



## تحلیل حساسیت نسبت به اریبهای پنهان در کارآزمایی های بالینی کنترل نشده و کاربرد آن در مقایسه تاثیر دو رژیم درمانی بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

نویسندگان: حسین فلاح زاده<sup>۱</sup> مریم فلاح<sup>۲</sup> محمد حسن لطفی<sup>۳</sup>

۱. دانشیار مرکز تحقیقات پیشگیری و اپیدمیولوژی بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

۲. نویسنده مسئول: دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد تلفن: ۰۹۱۷۴۶۷۱۲۱ Email: maryamfallah6490@yahoo.com

۳. دانشیار گروه آمار و اپیدمیولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

### چکیده

**مقدمه:** کارآزماییهای بالینی تصادفی شده (RCT) به عنوان استاندارد طلایی در بررسی تاثیر روشهای درمانی و پیشگیری از بیماریها محسوب می شوند و ویژگی مهم آنها تخصیص تصادفی بین گروههای مورد مطالعه می باشد. در مطالعاتی که تخصیص تصادفی بین گروههای مورد مقایسه وجود ندارد اریبهای پنهان ممکن است منجر به تحریف نتایج گردد. تحلیل حساسیت روش مناسبی برای بررسی اثرات اریبهای پنهان می باشد. در این مطالعه به معرفی و کاربرد این روش می پردازیم و سپس کاربرد آن را در یک کارآزمایی بدون تخصیص تصادفی نشان می دهیم.

**روش بررسی:** به منظور انجام تحلیل حساسیت از روش ارائه شده توسط آقای Resenbum استفاده گردید و با برنامه نویسی در محیط نرم افزار R نتایج تحلیل شدند. داده های مورد استفاده در این روش مربوط به یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی نشده می باشد که رژیم درمانی با و بدون ورزش را در درمان کبد چرب غیر الکلی مورد مقایسه قرار داده است. جامعه مورد پژوهشی بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی که با سونوگرافی تشخیص داده شده اند، می باشد.

**یافته ها:** در تحلیل نتایج به آزمونهای معمول آماری تفاوت معنی داری بین مقدار آنزیم های کبدی ALT و AST و ALK وجود داشت. ولی مدل تحلیل حساسیت نشان داد که نتایج نسبت به اریبهای پنهان حساس بودند و این اریبها منجر به ایجاد انحراف در نتایج مطالعه گردید.

**نتیجه گیری:** نتایج مدل تحلیل حساسیت نشان می دهد که مصرف ویتامین E بر روی مقدار آنزیم های کبدی تاثیری ندارد. در این مطالعه حساسیت به اریبهای پنهان پایین می باشد و این اریبها نتایج مطالعه را تحت تاثیر قرار داده اند.

**واژه های کلیدی:** کارآزماییهای بالینی تصادفی نشده، تحلیل حساسیت، کبد چرب غیر الکلی، اریبی پنهان، مطالعات مشاهده ای.

این مقاله حاصل از پایان نامه دانشجوی کارشناسی ارشد دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد می باشد.

## طلوع بهداشت

فصلنامه علمی پژوهشی

دانشکده بهداشت یزد

سال دوازدهم

شماره: چهارم

زمستان ۱۳۹۲

شماره مسلسل: ۴۱

تاریخ وصول: ۹۱/۱۲/۲۰

تاریخ پذیرش: ۹۲/۳/۲۰

**مقدمه**

کارآزمایی های بالینی تصادفی شده (RCT) استاندارد طلایی برای مقایسه روش های درمان و پیشگیری بیماری ها می باشند. با توجه به اینکه در کارآزمایی های بالینی تصادفی نشده و مطالعات مشاهده ای، تخصیص تصادفی بین گروه های مورد مقایسه وجود ندارد بر اساس نظریه آمار مبنای لازم برای نتیجه گیری و انجام آزمون های آماری وجود ندارد. بنابراین نتایج حاصل از این مطالعات به دلایل مختلف ممکن است دچار اریبی شوند. در برخی مواقع اگر چه عامل مورد بررسی تاثیری ندارد، ولی پاسخ در گروه های مورد و شاهد متفاوت و معنادار می باشد. این امر به علت عدم تخصیص تصادفی بین گروه ها می باشد زیرا تخصیص تصادفی توزیع یکسانی از متغیر های مخدوشگر در گروه ها ایجاد می کند. بنابراین گروه های مورد مقایسه از دو جهت ممکن است غیر قابل مقایسه بوده و دچار اریبی در نتایج شوند (۱).

ابتدا ممکن است یک اریبی آشکار (overt bias) وجود داشته باشد، از این نظر که گروه ها ممکن است در جهت هایی که برخی از متغیرها اندازه گیری شده اند متفاوت باشند مثلا افراد یکی از گروه های مورد مقایسه مسن تر یا جوان تر از افراد گروه دیگر باشند. اریبی های آشکار اغلب می توانند با استفاده از روشهای جور کردن آماری کنترل شوند. مثلا بوسیله جور کردن هر فرد از گروه مورد با فردی از گروه شاهد از نظر متغیر های معلومی که با هم تفاوت دارند مثلا متغیر سن و یا در مرحله تحلیل آماری داده ها با انجام گروه بندی بر روی متغیر های معلومی که در گروه مورد با گروه شاهد با یکدیگر تفاوت دارند می توان اثرات این متغیرها

را کنترل کرد. هم چنین در مورد کنترل این نوع اریبی ها روش های مناسبی که به تعدیل های آماری معروفند توسط کوکران ارائه شده که عبارت است از: نمونه گیری زوج شده، تعدیل کوواریانس (adjusted covariance) و تحلیل در زیر گروه هایی از متغیرهای کمکی. دومین و مشکل ترین نوع اریبی، اریبی پنهان (hidden bias) است. در این حالت گروه های مورد مقایسه در جهت هایی که متغیر های مورد نظر اندازه گیری نشده اند ممکن است متفاوت بوده و قابل مقایسه نباشند. مثلا در یک مطالعه ممکن است گروه های مورد و شاهد دارای تفاوت های ژنتیکی باشند اما آزمایشات ژنتیک برای افراد انجام نشده باشد و به این تفاوت توجهی نشده باشد. بنابراین تفاوت های ژنتیکی ممکن است منجر به اریبی در نتایج گردد که اصطلاحا اریبی پنهان گویند. بنابر شواهد و دلایل تجربی اریبی های پنهان به طور جدی نتایج مطالعات را دچار تحریف می کنند (۱ و ۲). بنابراین بهترین روش برای بیان اریبی های پنهان این است که اندازه حساسیت نتایج مطالعه را به این اریبی ها مشخص کنیم. در واقع تحلیل حساسیت در یک مطالعه تصادفی نشده تلاشی برای نشان دادن درجه حساسیت نتایج به اریبی های مخفی می باشد. اگر نتایج مطالعه به اریبی های مخفی بزرگ حساس نباشد و باز هم بین گروه های مورد مقایسه تفاوت معناداری وجود داشته باشد، بنابراین با وجود اریبی های مخفی نتیجه مطالعه تغییری نخواهد نمود. مقاله کورن فیلد برای اولین بار روشی مهم و قابل فهم برای بررسی حساسیت نتایج مطالعات مشاهده ای ارائه داد اما این روش دارای محدودیت می باشد زیرا این روش فقط برای استفاده در



سونوگرافی، بیماران مراجعه کننده به طور غیر تصادفی وارد یکی از دو گروه درمانی (گروه شاهد تنها تحت رژیم غذایی و ورزش، گروه مورد تحت درمان رژیم غذایی و ورزش بعلاوه ویتامین E قرار گرفتند) می شدند، کل نمونه در نظر گرفته شده در این مطالعه ۵۰ بیمار می باشد که به طور غیر تصادفی ۲۵ نفر در گروه اول و ۲۵ نفر در گروه دوم قرار گرفتند. میزان Vit E، ۴۰۰ IU سه بار در روز بود. هر ۲ ماه آنزیم های کبدی، وزن و فشار خون کنترل شدند تا اثرات درمانی بعد از گذشت ۶ ماه بررسی و با یکدیگر مقایسه شوند و در طول مدت ۶ ماه مصرف داروها ادامه یافت (۵). در ابتدا هر دو گروه مورد مطالعه از نظر متغیرهای دموگرافیک از جمله: سن، وزن، BMI قبل از شروع درمان و بعد از شروع درمان و هم چنین فشارخون سیستول و دیاستول در هر چهار دوره به کمک آزمون خی دو و آزمون paired t-test با هم مقایسه شدند. آنزیم های کبدی در دو گروه هم با استفاده از تحلیل repeated measures با هم مقایسه شدند. سپس با استفاده از آزمون ناپارامتری من-ویتنی ویلکاکسون به بررسی اثر مصرف ویتامین E بر روی آنزیم های کبدی با استفاده از داده های اولیه پرداختیم. سپس همین کار را برای داده های مدل بندی شده با استفاده از مدل تحلیل حساسیت انجام دادیم. در آخر برای پی بردن حساس بودن داده های مطالعه به اریبی های پنهان، نتیجه حاصل از داده های اولیه را با نتیجه حاصل از داده های مدل بندی شده مقایسه کردیم.

همان طور که در مقدمه گفته شد روش تحلیل حساسیت برای

مطالعات با پاسخ های دو دویی ارائه شده بود و دومین محدودیت مربوط به فرض هایی چون حجم نمونه و تغییر پذیری داده ها بود که به آن توجهی نشده است (۱). یک روش جانشین و مناسب توسط پرفسور Rosenbaum در طی چند مقاله ارائه شده است که این محدودیت ها را ندارد. این روش به طور مفصل برای تعدادی از آماره های آزمون معمولی ناپارامتری مانند آماره آزمون علامت ویلکاکسون برای داده های زوج شده و با پاسخ های پیوسته، آماره آزمون من ویتنی-ویلکاکسون برای گروه های مستقل و جور نشده، آماره آزمون گهان و log-Rank برای داده های بقا سانسور شده، آماره آزمون مک نماز برای داده های دو دویی جور شده با گروه های کنترل چندگانه ارائه شده است (۳ و ۴).

### روش بررسی

این مطالعه از اردیبهشت سال ۱۳۸۶ آغاز شد. بیماران از میان کسانی انتخاب شدند که مستقیماً به مطب خصوصی یا به درمانگاه های تخصصی و کلینیک گوارش مراجعه میکردند. در ابتدا همه بیماران ارزیابی بالینی می شدند که شامل: اندازه گیری BMI (قد/وزن)، به همراه تست های بیوشیمیایی و خونی استاندارد، شامل CBC، PT، بیلی روبین سرم، آمینوترانسفرازهای آلانین و آسپاراتات، آلکالین فسفاتاز، آلومین و پروتئین های سرم، FBS، چربی سرم، (آنتی بادی های ضد هسته ای) ANA، (آنتی بادی های ضد عضله صاف) ASMA و شرح حال بودند.

پس از رد سایر بیماری ها و تشخیص افتراقی ها و تایید تشخیص با



$$\max_{u \in U^-} \frac{a - \mu_u}{\sigma_u} \quad \& \quad \min_{u \in U^+} \frac{a - \mu_u}{\sigma_u}$$

برای بدست آوردن مقادیر بالا نیاز به مقدار تقریبی  $\mu_u$  و  $\sigma_u$  داریم، برای آن کار لازم است مقدار تقریبی امید و واریانس  $Z^T u$  را به دست آوریم که در اینجا  $Z^T u$  تعداد اعضا که تحت تیمار قرار گرفتند با  $u=1$  می باشد (۱).

موقعی که مقادیر  $m, k, n-m, n-k$  بزرگ هستند، به عبارت دیگر زمانی که نمونه مورد مطالعه بزرگ می باشد به جای  $\bar{E}$  و  $\bar{V}$  از مقادیر تقریبی آنها یعنی  $\tilde{E}, \tilde{V}$  که به صورت زیر بدست می آیند استفاده می کنیم.  $\tilde{E}$  ریشه معادله زیر می باشد که در شرطی که گفته می شود صدق کند.

$$\max(0, k + m + n) \leq \tilde{E} \leq \min(k, m)$$

اگر  $k = 0 \rightarrow \tilde{E} = 0$  و اگر  $k = n \rightarrow \tilde{E} = m$  در غیر این صورت از فرمول زیر بدست می آید.

$$\tilde{V} = \frac{1}{\frac{1}{\bar{E}} + \frac{1}{k - \bar{E}} + \frac{1}{m - \bar{E}} + \frac{1}{n - k - m - \bar{E}}}$$

حال به محاسبه میانگین و واریانس رتبه ها برای واحد ها با

$$u_i = 1, \quad u_i = 0$$

$$k = n \rightarrow \bar{q}_0 = 0 \quad \text{و} \quad k = 0 \rightarrow \bar{q}_1 = 0$$

$$\text{و اگر } k \leq 1 \rightarrow w_1 = 0$$

$$\text{و اگر } k \geq n - 1 \rightarrow w_0 = 0$$

زیر عمل می کنیم.

گروه های مستقل وجود نداشته روی آماره آزمون من ویتنی - ویلکاکسون ارائه شده است. آماره آزمون رتبه ای ویلکاکسون تحت فرض اثر نداشتن تیمار به شکل زیر می باشد:

که در آن  $q_i$  ها در واقع رتبه های متغیر پاسخ هستند و  $T$  مجموع رتبه ها در گروه مورد می باشد. در این جا کران هایی برای سطح معناداری بدست می آوریم که در واقع این کار اساس بحث تحلیل حساسیت می باشد (۳ و ۶ و ۱).

برای بدست آوردن ماکسیمم مقدار سطح معناداری،  $p(T \geq a|m)$  از مدل تخصیص واحد ها به تیمارها در حضور

اریبی های آشکار و پنهان (مدل مقابل)

$$E^2 \quad p(Z = z|n) = \frac{\exp(\gamma z^T u)}{\sum_{b \in \Omega} \exp(\gamma b^T u)}$$

$$+ \Gamma km = 0$$

ا  $u \in U$  از نقطه  $u$  به فرم زیر استفاده می کنیم (۳).

$$u_1 = 1, u_2 = 1, \dots, u_k = 1, u_{k+1} = 0,$$

که در مختصات آن نقطه،  $k$  یک و به دنبال آن  $n-k$  تا صفر قرار دارد. فرض کنید  $u^+$  مجموعه ای از این مقادیر به ازای  $k = 0, 1, \dots, n$  باشد. مینیمم مقدار سطح معناداری  $p(T \geq a|m)$  نیز به همان ترتیب به دست می آید و با  $u^-$  نشان داده می شود. در نمونه های بزرگ کران های تقریبی روی  $p(T \geq a|m)$  از روی مقادیر استاندارد شده زیر بر اساس جدول توزیع نرمال به دست می آید،



همان طور که تا به حال گفته شد برای انجام تحلیل حساسیت باید ماکسیمم سطح معناداری را با توجه به مجموعه مقادیر متغیر کمکی U در مدل ارائه شده برای مطالعات مشاهده ای محاسبه کنیم. با افزایش حجم نمونه این کار به صورت دستی خسته کننده می باشد، و برای انجام این کار لازم است که از یک نرم افزار استفاده کنیم. در این مقاله از برنامه ای که با استفاده از نرم افزار آماری R تهیه شده است، جهت انجام تحلیل حساسیت استفاده می کنیم (۷،۸،۹).

$$\mu_u = \tilde{E}\bar{q}_1 + (m - \tilde{E})\bar{q}_0$$

گروه از نظر میزان فشارخون سیستولیک و دیاستولیک تفاوت معناداری ندارند (جدول ۲).

برای پی بردن این موضوع که آیا گذشت زمان بر هر متغیر دموگرافیک اثر معنی داری داشته است یا خیر، از تحلیل داده های مکرر (Repeated measures) استفاده کردیم. با توجه به اطلاعات جدول می توان به نتایج زیر رسید (جدول ۳):

۱. دو گروه درمان در طول زمان بدون در نظر گرفتن اثر گروه از نظر متغیر وزن متفاوت بوده (P= ۰/۰۰۰۱) و از نظر میزان فشارخون سیستول و دیاستول مشابه بودند (P= ۰/۲۶۲ و P= ۰/۱۳۴).  
 ۲. دو گروه درمان در طول زمان با در نظر گرفتن اثر گروه (اثر متقابل زمان و گروه) از نظر متغیر وزن متفاوت بوده (P= ۰/۰۳۹)

$$\bar{q}_0 = \frac{1}{n-k} \sum_{i:u_i=0} q_i \quad \bar{q}_1 = \frac{1}{k} \sum_{i:u_i=1} q_i$$

$$w_1 = \frac{1}{k-1} \sum_{i:u_i=1} (q_i - \bar{q}_1)^2$$

$$w_0 = \frac{1}{n-k-1} \sum_{i:u_i=0} (q_i - \bar{q}_0)^2$$

حال با استفاده از فرمول ها و مقادیر ذکر شده در بالا مقدار  $\sigma_u$ ،  $\mu_u$  را بدست می آوریم. اگر  $k \neq 0$ ،  $k \neq n$  آنگاه مقادیر تقریبی  $\sigma_u$ ،  $\mu_u$  به صورت زیر محاسبه می شود:

$$\sigma_u = \sqrt{\frac{(w_1 - w_0)\tilde{E} - (\tilde{E}^2 + \tilde{V})\left(\frac{w_1}{k} + \frac{w_0}{n-k}\right) + m(n-k-m+2\tilde{E})w_0}{n-k} + \tilde{V}(\bar{q}_1 - \bar{q}_0)^2}$$

#### یافته ها

برای مقایسه کاهش میانگین BMI در دو گروه مورد مطالعه از paired Ttest استفاده شده است. با توجه به نتیجه آزمون تفاوت میانگین BMI قبل و بعد از درمان در هر دو گروه معنادار می باشد و کاهش میانگین BMI در گروه اول بیش از گروه دوم می باشد. (جدول ۱).

دو گروه درمانی از نظر سن مشابه یکدیگرند (p=۰/۲۴۶). حدود ۸۰٪ بیماران شرکت کننده در مطالعه را، مردها تشکیل می دهند، در گروه اول ۷۶٪ افراد و در گروه دوم ۸۴٪ افراد را مردها تشکیل می دهند. میانگین سنی همه بیماران ۳۸/۰۳ سال است. بیشترین کاهش میانگین فشار خون سیستولیک در گروه دوم و بیشترین کاهش میانگین فشارخون دیاستولیک در گروه دوم می باشد و دو



و از نظر میزان فشارخون سیستول و دیاستول مشابه بودند (  $P=0/654$  ) و سیستول و فشارخون دیاستول در کلیه زمانها مشابه بودند  $0/328$  و  $0/896$  و  $0/938$  (جدول ۳).

۳. در کل دو گروه درمان از نظر متغیرهای وزن، فشارخون

جدول ۱: مقایسه میانگین BMI هر گروه در قبل و بعد از مداخله

گروه	میانگین BMI قبل از مداخله	میانگین BMI بعد از مداخله	P
گروه تحت درمان رژیم غذایی و ورزش	۲۸/۲۹	۲۶/۹۴	۰/۰۰۰۱
گروه تحت درمان رژیم غذایی و ورزش و ویتامین E	۲۸/۱۱	۲۷/۱۲	۰/۰۰۰۱

جدول ۲: مقایسه متغیرهای سن، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در دو گروه مورد مقایسه

گروه	گروه تحت درمان رژیم غذایی و ورزش	گروه تحت درمان رژیم غذایی و ورزش و ویتامین E	P
پاسخها	mean±SD	mean±SD	
سن	۹/۵±۳۷/۶	۱۳/۷±۳۸/۳	۰/۲۴۶
فشارخون سیستولیک قبل از درمان	۱۰/۱±۱۱۸	۱۱/۳±۱۱۹/۶	
فشارخون سیستولیک ۲ ماه	۲/۵±۱۱۸/۲	۱۰/۸±۱۱۸	۰/۶۰۱
فشارخون سیستولیک ۴ ماه	۷/۸±۱۱۵/۴	۱۰/۳±۱۱۷	۰/۹۴۵
فشارخون سیستولیک ۶ ماه	۹/۳±۱۱۵/۴	۲۳/۶±۱۱۳/۸	۰/۵۴۱
فشارخون دیاستولیک قبل از درمان	۸/۱±۷۴/۶	۰/۸±۷۷/۶	۰/۷۶۱
فشارخون دیاستولیک ۲ ماه	۸/۰±۷۴/۸	۶/۲±۷۵/۸	۰/۲۰۰
فشارخون دیاستولیک ۴ ماه	۸/۱±۷۶/۴	۵/۹±۷۷/۲	۰/۵۴۱
فشارخون دیاستولیک ۶ ماه			۰/۶۹۳

۱. مقدار p مربوط به معناداری تفاوت متغیر مورد نظر در کل گروه ها در طول زمان

۲. مقدار p مربوط به اثر متقابل گروه درمانی و زمان .

۳. مقدار p برای پی بردن به این موضوع که آیا در کل دو گروه درمان از نظر متغیر مورد نظر در کلیه زمان ها متفاوت بودند یا نه.



اگر داده های استفاده شده از یک مطالعه با تخصیص تصادفی گروه ها بدست آمده بود می توانستیم نتیجه بدست آمده در بخش قبل را تأیید کنیم اما با توجه به اینکه داده ها از یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی نشده بدست آمده است، بنابراین شانس افراد برای قرار گرفتن در گروه ها یکسان نمی باشد و اریبی های پنهان می تواند منجر به انحراف از نتایج واقعی گردد. به همین منظور با استفاده از روش تحلیل حساسیت، حساسیت نتایج را با توجه به مدل ارائه شده برای مطالعات ناتصادفی مربوط به گروه های مورد مقایسه مستقل و جور نشده بررسی می کنیم. با استفاده از برنامه کامپیوتری که در قسمت مقدمه در مورد آن صحبت شد نتایج آزمون حساسیت برای آنزیم های کبدی در جدول ۶ ارائه شده است. این جدول شامل کران بالا برای سطح معناداری و مقادیر  $w = e^{\gamma}$  به عنوان پارامتر حساسیت می باشد. با تغییر  $w$  کران های بالا را برای سطح معناداری آزمون محاسبه و ارائه می کنیم. با توجه به جدول (مربوط به آسپاراتات آمینو ترانسفر قبل مداخله) در حالتی  $e^{\gamma} = 1$  باشد فرض بر این است که داده ها از یک مطالعه با تخصیص تصادفی بدست آمده و تفاوت بین گروه های مورد مقایسه در سطح  $\alpha = 0.05$  معنادار می باشد. در حالتی که  $e^{\gamma} = 2$  یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی نشده داریم که کمی با مطالعه تصادفی متفاوت می باشد و شانس قرار گرفتن هر فرد در گروه درمانی ویتامین E دو برابر شانس قرار گرفتن او در گروه درمانی دیگر می باشد و می تواند متغیرهای کمکی مشاهده نشده نتیجه آزمون را تغییر دهد. اما پس از تطبیق بر روی متغیرهای کمکی مشاهده نشده با توجه به مقدار  $p = 0.06$  نتیجه آزمون در سطح  $\alpha = 0.05$  معنادار نمی باشد. و در واقع می بینیم که وجود اریبی های پنهان نتیجه مطالعه را تغییر دادند. بنابراین می توان گفت که نتیجه مطالعه در مورد اثر ویتامین بر آنزیم کبدی آلانین آمینو ترانسفر در شروع مطالعه نسبت به اریبی های کوچک حساس می باشد. هم چنین در رابطه با آنزیم آلکالین فسفاتاز در شروع مطالعه، ماه دوم، ماه چهارم و ماه ششم با توجه به جدول و مقایسه مقادیر  $p$  ها با  $\alpha = 0.05$  مشاهده می کنیم که به ترتیب در شروع مطالعه، ماه دوم و چهارم در حالتی که  $e^{\gamma} = 2$  نتیجه آزمون در سطح  $\alpha = 0.05$  معنادار نمی باشد و در مورد ماه ششم در حالتی که  $e^{\gamma} = 3$  نتیجه آزمون در سطح  $\alpha = 0.05$  معنادار نمی باشد بنابراین وجود اریبی های پنهان نتیجه مطالعه را در هر چهار مورد تغییر دادند بنابراین می توان گفت که نتیجه مطالعه در مورد اثر ویتامین بر آنزیم کبدی آلکالین فسفاتاز در هر چهار ماه نسبت به اریبی های کوچک حساس می باشد (جدول ۶).

اگر داده های استفاده شده از یک مطالعه با تخصیص تصادفی گروه ها بدست آمده بود می توانستیم نتیجه بدست آمده در بخش قبل را تأیید کنیم اما با توجه به اینکه داده ها از یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی نشده بدست آمده است، بنابراین شانس افراد برای قرار گرفتن در گروه ها یکسان نمی باشد و اریبی های پنهان می تواند منجر به انحراف از نتایج واقعی گردد. به همین منظور با استفاده از روش تحلیل حساسیت، حساسیت نتایج را با توجه به مدل ارائه شده برای مطالعات ناتصادفی مربوط به گروه های مورد مقایسه مستقل و جور نشده بررسی می کنیم. با استفاده از برنامه کامپیوتری که در قسمت مقدمه در مورد آن صحبت شد نتایج آزمون حساسیت برای آنزیم های کبدی در جدول ۶ ارائه شده است. این جدول شامل کران بالا برای سطح معناداری و مقادیر  $w = e^{\gamma}$  به عنوان پارامتر حساسیت می باشد. با تغییر  $w$  کران های بالا را برای سطح معناداری آزمون محاسبه و ارائه می کنیم. با توجه به جدول (مربوط به آسپاراتات آمینو ترانسفر قبل مداخله) در حالتی  $e^{\gamma} = 1$  باشد فرض بر این است که داده ها از یک مطالعه با تخصیص تصادفی بدست آمده و تفاوت بین گروه های مورد مقایسه در سطح  $\alpha = 0.05$  معنادار می باشد. در حالتی که  $e^{\gamma} = 2$  یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی نشده داریم که کمی با مطالعه تصادفی متفاوت می باشد و شانس قرار گرفتن هر فرد در گروه درمانی ویتامین E دو برابر شانس قرار گرفتن او در گروه درمانی دیگر می باشد و می تواند متغیرهای کمکی مشاهده نشده نتیجه آزمون را تغییر دهد. اما پس از تطبیق بر روی متغیرهای کمکی مشاهده نشده با توجه به مقدار  $p = 0.06$  نتیجه آزمون در



مدل بندی شده مشاهده کردیم که نتیجه مطالعه تغییر کرد و نشان داده شد که کلیه آزمون ها در سطح  $\alpha = 0/05$  معنادار نمی باشند، به عبارت دیگر نشان داده شد که مصرف ویتامین E بر روی آنزیم های کبدی تأثیر ندارد و این نتیجه با نتیجه گیری حاصل از تصادفی بودن مطالعه کاملا متفاوت بود. پس می توان گفت که نتیجه آزمون های این مطالعه نسبت به اریب های کوچک حساس می باشد و این اریبها نتایج مطالعه را تحت تاثیر قرار داده است.

همان طور که طبق بررسی ها مشاهده شد در حالتی که فرض را بر این گرفتیم که در مطالعه تخصیص تصادفی وجود دارد گروه مورد و شاهد از نظر میزان آنزیم های کبدی (آسپاراتات آمینو ترانسفر قبل مداخله و آلانین آمینو ترانسفر قبل مداخله و فسفاتاز در همه زمان ها) دارای تفاوت معنادار می باشند یعنی مصرف ویتامین E بر آنزیم های کبدی تأثیر دارد. اما وقتی فرض را بر این قرار دادیم که داده ها از یک مطالعه مشاهده ای بدست آمده باشند و آنالیز حساسیت را انجام دادیم بر اساس داده های

جدول ۴: مقایسه میزان آنزیم های کبدی در دو گروه مورد مقایسه به صورت یک متغیره

گروه پاسخ ها	گروه تحت درمان رژیم غذایی و ورزش	گروه تحت درمان رژیم غذایی و ورزش و ویتامین E	p مربوط به آزمون من-وینتی-ویلکسون
آسپاراتات آمینو ترانسفر قبل مداخله	۲۱/۶±۵۳/۳	۲۲/۱±۶۶/۷	۰/۰۰۵
آسپاراتات آمینو ترانسفر در ماه دو	۱۴±۴۵/۵	۱۷/۸±۴۷/۵	۰/۳۸۵
آسپاراتات آمینو ترانسفر در ماه ۴	۱۱±۴۵/۶	۱۴/۳±۴۵/۴	۰/۴۷۵
آسپاراتات آمینو ترانسفر در ماه ۶	۱۱/۹±۳۷/۱	۱۵±۴۱/۲	۰/۲۰۸
آلانین آمینو ترانسفر قبل مداخله	۲۳/۱±۸۳/۹	۳۹/۹±۱۰۳/۶	۰/۰۱۷
آلانین آمینو ترانسفر در ماه ۲	۱۸/۶±۷۰/۲	۳۵/۴±۷۴/۳	۰/۲۹۷
آلانین آمینو ترانسفر در ماه ۴	۲۳/۹±۷۰/۰	۲۷/۶±۶۴/۷	۰/۲۰۲
آلانین آمینو ترانسفر در ماه ۶	۱۶±۵۲/۲	۲۸/۴±۶۰/۹	۰/۲۸۷
آلکالین فسفاتاز قبل مداخله	۴۶/۵±۱۸۷/۰	۱۳۸/۱±۲۴۶/۴	۰/۰۰۷
آلکالین فسفاتاز در ماه ۲	۱۷۶/۳±۳۸/۹	۱۲۹/۹±۲۳۸/۶	۰/۰۰۷
آلکالین فسفاتاز در ماه ۴	۳۷/۸±۱۶۹/۳	۱۲۴/۵±۲۳۱/۱	۰/۰۰۷
آلکالین فسفاتاز در ماه ۶	۴۳/۱±۱۵۹/۹	۹۱/۵±۲۱۸/۳	۰/۰۰۳





جدول ۵: مقایسه میزان آنزیم های کبدی در دو گروه مورد مقایسه با استفاده از تحلیل داده های مکرر

گروه	گروه تحت درمان رژیم غذایی و ورزش و ویتامین E	گروه تحت درمان رژیم غذایی و ورزش	گروه پاسخ ها
	۲۲/۱±۶۶/۷	۲۱/۶±۵۳/۳	آسپاراتات آمینو ترانسفر قبل مداخله
۱/۰/۰۰۱	۱۷/۸±۴۷/۵	۱۴±۴۵/۵	آسپاراتات آمینو ترانسفر در ماه دو
۲/۰/۰۳۹	۱۴/۳±۴۵/۴/	۱۱±۴۵/۶	آسپاراتات آمینو ترانسفر در ماه ۴
۳/۰/۲۱	۱۵±۴۱/۲	۱۱/۹±۳۷/۱	آسپاراتات آمینو ترانسفر در ماه ۶
	۳۹/۹±۱۰۳/۶	۲۳/۱±۸۳/۹	آلانین آمینو ترانسفر قبل مداخله
۱/۰/۰۰۱	۳۵/۴±۷۴/۳	۱۸/۶±۷۰/۲	آلانین آمینو ترانسفر در ماه ۲
۲/۰/۰۱۴	۲۷/۶±۶۴/۷	۲۳/۹±۷۰/۰	آلانین آمینو ترانسفر در ماه ۴
۳/۰/۲۸۵	۲۸/۴±۶۰/۹	۱۶±۵۲/۲	آلانین آمینو ترانسفر در ماه ۶
	۱۳۸/۱±۲۴۶/۴	۴۶/۵±۱۸۷/۰	آلکالین فسفاتاز قبل مداخله
۱/۰/۰۰۲	۱۲۹/۹±۲۳۸/۶	۱۷۶/۳±۳۸/۹	آلکالین فسفاتاز در ماه ۲
۲/۰/۹۱۸	۱۲۴/۵±۲۳۱/۱	۳۷/۸±۱۶۹/۳	آلکالین فسفاتاز در ماه ۴
۳/۰/۰۱۹	۹۱/۵±۲۱۸/۳	۴۳/۱±۱۵۹/۹	آلکالین فسفاتاز در ماه ۶

۱. مقدار p مربوط به معناداری تفاوت متغیر مورد نظر در کل گروه ها در طول زمان

۲. مقدار p مربوط به اثر متقابل گروه درمانی و زمان .

۳. مقدار p برای پی بردن به این موضوع که آیا در کل دو گروه درمان از نظر متغیر مورد نظر در کلیه زمان ها متفاوت بودند یا نه.





پنهان نباشد آنگاه دیگر نمی توان گفت که بین گروه مورد و شاهد تفاوت وجود دارد (۱۰).

در یک مطالعه ای پیشنهاد داد که کروم و نیکل می تواند به DNA صدمه بزند. این مطالعه ۳۹ جوشکار که با کروم و نیکل سرو کار داشتند (گروه مورد) با ۳۹ جوشکار در گروه کنترل که از نظر متغیر سن و سیگاری بودن جور شده بودند مورد مطالعه قرار داد. در سال ۲۰۰۷ Rosenbaum در مقاله ای نشان داد که اگر این مطالعه خالی از اریبی پنهان باشد یعنی  $W=1$  آنگاه فرض مطالعه رد می شود اما اگر اریبی وجود داشته باشد  $W=2$  آنگاه فرض مطالعه رد نمی شود (۱۱).

در سال ۱۹۹۱ مطالعه ای در زمینه ناهنجاری های کروموزومی ناشی از داروهای به کار رفته در درمان بیماری سل انجام شده بود. در این مطالعه ناهنجاری های کروموزومی برای بیمارانی که با دو رژیم استاندارد درمان شدند بررسی شد و فرض مسئله یعنی بی اثر بودن داروهای به کار رفته در درمان سل در ایجاد ناهنجاری های کروموزومی رد شد. در سال ۲۰۰۷ پرفسور Rosenbaum در مقاله ای به بررسی مجدد این مطالعه با در نظر گرفتن مدل بندی تحلیل حساسیت برای داده های مطالعه پرداخت و نشان داد اگر پارامتر حساسیت  $W=1$  یعنی با نادیده گرفتن اریبی پنهان نتیجه مطالعه همان نتیجه قبل می باشد، اگر  $W=2$  باز هم فرض رد میشود و نتیجه به اریبی پنهان حساس نمی باشد اما اگر پارامتر حساسیت

$W=3$  و یا  $W=4$  باشد نتیجه مطالعه تغییر می کند و فرض پذیرفته می شود، این نشان می دهد که نتیجه مطالعه به اریبی های مخفی بزرگ حساس می باشد (۱۰). در پایان با توجه به مطالعه انجام شده

معناداری برای این آزمون ها به ازای مقادیر مختلف پارامتر حساسیت از  $\alpha = 0.05$  بیشتر بوده لذا بعد از مدل بندی داده ها، فرض برابری دو گروه درمان و بی اثر بودن مصرف ویتامین E رد نمی شود. (آلانین آمینو ترانسفر، آسپاراتات آمینو ترانسفر آلکالین فسفاتاز همه به ازای پارامتر حساسیت برابر ۲ منجر به تحریف نتیجه مطالعه شدند).

همان طور که نشان دادیم نتایج این مطالعه نسبت به اریبی های پنهان حساس بوده و این اریبی ها نتیجه مطالعه را تحریف کردند.

در سال های اخیر مطالعاتی در زمینه تحلیل حساسیت و کاربرد آنها در زمینه علوم پزشکی انجام شده که در زیر به بررسی مواردی از آنها می پردازیم. Morton et al. در سال ۱۹۸۲ مطالعه ای در مورد میزان سرب موجود در خون کودکانی که والدین آنها در کارخانه هایی که سرب جز مواد اولیه آنهاست کار می کنند انجام داد وی نگران بود که این کودکان مقدار سرب موجود در خونشان در مقایسه با سایر کودکان که والدین آنها در محل کار با سرب سرو کار ندارند (گروه شاهد) متفاوت باشد. از نظر سنی این دو گروه با هم جور شدند. برای تحلیل نتایج این مطالعه از آماره آزمون رتبه ای ویلکاکسون استفاده شد و نتیجه مطالعه چنان نشان داد که این گونه کودکان مقدار سرب موجود در خونشان در مقایسه با گروه شاهد بیشتر است. در سال ۲۰۰۲ پرفسور Rosenbaum در کتاب خود نتیجه همین مطالعه را با توجه به اریبی های پنهان مورد بررسی مجدد قرار داد. وی تحلیل حساسیت را برای مطالعه انجام داد و پارامترهای مختلف را در نظر گرفت و نشان داد اگر  $W=2$  (پارامتر حساسیت) یعنی مطالعه خالی از اریبی



و بررسی مطالعات قبل می توان چنین نتیجه گرفت که وجود اریبی  
 های پنهان در مطالعات نقش بسیار مهمی در ایجاد انحراف در  
 نتایج این گونه مطالعات دارند و هم چنین از روش تحلیل  
 حساسیت به عنوان روشی مناسب جهت کنترل این نوع اریبی ها  
 یاد کرد.

## References

- 1-Rosenbaum P R. Observational studies. Springer New York, 2002.
- 2-Rosenbaum P.R RDB. , Assessing sensitivity to an unobserved binary covariate in an observational study with binary outcome, J .R. statist. , soc. 1983:15:212-8.
- 3- Rosenbaum P.R. , Krirger A.M. , sensitivity analysis for two sample Permutation inference in observational studies Journal of American Statistical Association ,85:193-498,1990.
- 4- Rosenbaum P.R. , Discussing hidden bias in observational studies , Annals of Internal Medicine . 1991:115,11,901,5.
- 5-Seddighi Ar, comparison drugs treatment effect in ALT and AST in patients of Non-alcoholic Fatty Liver disease,[MD thesis], school of medical sciences,Shahid Sadoghi university,Iran,2007.[Persian]
- 6-Fallahzadeh Hossein,Multiple comparisons for multivariate poset test in analysis nonrandomized clinical trial data,[Ph.D.thesis] .sciences,Tarbiat Modarres university,Iran,spring 2004.[Persian]
- 7- Keele, Luke. An overview of rbounds: An R package for Rosenbaum bounds sensitivity analysis with matched data. White Paper. Columbus, OH (2010): 1-15.
- 8- Rosenbaum, Paul R. "Quantiles in nonrandom samples and observational studies. Journal of the American Statistical Association1995; 90:1424-31.
- 9- Becker, Sascha O., Marco C. Mhbounds-sensitivity analysis for average treatment effects. No. 2542. IZA Discussion Papers, 2007.
- 10- Rosenbaum, Peter. Identifying causation: the role of the clinical expert. Developmental Medicine & Child Neurology 2014;4:56.1
- 11-Rosenbaum PR. Sensitivity Analysis for m-Estimates, Tests, and Confidence Intervals in Matched Observational Studies. Biometrics 2007;63(2):456-64.



## Sensitivity Analysis for Hidden Bias in Uncontrolled Clinical Trials And It Applications for Comparing Two Treatment Regimens of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver

FallahZadeh H (Ph.D)<sup>1</sup> Fallah M (MS.c)<sup>2</sup> Lotfi MH (Ph.D)<sup>3</sup>

1. Associate Professor, Research center of prevention and epidemiology of non-communicable disease, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

2. Corresponding Author Student of Biostatistics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

3. Associate Professor, Department of Biostatistics and Epidmiology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

### Abstract

**Introduction:** randomized controlled trials are gold standard for investigate treatment effect and important characteristics among the groups is random assignment. In studies, there is no random allocation between the groups; hidden bias may be defined results.

**Methods:** We performed sensitivity analysis method was proposed by Mr. Resenbum using R software and programming environments were analyzed. The study population included patients who had been diagnosed with fatty liver by ultrasound.

**Results:** The analysis of the results with routine statistical tests showed there was statistically significant in liver enzymes (ALT, AST and AUK) between groups. However, sensitivity analysis model showed that results were sensitive to hidden bias and lead to disturbed results.

**Conclusion:** The results of the model sensitivity analysis shows that vitamin E has no effect on liver enzymes. In this study, the sensitivity is low to hidden bias and has affected the results.

**Keywords:** unrandom clinical traial, observational studies, hidden biases, sensitivity analysis, Nonalcoholic Fatty liver disease