

پژوهش در جراحی

پژوهش در جراحی

یک برآورد پیش آگهی و خطرات

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

مقدمه

خطرات و پیش آگهی

برای یک پزشک، در لحظه بروز بیشترین نگرانی نسبت به بیمار، درک سیر طبیعی بیماری‌های درمان شده و درمان نشده، اساسی بوده و پایه اغلب تصمیم‌گیری‌ها در مورد مدیریت درمان را تشکیل می‌دهد. پزشک با سئوالات بی‌شماری راجع به خطرات، وقایع خاص و سیر طبیعی موقعیت‌های مختلف بیماری‌ها مواجه می‌شود. در بیماری فرضی دارای سن و جنسیت معین، احتمال بروز و پیشرفت بیماری علامت‌دار عروق کرونر قلب در ۵ سال آینده چقدر خواهد بود؟ احتمال وجود بیماری ویژه عروق کرونر قلب در یک چنین بیماری همراه با نتایج اقدامات تشخیصی معین، چقدر است؟ در صورت وجود یک سلسله ویژگی‌ها در بیمار کاندید جراحی ترمیم عروق کرونر، احتمال زنده ماندن او حداقل به مدت ۵ سال پس از انجام عمل جراحی چقدر است؟ بیشتر تحقیقات علمی، در جستجوی توصیف بهتر یا تخمین احتمال وقوع حوادث ویژه هستند. تصمیم‌گیری منطقی بالینی نیازمند تخمین درست احتمال وقوع حوادث مختلف در هر یک از مسیرهای درمانی موجود، است.

سئوالات مطرح شده در ابتدای این مقاله نکات مشخصی را درباره مفهوم احتمالات، نشان می‌دهند. اولین نکته این است که احتمالات برای مفید بودن در کار بالینی، باید به موقعیت‌های بسیار اختصاصی ارجاع داده شوند - هر قدر این موقعیت‌ها اختصاصی‌تر باشند، بهتر است - برای برنامه‌ریزی که میزان تقاضا جهت تخت‌های مورد نیاز جراحی عروق قلبی را تخمین می‌زنند، جالب خواهد بود که احتمال ابتلای شخصی که از بین جمعیت بزرگسال کشورشان به صورت تصادفی انتخاب شده است، به بیماری ویژه عروق کرونر قلب در طول ۵ سال آینده، را در نظر بگیرند، اما این احتمال برای پزشکان بالینی ارزش چندانی ندارد. بیماری که در پی مشاوره می‌باشد، دارای ویژگی‌های معین همچون سن، جنسیت و شرح حال پزشکی است، که پاره‌ای اوقات ممکن است عمیقاً بر روی احتمال بروز نتیجه، تأثیر بگذارد. در طبابت بالینی، آنچه مطلوب است، تخمین احتمالی است که ویژه یک سلسله موقعیت‌های فرضی می‌باشد.

نکته دوم در مورد احتمالات، تخصیص نتیجه است. برای تعریف یک احتمال، فرد باید به روشنی، حوادثی را که قرار است به حساب آیند، بیان کند. پی‌آمدی که نسبتاً به سادگی ارزیابی می‌شود، مرگ است. تعریف درست آن جای بحث دارد، اما واقعیت آن وجود دارد. لیکن حتی در این جا تخصیص، با در نظر گرفتن دوره زمانی که درگیر آن هستیم، ضروری است. هر کسی در نهایت می‌میرد؛ برای تهیه اطلاعات سودمند، برآورد احتمال مرگ باید به فاصله زمانی مشخصی مثلاً ۵ سال آینده موکول شود.

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 میرمطلبی، دکتر علی ناظمیان

تاریخ وصول: ۱۳۹۴/۰۴/۰۱

برای بررسی سایر نتایج، مشکل اضافه رسیدن به تعریفی دقیق و مفید از خود حادثه وجود دارد. احتمال وقوع بیماری عروق کرونر قلب، بسته به چگونگی تعریف، وجود یا عدم وجود این بیماری، متفاوت خواهد بود. حداقل شواهد در آنژیوگرافی کرونری که به صورت ناهنجاری‌های خفیف در مقابل ۵۰٪ انسداد عروق قلب تعریف می‌شود، منجر به احتمال بالاتری خواهد شد. لازم است تعریف انتخابی دقیق بوده و از نظر بالینی مرتبط باشد. مثال‌های مشابه، ۳ هدف بالینی متفاوت را که تخمین احتمالات در آنها مفید است، نشان می‌دهند؛ ارزیابی خطرات، تشخیص و پیش‌آگهی. با دانستن موقعیت سنی، جنسیتی، شغلی و کیفیت زندگی یک فرد، ارزیابی خطرات، احتمال این که این فرد ظاهراً سالم، در فاصله زمانی معینی در آینده به بیماری خاصی مبتلا شود را در نظر می‌گیرد. موقعیت‌های فرضی یک فرد همراه با نتایج عملیات تشخیصی و آزمایش‌ها، تشخیص احتمال وجود بیماری ویژه‌ای را در نظر می‌گیرد. موقعیت‌های فرضی فردی مشابه (سن، جنسیت و غیره) و موقعیت یک بیماری مشخص، پیش‌آگهی به طرح سؤال‌هایی مربوط به احتمال وقوع حوادث بالینی مهم در آینده، باز می‌گردد. مسئله تشخیص در مقاله مورد بحث قرار گرفته است. در این مقاله بر روی ارزیابی خطرات و پیش‌آگهی، تمرکز شده است.

ویژگی‌هایی که عوامل نامیده می‌شوند و به نظر می‌رسد که خطرات و پیش‌آگهی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، به ۳ دسته تقسیم می‌شوند، عوامل تعیین‌کننده قابل تغییر، عوامل تعیین‌کننده غیرقابل تغییر و نشانگرها. عوامل تعیین‌کننده خطرات و پیش‌آگهی، عواملی هستند که به شکل سببی با نتایج یا وقایع مورد نظر، مرتبطند. عقیده بر این است که کلسترول سرم می‌تواند به شکلی سببی به بیماری عروق کرونر در آینده مربوط شود و در نتیجه عاملی تعیین‌کننده خوانده می‌شود. کلسترول سرم، کشیدن سیگار و فشار خون عوامل تعیین‌کننده قابل تغییر، خطر بیماری عروق کرونری قلب می‌باشند، در حالی که سن و سابقه خانوادگی عوامل تعیین‌کننده غیر قابل تغییر هستند. نشانگرها با افزایش یا کاهش خطرات یا با پیش‌آگهی بهتر یا بدتر، همکاری می‌کنند، اما به شکلی سببی به بیماری مربوط نمی‌شوند. در یک بررسی در آمریکای شمالی که در مورد ارتباط مصرف الکل و افزایش خطر سرطان ریه انجام شد، عقیده بر این است که این امر به الکل به عنوان علت سرطان ریه مربوط نیست، بلکه تأثیر شدیدی بین مصرف الکل و کشیدن سیگار وجود دارد. به طور متوسط افرادی که الکل بیشتری مصرف می‌کنند، گرایش به کشیدن سیگارهای بیشتری نیز دارند. تعدیل مصرف الکل بدون تغییر در عادات سیگار کشیدن، باعث تغییر در خطر ابتلا به سرطان ریه نخواهد شد، بنابراین الکل، یک نشانگر خطر است نه یک عامل تعیین‌کننده.

چرا خطرات و پیش‌آگهی‌ها مطالعه می‌شوند؟

ما خطرها و پیش‌آگهی‌ها را به منظور برآورد احتمال وقوع حوادث مهم و مرتبط با سلامتی مطالعه می‌کنیم. یک بیمار با بیماری عروق کرونری، ممکن است نیاز به انتخاب یکی از دو روش درمان طبی با جراحی ترمیم عروق و قلب داشته باشد. برای انتخاب هر یک از دو روش‌ها احتمال زنده ماندن در فواصل مختلف زمانی عاملی است که باید در تصمیم‌گیری دخیل باشد. اگر احتمالات، به طور یکسان با یک استراتژی مشابه بهتر باشند و عوامل دیگری مانند درد در هر دو مورد یکسان باشد، انتخاب عاقلانه جایگزینی؛ احتمال بالاتر زنده ماندن است.

زندگی ندرتاً به این سادگی است؛ میزان بقاء با درمان طبی در کوتاه مدت (هفته‌ها تا ماه‌ها) بهتر است، اما در دراز مدت با عمل جراحی بهتر خواهد بود؛ عوارض جانبی ممکن است کاملاً متفاوت بوده و مقایسه آنها مشکل باشد. تجزیه و تحلیل تصمیمات، روشی رسمی برای ارزیابی تمام گزینه‌ها و انتخاب مواردی است که بیشترین مزیت را دارا می‌باشند. اما جزئیات محاسباتی فراتر از موضوع این مقاله می‌باشند. نکته حیاتی این است که احتمالات وقایع مهمی مانند مرگ یا عود بیماری‌ها، اساس اتخاذ تصمیم‌های آگاهانه در جریان تجزیه و تحلیلی‌ها و تصمیمات رسمی طی طبابت روزمره می‌باشند. مثالی که برگزیده‌ایم به پیش‌آگهی مربوط می‌شود، اما اصل موضوع در بررسی خطرات هم از ارزش یکسانی برخوردار است.

سنجش خطرات و پیش‌آگهی

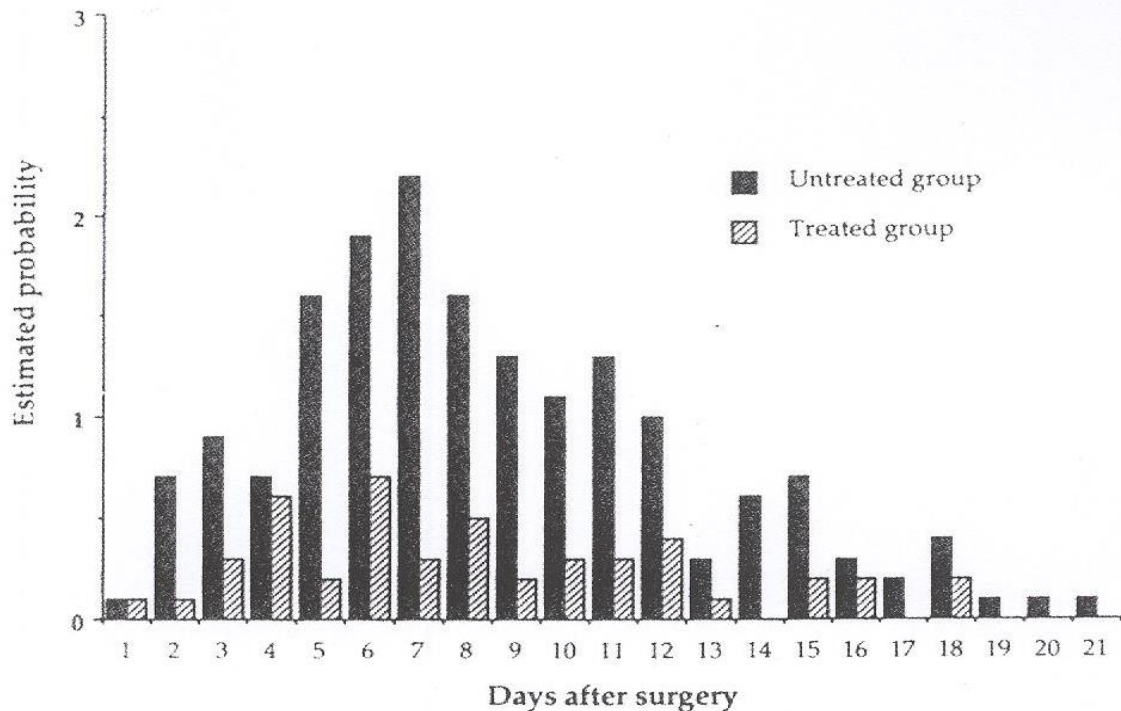
تصور کنید که در حال پیگیری جمعیتی همگون هستیم، جمعیتی که حقیقتاً عوامل اصلی تعیین‌کننده نتایج مورد نظر در آن، برای تمام اعضاء یکسان است (برای نتیجه‌ای مشخص در طول زمان). نتیجه مورد نظر که به طور کلی واقعه حیاتی خوانده می‌شود، باید عود سرطان پستان، سکته قلبی، آمبولی ریوی بعد از عمل جراحی، یا مرگ باشد. احتمالات با تحت نظر گرفتن جمعیت مورد

بررسی که حوادث بحرانی را تجربه می‌کنند، تخمین زده می‌شود. به‌طور مثال، یک نمونه ۲۰۰۰ نفری از بیمارانی را که حادثه بحرانی آنها ترومبوز ورید عمقی (DVT) در دوران بعد از عمل جراحی تعویض کامل مفصل هیپ می‌باشد، در نظر بگیرید. نیمی از آنها با هپارین پروفیلاکتیک درمان شدند؛ و بقیه چنین درمانی دریافت نکردند. جدول ۱ نتایج فرضیه‌ای چنین مطالعه‌ای را نشان می‌دهد. ستونی که «حوادث» نام‌گذاری شده، تعداد حوادث بحرانی در هر روز موفقیت‌آمیز در گروه‌های درمان شده و درمان نشده را به ترتیب نشان می‌دهد. از آن جا که ۱۶ بیمار از گروه درمان نشده در روز پنجم به ترومبوز ورید عمقی دچار شدند، برآورد ما از احتمال یک روزه $16/1000$ می‌باشد، یعنی $(0.016/16\%)$. نیز احتمالات روزانه به صورت یک هیستوگرام در تصویر ۱ نمایش داده شده است. از آن جا که ۴۰ بیمار از گروه درمان نشده در روز پنجم به DVT مبتلا شدند، برآورد ما از احتمالات تجمعی در روز پنجم $40/10000$ (یعنی 0.4% یا 0.4%) می‌باشد. این احتمالات تجمعی در تصویر ۲ نشان داده شده‌اند. حتی با وجود یک نمونه حجیم فرضیه‌ای شامل ۲۰۰۰ نفر، احتمالات تخمین زده شده روزانه نوسان قابل توجهی را نشان می‌دهند (تصویر ۱). احتمالات تجمعی پایدارترند و اغلب برای ارائه اطلاعات به این شکل ارجح می‌باشند. تکمیل احتمالات تجمعی (۱- احتمالات تجمعی) که در طول زمان، برنامه‌ریزی می‌گردد، منحنی بقاء نامیده می‌شود و یک شکل خلاصه رایج برای ارائه اطلاعات می‌باشد، که احتمال رسیدن به هدفی مشخص، بدون تجربه حوادث بحرانی در طول زمان را ارائه می‌کند.

باید وجه تمایزی مهم در ارتباط با احتمال قائل شد. احتمالی که در آغاز، همه افراد گروه درمان نشده و در معرض حادثه بحرانی، دقیقاً در روز دوازدهم $(10/1000$ یا $1\%)$ با آن مواجه شدند، با احتمال مربوط به گروهی که آن روز را بدون ابتلا به DVT سپری کرده‌اند، مشابه نیست. برای محاسبه احتمال اخیر، کسانی را که در روزهای ۱ تا ۱۱ به DVT مبتلا شدند، از مخرج کسر حذف کردیم و به احتمال $10/866$ یا 1.2% رسیدیم، که در اپیدمیولوژی به آن Rate یا میزان می‌گویند، میزان، نوع خاصی از نسبت است که تنها کسانی را که واقعاً در شروع فاصله زمانی مورد نظر در معرض خطر هستند در مخرج کسر محسوب می‌کند. از آن جایی که میزان به طول فاصله زمانی هم بستگی دارد، متداول است که آن را با بیان میزان در واحد به شرح زیر بیان می‌کنند.

(تعداد حوادث بحرانی) در (تعداد افراد در معرض خطر) در (واحد زمان)

یا (تعداد حوادث) در (شخص - واحد زمان در معرض خطر) [در مثال ما، مخرج شخص - روزهای در معرض خطر خواهد بود].



تصویر ۱ - احتمال روزانه بروز ترومبوز ورید عمقی در بعد از عمل جراحی با یا بدون درمان با هپارین

جدول ۱- اطلاعات حاکی از بروز ترومبوز ورید عمقی در بیست و یک روز اول بعد از جراحی مفصل هیپ در هزار بیمار که هپارین گرفته و هزار بیمار که هپارین نگرفته‌اند

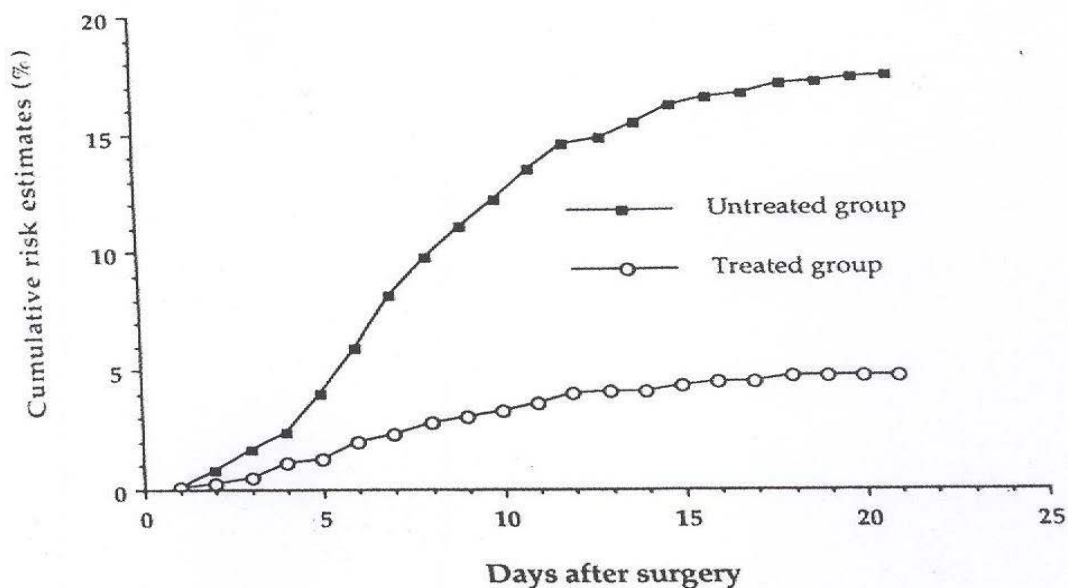
درمان نشده					درمان شده				
روز	حوادث	احتمال (%)	تعداد	میزان (%)	میزان نسبی	حوادث	احتمال (%)	تعداد	میزان (%)
۱	۱	۰/۱	۱/۰۰۰	۰/۱	۱/۰۰	۱	۰/۱	۱/۰۰۰	۰/۱۰
۲	۷	۰/۷	۹۹۹	۰/۱	۰/۱۴	۱	۰/۷۰	۹۹۹	۰/۱۰
۳	۹	۰/۹	۹۹۲	۰/۳	۰/۳۳	۳	۰/۹۱	۹۹۸	۰/۳۰
۴	۷	۰/۷	۹۸۳	۰/۶	۰/۸۵	۶	۰/۷۱	۹۹۵	۰/۶۰
۵	۱۶	۱/۶	۹۷۶	۰/۲	۰/۱۲	۲	۱/۶۴	۹۸۹	۰/۲۰
۶	۱۹	۱/۹	۹۶۰	۰/۷	۰/۳۶	۷	۱/۹۸	۹۸۷	۰/۷۱
۷	۲۲	۲/۲	۹۴۱	۰/۳	۰/۱۳	۳	۲/۳۴	۹۸۰	۰/۳۱
۸	۱۶	۱/۶	۹۱۹	۰/۵	۰/۲۹	۵	۱/۷۴	۹۷۷	۰/۵۱
۹	۱۳	۱/۳	۹۰۳	۰/۲	۰/۱۴	۲	۱/۴۴	۹۷۲	۰/۲۱
۱۰	۱۱	۱/۱	۸۹۰	۰/۳	۰/۲۵	۳	۱/۲۴	۹۷۰	۰/۳۱
۱۱	۱۳	۱/۳	۸۷۹	۰/۳	۰/۲۱	۳	۱/۴۸	۹۶۷	۰/۳۱
۱۲	۱۰	۱/۰	۸۶۶	۰/۴	۰/۳۶	۴	۱/۱۵	۹۶۴	۰/۴۱
۱۳	۳	۰/۳	۸۵۶	۰/۱	۰/۳۰	۱	۰/۳۵	۹۶۰	۰/۱۰
۱۴	۶	۰/۶	۸۵۳	۰/۰	۰/۰۰	۰	۰/۷۰	۹۵۹	۰/۰۰
۱۵	۷	۰/۷	۸۴۷	۰/۲	۰/۲۵	۲	۰/۸۳	۹۵۹	۰/۲۱
۱۶	۳	۰/۳	۸۴۰	۰/۲	۰/۵۹	۲	۰/۳۶	۹۵۷	۰/۲۱
۱۷	۲	۰/۲	۸۳۷	۰/۰	۰/۰۰	۰	۰/۲۴	۹۵۵	۰/۰۰
۱۸	۴	۰/۴	۸۳۵	۰/۲	۰/۴۴	۲	۰/۴۸	۹۵۵	۰/۲۱
۱۹	۱	۰/۱	۸۳۱	۰/۰	۰/۰۰	۰	۰/۱۲	۹۵۳	۰/۰۰
۲۰	۱	۰/۱	۸۳۰	۰/۰	۰/۰۰	۰	۰/۱۲	۹۵۳	۰/۰۰
۲۱	۱	۰/۱	۸۲۹	۰/۰	۰/۰۰	۰	۰/۱۲	۹۵۳	۰/۰۰

قبلاً تصور می‌شد که برای محاسبه خطر، «میزان» در مقایسه با نسبت دقیق‌تر است. به هر حال سردرگمی بی‌موردی در واژه‌شناسی وجود دارد، برای پاره‌ای افراد، «خطر» به احتمالات تجمعی که در تصویر ۲ طرح شده است مربوط می‌شود. زمانی که احتمال سردرگمی وجود دارد، لفظ غیرمبهم مخاطره (Hazard) بکار می‌رود، احتمال تجربه شخصی یک واقعه در مقطع زمانی خاصی است با فرض این که این واقعه قبل از شروع آن مقطع زمانی برای آن شخص اتفاق نیفتاده باشد. مخاطره در یک فاصله زمانی به وسیله محاسبه میزان مشاهده شده آن مقطع زمانی، برآورد می‌شود. کلمه خطر (Risk) به‌طور متداول برای هر دو منظور احتمالات تجمعی و مخاطره (Hazard) استفاده می‌شود.

قدم بعدی مقایسه خطر یا پیش‌آگهی در گروه‌های درمان شده و درمان نشده می‌باشد، لیکن بخاطر داشته باشید که این اطلاعات فرضی هستند و تنها به منظور نشان دادن مفاهیم مورد بحث ارائه می‌شوند. با مشاهده اطلاعات، به وضوح به نظر می‌رسد که خطر ترمبوز وریدهای عمقی با پروفیلاکسی هپارین کاهش می‌یابد. این مسئله در برآورد خطر متراکم روشن‌تر است و مفید بودنشان را در این نوع مقایسه نشان می‌دهد.

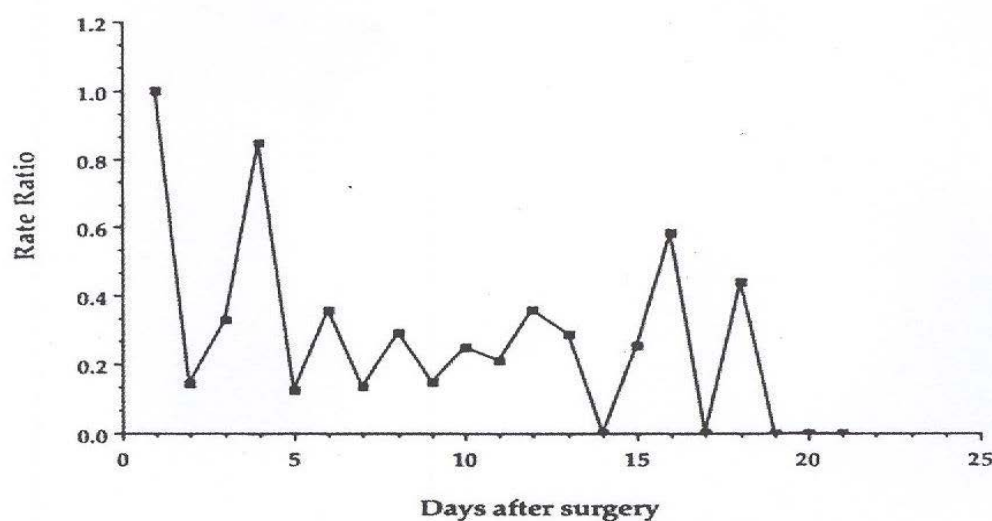
تفاوت در پیش‌آگهی در درون دو جمعیت را چگونه به کمیت درمی‌آوریم؟ این امکان را که تفاوت مشاهده شده به سادگی به شانس بستگی داشته، چگونه رد می‌کنیم؟ ساده‌ترین رویکرد، بررسی نتایج نهایی در تمامی طول ۳ هفته پیگیری می‌باشد. (یعنی خطر ترمبوز ورید عمقی با هپارین ۴۷/۱۰۰۰ یا ۴/۷٪ و بدون هپارین ۱۷۲/۱۰۰۰ یا ۱۷/۲٪ می‌باشد. سپس نسبت دو برآورد خطر را محاسبه می‌کنیم - ۴/۷ / ۱۷/۲ = ۰/۲۷-، که خطر نسبی نامیده می‌شود. این نسبت به این معنا است که خطر با هپارین فقط ۰/۲۷ خطر بدون هپارین است، یا برعکس، خطر بدون هپارین ۱/۰/۲۷ یا ۳/۷ برابر بیشتر از خطر درمان با هپارین است. برای رد این امکان که تفاوت مشاهده شده ممکن است به شانس بستگی داشته باشد، از روش شرح داده شده توسط کرامر (Kramer) استفاده می‌کنیم. برای مقایسه دو نسبت، یک جدول ۲×۲ می‌سازیم و X^2 آماری و P -value را محاسبه می‌کنیم. در این مثال $x^2=82$, $P<0.001$ به عبارت دیگر کمتر از یک شانس در ۱۰۰۰ وجود دارد که خطر نسبی میزان مشاهده شده با شانس به وقوع بپیوندد.

خطر نسبی متداول‌ترین معیار مورد استفاده برای مقایسه دو خطر می‌باشد، اما معیارهای دیگری هم در دسترس هستند. یکی از این معیارها خطر اضافی (Excess Risk) است که تفاوت ریاضی بین دو خطر است. در مثال ما، خطر اضافی در افرادی که هپارین دریافت نکرده‌اند، با افرادی که هپارین دریافت کرده‌اند مقایسه شده است، که عبارت است از $17/2 - 4/7 = 12/5$ ٪. حاصل آن ممکن است به صورت خطر ویژه ترمبوز ورید عمقی تعبیر شود که به شکست درمان با هپارین نسبت داده می‌شود. خطر اضافی، گاهی اوقات خطر منتج (Attributable) نامیده می‌شود، اما این واژه برای چند کمیت مرتبط به کار می‌رود و بهتر است از آن اجتناب شود. یک معیار دیگر نسبت منتج در معرض (Attributable Proportion Exposed) است. که عبارت است از خطر اضافی تقسیم بر خطر در گروه پرخطرتر. این خطر به عنوان نسبت یا کسری از خطر که به وسیله درمان قابل اجتناب است یا ناشی از عدم درمان است، تعبیر می‌شود. در مثال ما $12/5 / 17/2 = 72/7$ ٪ می‌باشد، یعنی از حدود ۷۳٪ خطرات می‌توان به وسیله درمان با هپارین اجتناب کرد. نسبت منتج در معرض، گاهی اوقات خطر منتج هم نامیده می‌شود. بکار بردن خطر نسبی در تمام مدت پیگیری به عنوان یک معیار محدود برای مقایسه پیش‌آگهی، در دو گروه مشکل‌ساز می‌شود، زیرا محاسبه تنها بر پایه شمارش تجمعی نهایی حوادث استوار است و از هر حادثه‌ای که در این فاصله اتفاق بیفتد چشم‌پوشی می‌کند. محاسبات تجمعی بر روی احتمال تجمعی تمرکز می‌کنند، اما میزان (Rate)، معیار بهتری برای محاسبه خطر می‌باشد. رویکرد دیگر محاسبه میزان نسبی (Relative Rate) یا نسبت میزان (Rate Ratio) می‌باشد که نسبت میزان دو گروه برای هر فاصله زمانی متوالی می‌باشد (در مثال ما، یک روز). این نسبت میزان، در تصویر ۳ طراحی شده است. از آنجا که تعداد وقایعی که برای هر فاصله زمانی در محاسبه منظور می‌شوند، بسیار کوچک هستند نسبت‌های میزان، بی‌ثباتی قابل توجهی را نشان می‌دهند، که در تصویر هم نشان داده شده است. می‌توان از این مسأله به این صورت احتراز کرد که فرض کنیم، جدا از نوسان تصادفی، واقعاً یک معیار زیربنایی پایدار به نام میزان نسبی خلاصه شده (Summary Relative Rate) وجود دارد. این فرض در مورد یک معیار زیربنایی ثابت یک فرض زنده تحت بسیاری از موقعیت‌ها است و فرض مخاطرات نسبی (Proportional Hazard) نامیده می‌شود.



تصویر ۲- تخمین خطر بروز ترومبوز ورید عمقی بعد از عمل جراحی با یا بدون درمان با هپارین

این فرضیه اجازه می‌دهد که میزان‌های نسبی در طول زمان به یک عدد خلاصه شود، که همان میزان نسبی خلاصه شده (Summary Relative Rate) می‌باشد. راجع به محاسبه میزان نسبی خلاصه شده از روی افراد، مقطع زمانی و اطلاعات، در اینجا توضیح مفصل داده نمی‌شود. یک رویکرد نسبت به این موضوع روش مانتل هنزل (Mantel Haenzel) است، که یک میزان نسبی خلاصه شده و یک تست X^2 ، در مورد این که آیا تفاوت شاخص آماری از ۱ وجود دارد یا خیر، ایجاد می‌کند. راجع به اطلاعات ما در مورد ترمبوز وریدهای عمقی، مخاطره نسبی خلاصه شده، ۰/۲۵ و X^2 ، ۸۰ می‌باشد (دوباره $P < 0.001$). مخاطره خلاصه شده ۰/۲۵ بیانگر آن است که، به طور متوسط گروه تحت درمان با هپارین ۰/۲۵ افرادی که هپارین دریافت نکرده‌اند، در معرض خطر ابتلا به ترمبوز وریدهای عمقی هستند. در این نمونه، میزان نسبی خلاصه شده = ۰/۲۵ و خطر نسبی = ۰/۲۷ می‌باشد. (یعنی، نسبت خطرات جمعی تقریباً یکسان هستند). این مسئله به طور کلی صحیح است اگر، خطر تجمعی در طول تمام مدت دوره پیگیری نسبتاً کوچک باشد که در مثال ما، در گروه با خطر بالاتر ۱۷/۲٪ می‌باشد.



تصویر ۳- میزان نسبت بروز ترومبوز ورید عمقی بعد از عمل جراحی در بیمارانی که هپارین گرفته یا نگرفته‌اند

اگر خطر تجمعی در طول دوره پیگیری زیاد باشد، حدود ۵۰٪، این دو روش معمولاً تخمین‌های کاملاً متفاوتی را با روش احتمال تجمعی که تخمین‌هایی با تورش حدود ۱۰ ارائه می‌دهد، بدست خواهند داد.

پیگیری غیرکامل، موضوعی مهم در مطالعات است، که شرکت‌کنندگان تحت مراقبت را در طول زمان پیگیری درگیر می‌کند. ممکن است شرکت‌کنندگان منصرف شوند و به علت تغییر مکان، غیرقابل دسترسی باشند، یا این که به دلیل حوادث بحرانی مانند مرگ یا سایر وقایع غیرمنتظره، از مطالعه خارج شوند. در بسیاری از مطالعات، بکارگیری داوطلبان به طور متفاوت است، بنابراین در پایان پیگیری و زمانی که مطالعه به پایان می‌رسد، بسیاری از آنها در مراحل غیرکاملی از مطالعه قرار دارند. هر فردی که در معرض واقعه بحرانی قرار نگیرد یا برای حداکثر زمان، مورد پیگیری قرار نگیرد، گفته می‌شود از مطالعه سانسور (Censored) شده است. حذف به یک یا چند دلیل از دلایل فوق ممکن است کاهش قابل توجهی در شرکت‌کنندگان مطالعه را ایجاد کند. از آن جا که حذف ساده آنها، تجزیه و تحلیل مقادیر زیادی از اطلاعات با ارزش را به هدر می‌دهد، روش کاپلان و میسر (Kaplan و Meier) و روش‌های آمارگرانه جدول زندگی، برای تخمین‌ها بقاء از اطلاعات غیرکامل، ایجاد شده‌اند.

رویکرد اصلی در چنین روش‌هایی پذیرش تمامی افرادی است که برای هر مدت زمانی تا پیش از آن که حذف شوند، مورد پیگیری قرار گرفته‌اند، سپس به عنوان افراد در معرض خطر در نظر گرفته نمی‌شوند و این حقیقت در میزان محاسباتی، منعکس می‌شود. در مثال ترومبوز وریدهای عمقی، فرض کنید در روز دهم، ۱۰ مورد از گروه درمان نشده، ترومبوز وریدهای عمقی را نشان دهند، ۳ نفر دیگر به علت ایست قلبی فوت کنند و ۲ نفر دیگر به مکانی منتقل شده و از حوزه پیگیری خارج شوند. پس از این، این ۱۵ نفر دیگر به عنوان افراد در معرض ترومبوز وریدهای عمقی محسوب نمی‌شوند و بعد از روز دهم از حیطه محاسباتی، حذف می‌شوند. با استفاده از این روش‌های تجزیه و تحلیل بقاء فرض کنیم که تلفات در پیگیری به طور تصادفی رخ می‌دهد یا حداقل، با رابطه مورد نظر اولیه اشتباه گرفته نمی‌شود (مثلاً، ارتباط بین ترومبوز وریدهای عمقی و درمان هپارین در مثال ما). برای بحث بیشتر به منحنی‌های تجزیه و تحلیل بقاء مراجعه فرمایید.

روش تجزیه و تحلیل

در اندازه‌گیری خطرات و پیش‌آگهی، راجع به روش‌های تجزیه و تحلیل در شرایط تقریباً مطلوب مقایسه دو گروه همگون که در طی زمان پیگیری می‌شوند و مخاطرات نسبی دارای اعتبار است، بحث کردیم، اکنون به شرایط واقعی‌تر که در آن نمونه پیگیری شده با توجه به متغیرهای پیش‌آگهی دهنده مهمی مانند سن و جنسیت ناهمگون است، باز می‌گردیم. موقعیت‌هایی بیشتر مورد علاقه پزشکان بالینی هستند که طبیعتاً تمایل دارند خطرات و پیش‌آگهی خود را با شرایط یک بیمار خاص، سازگاری دهند.

یک روش، تقسیم نمونه‌ها به زیر گروه‌های همگون و انجام تجزیه و تحلیل جداگانه برای هر کدام از آنها می‌باشد. مشکلاتی که در انجام این رویکرد وجود دارد، این است که، پاره‌ای اوقات که گروه‌های اصلی بسیار بزرگند، زیر نمونه‌ها آن قدر کوچک می‌شوند که نمی‌توان نتیجه منطقی و معنی‌داری از آنها به دست آورد و نوسان تصادفی به طور کلی، موجب ابهام اثرات مورد نظر می‌شود. به هر حال، زمانی که نمونه به اندازه کافی بزرگ باشد، تجزیه و تحلیل جداگانه هر زیر گروه، رویکردی عملی است و دارای مزیت اعتماد نکردن به هر فرضی در مورد ارتباط بین زیر گروه‌ها است.

زمانی که نمونه کلی به اندازه کافی بزرگ نباشد که از تجزیه و تحلیل جداگانه زیر گروه‌ها حمایت کند، یک مدل رجعت را می‌توان مورد استفاده قرار داد. این روش تجزیه و تحلیل در مقابل تجزیه و تحلیل مستقل هر زیر گروه، به ایجاد این فرض بستگی دارد، که راهی که در آن خطر یا پیش‌آگهی در درون زیر گروه تفاوت دارد، می‌تواند با تساوی‌های ساده ریاضی توصیف شود. تصور کنید که زیر گروه‌های مورد نظر به وسیله سن تعریف شوند. ممکن است فرض کنیم که لگاریتم خطر با سن یا حداقل در طیف سنی که اهمیت عملی در زمینه‌ای خاص دارد، نسبت مستقیمی برقرار کند، چنین فرضی امکان تلفیق تجربه افرادی در سنین متفاوت در تجزیه و تحلیلی مشابه را پدید می‌آورد.

اکنون تصور کنید که در مطالعه DVT فرضی ما، گروه‌های درمان شده و گروه‌های درمان نشده از لحاظ سنی مشابه نباشند و این که سن، عامل تعیین‌کننده خطر DVT است. اگر تفاوت‌های سنی در نظر گرفته نشود، مقایسه مستقیم خطر DVT بین این دو گروه، متناسب نخواهند بود. دو مدل رجعت وجود دارد که یکی بر طبق رویکرد به خطرات تجمعی و دیگری به صورت رویکرد میزان است.

اگر تمرکز روی خطر تجمعی باشد، رگرسیون جبری، روش مناسبی است.

$$\text{Log}(p/1-p) = b_0 + b_1 \times (\text{age} - \text{age } 0) + b_2 \times (\text{rx})$$

در این فرمول P خطر متراکم (یا احتمالات) DVT، طی تمام دوره پیگیری می‌باشد. «age» در فرمول بالا سن بیمار بر حسب سال است. «age 0» یک سن ثابت به عنوان مرجع است، مثلاً متوسط سن تمامی افراد مورد آزمایش (rx) برای کسانی که هپارین دریافت می‌کنند عدد ۱ است، برای کسانی که هپارین نمی‌گیرند، صفر می‌باشد. ضریب b_0 , b_1 , b_2 کمیت‌های شناخته شده نیستند، بلکه از روی اطلاعات فعلی و پیگیری شده تخمین زده می‌شوند. روش جزء به جزء تخمین متغیرها از روی اطلاعات، در این جا توضیح داده نشده، غیر از این که ذکر شود، روشی که به متداول ترین شکل مورد استفاده قرار می‌گیرد، بیشترین احتمال «Maximum Likelihood» نامیده می‌شود، که در انواع نرم‌افزارهای آماری در دسترس است. مصلحت اولیه در این الگوارزش تخمین زده شده b_2 است که عکس آن (b_2) یا توان b_2 است که خطر نسبی تخمینی از DVT در افراد درمان شده با هپارین در مقایسه با افراد درمان نشده است. با وارد کردن جمله $b_1 \times (\text{age} - \text{age } 0)$ اختلافات سنی را در نمونه‌ها، جبران می‌کنیم. تخمین خطر نسبی به دست آمده، متوسط سنی برای همه گروه‌های سنی است. این نکته قابل توجه است که تساوی بالا، صراحتاً یک ارتباط خطی را بین سن و مقدار $\text{Log}(p/1-p)$ برقرار می‌کند که Logit خطر نامیده می‌شود. اگر چه غیرمحمتمل است که این ارتباط خطی دقیقاً صدق کند، اما ممکن است به طور تقریبی در طیف سنی نمونه، صدق کند. با استفاده از این تساوی محاسبه خطر برای افراد جدید امکان پذیر است، البته اگر سن آنها، در برخی طیف‌ها ذکر نشده باشد. این تساوی را نباید برای سنین خارج از طیف سنی اطلاعات این نمونه، ملاک قرار داد.

اگر تمرکز روی میزان‌ها باشد، رگرسیون مناسب، Cox regression نامیده می‌شود که از فرمول زیر بدست می‌آید.

$$\text{Log}(\theta) = b_1 \times (\text{age} - \text{age } 0) + b_2 \times (\text{rx})$$

مقایسه با سن مرجع افرادی که تحت درمان با هپارین نیستند، قرار می‌گیرد. این تشابه برای تعامل جبری روشن است. در اینجا واژه b_0 وجود ندارد اما به هر صورت، ضرائب، تفسیر مشابهی دارند. مجدداً (b_2)، میزان نسبی خلاصه شده برای اختلافات سنی است. یک فرض صحیح وجود دارد که لگاریتم میزان نسبی، به صورت خطی با سن تغییر می‌کند و همان طور که در بالا ذکر گردید، اغلب فرض منطقی برای طیف سنی نمونه‌ها وجود دارد. همچنین فرضی وجود دارد که میزان نسبی در طول زمان، ثابت است که همان فرض «مخاطرات نسبی» مذکور می‌باشد که قبلاً به عنوان میزان نسبی خلاصه، تعریف شده بود. منحنی رجعت (Cox Regression) Cox همچنین قادر به تطابق با اطلاعات حذف شده می‌باشد.

روش‌های پالایش پیشرفته‌ای از رگرسیون جبری (روش رجعت جبری) و رگرسیون Cox وجود دارد که شامل الحاق واژه‌های اضافی به منظور تنظیم مشخصات فردی مانند جنسیت، شرایط اقتصادی - اجتماعی، و واکنش‌های ممکن بین عوامل و (در مدل Cox) گوناگونی مخاطرات نسبی در طول زمان می‌باشند.

موضوعات روش‌شناسی

دانستن این که با شرایط فرضی یا بعد از عمل جراحی مشخص، احتمالاً چه اتفاقی برای بیماران ما خواهد افتاد. برای اتخاذ یک تصمیم‌گیری بالینی درست اساسی می‌باشد، اما باید به مشاهداتی از مطالعات قبلی که ما را در زمان حال راهنمایی می‌کنند، متکی بوده و امیدوار باشیم که حدس این که چه اتفاقی خواهد افتاد، ارزشمند است و برای بیماران ما قابل استفاده خواهد بود. پیش از این، راجع به برخی مفاهیم بنیادین مربوط به شرح حال طبیعی بیماری‌ها بحث کردیم و روش‌های محاسبه معیارهای متفاوتی از خطرات را ارائه دادیم. حالا به موضوعات روش‌شناسی که با مطالعه پیش‌آگهی، بر پایه بحث ما در چهارچوبی تحت عنوان «بررسی اطلاعات جدید» چرا، چه کسی، کجا، چه چیز، چگونه و چه مقدار، می‌پردازیم.

چرا؟ مشخص کردن هدف

هرگاه در حال ارزیابی شرح حال بیمار هستید، با ارزیابی محقق از هدف اعلام شده، کار را آغاز کنید. مطالعاتی که فرضیه‌ای را پیشاپیش اعلام می‌کنند، بیشتر قابل اعتمادند تا مطالعاتی که فرضیه‌هایشان را پس از انجام تحقیقات پیگیری می‌کنند و مطالعاتی که تنها به بررسی یک هدف از قبل مشخص شده، می‌پردازند معتبرتر از مطالعاتی هستند که به بررسی چند نتیجه متعدد که با تکیه بر اطلاعات القاء شده‌اند، می‌پردازند. اگر در یک مطالعه سیر طبیعی یک بیماری، گروهی از مردم را پیگیری نموده و آنها را برای نتایج

متعددی ارزیابی کنید، احتمال قوی می‌رود که یا چند مورد از نتایج از لحاظ آماری و به طور تصادفی بالا یا پایین باشند. این مسئله با هدایت یک مقایسه جمعی بین گروه‌های درمان و شاهد در کارآزمایی‌های بالینی همسو است. شاید بتوان از مطالعات در زمینه سیر طبیعی بیماری، با نام مشکل چند نتیجه‌ای (Multiple Outcome Problem) نام برد. مطالعاتی که فرضیات را پس از انجام تحقیقات مورد آزمایش قرار می‌دهند، بیشتر امکان دارد که از روش‌های گذشته‌نگر (Retrospective) استفاده کنند. زمانی که مطالعه پیش‌آگهی، به طور گذشته‌نگر هدایت می‌شود، یعنی هنگامی که اطلاعات تاریخچه‌ای برای بررسی نتایج در جمعیت بکار گرفته می‌شوند. بیش از پیش هوشیار و مراقب باشید، زیرا هر چند که چنین مطالعاتی می‌توانند به صورت گذشته‌نگر و به شیوه ارزشمند انجام شوند، اما در چنین روشی، گروه‌های بیماران برای مطالعات پیگیری به صورت گذشته‌نگر گردآوری می‌شوند به علت تله‌های فراوانی که در حین انجام کار با آن مواجه می‌شویم، بسیار مشکل‌ترند.

چه کسی و در چه زمانی؟ جمع‌آوری گروه

به‌طور مطلوب، روش مطالعه پیش‌آگهی آن است که گروهی از افراد با ویژگی‌های مشترک جمع‌آوری نموده، مشاهده کنیم در طول زمان چه حادثه‌ای برای آنان رخ می‌دهد، چنین گروهی معمولاً کوهورت (Cohort) نامیده می‌شوند. بدون تردید، جمع‌آوری یک گروه کوهورت مناسب، اساسی‌ترین قدم در این نوع تحقیقات می‌باشد. عدم موفقیت طی این مرحله می‌تواند مطالعه را به سری ایجاد نتایج تورش‌آمیز و مایوس‌کننده‌ای پیش ببرد که بی‌فایده هستند یا حتی بدتر از آن، جداً گمراه‌کننده‌اند.

«چه کسی» و «چه زمانی» نیاز به بررسی ماهیت دقیق گروه کوهورت مورد مطالعه را به شما یادآوری می‌کند. دقیقاً چه کسی، ارزیابی می‌شود؟ چه زمانی، در سیر طبیعی شرایط خود نمونه‌گیری می‌شود؟ اصل کلی این است که باید گروهی را گردآوری نمایند که شامل طیف نمایانگری از جمعیت با شرایط مورد نظر که همگی همگون بوده و در نقطه آغازین سیر طبیعی بیماری قرار داشته باشند. نمایانگر بودن گروه، قابلیت تعمیم نتایج را تعیین می‌کند. عوامل مهم مؤثر بر نمایانگری شامل نوع بیماران در ناحیه مورد مطالعه، طبیعت جایگاهی که بیماران در آن نمونه‌گیری شده‌اند، (به عنوان مثال، اولیه، ثانویه یا ثالثیه) و ساز و کار معرفی یا ارجاعی که بیماران را در محدوده نمونه‌گیری قرار می‌دهد، می‌شود. اگر در مطالعه بر روی نتایج کولیت اولسراتیو، یک گروه کوهورت از طریق مرور جداول و گردآوری تمام افراد بستری شده در یک بیمارستان با تشخیص کولیت اولسراتیو طی مدت زمانی مشخص، تشکیل شود، تعدادی تورش در نمونه‌گیری در کار وارد می‌شود که می‌تواند این کوهورت را غیر نمایانگر سازد. ابتدا تنها موارد بسیار شدید که نیاز به بستری شدن در بیمارستان داشته باشند، نمونه‌گیری می‌شوند. افرادی با، بیماری خفیف‌تر که در اجتماعات خودشان درمان می‌شوند، به اندازه کافی در کوهورت معرفی نمی‌شوند. این مسأله، نتایج را با تورش به سوی جواب‌های اشتباه هدایت می‌کند. ثانیاً الگوی ارجاعی بیمارستان‌ها، می‌تواند نقشی ایفا کند، یک مرکز مراقبت‌های ثالثیه، برای پذیرش سخت‌ترین و مهار نشدنی‌ترین بیماری‌ها است، که همین مسئله موجب تورشی دیگر به سوی ایجاد نتایج ضعیف می‌گردد. (مگر آن که هدف مطالعه، آزمون سیر طبیعی کولیت اولسراتیو در بیماران بستری شده در مرکز مراقبت‌های ثالثیه باشد). راه ساده پیگیری از هرگونه تورش، تنظیم نمونه‌ها در چارچوب هدف‌گیری جمعیت بیماران به سوی اهداف مورد ارزیابی می‌باشد. اگر هدف، مطالعه طیف کاملی را بیماران با شرایط معین باشد، باید بیماران تازه تشخیص داده شده را که در شرایط بخش‌های مراقبت‌های اولیه و اتاق‌های اورژانس، در بیمارستان‌ها در یک ناحیه مشخص بستری شده‌اند انتخاب کرد. اگر هدف، تنها مطالعه بیماران بستری شده باشد، نمونه می‌تواند به تمام بیمارستان‌ها در ناحیه معین محدود شود.

ممکن است چگونگی تشکیل یک نمونه برای برخی افراد که به آن صورت منبعی نامحتمل از تفاوت‌های تجربی ارزشمند می‌نگرند، رمز آلود باشد. اهمیت چهارچوب نمونه‌گیری، به صورتی واضح نشان داده شده است. در مطالعات مربوط به بررسی این که آیا کودکان مبتلا به تشنج ناشی از تب با خطر فزاینده ابتلا به تشنج‌های مکرر غیرتب‌دار در زندگی آینده خود مواجه هستند یا خیر؟ النبرگ (Ellenberg) و نلسون (Nelson) در سال ۱۹۸۰، نشان دادند که مطالعاتی که در آن کودکان از درمانگاه بیمارستان‌ها و واحدهای ارجاعی ثالثیه نمونه‌گیری شده‌اند، تخمینی از طیف عود، در حدود ۷۶/۹٪ را پدید می‌آورد، در حالی که تمام مطالعاتی که از کودکان در طول مراقبت‌های اولیه و از جمعیت عمومی انتخاب شده‌اند، میزان عود به صورت ثابت زیر ۵٪ می‌باشد.

گروه اشخاص تحت مطالعه با توجه به این که در کدام مرحله از سیر طبیعی بیماریشان قرار دارند، باید همگون باشند. نیاز به تجانس، با تصور این که در غیاب آن چه اتفاقی خواهد افتاد، بیشتر درک می‌شود. چه مفهومی می‌تواند از میزان مرگ و میر ۵ ساله

در گروهی از بیماران که به مدت حداقل ۱-۲ سال یا حداکثر ۲۰-۱۵ سال به سرطان روده مبتلا بوده‌اند، بدست آید؟ در چه گروهی چنین میزانی از مرگ و میر می‌تواند به صورت ارزشمندی تعمیم داده شود؟ از طرف دیگر، میزان مرگ و میر ۵ ساله در گروهی از مردم، که تشخیص سرطان روده در آنها در طول یک سال اول داده شده است، می‌تواند به صورت منطقی برای هر فرد دیگر در همان مرحله از بیماری بکار رود. یادآوری می‌شود، تجانس، معیاری از مدت زمان مشمول، در داخل کوهورت را به دست می‌دهد و تجربه کوهورت را برای سایرین در همان مرحله از سیر طبیعی یک بیماری، تعمیم می‌دهد. بدون یک چنین تجانسی، میزان شیوع مشاهده شده قابل اطمینان نمی‌باشد و عملکرد نسبت‌هایی نسبی از مراحل مختلف یک بیماری که در کوهورت مورد بررسی اتفاق می‌افتد، می‌باشد. این که تمام افراد در کوهورت از یک مرحله زودرس در سیر طبیعی تمام بیماری‌ها تحت بررسی قرار گیرند نیز، از اهمیت یکسانی برخوردار می‌باشد. دو دلیل برای این مسأله وجود دارد، ابتدا مطالعه زود هنگام، اجازه مشخص کردن تمام سیر طبیعی بیماری را می‌دهد، ثانیاً و مهم‌تر این که، از تورش بالقوه مرتبط با گردآوری کوهورت در آینده جلوگیری می‌کند.

یک مطالعه راجع به میزان سکنه آتی در بیماران مبتلا به فشار خون بالا را در نظر بگیرید. فرض کنید تمام بیمارانی که در حال حاضر در چند درمانگاه مراقبت‌های اولیه تحت درمان فشار خون هستند و قبلاً سکنه نکرده‌اند شناسایی شده و در آینده تحت پیگیری قرار گیرند. این نمونه مشتمل است بر بیمارانی که برای مدت چند سال تحت درمان فشار خون بوده و هنوز هم تحت درمان هستند. این گروه به عنوان یک کوهورت متداول شناخته می‌شود، زیرا شامل موارد شایع می‌باشد (یعنی تمام موارد موجود در مرحله مشخصی از زمان). برای این که تورش بالقوه کاملاً درک شود، به کسانی که جذب این نمونه نشده‌اند، توجه کنید. ابتدا، این نمونه‌گیری تمایل به حذف بیمارانی دارد که در بالاترین حد خطر بوده و درست پس از ابتلاء به فشار خون یک بار سکنه کرده‌اند. به عنوان نتیجه نمونه به معرفی بیش از حد «نجات یافتگانی» که ممکن است به سکنه مقاوم‌تر باشند، می‌پردازد و مطالعه، خطر سکنه را کمتر از میزان واقعی آن تخمین می‌زند. همچنین تمایل به حذف کسانی دارد که فشار خون خیلی خفیف داشته‌اند و به تغییر رژیم غذایی، کاهش وزن و یا ورزش پاسخ داده‌اند (به عبارت دیگر اساساً، فشار خون در طی زمان نمونه‌گیری درمان شده است). در نتیجه، نمونه‌گیری، اغلب، افرادی با فشار خون شدیدتر را معرفی می‌کند که نیاز به درمان طولانی مدت دارند و این مسئله منجر به تخمین بیش از حد خطر سکنه خواهد شد. هر دو مثال نشان می‌دهند که معنی واژه تورش مهاجرت (Migration bias) چیست.

زمانی که کوهورت‌ها بعداً در سیر طبیعی بیماری‌ها گردآوری می‌شوند، تورش مهاجر به وقوع می‌پیوندد. زیرا در این صورت متعاقباً شانس این که پاره‌ای از افراد گروه، در نتیجه اثرات زودرس بیماری یا اثرات زودرس درمان از کوهورت مهاجرت کرده باشند، وجود دارد. اگر چه ممکن است بگوییم که این اثرات در جهت مخالف عمل می‌کنند و ممکن است یکدیگر را خنثی نمایند، ممکن است به برتری نسبی یکی از دو نوع مهاجرت نیز بستگی داشته باشد. بکار بردن یک کوهورت شایع از افرادی که در یک زمان و مرحله یکسان از سیر طبیعی یک بیماری گردآوری شده‌اند، به مراتب جهت نیل به یک نتیجه‌گیری خوب، ارجح می‌باشد. معمولاً نکات متعددی در سیر طبیعی یک بیماری وجود دارد که می‌توان از روی آن، نقطه شروعی را برای یک کوهورت انتخاب کرد. برای مطالعه سیر طبیعی یک بیماری، دو نقطه آغازین مشخص وجود دارد: زمان شروع علائم و زمان اولین تشخیص، هر یک فواید و مضراتی دارند. زمان شروع علائم، ارتباط نزدیک‌تری با شروع زیست‌شناختی بیماری دارد، اما ممکن است به‌طور موثق ثبت نشده باشد یا ارزش واقعی نداشته باشد. ثبت نقطه آغازین برای یک فرد با کولیت اولسراتیو، ممکن است امکان‌پذیر نباشد. چگونه می‌توانیم بگوییم که آیا یک دوره درد شکمی و اسهال، ۵ سال قبل از تشخیص واقعاً اولین مرحله بیماری بوده و یا فقط یک عفونت گاستروانتریت گذرا و ساده بوده است؟ در مقابل، زمان اولین تشخیص معمولاً به خوبی در مدارک پزشکی ثبت می‌شود و با شواهدی از تشخیص تأیید شده همراه می‌باشد. اما تشخیص ممکن است از شروع بالینی و زیست‌شناختی بیماری جدا باشد، که این مسئله به علت مقادیر متفاوت زمان تأخیر در مراجعه به پزشک، یا تفاوت در دسترسی به امکانات تشخیصی می‌باشد.

برای مطالعه پیش‌آگهی متعاقب یک عمل جراحی معین، زمان جراحی گزینه‌ای روشن برای آغاز یک کوهورت می‌باشد. نمونه‌گیری، که برای دستیابی به چنین کوهورتی لازم داریم، باید به شیوه‌ای انجام شود که مطمئن باشیم تمام افرادی که تحت جراحی قرار گرفته‌اند، در آن معرفی شده‌اند، هر نوعی از نمونه‌گیری در مراحل بعدی پس از عمل جراحی تورش به حساب می‌آید، زیرا نمونه‌گیری‌هایی که با حوادث قبل از عمل یا مراحل بعد از عمل همراهند، ممکن است نادیده گرفته شوند. آموختن این که زمان جراحی، الزاماً بهترین نقطه شروع برای مطالعه پیش‌آگهی یک مداخله جراحی نیست، ممکن است شما را غافلگیر کند. به مطالعه پیش‌آگهی در بیماران پیوند قلب توجه کنید. برای گردآوری یک گروه از بیماران تنها کسانی که آن قدر زنده ماندند که یک

اهداءکننده بیابند، در نظر گرفته شدند، آنهایی که بیماری خیلی شدیدی داشتند و در مدت زمان انتظار برای یافتن یک اهداءکننده، در گذشتند، از مطالعه حذف می‌شدند. اگر بخواهیم که خط مشی تلاش برای انجام پیوند تا انجام خود عمل جراحی را مطالعه کنیم، نتایج در دوران انتظار قبل از عمل باید در نظر گرفته شود و به خط مشی تلاش برای انجام یک پیوند نسبت داده شود. در نتیجه ممکن است نقطه ترجیحی شروع، زمانی باشد که در آن، بیمار برای عمل پیوند واجد شرایط شمرده شده و در فهرست انتظار وارد شده باشد. اگرچه این نقطه شروع کامل نیست اما، حداقل تغییرپذیری کمتری دارد تا تاریخ جراحی که تحت تأثیر دسترسی به اهداءکنندگان قرار دارد و تنها برای آنهایی که جهت انجام جراحی زنده می‌مانند قابل اجرا است. بکار بردن این نقطه شروع، مطالعه را به سوی یک تخمین راجع به سیر طبیعی آن چه که «واحد شرایط پیوند در مرحله آخر بیماری قلبی» نامیده می‌شود، سوق می‌دهد. گاهی، امکان دارد یک نقطه شروع انتخاب شود که در مراحل اولیه سیر طبیعی بیماری قرار داشته باشد. مطالعه‌ای در مورد پیش‌آگهی در زنان مبتلا به سرطان پستان را در نظر بگیرید. برای راحتی کار، تصمیم گرفته شد که یک گروه از تمام زنانی که در اولین ویزیت، در یک برنامه غربالگری ماموگرافی، سرطان پستان در آنان شناسایی شد، گردآوری شوند. اگرچه نتایج یک چنین مطالعه‌ای به کلیه زنانی که به طور مشابه سرطان در آنها شناسایی شده قابل تعمیم است، برای اکثریت عظیم زنانی که سرطان آنها از طریق بالینی در جامعه شناسایی شده است، قابل اجرا نخواهد بود. هدف اساسی غربالگری، افزایش منافع درمانی به وسیله اجرای آن در مراحل اولیه سیر طبیعی یک بیماری می‌باشد، حتی اگر غربالگری هیچ تأثیر مفیدی بر روی نتیجه نداشته باشد. به هر حال، تجربه کوهورت غربالگری - شناسایی به جمعیت مورد شناسایی جامعه تعمیم داده نخواهد شد. ابتدا این که شناسایی زودهنگام‌تر، به‌طور خودبخود، مدت بقاء پس از شناسایی را طولانی‌تر می‌کند، اما این بقاء طولانی‌تر، ناشی از طول زمانی است که بیماران مورد تشخیص قرار می‌گیرند، نه طول عمر آنها - اثری که به عنوان «تورش ناشی از زمان» (Lead - Time Bias) شناخته می‌شود، ثانیاً: یک نکته ظریف‌تر، از این حقیقت نشأت می‌گیرد که سرطان‌هایی که بیش از بقیه، در اولین ویزیت غربالگری به شناسایی پاسخ می‌دهند، طولانی‌ترین دوره قابل شناسایی قبل از ارزیابی بالینی را دارا هستند و کندترین آهنگ رشد را دارند.

براین اساس، پیش‌آگهی در زنانی که در اولین ویزیت غربالگری به عنوان افراد مبتلا به سرطان پستان شناسایی شده‌اند، رضایت‌بخش‌تر از زنانی است که در جامعه تشخیص داده می‌شوند، زیرا رشد کندتر و سرطان‌هایی که کمتر برق‌آسا هستند، در نمونه کوهورت ما بیش از حد ارائه شده است. این تأثیر به عنوان تورش طولی (Length Bias) شناخته می‌شود. نقطه شروعی که بسیار زودهنگام باشد، همانگونه که در شناسایی غربالگری رخ می‌دهد، ممکن است منجر به نتایجی شود که قابل تعمیم به بیماری‌هایی که به طور معمول تشخیص داده می‌شوند، نباشد.

چه چیزی؟ توصیف اهداف

معیار «چه چیز» به خواننده یادآور می‌شود که دقیقاً توجه کند که چه هدفی قرار است مورد مطالعه قرار گیرد. نتایج باید آن قدر به روشنی تعریف شده باشند که خواننده یک گزارش، دقیقاً بداند چه چیزی محاسبه شده است و برای مطالعه مجدد چه چیزی باید محاسبه شود. این اصل برای مطالعه پیش‌آگهی نسبت به انواع دیگر تحقیقات زیست - پزشکی کمتر به کار نمی‌رود. حتی زمانی که نتیجه‌ای مانند مرگ مشخص باشد، ممکن است مشکلاتی وجود داشته باشد. اگر تجزیه و تحلیل به تمایز تفاوت‌های موجود در سبب‌شناسی بستگی داشته باشد، (به طور مثال: «عروق قلبی» در مقابل «عروق مغزی»); گواهی‌های فوت مشخصاً برای چنین منظورهایی غیرقابل اعتماد هستند و نیاز به معیاری مشخص، هنگامی که هدف مسأله‌ای مسلم‌تر از مرگ باشد، آشکار می‌گردد. مطالعه‌ای راجع به پیش‌آگهی متعاقب پیوند ترمیمی فمورال - پوپلیته‌آل (Femoral-Popliteal) که کارآئی پیوند را به عنوان نتیجه عمل در نظر می‌گیرد، نیازمند تعریفی دقیق از آن نتیجه خواهد بود.

چگونه؟ کنترل اهداف

زمانی که تعریف روشنی از هدف، شناخته شد، باید توجه کنید که پیدایش یک هدف، چگونه کنترل می‌شود. در نظارت کلی بر هدف مورد نظر، مطالعه سیر طبیعی بیماری باید به شکلی یکسان و در صورت امکان توسط افرادی که نسبت به تاریخچه قبلی با عوامل خطر مرتبط در مطالعه کورد باشند، انجام شود. هنگامی که نظارت به شکلی همسان انجام نشود، امکان بروز تورش نظارت (Surveillance-Bias) وجود دارد. یک مطالعه پیش‌آگهی را در نظر بگیرید که جهت انجام عمل جراحی خاصی که در آن یک گروه از

بیماران گردآوری شده و تحت مراقبتند، انجام می‌گیرد. در زمان قبل از انجام عمل، بیماران در گروه‌هایی بر مبنای ویژگی مربوط به عوامل خطر به گروه‌های خطر بالا و خطر پایین تقسیم‌بندی شدند. بیماران با خطر بالا، متعاقباً در یک درمانگاه تخصصی مورد پیگیری قرار گرفتند. از نظر بالینی، ایجاد پیگیری تخصصی برای بیماران با خطر بالا، نظری عالی است، اما از نظر پیش‌آگهی، تورش در نتایج پدید می‌آید، در مورد افراد با خطر بالا ارزیابی متناوب‌تر و موشکافانه‌تری انجام می‌شود و آزمایش‌های تشخیصی برای آنان زودتر و متناوب‌تر انجام می‌شود. اثر ویژه این تأکید متفاوت در پیگیری این است که وقایع ممکن است با فراوانی بیشتری بروز کنند، یا حداقل، اهداف در گروهی که از نزدیک پیگیری شده‌اند سریع‌تر شناسایی شوند. در هر یک از این موارد، بروز وقایع هدف آتی ممکن است به شکلی تصنعی و به عنوان نتیجه تورش نظارت، بالا برود. حتی در صورت فقدان درمانگاه تخصصی، اگر کسانی که پیگیری را هدایت می‌کنند، از موقعیت خطر آگاه باشند، این امر ممکن است آنها را در جهت موشکافی دقیق افراد با خطر بالا و مراقبت بیشتر از نتایج، تحت تأثیر قرار دهد، یعنی، تورش سوءظن تشخیصی (A Diagnostic Suspicion Bias). به طور مشابه، هنگامی که وقایع مبهم اتفاق می‌افتد یا نتایج آزمایش‌های تشخیصی غیرمطمئن وجود داشته باشد، آگاهی از وضع قبلی ممکن است بر روی تفسیر آزمایشات تشخیصی یا رده‌بندی واقعه تأثیر بگذارد یعنی، تورش مورد انتظار (An Expectation Bias). تمام این اثرات می‌توانند به حداقل رسانده شوند اگر:

- ۱- پیگیری به صورت یک روش همسان که از نظر شدت به پیگیری روزانه بالینی شباهت دارد، هدایت شود.
- ۲- تفسیرها توسط افرادی که نسبت به موقعیت ویژه خطر در بیماران کور هستند، انجام شوند.

چه تعداد؟ تکمیل پیگیری و روش‌های تجزیه و تحلیل

معیار نهایی، «چه تعداد»، شما را در مورد برخی موضوعات کمی که مطالعات سیر طبیعی بیماری را احاطه کرده‌اند، آگاه می‌سازد. چه تعدادی از موارد کاملاً پیگیری شده‌اند و چه تعدادی از پیگیری حذف شده‌اند؛ این‌ها سوالاتی حیاتی هستند. تاکنون راجع به روش‌های تجزیه و تحلیل که در صورت غیرکامل بودن پیگیری، بکار می‌آیند، بحث کرده‌ایم، معمولاً داده‌های مربوط به اشخاصی که در آخرین موقعیت شناخته شده خود از پیگیری حذف شده‌اند، سانسور می‌شوند، یعنی موارد به عنوان بودن در معرض خطر، فراتر از آن نقطه در نظر گرفته نمی‌شوند. اگر چه این فرض به ایجاد تخمین‌های دقیق‌تر در مورد بروز نتایج وقایع به ما کمک می‌کند و استفاده از اطلاعات به دست آمده در مطالعه را به حداکثر می‌رساند. تخمین‌ها تنها در صورتی که روندهای مشابه بعدی آن توسط کسانی که از پیگیری حذف شده‌اند که کاملاً پیگیری شده‌اند تجربه شود، تخمین‌ها عاری از تورش خواهند بود. دانش ما در مورد پیش‌آگهی در افرادی که داوطلب مطالعات هستند و در کسانی که از پروتکل مطالعه پیروی می‌کنند، نشان می‌دهد که درست بودن این مسأله محتمل نیست. تدبیرهای متعددی برای برخورد با این مشکل وجود دارد. اگر نسبت اشخاصی که از پیگیری حذف شده‌اند کم باشد، تورش که به طور جدی تخمین‌ها را تحریف کند نامحتمل است، در غیر این صورت می‌توانید سعی کنید که میزان تفاوت اشخاصی که پیگیری نشده‌اند را از کسانی که پیگیری شده‌اند، بسنجید. اگر اطلاعات پایه‌ای جمعیت‌شناختی و اطلاعاتی مربوط به عوامل پیش‌آگهی داشته باشید و بتوانید نشان دهید که این اطلاعات برای افرادی که پیگیری شده‌اند و کسانی که پیگیری نشده‌اند، مشابهند، شواهد مشروحي دال بر عدم شدت تورش خواهید داشت.

تدبیر دیگر کشف مرزهای تورش بالقوه از طریق فرض بهترین و بدترین نتایج ممکن در مورد کسانی که پیگیری نشده‌اند و برخی اوقات به عنوان بهترین و بدترین موارد به ترتیب، مراجعه کرده‌اند. فرض کنید، در مطالعه یک پیگیری ۱۰ ساله از مرگ و میر در افرادی که جهت انجام عمل جراحی خاصی منظور شده‌اند، تقریباً ۲۰٪ از افراد کوهورت قبل از تکمیل مطالعه غیرقابل دسترسی شوند. این که آیا پس از آخرین تماس با آنها زنده یا مرده بوده‌اند، مشخص نیست. روش‌های قرار دادی تجزیه و تحلیل میزان بقاء که چنین اشخاصی را در آخرین نقطه تماس حذف می‌کند، تخمین‌های بدون تورش را پدید می‌آورند به شرطی که، این افراد میزان مرگ و میر مشابهی با کسانی که به طور کامل پیگیری شده‌اند، داشته باشند. اکنون به دو نهایت ممکن توجه کنید. فرض بدترین مورد این است که هر کسی که از پیگیری حذف شده درست بعد از آخرین نقطه تماس فوت کرده باشد، تجزیه و تحلیل میزان بقاء با استفاده از این فرض حداکثر تخمین مرگ و میر را برای کوهورت در بدترین مورد ایجاد می‌کند. نهایت دیگر، تصویر این مسأله است که هر فردی که از پیگیری حذف شده در سراسر مدت مطالعه زنده بوده است، تجزیه و تحلیل میزان بقاء با استفاده از این فرض حداقل تخمین مرگ و میر را در بهترین مورد، پدید می‌آورد، حقیقت، جایی در بین این دو مورد خواهد بود. اگر دو سر طیف در سمت و سوی معینی

قرار داشته باشند، ممکن است به تقویت نتیجه‌گیری شما کمک کنند. اگر مرگ و میر مشاهده شده در مطالعه پیگیری ۱۰ ساله مرگ و میر به دنبال جراحی، اندک باقی بماند، حتی در داستان مربوط به بدترین مورد می‌توانید نسبتاً مطمئن باشید که علیرغم پیگیری غیرکامل، مقدار آن اندک است. برعکس، اگر مرگ و میر مشاهده شده بالا باقی بماند، حتی در داستان مربوط به بهترین مورد می‌توانید مطمئن باشید که مرگ و میر در نتیجه‌گیری بالا است. در مطالعات مربوط به پیش‌آگهی که در آنها مقایسه‌های تجزیه و تحلیل‌گرایانه انجام می‌شود، باید مطمئن شوید که به شاخص‌های آماری به نحو رضایت‌بخشی مراجعه شود. فرض کنید یک مطالعه، احتمالات بقای عمر ۵ ساله گروه معینی از بیماران قلبی با درمان طبی و درمان جراحی به ترتیب ۵۰٪ و ۶۰٪ را گزارش می‌کند. زیرا این‌ها از یک سلسله اطلاعات محدود تخمین زده می‌شوند، موضوع خطاهای تصادفی را هم باید در نظر گرفت. آیا چنین اختلاف مشهودی در پیش‌آگهی می‌تواند تنها به طور تصادفی رخ دهد، یا یک تفاوت واقعی وجود دارد؟ روش‌های آماری یک P-value ارائه می‌کنند که ممکن است به عنوان تصادف تعبیر شود که تفاوت مشاهده شده می‌تواند تنها به طور اتفاقی رخ داده باشد. (یعنی، فرضیه «صفر» بدون هیچ تفاوت حقیقی). فواصل اطمینان پیرامون احتمالات باید برای ایجاد امکان ارزیابی طیفی از ارقام سازگار با اطلاعات پدید آید. زمانی که یک مطالعه پیش‌آگهی یک تفاوت شاخص آماری بین نتایج دو کوهورت را گزارش می‌کند، خواننده زیرک فوراً می‌پرسد آیا این تفاوت از نظر بالینی هم شاخص است یا نه؟ تفاوت‌های جزئی بالینی هنگامی که کوهورت‌های بزرگی را شامل شود، در احتمالات حوادث بحرانی می‌تواند از نظر آماری شاخص باشد. برعکس، زمانی که یک مطالعه تفاوت شاخص آماری در احتمال نتایج مشخص بین کوهورت‌ها را پیدا نکند، خواننده باید سریعاً پیروید که آیا کوهورت‌ها آن قدر بزرگ بودند که توان کافی را برای شناسایی تفاوت‌های مهم داشته باشند. هنگامی که یک تفاوت در پیش‌آگهی پیدا شد، ممکن است ناشی از سایر تفاوت‌ها بین دو گروه باشد. چنانچه بین دو گروه توزیع تصادفی انجام نشده باشد، عدم برابری در موقعیت اقتصادی / اجتماعی یا در شدت بیماری‌ها اغلب به صورت حتمی وجود دارد. روش‌های آماری که در دسترس هستند، به پیش‌آگهی مرتبط با روش درمان اجازه می‌دهند که از سایر تفاوت‌های بین دو گروه جدا بوده یا با آنها تنظیم شود، اگر سایر عوامل مؤثر بر خطر یا پیش‌آگهی شناخته شده باشند و به دقت اندازه‌گیری شده باشند. هر چند، احتمال وجود یک عامل ناشناخته یا وجود عامل شناخته شده‌ای که به صورت ضعیفی اندازه گرفته شده باشد، باقی می‌ماند (طبقه‌بندی بد). تنها روش متقاعدکننده برای برخورد با این امکان، انجام یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده است که در آن توزیع تصادفی برای تقسیم عوامل ناشناخته در بین دو گروه یکسان باشد.

نتیجه‌گیری

ارزیابی خطرات و پیش‌آگهی شامل تخمین احتمال وقایع آینده با شرایط حاضر می‌باشد. ارزیابی خطرات به طور اخص به احتمال وجود بیماری‌ها یا صدمات در آینده در افرادی که ظاهراً سالم هستند، باز می‌گردد. پیش‌آگهی به احتمالات مربوط به حوادث مرتبط با سلامتی در افرادی که قبلاً به بیماری‌ها ضایعه‌ای مبتلا شده باشند، باز می‌گردد. واژه خطر (Risk) به طور کلی در هر دو زمینه بکار می‌رود. برای برآورد خطر در شرایط ساده، نسبت‌ها و میزان‌ها بکار می‌روند. برای مقایسه خطر بین دو گروه خطر نسبی و میزان نسبی خلاصه (Summary Relative Rate) بکار می‌رود. یک روش نموداری مفید، یک منحنی بقاء برای نمونه مورد مطالعه یا ارائه یک سلسله نمودارهای بقاء برای زیر گروه‌های متفاوت می‌باشد. آزمایش فرضیه‌های آماری می‌تواند با استفاده از یک تست معمولی X^2 برای یک جدول ۲×۲، یا یک خلاصه آماری X^2 به روش پیچیده‌تر مانتل هنزل (Mantel Haenzel) انجام شود. برای شرایط دشوارتری که در آن جمعیت مورد مقایسه همگون نیستند، رگرسیون منطقی و رگرسیون Cox به کار می‌روند. سانسور (حذف پیگیری) مشکل شایعی است که با آن مواجه می‌شویم. منحنی بقاء می‌تواند در این شرایط با روش کاپلان - مایر (Kaplan-Meier) برآورد شود و میزان نسبی خلاصه که برای عوامل گیج‌کننده تنظیم شده است، به وسیله رگرسیون Cox برآورد می‌شود. یک چهار چوب روش شناختی به منظور بررسی کیفیت مقاله گزارش‌کننده پیش‌آگهی مطالعه (یا برای برنامه‌ریزی چنین مطالعه‌ای) تهیه شده است. «چرا» شروع را همواره با ارزیابی هدف اعلام شده توسط محقق، به خواننده یادآوری می‌کند. به طور کلی مطالعاتی که پیشاپیش فرضیه‌ای را اعلام می‌کنند، از مطالعاتی که فرضیات را بعد از تحقیق دنبال می‌کنند بیشتر قابل اطمینانند و مطالعاتی که یک نتیجه از پیش مشخص شده واحد را بررسی می‌کنند، معتبرترند تا مطالعاتی که چندین نتیجه دیکته شده به وسیله اطلاعات را بررسی می‌کنند. «چه کسی» و «چه زمانی» به خواننده یادآور می‌شوند که، مطالعه سیر طبیعی بیماری و توجه دقیق به طبیعت کوهورتی که مورد مطالعه قرار گرفته است، حیاتی می‌باشد. چه کسی، دقیقاً مورد مطالعه است و در چه مرحله‌ای از سیر

طبیعی این موارد نمونه‌گیری شده‌اند؟ اصل کلی بر این است که محقق باید یک طیف نمایانگر از مردمی با شرایط ویژه که در نقطه همگون و زود هنگام از سیر طبیعی بیماری هستند را، گردآوری کند. با عدم موفقیت در پایه‌ریزی چنین آغازی، کوهورت می‌تواند تورشی غیرقابل ترمیم در مطالعه ایجاد کند.

«چه چیز» به خواننده یادآوری می‌کند چه هدفی دقیقاً مورد مطالعه است. نتایج اولیه باید به روشنی تعریف شوند، بنابراین خواننده درمی‌یابد چه چیزی دقیق اندازه‌گیری می‌شود. معیار «چگونه» مربوطه می‌شود به چگونگی مراقبت از هدف، طرح نظارت بر هدف مورد نظر در مطالعه سیر طبیعی بیماری باید به شکلی همسان و در صورت امکان توسط افرادی که نسبت به تاریخچه اولیه و عوامل مرتبط به خطر، کور باشند، انجام شود. شکست در انجام نظارت همسان و کور باید خواننده را از امکان بروز تورش نظارت، تورش سوءظن تشخیص و تورش مورد انتظار، آگاه سازد. آخرین معیار «چه تعدادی» است که معنای آگاه ساختن خواننده از موضوعات کمی که مطالعات سیر طبیعی را احاطه کرده‌اند، می‌باشد. چه تعدادی از موضوعات از پیگیری حذف شدند و چگونه در تجزیه و تحلیل هدایت شدند، این‌ها سئوالاتی حیاتی هستند. روش‌های تجزیه و تحلیل بقاء می‌توانند از مشاهدات حذف شده استفاده کنند، اما فرض بر این است که حذف از پیگیری، تجربیات متعاقب مشابهی داشته باشد. داستان‌های مربوط به بهترین و بدترین موارد می‌توانند برای کشف حد و مرز هر تورش احتمالی بکار روند. همانند مطالعات راجع به مداخلات درمانی، مطالعات پیش‌آگهی باید به اکتشاف شاخص‌های آماری تفاوت‌های مهم بپردازند و باید ارزیابی کنند که آیا تفاوت‌های شاخص از نظر آماری، از نظر بالینی هم معنی‌دار هستند یا خیر؟ و در صورت ارزیابی فرضیه‌ای منفی، باید قدرت کافی برای شناسایی تفاوت‌های مهم را داشته باشند.