

انواع تورش‌ها در مطالعات کارآزمایی بالینی: یک مطالعه مروری

مینا محمدی^{۱*}، فریمه شیرانی^۲، معصومه صادقی^۳

تاریخ دریافت ۱۳۹۶/۱۱/۱۳ تاریخ پذیرش ۱۳۹۷/۰۲/۰۸

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده برخلاف مطالعات مشاهده‌ای، پتانسیل کمتری برای تورش و مخدوش شدن دارند، لذا به‌عنوان یک استاندارد طلایی جهت مقایسه تأثیرات انواع مداخلات در بهداشت و درمان محسوب می‌شوند. هدف از این مطالعه بر مفهوم تورش در مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده، علل وقوع تورش، انواع تورش‌هایی که در مطالعات کارآزمایی بالینی احتمال وقوع دارند و در نهایت ارائه راهکارهای مؤثر به‌منظور مدیریت و کاهش اثر انواع تورش‌ها است.

مواد و روش کار: مطالعه حاضر یک مرور روایتی است که با استفاده از منابع موجود و تحلیل مطالب انجام شد. جستجوی مقالات و کتب مرتبط با موضوع در بانک‌های اطلاعاتی بین‌المللی شامل Medline، SOUPUS، Google books، Scholar Google، Web of Science و بانک‌های داخلی شامل Magiran و SID بدون محدودیت زمانی و به دو زبان فارسی و انگلیسی انجام شد. در پایان تعداد ۳۶ مقاله و ۱۰ جلد کتاب مرتبط با موضوع یافت شد که نتایج در سطوح مراحل مختلف یک کارآزمایی بالینی مطرح شد.

یافته‌ها: انواع تورش‌ها در مراحل مختلف یک پژوهش کارآزمایی بالینی اعم از مرحله برنامه‌ریزی، اجرا، اندازه‌گیری پیامدها، تجزیه و تحلیل و تفسیر داده‌ها، گزارش نتایج، انتشار و مرحله جذب مخاطب به تفصیل در این مقاله مروری مورد بحث قرار گرفت.

بحث و نتیجه‌گیری: انواع گوناگونی از تورش‌ها در پژوهش‌های علمی وجود دارد که تأثیر آن‌ها بر نتایج مطالعه متفاوت می‌باشد. تورش‌ها ممکن است در مراحل برنامه‌ریزی مطالعه تا مراحل پس از انتشار رخ دهند و می‌توانند به نتایج حاصله از یک پژوهش آسیب جدی وارد کنند و منجر به نتیجه‌گیری نادرست شوند و اعتبار داخلی یک مطالعه را خدشه‌دار کنند، بنابراین تفسیر یافته‌های این‌گونه مطالعات باید با احتیاط صورت پذیرد.

کلمات کلیدی: کارآزمایی بالینی، تورش

مجله دانشکده پرستاری و مامایی ارومیه، دوره شانزدهم، شماره چهارم، پی‌درپی ۱۰۵، تیر ۱۳۹۷، ص ۲۸۵-۲۷۳

آدرس مکاتبه: اصفهان، خیابان ارغوانیه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان، تلفن: ۰۳۱۳۵۳۵۴۰۵۸

Email: mina.mohammady@khuisf.ac.ir

مقدمه

کنترل انواع خطاهای پژوهشی می‌باشد (۳). انواع خطاهای پژوهشی با توجه به اثر آن‌ها بر نتایج مطالعه به دودسته خطاهای تصادفی و خطاهای منظم تقسیم می‌شوند. در خطای تصادفی معمولاً با راهکارهایی هم چون افزایش حجم نمونه می‌توان بر آن فائق آمد (۴)؛ اما خطای منظم که اصطلاحاً تورش و یا سوگیری نیز نامیده می‌شود به معنای تمایل به انحراف از یک حقیقت بوده که می‌تواند در مراحل طراحی، اجرا، تجزیه و تحلیل، تفسیر و یا انتشار یافته‌های مطالعه اتفاق افتد (۵). انواع مختلفی از تورش‌ها در پژوهش‌های علمی وجود دارد که تأثیر آن‌ها بر نتایج مطالعه متفاوت بوده به‌گونه‌ای که برخی

مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده عمدتاً به‌عنوان معتبرترین روش جهت بررسی سود و زیان مداخلات مرتبط با سلامتی در نظر گرفته می‌شوند (۱). با توجه به این‌که این نوع مطالعات برخلاف سایر مطالعات مشاهده‌ای پتانسیل کمتری برای تورش و مخدوش شدن دارند، لذا به‌عنوان استاندارد طلایی جهت مقایسه تأثیرات مداخلات گوناگون در امر بهداشت و درمان محسوب می‌شوند (۲،۳). مهم‌ترین علت کاربرد مطالعات کارآزمایی بالینی در علوم مراقبتی و سلامت، کیفیت آن‌ها و در نتیجه پتانسیل آن‌ها در

^۱ مربی، مرکز تحقیقات سلامت جامعه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران (نویسنده مسئول)

^۲ دکترای پرستاری، مرکز تحقیقات دانشجویی دانشکده پرستاری و مامایی اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

^۳ گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

دانش کافی در خصوص انواع تورش‌ها و راهکارهای غلبه بر آن‌ها جهت شناسایی منابع بالقوه تورش‌ها در مراحل مختلف اجرای یک کارآزمایی بالینی برای کلیه پژوهشگران امری ضروری محسوب می‌شود (۳) و از آنجایی که تورش در هر مرحله از مطالعه می‌تواند تأثیر گذاشته و منجر به حصول نتایج غیرواقعی شود. بنابراین، یکی از نگرانی‌های مهم در طراحی یک مطالعه، شناسایی منابع احتمالی تورش، حذف یا جلوگیری از آن‌ها است (۴) از این رو هدف از مطالعه حاضر مروری بر مفهوم تورش در مطالعات کارآزمایی بالینی، علل وقوع آن، انواع تورش‌ها و درنهایت ارائه راهکارهای مؤثر به منظور مدیریت و کاهش اثر انواع تورش‌ها می‌باشد.

مواد و روش کار

مطالعه حاضر یک مرور روایتی است که با استفاده از منابع موجود و تحلیل مطالب انجام شد. جستجوی مقالات و کتب مرتبط با موضوع در بانک‌های اطلاعاتی بین‌المللی شامل Medline, Web of Science, Google books, SOUPUS و بانک‌های داخلی شامل Magiran و SID بدون محدودیت زمانی و به دو زبان فارسی و انگلیسی انجام شد. بر این اساس کلمات کلیدی مورداستفاده جهت جستجوی منابع انگلیسی شامل Systematic errors, Clinical trials, Error, Randomized clinical trials و bias در منابع فارسی شامل تورش، کارآزمایی بالینی، خطای منظم بود. در پایان تعداد ۳۶ مقاله و ۱۰ جلد کتاب مرتبط با موضوع یافت شد که نتایج در سطوح مراحل مختلف یک کارآزمایی بالینی مطرح شد. در این مطالعه سعی نویسندگان بر این بوده است تا انواع تورش‌ها و نحوه غلبه بر آن‌ها در مطالعات کارآزمایی بالینی را به زبانی ساده و کاربردی به خوانندگان و علاقه‌مندان به پژوهش ارائه گردد.

یافته‌ها

در بررسی نتایج حاصل از جستجوی منابع، تعداد قابل توجهی مقاله و کتاب با اهداف این مطالعه هم‌خوانی داشتند. بر اساس مرور مستندات به‌طور کلی به سه علت اصلی اشتباه و یا نادرستی^۱ در مطالعات اپیدمیولوژیک شامل خطای تصادفی، مخدوش شدگی^۲ و خطای منظم (تورش) می‌باشد. اعتبار داخلی یک مطالعه می‌تواند تحت تأثیر خطای تصادفی و خطای منظم (تورش) قرار گیرد. خطای تصادفی به دلیل شانس و تصادف اتفاق می‌افتد و با افزایش حجم نمونه، تکرار اندازه‌گیری و کاهش تغییرپذیری اندازه‌گیری کاهش می‌یابد (۱۳). در مقابل تورش یا همان خطای منظم برخلاف خطای

از تورش‌ها تأثیر شدیدتری بر نتایج مطالعه داشته و برخی دیگر تأثیرات اندکی دارند (۶،۷). به بیان دیگر اثر بالقوه تورش در مطالعات کارآزمایی بالینی نتیجه‌گیری اشتباه پژوهشگر در مورد اثرات مفید و مضر یک مداخله است (۸).

با وجود اینکه مطالعات کارآزمایی بالینی در رأس هرم شواهد قرار دارند و در زمره معتبرترین نوع مطالعات اپیدمیولوژیک محسوب می‌شوند اما همانند سایر مطالعات اپیدمیولوژیک مصون از خطا نبوده و همواره در معرض انواع تورش‌ها می‌باشند (۲،۹،۱۰). مهم‌ترین تورش احتمالی در مطالعات کارآزمایی بالینی تورش انتخاب است که محققان می‌توانند از طریق انجام یک تخصیص تصادفی صحیح بر آن فائق آیند. در واقع انجام تصادفی‌سازی صحیح و مطلوب در مطالعات کارآزمایی بالینی تضمینی است برای ایجاد تعادل بین گروه‌های تحت مطالعه از نظر توزیع عوامل مؤثر که این امر باعث می‌شود پژوهشگر بتواند تأثیرگذاری مداخله را به‌درستی ارزیابی و محاسبه نماید (۱۱).

نتایج حاصل از مطالعه‌ای توسط محمدی و همکاران (۱۳۹۳) بر روی انواع تورش‌ها در کارآزمایی‌های بالینی منتشرشده در حیطه پرستاری و مامایی نشان داد که بخش قابل توجهی از این مطالعات دارای تورش بالا در مراحل اجرای مداخله بودند. همچنین بسیاری از نویسندگان به گزارش مختصر و مبهم تورش‌ها اکتفا می‌کنند که ابهام در گزارش شفاف تورش‌ها در مطالعات کارآزمایی بالینی منجر به سردرگمی خواننده درباره کیفیت مطالعه می‌شود و از آنجایی که خطاهای منظم می‌توانند به میزانی قابل توجهی اعتبار داخلی مطالعات را تحت تأثیر قرار دهند، بنابراین تفسیر یافته‌های این‌گونه مطالعات باید با احتیاط صورت پذیرد (۱۲).

از طرف دیگر معمولاً طراحی، اجرا، تحلیل و گزارش مطالعات کارآزمایی بالینی توسط تیمی متشکل از متخصصین بالینی رشته‌های مختلف با هدف ارزیابی اثر یا اثرات روش‌های درمانی در یک جمعیت هدف از انسان‌ها انجام می‌شود. طبیعی است وقتی چنین تفاوت‌های غیرقابل‌اغماضی در پیش‌زمینه و رشته آموزشی تیم پژوهشی وجود داشته باشد امکان وقوع تورش اجتناب‌ناپذیر خواهد بود. وقتی که تورش اتفاق می‌افتد اثر یا اثرات حقیقی و صحیح مداخله به‌درستی تخمین زده نمی‌شود (۳). از سوی دیگر افراد دخیل در بروز تورش‌ها تنها پژوهشگران نیستند بلکه مشارکت‌کنندگان در مطالعه، مجلات و خوانندگان نیز می‌توانند در بروز تورش‌ها سهیم باشند (۶،۷).

با توجه به این‌که تقریباً غیرممکن است که یک مطالعه کارآزمایی بالینی فاقد هرگونه تورشی باشد، از این رو داشتن آگاهی و

² Confounding

¹ Inaccuracy

می‌افتند. درحالی‌که تورش‌ها در سایر مراحل حتی در مرحله قبل از شروع یک RCT، در مرحله انتخاب موضوع، طراحی مطالعه، اجرا، تحلیل داده‌ها و انتشار یافته‌های آن نیز می‌تواند اتفاق بیفتد. تورش‌ها حتی می‌توانند توسط خوانندگان نتایج مطالعات نیز رخ دهند (۱۵، ۱۶). اما برخی از تورش‌ها که بر روش تفسیر و استفاده از نتایج مطالعات RCT تأثیر عمیقی می‌گذارند معمولاً کمتر مورد توجه قرار می‌گیرند (۱۵). در مطالعه حاضر تورش‌های احتمالی در مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده به تفکیک مرحله‌ای (جدول ۱) که امکان وقوع دارند توضیح داده شده‌اند.

تصادفی که بر اساس شانس و تصادف بوده و الگو و جهت خاصی ندارد، الگو و جهت خاصی داشته و یافته‌های مطالعه را همیشه کمتر یا بیشتر از مقدار واقعی نشان می‌دهد (۱۴، ۱۵). این نوع خطا با افزایش حجم نمونه و یا افزایش تعداد مشاهدات و تکرار اندازه‌گیری حذف یا کاهش نمی‌یابد. با توجه به این‌که پژوهشگران بیشتر تمایل دارند تا اثرات یک مداخله جدید را بیشتر نشان دهند، لذا تورش‌ها اغلب منجر به اغراق در نتایج یک مطالعه می‌شوند (۱۴).

بیشتر بحث‌ها بر روی تورش‌هایی تأکید می‌کنند که در مراحل مختلف انجام مطالعات RCT، از مرحله تخصیص مشارکت‌کنندگان به گروه‌های مطالعه تا ارائه مداخلات و اندازه‌گیری پیامدها اتفاق

جدول (۱): تورش‌های به تفکیک مراحل کارآزمایی بالینی

تورش‌های مرحله برنامه‌ریزی	تورش‌های مرحله اجرا	تورش‌های مرحله اندازه‌گیری پیامدها	تورش‌های مرحله تجزیه و تحلیل و تفسیر داده‌ها	تورش‌های مرحله گزارش نتایج	تورش‌های مرحله انتشار	تورش‌های مرحله جذب مخاطب
	تورش انتخاب	تورش اطلاعات	تورش	تورش گزارش	تورش انتشار	تورش‌های مرحله جذب مخاطب
	• تورش در انتخاب نمونه	• تورش مصاحبه‌گر	تورش تجزیه و تحلیل	• تورش تأخیر زمان چاپ	• تورش تأخیر	
تورش انتخاب موضوع	• تورش خودانتخابی	• تورش مراجعه		• تورش چاپ مکرر مطالعه	• تورش چاپ	تورش حرفه‌ای
	• تورش جمعیت	• تورش یادآوری		• تورش اسناد	• تورش زبان	
				• تورش گزارش	• تورش گزارش	
						پیامدها
تورش قوانین	تورش ریزش	تورش تفسیر داده‌ها	تورش مطلوب گرابی	تورش تأثیرگذاری نادرست سرمایه‌گذار	تورش سنتی	
تورش طراحی اشتباه	تورش اطلاع و آگاهی		تورش بازگویی داده‌ها			تورش مجله معتبر
	تورش اجرا		تورش تقلب			تورش نویسنده‌ی برجسته
	تورش انتخاب مداخله					تورش اندازه نامناسب حجم نمونه
	تورش انتخاب گروه مقایسه یا گروه کنترل					
	تورش آلودگی					
	تورش انتخاب پیامد					
	• تورش اندازه‌گیری					
	• تورش زمان اندازه‌گیری					

حتی اگر تخصیص افراد به گروه‌های تحت مطالعه به صورت کاملاً تصادفی انجام شود باز هم تضمینی برای مصون ماندن مطالعه از تورش انتخاب نخواهد بود. این تورش در مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده به دو شکل می‌تواند اتفاق افتد؛ ابتدا در مرحله تعیین معیارهای ورود و خروج افراد واجد شرایط برای شرکت در مطالعه و دوم در زمان تخصیص افراد واجد شرایط به گروه‌های تحت مطالعه، به‌گونه‌ای که اصول تعیین‌شده برای تخصیص تصادفی افراد واجد شرایط به گروه‌های تحت مطالعه (مداخله یا کنترل) رعایت نشود و محققان از روش‌های نادرست و بر اساس کد ملی (زوج و فرد) مشارکت‌کنندگان، شماره پرونده آنان و یا زمان مراجعه، افراد را به گروه‌های مورد مطالعه تقسیم نمایند. به‌منظور به حداقل رساندن تورش انتخاب در مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده، نه تنها باید تخصیص تصادفی انجام شود بلکه این فرآیند (تخصیص تصادفی) می‌بایست به صورت پنهانی (Allocation Concealment) انجام شود. به این معنی که هیچ‌یک از افراد تیم پژوهشی به‌خصوص فردی که مسئولیت تخصیص افراد به گروه‌های تحت مطالعه را دارد و هم‌چنین افراد شرکت‌کننده در مطالعه ندانند که افراد تحت مطالعه در کدام گروه (مداخله یا کنترل) قرار دارند به‌این ترتیب می‌توان اطمینان داشت که توزیع متغیرها در گروه‌های تحت مطالعه یکسان و مشابه خواهد بود. در واقع انجام یک تصادفی سازی موفق نیازمند آن است که پژوهشگران و شرکت‌کنندگان در مطالعه، قادر به پیش‌بینی نوع مداخله دریافتی نباشند (۱۷). اولین قدم در راستای اجرای فرآیند تصادفی سازی یا تخصیص تصادفی، تولید توالی تصادفی می‌باشد. روش‌هایی هم چون جدول اعداد تصادفی، نرم‌افزار تولید توالی تصادفی و غیره در اجرای مرحله اول تخصیص تصادفی کمک می‌کند. دومین مرحله پس از ایجاد توالی تصادفی، پنهان‌سازی توالی ایجادشده، می‌باشد که این فرآیند را پنهان‌سازی تخصیص تصادفی (Allocation Concealment) می‌نامند. روش‌هایی هم چون استفاده از پاکت‌های نامه غیرشفاف و مهرموم‌شده و یا روش مرکزی از جمله روش‌های مرسوم جهت پنهان‌سازی تخصیص تصادفی می‌باشد (۱۱). شواهدی زیادی وجود دارد که ثابت می‌کند اگر در یک مطالعه کارآزمایی بالینی پنهان‌سازی توالی تصادفی به‌درستی اجرایی نشود نتایج مطالعه از مقدار واقعی منحرف‌شده و همراه با تورش خواهد بود. موهر و همکاران^۲ (۱۹۹۸) نشان دادند، برآورد اثر به‌دست‌آمده در مطالعاتی

❖ تورش‌های مرحله برنامه‌ریزی

تورش انتخاب موضوع (*Choice-of-question bias*): این تورش می‌تواند به اشکال مختلفی در یک مطالعه کارآزمایی بالینی اتفاق افتد؛ یکی از مصادیق آن زمانی است که به دلیل صرفه‌جویی در هزینه‌ها و یا سهولت در اجرا، به جای موضوعاتی که واقعاً باید مورد پژوهش قرار گیرد مسائل دیگری مورد پژوهش قرار می‌گیرند. این تورش معمولاً بر اعتبار داخلی مطالعه اثری ندارد اما می‌تواند اثرات عمیق و جدی بر اعتبار خارجی و تعمیم‌پذیری نتایج یک کارآزمایی داشته باشد.

تورش قوانین (*Regulation bias*): به تورش قوانین، تورش بروکراسی نیز اطلاق می‌شود و زمانی اتفاق می‌افتد که شورای پژوهشی یا هیئت‌مدیره یک موسسه بسیار سخت‌گیرانه و محدودکننده و یا برعکس خیلی سهل‌انگارانه و آسان عمل نمایند. در واقع وجود قوانین سخت‌گیرانه و کاغذبازی‌های پیچیده مانع از انجام پژوهش در خصوص سؤالات مهم شده و به همین ترتیب عدم کفایت قوانین می‌تواند منجر به انجام مطالعاتی شود که به لحاظ علمی و اجتماعی قابل اعتبار نیستند، اما می‌توانند برای موسسه مورد نظر سودآور بوده و یا یک وجه اجتماعی خوبی برای آنان به همراه داشته باشد (۷).

تورش طرح اشتباه (*Wrong design bias*): گاهی اوقات پژوهشگران صرفاً به دلیل آگاهی از جایگاه بالای مطالعات کارآزمایی در مقایسه با سایر انواع مطالعات سعی می‌کنند این نوع طرح را نیز برای موضوع مورد نظرشان انتخاب می‌کنند درحالی‌که انتخاب طرح کارآزمایی بالینی برای پاسخگویی به برخی از سؤالات مناسب نبوده و به‌اشتباه توسط پژوهشگر انتخاب می‌شوند.

❖ تورش‌های مرحله اجرا (طراحی مطالعه و انتخاب

نمونه‌ها)

در این قسمت انواع تورش‌هایی که در مرحله طراحی مطالعه و انتخاب نمونه احتمال وقوع دارند مورد بررسی قرار می‌گیرند.

تورش انتخاب (*Selection bias*)

وقتی فرآیند تصادفی سازی^۱ در مطالعات کارآزمایی بالینی به‌درستی اجرایی شود، تمام افراد واجد شرایط در مطالعه، فرصت و شانس یکسانی برای قرار گرفتن در هر یک از گروه‌های مطالعه (مداخله یا کنترل) خواهند داشت؛ اما همان‌طور که قبلاً اشاره شد

² Moher & et.al

¹ Randomization

مواردی است که افرادی که به‌درستی رضایت آگاهانه را درک نمی‌کنند، از مطالعه کنار گذاشته می‌شوند؛ در تورش سواد نیز افرادی که بی‌سواد و یا کم‌سواد هستند در مطالعه وارد نمی‌شوند. در تورش زبان افرادی که به زبانی غیررسمی و یا محلی تکلم می‌کنند در مطالعه وارد نمی‌شوند؛ در تورش شدت بیماری، بیماران دارای فرم خفیف بیماری ممکن است مانند بیماران دارای بیماری شدیدتر به مداخله جواب ندهند لذا از مطالعه کنار گذاشته می‌شوند (۷). در یک مطالعه مرور نظام‌مند که به بررسی معیارهای شایستگی در کارآزمایی منتشره در مجلات با ضریب تأثیر بالا پرداخته است نتایج نشان داد که عمدتاً زنان، کودکان، سالمندان و افراد دارای بیماری‌های شایع معمولاً از ورود به مطالعات کنار گذاشته می‌شوند که منجر به تورش جمعیت شده و درنهایت بر تعمیم‌پذیری نتایج مطالعات تأثیر می‌گذارد (۲۱).

تورش ریزش (Attrition bias, Lost to follow-up): تورش ریزش که به آن تورش گمشدگی و یا کناره‌گیری نیز می‌گویند وقتی اتفاق می‌افتد که افراد خارج شده از مطالعه به‌طور منظم با افراد باقی مانده در مطالعه متفاوت باشند. به‌عنوان مثال اگر در یک کارآزمایی بالینی افرادی که نتیجه خوب و رضایت بخشی از روش درمانی جدید نگرفته‌اند، از ادامه مطالعه منصرف شده و از مطالعه خارج شوند (lost to follow up) این احتمال وجود دارد که اثربخشی روش جدید در مقایسه با دارونما بیش از مقدار واقعی برآورد شود که این برآورد اشتباه می‌تواند به دلیل این باشد که افراد باقی مانده در مطالعه افرادی هستند که اثرات خوبی از مداخله دیده‌اند (۷، ۲۲). در مطالعات کارآزمایی بالینی ریزش نمونه‌ها معمولاً به دلایلی هم چون ریزش، داده‌های گمشده، عدم پاسخ دهی شرکت‌کنندگان، مرگ، انصراف و مهاجرت رخ می‌دهد (۲۳). در مطالعات کارآزمایی بالینی ایده آل این است که افراد شرکت‌کننده در کارآزمایی بالینی پس از تخصیص تصادفی از دستورالعمل‌های ارائه شده پیروی کرده و مداخله موردنظر را بر اساس دستورالعمل پژوهش، اجرا نمایند؛ اما متأسفانه درواقعیت این اتفاق نمی‌افتد و همواره مطالعات کارآزمایی بالینی از دو مشکل عمده، یعنی عدم پیروی شرکت‌کنندگان از دستورالعمل مداخله و دوم عدم مشارکت تعدادی از آن‌ها در کلیه مراحل انجام پژوهش (داده‌های گمشده) رنج می‌برند (۲۴). راه حل پیشنهاد شده برای فائق آمدن بر این مشکل، استفاده از یک مفهوم آماری به نام تحلیل به قصد درمان (Intention To Treat analysis) است. در تحلیل به قصد درمان، کلیه افراد تحت مطالعه که طی فرآیند تصادفی سازی به گروه‌های مورد مطالعه تخصیص تصادفی یافته‌اند، بدون توجه به نوع مداخله دریافتی در طی مطالعه، عدم پیروی آن‌ها از دستورالعمل مطالعه،

که از شیوه صحیح ایجاد توالی تصادفی و پنهان‌سازی تخصیص تصادفی استفاده نکرده بودند، در مقایسه با مطالعاتی که از روش صحیح بهره برده بودند، به میزان ۵۰-۳۰ درصد بیش از مقدار واقعی اثر بوده (۱۸). نتایج مطالعه محمدی و همکاران (۱۳۹۳) نشان داده تنها ۲۲ درصد از مطالعات به روشی صحیح جهت ایجاد توالی تصادفی و ۴/۵ درصد از مطالعات به روشی صحیح جهت پنهان‌سازی تخصیص تصادفی نمونه‌ها اشاره کرده بودند (۱۲).

انواع دیگر تورش انتخاب که در مرحله تعیین معیارهای ورود و خروج رخ می‌دهند در ذیل به تفصیل بیان شده‌اند:

۱- تورش در انتخاب نمونه (Sampling bias): زمانی اتفاق می‌افتد که بین افراد انتخاب‌شده برای شرکت در مطالعه و افراد انتخاب‌نشده تفاوت منظم و جهت‌داری وجود داشته باشد. به‌عنوان مثال وقتی از افراد سالم خواسته می‌شود جهت بررسی شاخص‌های کم‌خونی در یک مطالعه شرکت کنند و احتمال مراجعه افرادی که فکر می‌کنند کم‌خونی دارند بیشتر باشد تورش نمونه‌گیری اتفاق افتاده است و نتایج مطالعه برآورد صحیحی از اندازه شاخص‌های کم‌خونی در جمعیت هدف نخواهد بود به این دلیل که افراد شرکت‌کننده نماینده مناسبی از جمعیت هدف نبوده‌اند (۱۹).

۲- تورش خودانتخابی (Self-selection bias): وقتی اتفاق می‌افتد که خود بیماران تصمیم بگیرند که به کدام گروه مورد مطالعه تخصیص یابند.

۳- تورش جمعیت (Population bias): از جمله اشکال دیگر تورش انتخاب، می‌توان به تورش جمعیت اشاره نمود و زمانی احتمال وقوع دارد که به هر دلیلی افراد انتخاب‌شده جهت شرکت در مطالعه به جمعیت خاصی (داوطلبین، سن، جنس و یا نژاد خاصی) محدود شود (7,20). طبیعی است که این محدودیت می‌تواند تأثیر زیادی در تعمیم‌پذیری نتایج مطالعه داشته باشد. انواع مختلفی از تورش جمعیت وجود دارد. به‌طور مثال اگر نمونه‌گیری به‌وسیله عدم انتخاب زنان یا مردان محدود شده باشد تورش جنس اتفاق خواهد افتاد؛ تورش سن زمانی است که گروه‌های سنی خاصی انتخاب شوند؛ ممکن است بعضی اوقات به دلیل ایمنی جنین لازم باشد زنان باردار از مطالعه خارج شوند، اما در مواردی که آسیبی به مادر و جنین وارد نمی‌شود، خارج کردن زنان باردار از مطالعه باید به‌دقت انجام شود در غیر این صورت تورش بارداری رخ داده است، و یا در مواردی که افرادی که شرایط خاص دارند از مطالعه کنار گذاشته می‌شوند مانند کنار گذاشتن افراد نابینا و یا معلول در مطالعه‌ای که مداخله موردنظر درمان دارویی است به آن تورش شرایط خاص می‌گویند؛ تورش رضایت آگاهانه در

علاوه بر این اصطلاحات یک سو کور و سه سوکور نیز تعاریف استاندارد ندارند لذا به منظور رفع ابهام در این اصطلاحات، نویسندگان می‌بایستی دقیقاً شرح دهند چه افرادی در مطالعه کورسازی شدند (۲۶).

تورش اجرا (*Performance bias, procedure bias*): به آن تورش رویه و طرز عمل نیز اطلاق می‌شود. این نوع تورش به دنبال تفاوت منظم در فرآیند ارائه خدمات درمانی و مراقبتی به گروه‌های مورد مطالعه (مداخله یا کنترل) اتفاق می‌افتد. حفظ کورسازی و پنهان ماندن وضعیت تخصیص شرکت کنندگان به کاهش احتمال رخداد این نوع تورش و پیشگیری از آن کمک می‌کند و بدین وسیله می‌توان اطمینان داشت که گروه‌های تحت مطالعه به طور یکسانی رسیدگی و خدمات درمانی دریافت نموده‌اند (۲۸، ۲۰).

تورش انتخاب مداخله (*Intervention choice bias*): ماهیت مداخله، مرحله و یا شرایطی که مداخله برای مشارکت‌کنندگان اعمال می‌شود تأثیر مهمی بر نتایج حاصله دارد. تورش انتخاب مداخله می‌تواند به صورت تورش مرحله‌ی خیلی زود (*too early bias*) و یا خیلی دیر (*too late bias*) نیز اتفاق افتد. بدین معنی که برخی از مداخلات باید در مراحل پیشرفته یک بیماری انجام شوند و اگر زودتر از آن صورت گیرد تورش مرحله خیلی زود و اگر دیرتر از آن صورت گیرد تورش مرحله خیلی دیر مطرح می‌شود. این تورش‌ها به خصوص در مطالعات کارآزمایی بالینی که مداخله مورد نظر عمل جراحی و یا درمان دارویی است و از طرفی فرد جراح تازه کار باشد صدق می‌کند به عبارت دیگر در این شرایط امکان این که اعمال مداخله مورد نظر در زمان مناسب انجام نشود وجود دارد.

تورش انتخاب گروه مقایسه یا گروه کنترل (*Comparison choice or control group bias*): در تعداد قابل توجهی از مطالعات کارآزمایی بالینی فقط یک گروه کنترل جهت مقایسه با گروه مداخله در نظر گرفته می‌شود اما باید توجه داشت که اگر گروه مداخله صرفاً با یک گروه کنترل که انتخاب آن نیز با دقت انجام نشده، مقایسه شود، مداخله مورد مطالعه را به اشتباه موثرتر یا غیر مؤثر نشان خواهد داد. چنانچه مداخله با یک دارونما مقایسه شود نتایج تنها می‌تواند به ما بگوید که آیا مداخله اثر مشخصی داشته یا خیر و اثر بخشی مداخله مورد نظر را نسبت به سایر درمان‌های جایگزین و یا مرسوم را به ما نشان نمی‌دهد؛ بنابراین بهتر است علاوه بر مقایسه نتایج با یک گروه کنترل یا دارونما (مطالعات ۲ گروهه)، گروه‌های دیگر نیز با مداخلات دیگر (مطالعات بیش از ۲ گروه) اضافه

کناره‌گیری و انصراف آن‌ها از ادامه شرکت در مطالعه و همچنین هر اتفاقی که بعد از تصادفی سازی اتفاق افتاده است، در مرحله تجزیه و تحلیل آماری وارد می‌شوند (۲۳). بهتر است که تحلیل به قصد درمان (ITT) به عنوان یک راهبرد در کلیه مراحل پژوهش اعم از طرح مطالعه، اجرا و تجزیه و تحلیل داده‌ها مدنظر قرار گیرد (۲۵). بررسی‌های صورت گرفته بر روی مطالعات کارآزمایی بالینی در حیطه پرستاری و مامایی در ایران در سال ۱۳۸۹ حاکی از آن است که نویسندگان معمولاً هیچ اشاره‌ای به اجرای اصول ITT نداشتند (۱۲).

تورش اطلاع و آگاهی (*Ascertainment bias*): این نوع تورش در هر نوع طرحی مطالعه‌ای امکان وقوع دارد. این تورش زمانی اتفاق می‌افتد که تیم پژوهشی، افراد مورد مطالعه و سایر افراد دخیل در مطالعه، از نوع مداخله دریافتی آگاهی داشته باشند. با توجه به این که این نوع تورش بعد از تصادفی سازی و تخصیص افراد به گروه‌های تحت مطالعه (مداخله یا کنترل) اتفاق می‌افتد بنابراین بهترین روش برای محافظت در برابر این نوع تورش آن است که تا آنجا که ممکن است، افراد درگیر در مطالعه از هویت مداخله ارائه شده، آگاه نباشند. در شرایط ایده‌آل، تورش آگاهی باید به وسیله کورسازی^۲ یا همان ماسک کردن^۴ کاهش یابد (۷). کورسازی به فرایندی اطلاق می‌شود که در آن افراد از نوع تخصیص تصادفی آگاهی ندارند. کورسازی می‌تواند در سطوح مختلف اعم از شرکت کنندگان، محققان، کارکنان درمانی، ارزیاب پیامدها و فردی که تحلیل آماری داده‌ها را انجام می‌دهد، انجام شود (۲۶).

شولز و همکاران^۵ (۱۹۹۵) اهمیت کورسازی در مطالعات تجربی را به اثبات رسانده و نشان داده است مطالعاتی که کورسازی ندارند در مقایسه با مطالعات دوسوکور به میزان ۱۷ درصد اثر مداخله را به نفع گروه مداخله بیش از مقدار واقعی گزارش می‌کنند. علی‌رغم شواهد عینی که نشانگر اهمیت کورسازی است، با این وجود تنها حدود نیمی از مطالعات تجربی می‌توانند واقعاً دوسوکور باشند (۲۷). بسیاری از افراد با اصطلاح دوسوکور در مطالعات کارآزمایی بالینی آشنا هستند و این‌گونه فرض می‌کنند که این اصطلاح به معنای کورسازی مشارکت‌کنندگان و پژوهشگران مطالعه می‌باشد؛ اما باید اذعان نمود که اصطلاح دوسوکور تعریف استاندارد ندارد و همیشه نشانگر آن نیست که کدام گروه در مطالعه کورسازی شده است. دوسوکور می‌تواند به مفهوم کورسازی مشارکت‌کنندگان و محققان و یا مشارکت‌کنندگان و افراد ارزیاب پیامدها و یا کارکنان درمانی و محققان و یا هر نوع ترکیبی از گروه‌های درگیر در مطالعه باشد.

⁵ Schulz & et.al

³ Blinding

⁴ Masking

برخی از مواجهه‌های خود با عوامل خطر ساز در بیماری (مانند استعمال دخانیات، رفتار پر خطر جنسی، مصرف الکل) را کتمان کنند و بیشتر علت بیمار شدنشان را معمولاً سایر عوامل خطر عنوان می‌کنند، بنابراین در گزارش دهی از وضعیت مواجهه احتمال بروز تورش وجود دارد. (۳۱)

- تورش مصاحبه‌گر (Interviewer bias): به مواردی اطلاق می‌شود که بین روش‌های جمع آوری و تفسیر داده‌ها تفاوت منظم وجود دارد. این تورش زمانی رخ می‌دهد که مصاحبه‌گر درک مبهمی از وضعیت بیماری مشارکت‌کنندگان داشته باشد. از روش‌های کنترل این تورش می‌توان به کورسازی فرد مصاحبه‌گر از پیامدهای مورد بررسی اشاره کرد.

- تورش مراجعه (Transfer bias): وقتی اتفاق می‌افتد که مشارکت‌کنندگان جهت پیگیری مراجعه نمی‌کنند و این مسئله منجر به عدم اندازه‌گیری برخی از پیامدها می‌شود. استفاده از راهکارهایی هم چون پیگیری، یادآوری تلفنی، تشویق و همچنین ویزیت در منزل می‌تواند میزان ریزش‌ها و عدم پیگیری مشارکت‌کنندگان در اندازه‌گیری پیامدها را تقلیل دهد. (۵)

- تورش یادآوری (Recall bias): تورش یادآوری به تشریحی اطلاق می‌شود که پیامدهای یک مطالعه تحت تأثیر قدرت حافظه مشارکت‌کنندگان قرار گیرد. ممکن است افراد در گروه مداخله از چندین زمان گذشته برای یادآوری پیامدها مورد سؤال قرار گیرند درحالی‌که افراد گروه کنترل تنها از یک زمان گذشته مورد سؤال قرار گیرند (۷).

باید به این مهم توجه داشت که مهم‌ترین تورش اطلاعات در یک مطالعه کارآزمایی بالینی هنگام اندازه‌گیری پیامدها اتفاق می‌افتد و راهکار پیشنهادی جهت کاهش و حذف آن استفاده از کورسازی است.

❖ تورش‌های مرحله تجزیه و تحلیل و تفسیر داده‌ها

تورش تجزیه و تحلیل (Data analysis bias): وقتی پژوهشگر در مرحله تجزیه و تحلیل داده‌ها ترجیح می‌دهد به نتایجی که در راستای فرضیه‌های مورد پژوهش هستند، اهمیت بیشتری دهد. این تورش‌ها شامل داده‌های جعلی، دستکاری داده‌ها، داده‌سازی، حذف داده‌هایی که مطالعه را حمایت نمی‌کند، تست‌های آماری اشتباه، استفاده از تست‌های آماری مکرر، آنالیزهای ثانویه یا آنالیز زیر گروه-ها برای یافتن اختلاف آماری معنی‌دار می‌باشد.

شود به عبارتی پیشنهاد می‌شود که مطالعات کارآزمایی بالینی بیش از یک گروه کنترل و مقایسه داشته باشد (۷).

تورش آلودگی (Contamination bias): زمانی اتفاق می‌افتد که در یک کارآزمایی افراد گروه کنترل درمان مورد استفاده برای گروه مداخله را نیز دریافت می‌کنند؛ این امر ممکن است به‌طور سهوی اتفاق افتد مثلاً افراد گروه مداخله ممکن است اطلاعات مربوط به مداخله دریافتی‌شان را در اختیار گروه کنترل قرار دهند. این کار می‌تواند منجر به کاهش اختلاف اندازه اثر بین دو گروه و عدم معنی‌داری نتایج و یا انحراف آن‌ها از مقدار حقیقی شود (۱۶).
تورش انتخاب پیامد (Outcome choice bias): معمولاً در مطالعات کارآزمایی بالینی به دو شکل زیر اتفاق می‌افتد:

ا. تورش اندازه‌گیری (Measurement bias): این نوع تورش زمانی در یک مطالعه کارآزمایی بالینی اتفاق می‌افتد که به جای پیامدهای مرتبط با موضوع تحت بررسی، پیامدهایی را که اندازه‌گیری و سنجش آن‌ها آسان‌تر است در نظر گرفته و ارزیابی کنند.

ب. تورش زمان اندازه‌گیری (Time term bias): زمانی رخ می‌دهد که ترجیح پژوهشگر در کارآزمایی بالینی ارزیابی و اندازه‌گیری پیامدهایی است که زودتر ظاهر می‌شوند تا پیامدهایی که دیرتر اتفاق می‌افتند (۷).

تورش توقف زودهنگام مطالعه (Early stopping bias): مطالعاتی که زودتر از موعود مقرر متوقف می‌شوند معمولاً اثرات مداخله را نسبت به مطالعاتی که تا پایان مطالعه ادامه می‌یابند، موثرتر گزارش می‌کنند، این نوع تورش در مطالعاتی که تعداد وقایع (پیامد تحت مطالعه) اندازه‌گیری شده بسیار اندک است بیشتر اتفاق می‌افتد (۲۹).

❖ تورش‌های مرحله اندازه‌گیری پیامدها

تورش اطلاعات (Information bias): به آن تورش مشاهده گر هم اطلاق می‌شود و عبارت است از تورش در برآورد نتایج یک مطالعه (کارآزمایی بالینی) به علت خطای منظم در اندازه‌گیری و جمع آوری داده‌ها از شرکت‌کنندگان. به بیان بهتر وقتی کیفیت جمع آوری داده‌ها، اندازه‌گیری متغیرها در گروه‌های مورد مطالعه یکسان نباشد این تورش اتفاق می‌افتد و منجر به کاهش اعتبار داخلی مطالعه می‌شود (۳۰). علت این تورش می‌تواند فرد پژوهشگر، نمونه تحت مطالعه و یا ابزار اندازه‌گیری مورد استفاده در مطالعه باشد. اشکال مختلف این تورش:

- تورش خواست (Wish bias): در این تورش، افراد مبتلا به بیماری‌های خاص برای پاسخ به این سؤال که "چرا من"، به دنبال راه حلی برای بی‌گناه نشان داده خود در ابتلا به بیماری می‌افتند، به همین دلیل سعی می‌کنند

❖ تورش‌های مرحله انتشار

تورش تأثیرگذاری نادرست سرمایه‌گذار: به تورش اطلاق می‌شود که انتشار نتایج تحت تأثیر منافع سرمایه‌گذار قرار می‌گیرد. نتایج مطالعه‌ای توسط گوتزچ و همکاران^۶ (۲۰۰۶) نشان داد بیش از نیمی از طرح‌های پژوهشی که توسط کارخانه‌های داروسازی مورد سرمایه‌گذاری قرار گرفته بودند در طرح پژوهشی خود عنوان کرده بودند که سرمایه‌گذار مالک اصلی نتایج پژوهش است و یا پیش‌نویس مطالعه باید مورد تأیید سرمایه‌گذار قرار گیرد و این در حالی است که هیچ‌یک از موارد فوق در مقاله چاپ شده منعکس نشده بود (۳۳). لذا مطرح نمودن تضاد منافع و نقش سرمایه‌گذار در پیشبرد مطالعه می‌تواند منعکس کننده تأثیر احتمالی سرمایه‌گذاران در بروز این نوع تورش باشد.

تورش گزارش دهی (*Reporting bias*): تورش گزارش دهی زمانی رخ می‌دهد که انتشار یافته‌های یک مطالعه تحت تأثیر معنی‌داری و یا عدم معنی‌داری نتایج قرار گیرد. اشکال مختلف تورش گزارش دهی که در مطالعات کارآزمایی بالینی احتمال وقوع دارند شامل:

- تورش انتشار (*Publication bias*): تورش انتشار زمانی رخ می‌دهد که چاپ و یا عدم چاپ نتایج یک مطالعه تحت تأثیر معنی‌داری و یا عدم معنی‌داری نتایج مطالعه مورد نظر قرار گیرد. به‌گونه‌ای که مطالعاتی که تأثیرات مفیدی از مداخله را نشان می‌دهند و یا میزان تأثیر یک مداخله را بزرگتر نشان می‌دهند به راحتی منتشر می‌شوند اما در صورتی که نتایج مطالعه‌ای معنی‌دار نباشد معمولاً منتشر نمی‌شوند (۱). این مسئله را در مقاله‌ای تحت عنوان "مشکل کشوی کمدها" و "تحمل نتایج منفی" توسط روزنتال^۷ در سال ۱۹۷۹ برای اولین بار مطرح گردید (۳۴). به دلیل آن‌که نویسندگان در انتشار مطالعاتی با نتایج منفی با شکست روبرو می‌شوند ممکن است برای همیشه منتشر نشده باقی بمانند. همچنین عدم تمایل داوران و سردبیران مجلات برای انتشار این دست از مطالعات، از جمله عواملی است که می‌تواند منجر به تضاد منافع (*Conflict of interest*) در انتشار مطالعات شود (۳۵). از سوی دیگر محققان نیز خود از عوامل دیگری در عدم نشر این نوع از مطالعات محسوب می‌شوند زمانی که از نویسندگان مطالعاتی با نتایج منفی در مورد عدم انتشار نتایجشان سؤال می‌شود پاسخ می‌دهند که نتایج مطالعه آن‌ها نامعتبر بوده و

تورش تفسیر داده‌ها (*Interpretation bias*): در مرحله تفسیر یافته‌ها، لازم است از صحت تست‌های آماری مطمئن شد و اگر معنی‌داری وجود دارد تفسیر شوند. بعضی پژوهشگران ممکن است از یافته‌های اصلی مطالعه غافل شوند و فقط آنهایی را که در راستای فرضیه‌شان است تفسیر کنند؛ مواردی هم چون، معنی‌داری مرزی، معنی‌داری‌هایی که از نظر آماری وجود دارند ولی از نظر بالینی اهمیتی ندارند، نتیجه‌گیری درباره رابطه علیتی در مطالعاتی که تجربی نیستند، نتیجه‌گیری درباره ارزش‌های خارج از داده‌های مشاهده شده (تخمین و برآورد)، تعمیم دادن بیش از حد نتایج مطالعه به کل جامعه در مواردی که مطالعه محدود به زیر مجموعه‌ای از یک جمعیت می‌باشد نمونه‌های مختلف تورش تفسیر داده‌ها است (۱۹).

❖ تورش‌های مرحله گزارش نتایج

اشکال مختلفی از تورش گزارش نتایج وجود دارد که در ذیل شرح داده می‌شود:

تورش مطلوبیت اجتماعی (*Social desirability bias*): به تورش اطلاق می‌شود که مشارکت‌کنندگان در مطالعه سعی می‌کنند به جای انتخاب پاسخ‌هایی که نشانگر احساس واقعی آن‌ها است، پاسخ‌هایی که مطلوبیت اجتماعی بیشتری دارند را انتخاب کنند. در مواردی که موضوعات حساس اجتماعی هم چون سیاست، مذهب و یا موضوعات شخصی مانند تقلب کردن، سیگار کشیدن مطرح باشد مشارکت‌کنندگان بیشتر دچار تورش مطلوبیت اجتماعی می‌شوند. راهکارهای مؤثر در کاهش این نوع تورش استفاده از مصاحبه‌گران حرفه‌ای و یا استفاده از ابزارهایی است که نیاز به حضور مصاحبه‌گر ندارد (۳۲).

تورش مطلوب گرایی (*Optimism bias*): وقتی اتفاق می‌افتد که پژوهشگران ترجیح می‌دهند بیشتر پیامدهایی که امیدبخش هستند را گزارش کنند.

تورش بازگویی داده‌ها (*Data dredging bias*): پژوهشگران با نگاهی به تمامی داده‌ها، تمایل دارند پیامدهایی را گزارش کنند که برای آن‌ها بیشتر دغدغه‌آمیز است و لذا از گزارش پیامدهایی که کمتر مطلوب آن‌ها است، اجتناب می‌کنند، این شکل از تورش، تورش داده‌های مورد علاقه (*Interesting data bias*) هم نامیده می‌شود (۷).

تورش تقلب (*Fraud bias*): این شکل از تورش مهم‌ترین و جدی‌ترین تورش است که تعیین علت آن بسیار مشکل می‌باشد. در تورش تقلب پژوهشگر پیامدهایی را که هرگز در مطالعه اندازه‌گیری نشده را گزارش می‌کند.

⁷ Rosenthal

⁶ Gotzsche & et.al

منتشر شده را کاملاً موجه تلقی می‌کنند. باین وجود گزارش این تغییرات در مقاله انتشار یافته لازم است صراحتاً توضیح داده شود؛ چان و همکاران^{۱۱} (۲۰۰۴) در بررسی ۱۰۲ کارآزمایی بالینی به این نتیجه رسید که ۸۶ درصد از نویسندگان وجود هرگونه پیامد گزارش نشده‌ای را علی‌رغم وجود مدارک و شواهد عینی انکار کردند (۴۳). راهکار مقابله با گزارش انتخابی پیامدها ثبت طرح‌های پژوهشی تجربی در وب سایت‌های معتبر می‌باشد. در حال حاضر بسیاری از مجلات سعی نمودند با اجباری کردن این مسئله به کاهش گزارش انتخابی پیامدها کمک شایانی کنند؛ اما اخیراً نتایج مطالعه‌ای نشان داد که ۷۶-۵۶ درصد از مطالعات به ثبت پروپوزال به‌صورت گذشته نگر اقدام می‌کنند بدین معنا که نویسندگان همزمان با ارسال مقاله به مجلات، سعی در ثبت طرح پژوهشی آن نیز می‌کنند و علی‌رغم ثبت همزمان مقاله و طرح پژوهشی ۳۰ درصد از پیامدهای گزارش شده در مقاله با پیامدهای موجود در طرح پژوهشی با هم تناقض دارند (۴۴). اسکات و همکاران^{۱۲} (۲۰۱۵) در بررسی کارآزمایی‌های حیطة روانشناسی به این نتیجه رسید که تنها ۱۵ درصد از کارآزمایی‌ها در این حوزه طرح‌های پژوهشی را به‌صورت آینده نگر و بدون تغییر در پیامدها ثبت می‌کنند (۴۵). ثبت گذشته نگر طرح‌های پژوهشی نگرانی‌ها در ارتباط با پیامدهایی که پیش از آن مشخص نشده‌اند و یا تغییر پیامدها را افزایش می‌دهد.

❖ تورش‌های مرحله جذب مخاطب

به تورش‌هایی اطلاق می‌شود که توسط افرادی که در انتشار نتایج کارآزمایی‌ها دخیل هستند ایجاد می‌شود و شامل: تورش حرفه‌ای: وقتی خوانندگان، نتایج مطالعاتی را که از حرفه و تخصص آن‌ها حمایت می‌کند را بیش از حد قبول دارند، به‌عنوان مثال جراحان مطالعاتی را که می‌گوید جراحی برای این بیماری خوب است را بیشتر استقبال می‌کنند. تورش نویسنده‌ی برجسته ((Famous person) زمانی که خوانندگان نتایج مطالعاتی را که در آن نویسنده‌ای مشهور وجود دارد را بیشتر قبول دارند. در نقطه مقابل نیز تورش نویسنده گمنام و بی‌شهرت وجود دارد. همچنین تورش موسسه مشهور نیز یکی از اشکال این نوع تورش می‌باشد.

تورش سنتی (Traditional bias): وقتی خوانندگان، اهمیت مطالعه را در این می‌دانند که این مطالعه چقدر از روش‌های سنتی

یا در حال نوشتن مقاله‌شان هستند (۳۶). هاپ ول و همکاران^۸ (۲۰۰۹) به این نتیجه رسیدند که احتمال انتشار مطالعات با نتایج مثبت ۴ برابر بیشتر از مطالعاتی با نتایج منفی است (۳۷).

- تورش تأخیر زمان چاپ (Time lag bias): زمانی که سرعت انتشار و چاپ مقالات تحت تأثیر معنی‌داری یا عدم معنی‌داری نتایج مطالعه قرار گیرد. به نظر می‌رسد که مقالات مربوط به مطالعاتی که نتایج آن‌ها مثبت بوده است به‌طور متوسط ۲-۳ سال زودتر از مطالعات با نتایج منفی و یا بی‌اثر^۹ منتشر می‌شوند (۳۸).

- تورش چاپ مکرر یک مطالعه ((Multiple publication bias این شکل از تورش زمانی احتمال وقوع دارد که به نتایج مثبت دست یافته باشند در آن صورت محققان سعی به چاپ مکرر نتایجشان می‌کنند.

- تورش استناد (Citation bias): در این تورش مطالعاتی که نتایج مثبت دارند نسبت مطالعات با نتایج منفی بیشتر مورد استناد متون علمی قرار می‌گیرند (۳۹). اسکرچ و همکاران^{۱۰} (۲۰۱۱) در یک مرور نظام‌مند به این نتیجه رسیدند که مطالعاتی که به اثرات مثبت آهن بر بهبود آلازیم اشاره کردند بودند نسبت به سایر مطالعاتی که به عدم اثربخشی آهن اشاره داشتند سه برابر بیشتر مورد استناد قرار گرفته بودند (۴۰).

- تورش زبان (Language bias): نوعی تورش انتشار است و نشان‌دهنده آن است که چاپ و انتشار نتایج مطالعه تحت تأثیر زبان مورد استفاده برای گزارش نتایج آن مطالعه قرار گرفته می‌شود (۴۱).

- تورش گزارش انتخابی پیامدها (Outcome reporting bias): زمانی اتفاق می‌افتد که محققان به گزارش انتخابی پیامدهایی که نتایج آن‌ها مثبت بوده اکتفا می‌کنند. نتایج یک مطالعه مرور نظام‌مند در بررسی ۶۰ کارآزمایی بالینی نشان داده، احتمال گزارش کامل پیامدهای معنی‌دار در مقایسه با پیامدهایی که معنی‌دار نمی‌شوند در حدود ۲/۲ تا ۴/۷ برابر بیشتر است. همچنین در مقایسه بین پروپوزال‌ها و مقالات منتشره مشخص شد که ۶۲٪- ۴۰٪ از مطالعات در هنگام انتشار مقاله، حداقل یکی از پیامدهای خود را تغییر می‌دهند و یا پیامد جدیدی را اضافه و یا حذف می‌کنند (۴۲). ممکن است محققان برخی از تغییرات مابین طرح پژوهشی و مقاله

¹¹ Chan & et.al

¹² Scott & et.al

⁸ Hopewell & et.al

⁹ Null results

¹⁰ Schrag & et.al

بسیاری از این مشکلات فائق آمده و نتایج معتبری را ارائه نماید. تورش‌های متعدد می‌تواند به نتایج حاصله از یک پژوهش آسیب جدی وارد کند و منجر به نتیجه‌گیری نادرست شود و اعتبار داخلی یک مطالعه را خدشه‌دار کند.

اعتبار داخلی مطالعات کارآزمایی بالینی تعیین کننده صحت کلیه مراحل مطالعه اعم از طراحی مطالعه، اجرا، جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده‌ها می‌باشد (۴۶). زمانی می‌توان ادعا نمود که یک مطالعه کارآزمایی بالینی از اعتبار داخلی خوبی برخوردار است که صرف نظر از خطای تصادفی، تفاوت‌های گزارش شده بین گروه‌های مداخله و یا کنترل صرفاً به دلیل تفاوت آن‌ها در نوع مداخله دریافتی باشد. در مطالعه حاضر تورش‌های احتمالی بر اساس مراحل مختلف یک کارآزمایی بالینی تعریف و توضیح داده شد و تا حد امکان بر اساس مستندات و منابع معتبر مرتبط با طراحی و تحلیل مطالعات کارآزمایی بالینی راهکارهای مطلوب جهت مدیریت و کاهش این تورش‌ها ارائه گردید. هرچند تعداد تورش‌ها و انواع آن‌ها بیش از آن چیزی است که در این مطالعه ذکر شده‌اند (۳۹).

بدیهی است پیامد مطالعات و پژوهش‌های بالینی تصادفی شده همراه با تورش مسبب صرف هزینه‌های غیر ضروری، مداخلات بالینی اشتباه و در نتیجه آسیب به بیماران خواهند بود. از این رو کلیه افراد دخیل در فرایندهای پژوهشی اعم از پژوهشگران، داوران و سردبیران مجلات دارای مسئولیتی عظیم در راستای شناسایی تورش‌ها و نشر نتایج معتبر هستند. در این راستا آگاهی از انواع تورش‌ها و راهکارهای غلبه بر آن امری ضروری به نظر می‌رسد.

حمایت می‌کند. تورش زمینه‌ی حرفه‌ای: زمانی که خوانندگان مطالعاتی را که توسط هم حرفه‌ای‌های خودشان انجام شده باشد را بیشتر قبول دارند. به‌عنوان مثال دانشمندان علوم پایه از پژوهش‌هایی که توسط اعضای علوم بالینی انجام شده باشد کمتر استقبال می‌کنند.

تورش مجله معتبر (*Prestigious journal bias*): زمانی که خوانندگان نتایج مطالعاتی را که در مجلات معتبر منتشر می‌شوند را بیش از حد قبول دارند. در نقطه مقابل تورش مجله نامعتبر (*Non-prestigious journal bias*) نیز وجود دارد.

تورش اندازه نامناسب حجم نمونه (*Wrong control bias*): زمانی که خوانندگان اهمیت یک مطالعه را به حجم نمونه بکار رفته در مطالعه می‌دانند (۴۱).

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات کارآزمایی بالینی از دسته مطالعات چالش برانگیز محسوب می‌شوند، این چالش‌ها نه تنها در مرحله طراحی و تجزیه تحلیل داده‌ها، رخ می‌دهند بلکه در مرحله اجرا نیز به وفور احساس می‌شوند. علی‌رغم سعی و کوشش فراوان، مشکلاتی که در مرحله اجرای یک کارآزمایی بالینی رخ می‌دهد می‌تواند طیف گسترده‌ای از انواع اشتباهات، درک نادرست و تورش‌ها را شامل شود اما متأسفانه در برخی از موارد نیز شاهد تقلب‌هایی در فرایندهای پژوهشی هستیم (۳۹). باوجود این که هیچ‌یک از این وقایع خوشایند روند پژوهش‌ها و مطالعات بالینی نمی‌باشد اما مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده به دلیل طراحی قدرتمند خود توانسته بر

References:

- Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 4 LB-87. John Wiley & Sons; 2011.
- Kahan BC, Rehal S, Cro S. Risk of selection bias in randomised trials. *Trials* 2015;16(1):405.
- Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, Jones DS. Assessing the gold standard—lessons from the history of RCTs. *N Engl J Med* 2016;374(22):2175–81.
- Khorami Markaney A, Yagmayee F HH. Research error in medical sciences studies and their control strategies. *J Urmia Nurs Midwifery Fac* 2010;8(3):175–82.
- Pannucci CJ, Wilkins EG. Identifying and avoiding bias in research. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(2):619–25.
- Owen R. Reader bias. *JAMA* 1982;247(18):2533–4.
- Jadad AR, Enkin MW. Randomized controlled trials: questions, answers and musings. 2nd Ed. Blackwell publishing Ltd; 2007.
- Glud LL. Bias in clinical intervention research. *Am J Epidemiol* 2006;163(6):493–501.
- Lewis SC, Warlow CP. How to spot bias and other potential problems in randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(2):181–7.
- Attia A. Bias in RCTs: confounders, selection bias and allocation concealment. *Middle East Fertil Soc J* 2005;10(3):258–61.

11. Mohammady M, Janani L, Direct S, Scholar G. Randomization in randomized clinical trials: From theory to practice. *J Hayat* 2016;22(2):102–14.
12. Mohammady M, Toghian Chaharsougi N, Abdoli S. Risk of Bias in Randomized Controlled Trials Published in Iranian Nursing and Midwifery Journals in 2010. *Iran J Epidemiol* 2014;9(3):24–36.
13. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract* 2010;115(2):c94–9.
14. Sadeghi M, Nasirian M, Haghdoost ALIA. Measurement errors in medical sciences. *Payesh* 2010;9(4):451–61.
15. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology*. 3rd Ed. Jones & Bartlett Publishers; 2014.
16. Chow S-C, Liu J-P. *Design and analysis of clinical trials: concepts and methodologies*. Vol. 507. John Wiley & Sons; 2008.
17. Beller EM, Gebiski V, Keech AC. Randomisation in clinical trials. *Med J Aust* 2002;177(10):565–7.
18. Moher D, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *The Lancet* 1998;352(9128):609–13.
19. Simundic A-M. Bias in research. *Biochem Med* 2013;23(1):12–5.
20. Pafrey PS BB. *Clinical Epidemiology: practice and methods*. 2nd ed. (Springer) HP, editor. 2015.
21. Toren A, Fowler R a. Eligibility Criteria of Randomized Controlled. *JAMA* 2007;297(11):1233–40.
22. Levin KA. Study design VII. Randomised controlled trials. *Evid Based Dent*. 2007;8(1):22.
23. Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Intention-to-treat versus per-protocol analysis. *Perspect Clin Res* 2016;7(3):144–6.
24. Gupta SK. Intention-to-treat concept: a review. *Perspect Clin Res*. 2011;2(3):109–12.
25. Mohammady M, Sadeghi M, Janani L, Scholar G. Intention to treat analysis in randomized clinical trials: A review. *J Hayat* 2017;23(2):138–51.
26. Viera AJ, Bangdiwala SI. Eliminating bias in randomized controlled trials: importance of allocation concealment and masking. *Fam Medg*. 2007;39(2):132–7.
27. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273(5):408–12.
28. Nasser K. *A comprehensive dictionary of epidemiology*. Tehran: GAP Publishers; 2010.
29. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010;303(12):1180–7.
30. Macera CA, Shaffer R, Shaffer PM. *Introduction to epidemiology: Distribution and determinants of disease*. Cengage Learning; 2013.
31. Almasi-Hashiani A, Hassanzadeh J, Eshtrati B. No Title. *ZJRMS* 2012;14(10):1–10.
32. Grimm P. Social desirability bias. *Wiley Int Encycl Mark*: 2010;
33. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan A-W. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA* 2006;295(14):1641–6.
34. Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychol Bull* 1979;86(3):638.
35. Godlee F, Dickersin K. Bias, subjectivity, chance, and conflict of interest in editorial decisions. 2nd ed. London: BMJ Books; 2003.P. 91-117.
36. Decullier E, Lhéritier V, Chapuis F. Fate of biomedical research protocols and publication bias

- in France: retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331(7507(19)):1–6.
37. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to significance of trial results. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1).
38. Hopewell S, Clarke M, Stewart L, Tierney J. Time to publication for results of clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2).
39. Jannot A-S, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger T V. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *J Clin Epidemiol* 2013;66(3):296–301.
40. Schrag M, Mueller C, Oyoyo U, Smith MA, Kirsch WM. Iron, zinc and copper in the Alzheimer's disease brain: a quantitative meta-analysis. Some insight on the influence of citation bias on scientific opinion. *Prog Neurobiol.* 2011;94(3):296–306.
41. Slater AE. *The handbook of clinical trials and other research.* Oxford: Radcliffe Medical Press; 2002.
42. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias—an updated review. *PloS one* 2013;8(7):e66844.
43. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291(20):2457–65.
44. Dal-Ré R, Marušić A. Prevention of selective outcome reporting: let us start from the beginning. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72(10):1283–8.
45. Scott A, Rucklidge JJ, Mulder RT. Is mandatory prospective trial registration working to prevent publication of unregistered trials and selective outcome reporting? An observational study of five psychiatry journals that mandate prospective clinical trial registration. *PloS one* 2015;10(8):e0133718.
46. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Clinical epidemiology: the essentials.* Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

BIAS IN THE CLINICAL TRIALS :A REVIEW ARTICLE

Mina Mohammady¹, Farimah Shirani², Masoumeh Sadeghi³

Received: 03 Feb, 2018; Accepted: 28 Apr, 2018

Abstract

Background & Aim: Randomized clinical trials, unlike observational studies, have less potential for bias; therefore, they are considered as a golden standard to compare the effects of different types of interventions in the health sciences. The purpose of this study was to investigate the concept of bias in randomized clinical trials, the causes and types of bias and ultimately provide effective strategies for managing and reducing the effects of various bias.

Materials & Methods: This study is a narrative review using existing resources. Search for articles and related books were done in international databases including Medline, SOUPUS, Google Books, Google Scholar, Web of Science, and national databases including Magiran and SID without any time limitation, in both Farsi and English languages. At the end, 36 article and 10 books related to the topic were found that results were presented at different levels of a clinical practice.

Results: In this review article we discussed different types of bias in the various phases of a clinical trial, including planning, implementation, outcome measurement, data analysis and interpretation, reporting of results, publication and uptake phases.

Conclusion: There are various types of bias in the scientific research, which had different impact on the study results. Bias may occur in the planning to post- publication of a study phases. They can damage to the study results seriously and leading to inaccurate conclusions and undermining the internal validity of the study; therefore, the results of these studies should be interpreted with caution.

Keywords: Clinical trials, Bias

Address: Community Health Research Center, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

Tel: (+98) 3135354058

Email: mina.mohammady@khuisf.ac.ir

¹ Community Health Research Center, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

(Corresponding Author)

² PhD, Nursing Student Research Center, Faculty of Nursing and Midwifery, Isfahan Medical Sciences University, Isfahan, Iran

³ Department of Epidemiology, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran