ممکن است این افراد ۵۰۰ نفر در سن ۲۰ تا ۴۹ سال باشند که برای اولین بار بروز پست درد را تجربه کرده‌اند و از نظر بالینی هیچ علامت قابل مشاهده‌ای از اختلال عصبی ندارند. دسته یا گروه Cohort می‌تواند شامل ۱۰ هزار فرد مبتلا به دیابت ۵۰ تا ۷۹ ساله باشد که به وسیله معیارهای قطعی و خارج از تأثیر عوارض عروق محیطی، واجد شرایط هستند. این گروه هم‌چنین می‌تواند شامل ۲۵ نفر باشد که یک هفته بعد از پیوند کبد زنده مانده‌اند و سن‌شان بین ۱۳ تا ۶۰ ماه است.

برخی اوقات تنها مداخله یا مانور مورد نظر در مطالعه یک گروه (Cohort)، گذشت زمان است. مثلاً برای افراد مبتلا به دیابت که تحت تأثیر عوارض عروق محیطی قرار نگرفته‌اند، شاید بخواهیم بدانیم که چه تعداد از عوارض در جمعیت مبتلا به دیابت که سابقه بیش از پنج سال ابتلا را دارند و در طول پنج سال از طریق سن طبقه‌بندی شده‌اند، تأثیر می‌گذارد؟ یا این تحقیق ممکن است بر روی یک داروی جدید باشد که برای به تأخیر انداختن یا ممانعت از عوارض عروق محیطی ممکن است به بازار ارائه شده باشد. یک مطالعه باید میزان پیشرفت چنین عوارضی را در گروهی از افراد که مستعد به اختلالات عروق محیطی هستند و از دارو استفاده می‌کنند، تعیین کند.

برای هر گروه این امر حائز اهمیت است که ابتدا تصمیم بگیریم که نتیجه مورد نظر یا متغیر وابسته چه چیزی خواهد بود؟ حوادث نتیجه، تبدیل به صورت کسر میزان‌های محاسبه شده در مطالعات گروهی می‌شوند (مانند بروز بیماری). در مورد کسانی که بعد از پیوند کبد زنده مانده‌اند، متغیر وابسته یا نتیجه مورد نظر، ممکن است مرگ باشد. برای یک مطالعه گروهی از بیماران مبتلا به استئوسارکوما، نتیجه مورد نظر یا متغیر وابسته، ممکن است مدت زمان زندگی عاری از ناتوانی باشد. در مطالعه گروهی از زنانی که کاتتر ادراری دارند، ممکن است نتیجه مورد نظر و متغیر وابسته، عفونت جدید در دوران پس از عمل

جراحی باشد. ویژگی بنیادی گروه این است که موضوعات تحقیق با معیارهای صریح ترسیم و شناسایی شده‌اند، پیش از این که نتیجه مورد نظر و متغیر وابسته اعلام شده در میان موضوعات مشابه، نشان داده شوند.

برخی اوقات ممکن است که ۲ یا چند گروه را با هم مقایسه نموده و به‌طور هم‌زمان آنها را پیگیری کنیم. مثلاً امکان دارد که ۲۰ هزار مرد را که در کارخانه هسته‌ای از سال ۱۹۷۱ شروع به کار نموده و در معرض تشعشعات ناشی از حرفه خود هستند، جمع کنیم و آنها را از نظر تعیین کلی سرطان‌های جدید پیش‌بینی شده تا سال ۱۹۵۵ پیگیری کنیم. در عین حال می‌توان ۲۰ هزار مرد دیگر را زیر نظر گرفت که در صنایع دیگری که در ارتباط با انرژی هسته‌ای است کار می‌کنند و در بیشتر جهات با نیروی مولد انرژی هسته‌ای جز در مورد سطح اندازه‌گیری شده تشعشع در محل کار، مشابه هستند. این دسته دوم ۲۰ هزار مرد را که در ۱۹۷۱ گردآوری شده‌اند، نیز تا ۱۹۹۵ پیگیری می‌کنیم. توجه کنید که چرا این یک طرح تجربی نیست. محقق، مردان را برای این که در معرض تشعشع قرار بگیرند یا نه، و یا این که در یک نوع از صنایع و یا نوع دیگر کار کنند، تعیین نکرده است. مردان شخصاً کار خود را انتخاب کرده‌اند. در هر صورت، این را می‌توان و باید ثابت کرد که ۲ گروه را که توسط خود بیماران انتخاب شده است، برای این که در طول زمان پیگیری نموده و میزان پیشرفت سرطان جدید را بین ۲ گروه مقایسه کنیم، به قدر کافی قابل قیاس هستند. ما ۲ یا چند مطالعه مقایسه‌ای گروهی داریم. شایان ذکر است که همه این ۴۰ هزار نفر، اعم از ۲۰ هزار نفری که در معرض تشعشع بودند و ۲۰ هزار نفری که در معرض آن نبودند. در زمانی که این دسته گردآوری شدند (۱۹۷۱)، فاقد نتیجه مورد نظر (سرطان) بودند.

در تحقیقات Cohort بعضی اوقات نیاز به پیگیری طولانی مدت و تمامی مشکلات متعاقب آن در مورد عوامل محاسباتی دارند و مهمترین آنها از دست رفتن یکی از افراد مورد مطالعه در طی پیگیری است. راهکار رایج مورد استفاده در مطالعات Cohort که معایب صبر و انتظار چندین ساله را برای مشخص شدن نتایج در گروه‌هایی که براساس معیارها جمع‌آوری شده بودند، به دنبال می‌آورد، این است که یک مطالعه Cohort تاریخی انجام دهیم.

محققی که در حال مطالعه سرطان در میان گروه‌های کارگران جمع‌آوری شده در ۱۹۷۱ در کارخانه‌های معمولی و کارخانه‌های هسته‌ای است، می‌توانسته کارش را در ۱۹۸۶ شروع کرده باشد. پیگیری داده‌ها همچنان به سمت جلو از سال ۱۹۷۱ تا سال ۱۹۹۵ می‌باشد، اما محقق از نظر زمانی ۱۵ سال از ۲۵ سال به عقب بازگشته است، بخشی از روش تاریخی و بخشی هم‌زمان می‌باشد.

اگر محقق این کار را در ۱۹۹۵ شروع کرده باشد ولی کارگران را از ۱۹۷۱ تا ۱۹۹۵ پیگیری کرده باشد، پروژه یک مطالعه تاریخی Cohort است. تأکید می‌کنیم، که یک تحقیق تاریخی حتی اگر به‌طور تاریخی انجام شده باشد، در واژگان رایج یک مطالعه آینده‌نگر است، زیرا پیگیری داده‌ها از نظر زمانی به سمت جلو بوده است. سایر مطالعات گروهی هم که به‌طور هم‌زمان آنها را طراحی نموده‌ایم، نیز داده‌ها را از نظر زمانی به سمت جلو، اما از زمان حال به آینده تعقیب می‌کنند. آنها نیز به شکل قراردادی، به عنوان «آینده‌نگر» طبقه‌بندی می‌شوند. اما این استفاده از لفظ «آینده‌نگر» برای تعیین کیفیت مطالعات Cohort مبهم و گیج‌کننده است. همچنین این امر به عنوان مشخص‌کننده تصادفی کنترل شده، سودمند نیست. کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده، همواره آینده‌نگر هستند.

## مطالعات مرجع - موردی (Case - Referent Studies)

### یا مطالعات شاهد - موردی (Case Control Studies)

خصوصیات ممتاز مطالعه مرجع - موردی یا مطالعه شاهد - موردی که عموماً به این اسامی نامیده می‌شوند این است که ۲ گروه مقایسه شده و گروه موردها و افرادی از گروه ارجاعی (شاهد) با مراجعه به حضور یا عدم حضور نتیجه مورد نظر که معمولاً موارد بروز بیماری است، شناسایی می‌شوند. مشخصاً اطلاعاتی در مورد نتایج و در معرض قرارگیری در همان زمان بدست می‌آورد. سپس تعیین می‌کنید، که در هر کدام از گروه‌های مقایسه شده بیماران، در معرض قرار گرفتن مورد نظر در چه تعدادی رخ داده است؟

مثلاً ممکن است در میان یک گروه از بیمارستان‌های اطفال مربوط به دانشگاه ۴۰۰ نوزاد مبتلا به مننگومیلوسل وجود داشته باشند و آنها را با ۴۰۰ نفر دیگر از گروه مرجع دوم که بسیار کوچکند و هر دو گروه هم سن هستند، مقایسه کنید، هر دو گروه به یک بیمارستان که مربوط به مدیریت آسیب‌های جدی است، مراجعه کردند.

سؤال پروژه شما این است که آیا در معرض سم علفکش قرار گرفتن مادران در دوران بارداری با پیشرفت مننژومیلوسل ارتباطی دارد یا خیر؟ باید با مادران هر دو گروه کودکان صحبت کنید تا مشخص کنید که نسبت در معرض قرارگیری هر گروه در طول بارداری به چه میزان بوده است. فرض کنید که ۳۲ درصد از مادران کودکانی که بیماری مننژومیلوسل دارند، گزارش می‌دهند که در برابر سموم شیمیایی قرار گرفته‌اند و تنها ۸ درصد از مادران کودکانی که ضایعات متعدد دارند، چنین چیزی را گزارش می‌دهند. باید نتیجه‌گیری کنید که مادرانی که فرزندانشان مننژومیلوسل دارند ۴ برابر بیشتر از سایرین محتمل است که در معرض سم قرار گرفته باشند.

با استفاده از این داده‌ها برای محاسبه نسبت احتمال وقوع، مانند نسبت در معرض قرارگیری در گروه (۳۲/۶۸) تقسیم بر میزان در معرض قرارگیری گروه شاهد (۸/۹۲) خواهید گفت که مادران در معرض قرار گرفته ۵ برابر احتمال زایمان فرزندان دارای Mening Myelocele را دارند.

در تحقیق نوع مرجع - موردی اگر نسبت احتمال وقوع را در حد بالا بدست آورید، به عنوان مثال ۶ یا ۱۱ یا ۲۰ (به این معنی که نتایج مورد نظر ۶ یا ۱۱ یا ۲۰ برابر محتمل‌تر است که در حضور یک عامل خطر مشکوک در مقایسه با عدم حضور آن، رخ دهند). شاهد همکاری بین عامل خطر و نتیجه مورد نظر را یافته‌اید و قدرت این همراهی همان‌گونه که در نسبت بالای احتمال وقوع منعکس شده، به شدت اصل علیت عامل خطر را با توجه به نتیجه مورد نظر پیشنهاد می‌کند اما آن را اثبات نمی‌کند. یافته‌های مطالعات مرجع - موردی ندرتاً می‌تواند به عنوان شاهد قطعی و مسلم موارد عمل کنند، بدون توجه به این که نسبت احتمال وقوع تا چه حد بالا است. به علاوه، نسبت احتمال وقوع از مطالعات مرجع - موردی ضعیف است، اغلب در رده‌بندی ۱/۸ و ۱/۳ یا در حدود ۲ است. در چنین مواردی (با فرض این که شاخص آماری بدست آمده است) شواهد برای اخذ استنباط سببی در موقعیت‌های خطیر عمل می‌کند. قوانین ویژه تشخیص علیت بر اثر همراهی عوامل که قبلاً مورد بحث قرار گرفتند، باید هنگام ارزیابی شواهد مطالعات مرجع - موردی بکار گرفته شوند. در سال‌های اخیر، می‌تینن (Miettinen) این تئوری را تحت عنوان مطالعات «مرجع - موردی» گسترش داد. این تئوری پیشرفت‌های حیاتی را در درک این استراتژی امکان‌پذیر ساخت. او مفهوم «بنای مطالعه» را به عنوان مخرج ذهنی فرضیه‌ای که با این نوع تحقیقات مرتبطند، معرفی می‌کند. پزشکان بالینی که با روش‌شناسان در مطالعات «مرجع - موردی» مشارکت می‌کنند، باید تلاشی جدی برای تسلط بر تئوری و چالش‌های منطقی رویکرد «مرجع - موردی» مبذول کنند. علیرغم فواید ابعاد کوچک نمونه و دوره‌های کوتاه تحقیق، مشکلات نظری و عملی می‌توانند حاد و با اهمیت باشند.

مضرات اصلی روش «مرجع - موردی» آسیب‌پذیری آن در مقابل تورش و مشکلات انتخاب معقول گروه‌های مرجع، برای مقایسه است. از مزایای این روش تعداد کمتر بیماران و پیگیری کوتاه‌تر است. درباره بیماری‌های کمیاب، این روش اغلب تنها راه ممکن برای ارضیابی ارتباط بین عامل خطر و نتیجه بالینی است.

### طرح‌های متقاطع (Cross - Sectional)

طرح‌های متقاطع طرح‌هایی هستند که در آنها در همان زمانی که وقایع مربوط به صورت‌های کسر سنجیده می‌شوند، مخرج‌ها نیز مشخص می‌شوند. باید همه قربانیان تصادفات موتور سیکلت را در شهری خاص که ۵۰۰ هزار نفر جمعیت دارد، محاسبه کنید و آنها را در مخرج کسر مورد نظر قرار دهید و برای بدست آوردن نتیجه مورد نظر در صورت کسر باید وسعت ناتوانی‌های جسمانی ناشی از تصادفات را اندازه بگیرید. این نتیجه به‌طور همزمان و زمانی که موضوعات واجد شرایط مطالعه در مخرج کسر قرار می‌گیرند، ثبت می‌شود.

رویکرد مهم‌تر، مطالعه متقاطع است که مقایسه را در میان گروه‌های مردم فراهم می‌سازد. باید همه قربانیان موتور سیکلت را در یک شهر ۵۰۰ هزار نفری مورد مطالعه قرار داده و آنها را با قربانیان موتور سیکلت در شهر ۵۰۰ هزار نفری دیگری در ایالت مجاور مقایسه کنید. تفاوت این است که استفاده از کلاه ایمنی در شهر اول الزامی نیست، اما در شهر دوم الزامی است. می‌توانستید یک ارزیابی کمی از میزان ناتوانی در میان قربانیان هر دو شهر، با استفاده از شاخص ناتوانی (صفر یعنی مرگ و ۱۰۰ یعنی رهایی از ناتوانی جسمانی)، انجام دهید. فرض کنید که میانگین ناتوانی در شهر A، ۶۸ امتیاز و در شهر B، ۴۸ امتیاز،

اندازه‌گیری شده است. شما مایلید که استنتاج کنید که شهر B، ثروتمند از شهر A است و این مزیت را به قانون استفاده از کلاه ایمنی نسبت دهید.

این مثال انتخاب شده تا تله‌هایی را که می‌تواند در پناه طرح‌های متقاطع جای گیرد، نشان بدهد و تشریح کند که چگونه مطالعات Cohort، در جایی که عملی بودن مطرح است، ممتازند. زیرا آنها نسبت به تورش‌ها و سوء تعبیرها، آسیب‌پذیر نیستند. جامعه A عملاً می‌تواند بهتر از جامعه B باشد و علت آن دارا بودن خاصیت مرگ و میر پائین‌تر است. جامعه B مرگ و میر بالاتر با ناتوانی جسمانی کمتر در میان قربانیان زنده دارد. اگر تحقیقات خود را با رویکرد Cohort شروع کرده بودید و تمام رانندگان موتور سیکلت را در هر ۲ جامعه مشخص می‌کردید و قبل از اعمال قانون استفاده از کلاه ایمنی هر دو گروه را از زمانی نزدیک به اعمال قانون در شهر B پیگیری کرده بودید، هیچ ابهامی بین بازماندگان و ناتوانان وجود نداشت.

محدودیت‌های بودجه‌ای، غیرقابل دسترس بودن داده‌ها، کم بودن زمان یا مشکلات اخلاقی، راه مطالعه Cohort را مسدود می‌کنند و به هر حال تمام آن چه که می‌توانیم انجام دهیم، یک مطالعه متقاطع است. به یاد داشته باشید که هنگامی که داده‌های شما تنها ناشی از تحقیقات باشد، می‌توانید فقط به نتایج آزمایشی دست پیدا کنید که یک عامل ارائه ویژه و یا یک مداخله ویژه در همراهی با نتیجه مورد نظر یا متغیر وابسته است.

طرح‌های مطالعات متقاطع اطلاعات معتبری درباره رابطه گذرا بین عوامل سببی مفروض و نتیجه‌های بهداشتی مورد نظر فراهم نمی‌کنند. تنها مطالعات Cohort و مطالعات کنترل شده چنین اطلاعاتی را به ما می‌دهند.

## مطالعات اکولوژیک

مطالعات اکولوژیک یک مطالعه Heterodemic، مطالعات متراکم یا مطالعات توصیفی نیز نامیده می‌شوند، از گروه به عنوان واحد اساسی تجزیه و تحلیل استفاده می‌شود. گروه‌ها عموماً براساس معیارهای جغرافیایی، جغرافیایی سیاسی یا معیارهای زمانی تعریف می‌شوند. اگر چه مطالعات اکولوژیک اغلب از داده‌های مرگ و میر به عنوان نتیجه مورد نظر استفاده می‌کنند، لیکن ممکن است از انواع جمع‌آوری شده عمومی داده‌ها مانند میزان دوره بستری شده در شرایط مختلف، تعداد موارد بیماری‌های عفونی گزارش شده یا تعداد ولادت‌ها نیز استفاده کنند. با شروع تجزیه و تحلیل دورکیم (Durkheim) در مورد ارتباط بین تعداد خودکشی‌ها در کشورهای اروپایی و نسبت پروتستان‌ها در این مناطق تحت مطالعه، مطالعات اکولوژیک برای نشان دادن ارتباط بین گروه، بیش از ارتباط در سطح افراد به کار می‌رود. مطالعه ونبرگ و گتلسون (Gottelsnن و Wennberg) با نشان دادن ارتباط بین میزان اعمال جراحی و تعداد پزشکانی که جراحی را انجام می‌دهند، جدیدترین نمونه از این نوع تجزیه و تحلیل است که انتشار یافته است.

مطالعات اکولوژیک، احتیاط بسیار باید همراه باشد. این تحقیقات جذاب هستند، زیرا از داده‌های موجود استفاده می‌کنند و به هزینه و زمان کمتری نیاز دارند، اما ممکن است درگیر پدیده‌ای به نام «سفسطه اکولوژیک» شویم. اگر دسته‌بندی افراد مورد مطالعه، تأثیرات مورد نظر را پیچیده کند و یا عوامل معینی مربوط به گروه وقوع نتیجه مورد نظر را تحت تأثیر قرار دهد، یک مطالعه اکولوژیک ما را به استنتاجی غلط درباره رابطه تحت مطالعه هدایت می‌کند.

## نتیجه‌گیری

سه هدف گسترده تحقیق بالینی و اپیدمیولوژیک، این موارد هستند:

۱- توضیح این که چه چیزی وجود دارد.

۲- پیش‌بینی این که چه چیزی می‌تواند در آینده اتفاق بیفتد.

۳- اثبات علت و معلول در تحقیق درمانی و سبب‌شناسی

آزمایش، محکم‌ترین گواه و شاهدهی است که می‌توان برای تفاوت قائل شدن بین علیت و همراهی از آن استفاده کرد. این استاندارد طلایی، مربوط به تحقیقات بالینی، اپیدمیولوژیک و تحقیق مراقبت‌های بهداشتی است که باید در هر زمان که از نظر اخلاقی و عملی امکان‌پذیر باشد، مورد استفاده قرار گیرد. در تاریخ پزشکی، مطالعات غیرتجربی به ندرت ما را به سوی نتیجه‌گیری قطعی در مورد علت و معلول، سوق داده‌اند.



اگر کسی نتواند تحقیقی تجربی انجام دهد، یک سلسله از راهبردهای غیر تجربی را می‌توان در نظر گرفت. برای تثبیت یک علت بارز از یک ارتباط، شواهد دقیق و دسته‌بندی شده، بیشترین امتیاز را به مطالعه مقایسه‌ای گروهی می‌دهند. بقیه روش‌های تحقیق، به ترتیب دقت و صحت به این ترتیبند: مطالعه مرجع - موردی که به خوبی طراحی شده باشد، مطالعه متقاطع و بالاخره مطالعه اکولوژیک. تنها زمانی که یافته‌های چشمگیر، تغییرات عمده را نشان می‌دهند، می‌توان برای اثبات ارتباط علت و معلول به مطالعه موردی استناد کنیم. عموماً، مگر این که این تجربه باشد، هیچ مطالعه منفردی نباید به تنهایی به عنوان شاهد قطعی درباره هر سؤال مورد استفاده قرار گیرد.

ایجاد نمایی از چند مطالعه غیر تجربی امر مهمی است. اگر اغلب این تحقیقات به یک نقطه در جهتی مشترک منجر شوند، مخصوصاً اگر به وسیله محققین مختلف در کشورهای مختلف و در زمان‌های متفاوت با طرح‌های مکمل در انواع متفاوت بیماران، طراحی و برنامه‌ریزی شوند، علیت ممکن است به یک قضاوت منطقی منتج شود.

بخشی از آینده، بستگی به این دارد که چگونه مداخلاتی که صادقانه از طریق روش‌های تجربی، تجربی فرعی و غیر تجربی، ارزیابی شده‌اند، حقایق جاری و آینده را منعکس می‌سازند. باید حس تشخیص کافی از تمام شرایطی که یک مداخله را احاطه کرده‌اند، وجود داشته باشد. شرایطی مانند درمان‌های پزشکی رقابتی، حوزه‌ای که در آن سازمان خدمات بهداشتی در کشوری خاص کار می‌کند، هماهنگی و انطباق بین خصوصیات که در یک پروژه خاص مورد تشریح و تحقیق قرار گرفته و نیز طبیعت اساسی جمعیتی که پیش‌بینی در مورد آن انجام شده است.

الگوسازی ریاضی، بر پایه شواهد تجربی و به وسیله مطالعات تجربی و غیر تجربی گردآوری شده و می‌تواند نقش مهمی در پیش‌بینی آینده ایفا کند. هر چند این فصل به چنین الگوسازی پرداخته است و شبیه‌سازی آزمایشگاهی را نیز با جزئیات ارائه نکرده است، اما دست کم برداشتی متعادل از نیازهای استراتژی‌های برگزیده شده، ذکر کرده است.

برخی از محققین استفاده از هر چیز را غیر از استاندارد طلایی کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی و دو سویه‌کور در تحقیق بالینی و اپیدمیولوژیک مردود می‌شناسند. ما در عین این که معتقدیم که باید همواره در بالاترین سطح ممکن دقت، در طرح آزمایش و تحقیق تلاش شود، هم‌چنین احساس می‌کنیم که بهتر است که به جای نداشتن هیچ داده‌ای برخی داده‌ها را داشته باشیم. وقتی که قید و شرط‌های قانونی دنیای واقعی کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی را مجاز نمی‌داند، هر راه دیگری را به سوی دانش جدید باید تا حد امکان با دقت بپیماییم، حتی اگر سخت، دور و بعید باشد.

سازش‌های اساسی در استراتژی که باید از طریق تحقیق غیر تجربی اتخاذ شوند نسبت به آن چه که در کارآزمایی‌های تجربی مورد نیاز است، مستلزم تمرین دقیق‌تر در انتخاب همه بیماران یا موضوعات مورد مطالعه، در اعتبار و قابلیت اطمینان داده‌های گردآوری شده و در انتخاب بهترین روش‌های آماری ممکن، می‌باشد.