



التیام

شاپا الکترونیکی: ۲۷۸۳۳۲۹۱

[eltiam.ivsa@yahoo.com](mailto:eltiam.ivsa@yahoo.com)

<http://eltiamjournal.ir/>

## مطالعه‌های تجربی (مداخله‌ای) در پژوهش‌ها و خدمات دامپزشکی

علیرضا باهنر<sup>۱\*</sup>، مرضیه فائزی<sup>۲</sup>، زهرا بلوکی<sup>۳</sup>

۱- استاد، بخش اپیدمیولوژی و بیماری‌های مشترک، گروه بهداشت و کنترل مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

۲- برد تخصصی اپیدمیولوژی، گروه بهداشت و کنترل مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

۳- PhD اپیدمیولوژی، عضو انجمن علمی اپیدمیولوژیست‌های ایران

\*[abahonar@ut.ac.ir](mailto:abahonar@ut.ac.ir)

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۱۵، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۱۹

 <https://doi.org/10.61186/eltiamj.10.2.6>



کپی‌رایت © مجله التیام؛ دسترسی آزاد؛ کپی‌برداری، توزیع و نشر برای استفاده کامل با ذکر منبع آزاد است. © نویسندگان. ناشر: انجمن جراحی دامپزشکی ایران.

### چکیده

مطالعه‌های مداخله‌ای (تجربی) به‌ویژه در سطح آزمایشگاهی، بخش عمده‌ای از پایان‌نامه‌های انجام شده در دانشکده‌های دامپزشکی کشور را تشکیل می‌دهند. اهمیت این طرح مطالعاتی در پژوهش‌های کاربردی و توسعه‌ای، ضرورت آشنایی دانشجویان و پژوهشگران با این طرح را بیش از پیش روشن می‌سازد. در این مقاله ابتدا تاریخچه مختصری در مورد این نوع مطالعه آمده است. سپس با معرفی انواع این مطالعه‌ها (آزمایشگاهی و تجربی، کارآزمایی بالینی، کارآزمایی میدانی یا در عرصه، کارآزمایی اجتماعی و مطالعه شبه‌تجربی)، مرحله‌های مختلف این طرح (کارآزمایی برای فارماکولوژی و تعیین سمیت، کارآزمایی اولیه برای تعیین اثرات بالقوه درمانی و ایمنی دارو، مرحله ارزیابی بالینی، ارزیابی پس از بازاریابی) و کاربردها به‌نوع روش‌های اجرای آن (طرح‌های موازی، متقاطع، متوالی و فاکتوریل) پرداخته شده است. تعداد نمونه‌ی مورد نیاز برای اجرای مطالعه، ملاک‌های ورود دام‌های مورد مطالعه و ملاک‌های خروج آن‌ها از طرح، چگونگی کورسازی و رضایت آگاهانه (ملاحظه‌های اخلاقی) در این مقاله بیان شده است. با توجه به اهمیت کارآزمایی‌های بالینی به‌ویژه از نظر لزوم رعایت اخلاق در پژوهش، به ضرورت ثبت این نوع مطالعه پس از تدوین پروپوزال و پیش از اجرا نیز اشاره شده است. در این

مقاله به نمونه‌های متعددی از مطالعه‌های مداخله‌ای منتشر شده در ایران و جهان ارجاع داده شده تا دانشجویان و پژوهشگران بتوانند از این طرح‌ها به‌عنوان الگوی اجرایی استفاده کرده و بیش‌تر با مطالعه‌های مداخله‌ای آشنا شوند. انتظار می‌رود خواننده با یادگیری مطالب ارائه شده بتواند با شناختی مناسب، مقاله‌ها و گزارش‌های چاپ شده در متون علمی را به‌صورت نقادانه مطالعه نموده و بتواند در اجرای یک مطالعه تجربی، ایفای نقش مؤثری داشته باشد.

**واژه‌های کلیدی:** مطالعه‌های مداخله‌ای، مطالعه‌های تجربی، مطالعه‌های آزمایشگاهی، کورسازی، اخلاق

### مقدمه

مطالعه‌های تجربی است. مواجهه در مطالعه‌های هم‌گروهی به‌صورت طبیعی در جمعیت یا طبیعت وجود دارد یا ندارد و پژوهشگر در این خصوص نقشی نداشته و صرفاً مشاهده می‌کند. قابل ذکر است، منظور از مداخله در روش‌شناسی مطالعه تجربی، تخصیص مواجهه به‌عنوان بخشی از طرح مطالعه است و نه روش تهاجمی که در فرایندهای بالینی مطرح است (۴ و ۳). در دامپزشکی معمولاً کارآزمایی‌های بالینی با عنوان «آزمایش فارمی» شناخته می‌شوند. در یک بررسی انجام شده روی مقاله‌های چاپ شده در مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران طی سال‌های ۸۷-۱۳۷۸ (۱۰ سال)، ۳۹/۲ درصد مقلدها، از نوع مطالعه‌های تجربی یا مداخله‌ای بوده‌اند (۷). در این مقاله به معرفی جنبه‌های مختلف این نوع از مطالعه‌ها از نظر طراحی، اجرا و تجزیه و تحلیل آن‌ها پرداخته خواهد شد.

### انواع مطالعه‌های تجربی (مداخله‌ای)

۱- آزمایشگاهی و تجربی: وقتی که در شرایط آزمایشگاهی و معمولاً روی مدل‌های حیوانی در شرایط کنترل شده تأثیر یک متغیر مستقل روی متغیر وابسته مورد بررسی و سنجش قرار داده شود، مطالعه از نوع تجربی است، که در مطالعه‌های در جمعیت انسانی، اغلب در مرحله پیش‌بالینی داروها و فراورده‌های بیولوژیک مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما در دامپزشکی به‌طور گسترده‌تری انجام می‌شود (۸-۱۲). در این شرایط کارایی (Efficacy) محصول مورد نظر ارزیابی می‌شود.

۲- کارآزمایی بالینی: شاخص‌ترین مطالعه مداخله‌ای، کارآزمایی بالینی است، که در بیش‌تر موارد برای تعیین مقدار تأثیر داروها در شرایط واقعی جامعه یا مزرعه انجام می‌شود و چون اثرات متغیرهای موجود در جامعه و محیط در پژوهش

مطمئن‌ترین سند برای اثبات رابطه بین یک مواجهه و پیامد مربوط، از راه مطالعه‌های تجربی حاصل می‌شود. این رابطه می‌تواند در خصوص یک عامل خطر بیماری‌زا، اثرهای درمانی داروها، تأثیر واکسن‌ها در پیشگیری از بیماری‌ها و آموزش مردم برای افزایش آگاهی در یک زمینه مشخص باشد (۶-۱).

از دیدگاه تاریخی، پس از تجربه بالینی برای اثبات تأثیر داروها، تحول اساسی با کارآزمایی‌های بالینی شاهددار اتفاق افتاد. همان‌طور که در مطالعه‌های تحلیلی مشاهده‌ای وجود گروه شاهد اجتناب‌ناپذیر است، در این مطالعه‌ها نیز گروه کنترل برای مقایسه تأثیر مداخله، ضروری است (۳).

در سال ۱۷۴۷ میلادی نخستین بار جیمز لیند، مبتلایان به اسکوربوت (Scurvy) را به دو گروه تقسیم کرد و تأثیر آب لیمو را بر درمان بیماری ارزیابی کرد. می‌توان کار ادوارد جنر در سال ۱۷۹۸ میلادی را به عنوان تجربه‌ای دیگر ذکر کرد. وی نخستین کارآزمایی پیش‌گیرانه شاهددار را با مایه‌کوبی انجام داد، اما پیشرفت قابل توجه پس از درک اهمیت گروه شاهد، به‌وسیله فیشر در سال ۱۹۴۶ اتفاق افتاد، فیشر روش تصادفی‌سازی (Randomization) را معرفی کرد و از آن پس جامعه پزشکی فقط اعتبار درمان‌هایی را قبول می‌کند که در کارآزمایی‌های شاهددار تصادفی دوسوکور (Randomized double blinded controlled trial) مورد تأیید قرار گرفته باشند. به‌عبارتی عمر کارآزمایی‌های بالینی به معنای امروزی خود حدود ۷۰ سال است (۳ و ۴).

از نظر کلی ساختار مطالعه‌های تجربی شبیه مطالعه‌های هم‌گروهی است، که از مواجهه شروع و با پیامد پایان می‌یابد. تفاوت ذاتی آن‌ها در اعمال مواجهه توسط پژوهشگر در

مزرعه انجام می‌شود که در آن اثرهای محیطی و مدیریتی هم لحاظ شده باشد.

**فاز چهارم:** مرحله پس از بازاریابی (Post Marketing Surveillance) است. ممکن است برخی اثرهای ناخواسته دارو در مقیاس‌های بزرگ جمعیت استفاده‌کننده، رخ دهد. از این رو سازمان‌های نظارتی در مرحله مصرف دارو را زیر نظر دارند تا در صورت وقوع هر گونه اثرهای منفی، تصمیم لازم را اتخاذ نمایند (۳).

### حالت‌های مختلف گروه شاهد در کارآزمایی‌های بالینی

همان‌طور که اشاره شد، کارآزمایی‌های بالینی حداکثر شباهت ساختاری را با مطالعه‌های هم‌گروهی دارند؛ یعنی از مواجهه شروع و به پیامد ختم می‌شوند. اگر در مطالعه هم‌گروهی، گروه شاهد، فاقد مواجهه مورد نظر است؛ در کارآزمایی نیز، چنین وضعیتی به‌طور کلی حاکم است. بدین معنی که گروه شاهد، درمان مورد نظر در گروه مواجهه (تیمار) را نمی‌گیرد. شاهد می‌تواند چند حالت داشته باشد:

۱- گروه شاهد درمان نشود.

۲- گروه شاهد درمان استاندارد را بگیرد.

۳- گروه شاهد گول‌دارو یا دارو نما (placebo) را دریافت کند. پرواضح است که این حالت به دلیل اثرهای روانی عدم دریافت درمان در گروه تیمار (در دامپزشکی صاحبان حیوان) تعریف و اجرا می‌شود. نکته مهم این‌که در مواردی می‌توان برای گروه شاهد از دارونما، استفاده کرد که هنوز درمان مؤثری برای بیماری مورد نظر معرفی نشده باشد (۳-۶).

۴- شاهد‌های تاریخی: برخی از پژوهشگران، داروی جدید را در یک گروه از بیماران آزمایش می‌کنند و برای گروه شاهد، نتیجه درمان استاندارد را در بیماران قدیمی خود در نظر می‌گیرند و به آن مقایسه تاریخی می‌گویند. این شیوه انتخاب شاهد از دو جنبه انتخاب بیماران از نظر شدت بیماری در دو گروه و دو زمان مختلف و هم‌چنین از نظر ارزیابی پاسخ به درمان، مورد نقد جدی است و اصولاً توصیه نمی‌شود (۳ و ۴).

۵- وضعیت حیوان‌ها پیش از اعمال مواجهه، به‌عنوان شاهد برای خودشان، تعریف شود. در این حالت کارآزمایی را مطالعه

لحاظ می‌شود، اثربخشی (Effectiveness) فرآورده مورد نظر برآورد می‌شود (۳ و ۱۴).

۳- کارآزمایی میدانی یا در عرصه (Field trial): زمانی که تصادفی‌سازی روی دام‌های سالم انجام شود، کارآزمایی از نوع میدانی تعریف می‌شود (۱۵).

۴- کارآزمایی اجتماعی (Community trial): در این نوع کارآزمایی، به‌جای حیوان، مجموعه‌ای از جمعیت‌های دامی به‌صورت تصادفی در گروه‌های مداخله و شاهد قرار می‌گیرند. به‌عبارت دیگر، در این کارآزمایی، مداخله بر تمامی جمعیت دامی انجام می‌شود و در جامعه دیگر انجام نمی‌شود. این نوع مطالعه برای بررسی بیماری‌هایی با منشأ شرایط اجتماعی یا محیط زیستی خاصی مناسب است. از محدودیت‌های این نوع کارآزمایی این است که تخصیص تصادفی یا تصادفی‌سازی جوامع ممکن است مقدور نباشد (۳).

۵- مطالعه شبه‌تجربی (Quasi-experimental study): در صورتی که در یک مطالعه تجربی، گروه شاهد جداگانه وجود نداشته باشد یا انتخاب و تقسیم نمونه‌ها تصادفی نباشد (نبود یکی از دو ویژگی یاد شده)، به آن مطالعه شبه (نیمه) تجربی اطلاق می‌شود (۳).

### مراحل مختلف کارآزمایی بالینی

کارآزمایی‌های بالینی پس از مرحله پیش‌بالینی که مورد اشاره قرار گرفت، به‌طور کلی به ۴ فاز تقسیم می‌شوند:

**فاز نخست:** کارآزمایی برای فارماکولوژی و تعیین سمیت: داروی مورد نظر در تعداد محدودی (۱۰۰-۲۰۰ نمونه) از گونه هدف به‌منظور تعیین ایمنی دارو مورد مطالعه قرار می‌گیرد.

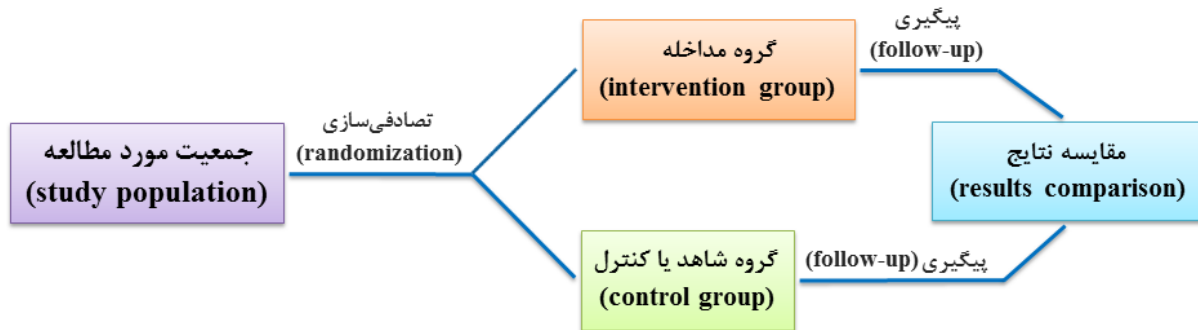
**فاز دوم:** کارآزمایی اولیه برای تعیین اثرات بالقوه درمانی و ایمنی دارو، روی گونه‌های هدف و در مقیاس کوچک انجام می‌شود. مقایسه روش‌های مختلف استفاده دارو هم در این فاز می‌تواند انجام شود. در مطالعه‌های انسانی این فاز روی تعداد ۲۰۰-۱۰۰ نفر اجرا می‌شود.

**فاز سوم:** در این مرحله ارزیابی بالینی دارو مد نظر بوده که اصلی‌ترین فاز کارآزمایی دارو است و در مقیاس بزرگ‌تر (با محاسبه تعداد نمونه مورد نیاز) در شرایط واقعی جمعیت یا

### طرح‌های مختلف کارآزمایی‌های بالینی

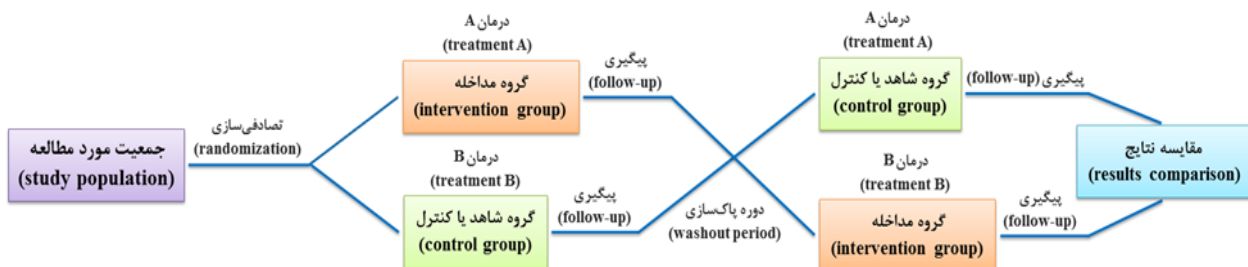
بر اساس شیوه گروه‌بندی و پیگیری حیوان‌ها در کارآزمایی‌ها، طرح‌های مختلف یک کارآزمایی به حالت‌های زیر است:

۱- طرح موازی (Parallel design): در این طرح، حیوان‌ها به‌طور تصادفی در یکی از گروه‌های مداخله یا شاهد قرار گرفته و تا پایان مطالعه در همین گروه‌ها باقی می‌مانند. در پایان مطالعه، یافته‌های ناشی از مقایسه گروه‌ها، تجزیه و تحلیل می‌شوند (تصویر شماره ۱).



تصویر ۱- نمای کلی مطالعه کارآزمایی بالینی، طرح موازی (۱۷)

اثر درمان در مرحله نخست است. مدت زمان این دوره بیش از طولانی‌ترین مدت تأثیر مداخله (دارو) در نظر گرفته می‌شود. از مزایای طرح ضربدری این است که هر حیوان شاهد خود محسوب می‌شود که به کاهش تعداد نمونه و هم‌چنین تقویت مقایسه‌پذیری گروه‌ها منجر می‌شود (تصویر شماره ۲).



تصویر ۲- نمای کلی مطالعه کارآزمایی بالینی، طرح متقاطع (۱۷)

مطالعه قرار گیرد، از طرح متوالی استفاده می‌شود. در این طرح، بدون الزام به تعیین تعداد نمونه پیش از شروع مطالعه، با مشخص شدن نتیجه درمان در تعدادی از نمونه‌ها، داده‌های

قبل- بعد (Before-After Study) می‌نامند. در این طراحی، ابتدا متغیر وابسته در هر دو گروه اندازه‌گیری و سپس مداخله در تمامی حیوان‌های مورد مطالعه صورت گرفته و در ادامه، مجدداً متغیر وابسته اندازه‌گیری می‌شود. سپس مقدار متغیر وابسته پیش و پس از مداخله مقایسه می‌شود. از آنجایی که این طرح دارای گروه شاهد واقعی نیست، نمی‌توان با قاطعیت اثر مشاهده‌شده را به مداخله نسبت داد؛ بنابراین به این نوع از مطالعه‌ها، «شبه‌تجربی» گفته می‌شود.

در پژوهش‌های تجربی مواردی دیده شده که بیش از یک گروه شاهد دارند، مثلاً یک گروه کنترل که درمان استاندارد را دریافت می‌کنند و گروهی دیگر، مواجهه ندارند (۱۶).

۲- طرح متقاطع یا ضربدری (Crossover design): در این طرح، ابتدا حیوان‌ها مانند طرح موازی در دو گروه قرار می‌گیرند. سپس در مرحله نخست، گروه الف از درمان A و گروه ب از درمان B استفاده می‌کند. پس از پیگیری و بررسی پیامدها، پس از یک دوره پاک‌سازی (Washout period) جایگاه گروه‌ها با هم عوض می‌شود. دوره پاک‌سازی برای از بین رفتن

۳- طرح متوالی (Sequential design): زمانی که به سبب‌هایی هم‌چون عارضه‌های جانبی خطرناک دارو یا احتمال بالای تأثیر دارو در بیماری‌های خطرناک، باید کم‌ترین تعداد نمونه مورد

پایان می‌یابد (۳).

۴- طرح فاکتوریل (Factorial design): زمانی که ارزیابی تأثیر بیش از یک متغیر مستقل (مواجهه) مد نظر باشد، طرح فاکتوریل مورد توجه قرار می‌گیرد. در این حالت با توجه به ویژگی‌های ۲ گروه، لزومی ندارد دو گروه جمعیتی تحت درمان قرار گیرند، بلکه با یک طراحی، در ۴ گروه به شرحی که در جدول شماره ۱ آمده است، مداخله‌ها تعریف و اجرا می‌شوند (۴). طراحی فاکتوریل بیش‌تر در پژوهش‌های آزمایشگاهی مثلاً در حوزه مواد غذایی که در آن مقایسه اثرهای فاکتورهای مختلف با بیش از دو سطح پرکاربرد است، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

### داروی ب

	-	+
فقط داروی ب	داروی الف و ب	+
هیچ‌کدام از دو دارو	فقط داروی الف	-

جدول ۱- مثالی از طرح فاکتوریل

خطای نوع اول  $\alpha$  و خطای نوع دوم  $\beta$  و روش آماری برای آنالیز داده‌ها بستگی دارد (۳).

برای برآورد تعداد نمونه برای مقایسه‌ی میانگین بین دو یا چند گروه (جامعه‌ی مستقل) از فرمول شماره ۱ و برای تشخیص اختلاف نسبت در دو جامعه از فرمول شماره ۲ استفاده می‌شود:

$$n = \frac{2 \times \left( Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right)^2 (\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2} \quad (\text{فرمول ۱})$$

$$n = \frac{2 \times \left( Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right)^2 ((p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)))}{(p_1 - p_2)^2} \quad (\text{فرمول ۲})$$

در این فرمول‌ها با فرض نرمال بودن میانگین‌های نمونه‌ای، خطای نوع اول ۵ درصد (سطح اطمینان ۹۵ درصد)،  $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$  مساوی ۱/۹۶ و  $\beta$  مساوی با ۰/۲ (قدرت تست ۰/۸)،  $Z_{1-\beta}$  معادل با ۱/۲۸ است.  $p_1$  و  $p_2$  و  $\mu_1$  و  $\mu_2$  هم‌چنین نسبت و میانگین برآوردی در دو گروه مطالعه هستند. باید در نظر داشت که با توجه به از دست‌رفتن برخی از نمونه‌ها در طول دوره‌ی پیگیری باید تعداد نمونه نسبت به مواردی که حدس زده می‌شود؛ از گروه‌ها حذف شوند، تصحیح کرد. در واقع باید  $n$

به‌دست آمده تجزیه و تحلیل می‌شود و بر اساس نتیجه مشاهده شده، یکی از تصمیم‌های زیر گرفته می‌شود:

الف- در دو گروه درمان و کنترل تفاوت معنی‌دار دیده می‌شود، در نتیجه مطالعه در همین مرحله خاتمه می‌یابد.

ب- در دو گروه درمان و کنترل تفاوت معنی‌دار دیده نمی‌شود، اما چون هنوز تعداد حیوان‌ها به اندازه‌ای نیست که بتوان مشاهده اختلاف بین دو روش (در صورت وجود) را داشته باشد، مطالعه ادامه پیدا می‌کند.

پ- در دو گروه درمان و کنترل تفاوت معنی‌داری دیده نمی‌شود و مطالعه از توان کافی برای نشان دادن اختلاف بین دو روش (با فرض وجود) برخوردار است؛ بنابراین مطالعه با نتیجه منفی

### طراحی کارآزمایی بالینی

در طرح پیشنهادی (پروپوزال) یک کارآزمایی بالینی، همانند هر پژوهش دیگری جنبه‌های مختلفی از مطالعه هم‌چون هدف‌ها و فرضیه‌های طرح، معیارهای انتخاب حیوان‌ها، تعداد نمونه، روش تخصیص حیوان‌ها به گروه‌ها، زمان و مکان انتخاب بیماران، استاندارد کردن روش‌های کار و برنامه زمان‌بندی به دقت تدوین و مصوب می‌شود. در این قسمت چند بخش مهم‌تر که در این نوع مطالعه بیش‌تر مورد تأکید است، توضیح داده می‌شود.

**تعداد نمونه:** در مطالعه‌های کارآزمایی بالینی با توجه به

شرایط کار، دستیابی به نمونه‌ای که بتواند نماینده‌ی جامعه‌ی مورد نظر پژوهشگر باشد، دشوار است. زیرا از یک‌سو همگن بودن نمونه از اهمیت بالایی برخوردار است و از سوی دیگر بهتر است طیف گسترده‌ای از بیماران مطالعه شوند. حذف تعدادی از بیماران، پذیرش بیمار، انتخاب دامپزشک به‌عنوان درمانگر و مواردی از این دست، کار را دشوارتر خواهد کرد. تعداد نمونه‌ای که برای مطالعه محاسبه می‌شود به مواردی هم‌چون دقت مورد نظر برای مقایسه دو یا چند گروه، میزان تفاوت بین دو گروه،

افراد مختلفی که در گروه پژوهش فعالیت می‌نمایند یا انتخاب خود شرکت‌کنندگان در مطالعه، همواره با چالش سوگرایی‌های مختلف مطرح است. مطمئن‌ترین روش برای توزیع یکنواخت عوامل مخدوش‌کننده در گروه‌ها از طریق تصادفی‌سازی یا تخصیص تصادفی (Random allocation)، مقدور می‌شود. به عبارت دیگر در این روش، احتمال حضور هر یک از حیوان‌های مورد مطالعه در هر یک از گروه‌ها، مساوی و غیرقابل پیش‌بینی باشد. روش تصادفی کردن می‌تواند از طریق جدول اعداد تصادفی یا از روش‌های پیشرفته‌تر مانند روش تصادفی‌سازی طبقه‌بندی‌شده (stratified randomization) یا روش تصادفی‌سازی بلوکی (block randomization) باشد (۳).

**کورسازی:** ماهیت متفاوت مداخله در گروه‌های مورد پژوهش، ایجاب می‌نماید تا حیوان‌ها از این‌که در فرایند تصادفی‌سازی به کدام گروه وارد شده‌اند؛ بی‌اطلاع باشند و این موضوع در مرحله رضایت آگاهانه به آن‌ها گفته می‌شود. در کارآزمایی بالینی، لازم است اعضای گروه‌ها (در دامپزشکی، صاحبان حیوان) از نوع مداخله بی‌اطلاع باشند؛ چرا که آگاهی از این‌که در کدام گروه (مداخله یا شاهد) قرار می‌گیرند، ممکن است در پاسخ‌دهی برای ارزیابی پیامد، تأثیرگذار باشد و به سوگرایی منجر شود. سه نوع یا سطح کورسازی در کارآزمایی‌های بالینی مطرح است:

- ۱- یک‌سو کور (Single-blind): مطالعه‌ای که در آن صاحب حیوان‌های شرکت‌کننده (هم بیماران و هم شاهدها) از نوع مداخله بی‌اطلاع باشند.

- ۲- دوسو کور (Double-blind): در این حالت علاوه بر صاحب حیوان، فردی که پیگیری بیماران و بررسی پیامدها (که معمولاً دامپزشک طرح است) نیز از وضعیت تعلق حیوان‌ها به گروه‌ها بی‌اطلاع است.

- ۳- سه‌سو کور (Triple-blind): کامل‌ترین حالت کورسازی است که علاوه بر افراد قبلی، فردی که آنالیز داده‌ها را انجام می‌دهد، از نوع مداخله در حیوان‌ها، آگاهی ندارد.

در ارزیابی روش‌شناسی مقاله‌های تجربی منتشر شده در مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران در ۱/۴ درصد مقاله‌ها به کورسازی اشاره شده است (۷).

(تعداد نمونه به‌دست آمده از فرمول) را در  $\frac{1}{1-f}$  ضرب کرد. f در این‌جا درصد ریزش موارد مطالعه است.

**ملاک‌های ورود و خروج:** برای تعمیم یافته‌های به‌دست آمده از حیوان‌های مورد مطالعه، لازم است معیارهای انتخاب حیوان‌ها برای ورود به کارآزمایی به دقت تعریف و اجرا شود. این‌که حیوان‌ها چه ویژگی‌هایی داشته باشند تا بتوانند وارد مطالعه شوند، ملاک‌های ورود به مطالعه (Inclusion criteria) گفته می‌شود. مثلاً بیمار باید جنس یا سن مشخصی داشته باشد یا بیماری حیوان از نظر ملاک‌های تشخیصی واضح باشد.

از طرف دیگر حیوان ممکن است شرایطی داشته باشد که در صورت ورود به مطالعه، امکان ادامه درمان یا پیگیری، نداشته باشند. برای مدیریت چنین متغیرهایی، ملاک‌های خروج از مطالعه (Exclusion criteria) تعریف می‌شود. اگر حذف حیوان‌هایی با ویژگی‌های خاص از مطالعه انجام نشود یا به‌عبارت دیگر، ملاک‌های خروج از مطالعه اجرایی نشود، امکان رخداد سوگرایی در مطالعه وجود دارد (۳).

**رضایت آگاهانه:** اگرچه رعایت ملاحظه‌های اخلاقی در تمام پژوهش‌های علوم زیستی و در هر نوع مطالعه (انواع مطالعه‌های مشاهده‌ای و مداخله‌ای) دارای اهمیت است، اما در کارآزمایی‌های بالینی به این دلیل که داروی جدیدی که هنوز به ثبت نرسیده است در بیماران بررسی می‌شود، لازم است بیمار یا صاحب بیمار (سرپرست حیوان) در جریان پژوهش قرار گرفته و پس از موافقت و ثبت رضایت به‌صورت مکتوب، وارد مطالعه و فرایند تصادفی‌سازی شود. معمولاً برای ایجاد انگیزه در صاحبان حیوان‌ها برای شرکت در کارآزمایی، مشوق‌های مادی هم به شکل‌های مختلف مطرح و اجرا می‌شود. برای مثال این مشوق‌ها می‌تواند عدم پرداخت هزینه‌های دارو و آزمایش‌ها و هزینه‌های رفت‌وآمد باشد (۳ و ۴). گرفتن مجوز انجام پژوهش‌های تجربی از کمیته‌های اخلاق هر دانشگاه، عمدتاً ناظر به همین بخش از پژوهش تجربی است.

**تصادفی‌سازی:** چگونگی ورود حیوان‌ها به گروه‌های تعریف شده در مطالعه (گروه مداخله و شاهد)، از مهم‌ترین بخش‌هایی است که در اجرای یک کارآزمایی مطرح است. اعمال سلیقه‌های

سبب‌های مختلفی چون، سختی کار برای شرکت‌کننده و از دست‌دادن انگیزه، تغییر شغل، تلفات سنگین گله و در اثر سبب‌های دیگر باشد. بدیهی است پژوهش‌گر تلاش می‌کند به‌ویژه در خصوص حفظ مستمر انگیزه همکاری صاحب حیوان (هم‌چنان که در مرحله ورود حیوان‌ها و گرفتن رضایت آگاهانه از صاحب آن‌ها موفق بوده است)، حداکثر دقت را داشته باشد تا ریزش (Attrition) و از دست‌رفتن نمونه‌ها، به حداقل برسد.

۴- **سنجش پیامد:** بسته به نوع پیامد، این سنجش می‌تواند در مقطع‌های مختلف زمانی انجام شود. مثلاً اگر در یک کارآزمایی واکسن، که پیامد آن در ماه‌های مختلف پس از واکسیناسیون تعریف شده باشد، نمونه‌ها در زمان‌های ثابت مورد سنجش پیامد قرار می‌گیرند، اما در حالتی که مطالعه روی درمان دارویی است؛ پاسخ به درمان به شکل بالینی می‌تواند در حیوان‌ها، تفاوت زمانی داشته باشد. در پژوهش‌های دامپزشکی که در جمعیت‌های مختلف دام، طیور و آبزیان انجام می‌شود، پیامدهای بهبود بیماری، شاخص‌های تولیدی، بقاء و سایر حالت‌ها تعریف می‌شود (۲۶-۲۰). در حوزه بهداشت مواد غذایی نیز ارزیابی‌های حسی (ارگانولپتیک) به‌عنوان پیامد، معمول است (۲۷).

علاقه‌مندان برای آشنایی بیشتر با طرح مطالعه مداخله‌ای و کارآزمایی‌های بالینی می‌توانند به مقاله‌های ۳۱-۲۸ مراجعه نمایند.

### نتیجه‌گیری

مطالعه‌های تجربی، استاندارد طلایی در تعیین رابطه مواجهه و پیامد هستند. از این رو، انجام آن‌ها برای تصمیم‌گیری معرفی محصولات جدید در بازار مصرف دارو و واکسن، ضروری است. پس از کارآزمایی بالینی، به ترتیب مطالعه هم‌گروهی، مورد-شاهدی و مقطعی به لحاظ اعتبار یافته‌ها در بحث علیت، رتبه‌بندی می‌شوند. تصادفی‌سازی، مهم‌ترین رکن مطالعه تجربی است، که آن را از مطالعه مشاهده‌ای متمایز می‌کند. در عین حال باید در نظر داشت که نیاز به هزینه بالا و زمان طولانی، داشتن تعارض با اصول اخلاقی در برخی موارد، از دست‌دادن نمونه‌ها یا عدم همکاری حیوان‌های مورد مطالعه، از مشکلات اجرای مطالعه تجربی است.

**ثابت کارآزمایی:** با توجه به اهمیت کارآزمایی‌های بالینی به‌ویژه از نظر لزوم رعایت اخلاق در پژوهش، لازم است پس از تدوین پروپوزال و پیش از اجرا آن‌ها را ثبت کرد. از سال ۲۰۰۴ سازمان جهانی بهداشت (WHO) همه پژوهشگران را ملزم کرده است که کارآزمایی‌های بالینی را در وب‌سایت [www.controlledtrials.com](http://www.controlledtrials.com) و [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ثبت نمایند. در ایران، بر اساس ضوابط انتشار مقاله‌های کارآزمایی بالینی در نشریه‌های علوم پزشکی، با توجه به بند ۷ ماده ۴ اساسنامه کمیسیون نشریات علوم پزشکی به‌منظور هماهنگی علمی و اخلاقی کارآزمایی‌های بالینی، تمام مطالعه‌های کارآزمایی بالینی داخل و خارج کشور در صورتی در نشریه‌های پزشکی داخل کشور قابلیت چاپ یا انتشار الکترونیک دارد که پیش از شروع بیمارگیری در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی‌های ایران (IRCT) به ثبت رسیده باشند (۱۶). در کارآزمایی‌های دامپزشکی در کشور انجام می‌شود، تاکنون چنین الزامی مطرح نشده است.

### اجرای کارآزمایی بالینی

۱- **اعمال مداخله:** با تصویب و ابلاغ طرح به مجری (مجریان)، فعالیت اجرایی کارآزمایی یا همان جمع‌آوری داده‌ها آغاز می‌شود که با ورود نمونه‌ها و تصادفی‌سازی، مداخله تعریف شده در گروه‌ها اعمال می‌شود. بدیهی است تمام کارهای اجرایی باید منطبق با پروتکل تعریف شده در پروپوزال باشد. پژوهش‌های تجربی متعددی در دامپزشکی وجود دارد که برای ایجاد مداخله باید بیماری را به صورت تجربی ایجاد نمود و سپس با گروه‌بندی آن‌ها، مطالعه به انجام برسد (۱۸ و ۱۹).

۲- **پیگیری حیوان‌ها:** در طول دوره‌ای که حیوان‌هایی تحت پیگیری پس از مداخله قرار دارند، پژوهشگر در زمان‌های تعریف شده آن‌ها را مورد بررسی و معاینه و در صورت لزوم آزمایش‌های پاراکلینیکی لازم قرار می‌دهد. در فواصل این زمان‌ها، گروه پژوهش با بیماران (در دامپزشکی با صاحبان حیوان) در ارتباط بوده و هرگونه عارضه‌های ناخواسته و مشکلات احتمالی دیگر پایش می‌شود.

۳- **تحلیل رفتن نمونه‌ها:** در مطالعه‌های طولی که حیوان‌ها در طول زمان در مطالعه پیگیری می‌شوند، احتمال قطع ارتباط و از دست‌دادن آن‌ها، وجود دارد. این موضوع می‌تواند به



## تعارض منافع

بین نویسندگان تعارض در منافع گزارش نشده است.

## منابع

1. Thrusfield M. Veterinary Epidemiology, 4<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons; 2018.
2. Dohoo I, Martin W, Stryhn H. Veterinary Epidemiologic Research. 2nd ed, VER Inc; 2009.
3. Malekafzali H, Majdzadeh R, Fotouhi A, Tavakoli S. Methodology of Applied Researches in Medical Sciences (in Persian), 1<sup>st</sup> edition, Tehran: Tehran University of Medical Sciences; 2004.
4. Gordis L. Epidemiology, 6<sup>th</sup> edition, Gap; 2013.
5. Mausner JS, Bahn AK. Epidemiology Principals: Iran university press; 1994.
6. Park JE. Textbook of Preventive and Social Medicine: a Treatise on Community Health. 17<sup>th</sup> ed: Samat publication; 2002.
7. Akbarein H, Bahonar AR, Nekouei Jahromi OA, Sharifi H. Evaluation of published articles in the Journal of the Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran between 2000 and 2009. Iranian Journal of Epidemiology. 2011;7(1):1-6.
8. Erfanmanesh A, Shokri H, Hassan J, Nikaein D, Gharibi S, Bahonar AR, Khosravi AR. Evaluation of anti-candida properties of cationic peptides derived from rana ridibunda skin. Journal of Veterinary Research. 2015;70(2):119-24.
9. Naeimi S, Sadeghi-hashjin G, Meurs H, Vojgani M, Muhammadnejad S, Bahonar AR, et al. Effects of experimental thyroid dysfunction on the reactivity of isolated tracheal smooth muscle in the guinea pig. World Applied Sciences Journal. 2012;16(10):1398-02.
10. Ahrari Khafi MS, Soroori S, Nakhjavani M, Mortazavi P, Vajhi AR, Bahonar AR. The effects of growth hormone administration on bone density in healthy adult rabbits. Tehran Univ Med J. 2011;69(1):10-15.
11. Katirae F, Eidi S, Bahonar AR, Zarrinfar H, Khosravi AR. Comparison of mics of some iranian herbal essences against azole resistance and azole susceptible of candida albicans. Journal of Medicinal Plants. 2008;27(7):37-44.
12. Bahramiyan F, Ghiassi Tarzi B, Yaghmaei S, Bahonar AR. Extraction of plum phenolic compounds using different solvents - the antimicrobial effect of the extracts on the growth of e. coli and s. Aureus. Journal of Food Technology & Nutrition. 2012;9(1):73
13. Najafi momen R, Torabi goudarzi M, Bahonar AR, Akbari H, Darabi M. Clinical evaluation of the effect of myrtle oil on the oral lesions of fmd in cattle. Journal of Medicinal Plants. 2011;38(10):135-41.
14. Torabi goudarzi M, Bahonar AR, Raoufi A, Akbari H, Haghi Gh. Clinical evaluation of chicory (Cichorium intybus L.) and anise (Pimpinella anisum L.) on cattle appetite and comparison with common product. Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants Research. 2010;48(2):275-82.
15. Khalaj M, Nabian S, Nourelahi FA, Bahonar AR, Rahbari S. Field efficacy evaluation of cypermethrine and cyhalothrine acaricides against hyalomma tick. Iranian Veterinary Journal. 2009;23(5):89-93.
16. Sattari A, Mirzargar SS, Abrishamifar A, Lourakzadegan R, Bahonar A, Ebrahimzadeh Mousavi HA, et al. Comparison of electroanesthesia with chemical anesthesia (MS222 and clove oil) in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) using plasma cortisol and glucose responses as physiological stress indicators. Asian Journal of Animal and Veterinary Advances. 2009(4):306-13. <https://doi.org/10.3923/ajava.2009.306.313>
17. Mardani A. Studies in medical science researches 2021 [available from: <https://medlabnews.ir/>]
18. Vojgani M, Gharahgouzlou F, Bahonar AR, Darabi M, Jafari H. Evaluation of



- therapeutic effects of topical application of eucalyptus essential oil (essence) on experimental mastitis caused by streptococcus agalactiae. Iranian Veterinary Journal. 2006;12(10):5-14.
19. Mosalanezhad B, Malmasi AA, Mohebbali M, Tabatabaei M, Bahonar AR, Sasani F. Inhibitory effects of clindamycin on shedding of toxoplasma gondii oocyst and its comparison with monensin in kitten. Archives of Razi Institute. 2006;61(1):35-41
  20. Mohammad Sadegh M, Shalazar Jalali M, Bahonar AR, Erfanmanesh A. Comparison between two chlorine disinfectants as a post milking teat dip in dairy cows. Journal of Veterinary Research. 2007;62(5):269-72.
  21. Soltani M, Esfandiary M, Sajadi MM, Khazraenia S, Bahonar AR, Ahari H. Effect of nanosilver particles on hatchability of rainbow trout (*oncorhynchus mykiss*) egg and survival of the produced larvae. Iranian Journal of Fisheries Sciences. 2011;10(1):167-78.
  22. Sharifrohani M, Ebrahimzadeh Mousavi HA, Khosravi AR, Mokhayer B, Mirzargar SS, Mehrabi Yad E. Evaluation of geranium herbarum essence application in control of fungal contamination in rainbow trout eggs. Journal of Veterinary Research. 2006;3(61):269-72.
  23. Soukhtezari A, Vojgani M, Niassari Naslaji A, Bahonar AR, Gholami GR. Influence of Melatonin Treatment on Scrotal Circumference and Semen Parameters in Shall Rams on out of Season. Journal of Veterinary Research. 2008;63(4):297-300.
  24. Youssefi R, Vojgani M, Gharegozloo F, Bolourchi M, Bahonar AR. Evaluation of the effect of presynch ovsynch program on reproductive performance of dairy cows with retained fetal membrane. Journal of Veterinary Research. 2013;68(2):143-50.
  25. Vojgani M, Mosanan A, Hasanlou J, Gharaghozlou F, Bahonar AR. Effect of PGF $2\alpha$  injection on conception rate of inseminated repeat breeder cows during summer warm condition. Journal of Veterinary Research. 2010;4(65):319-22.
  26. Mousavi SM, Mirzargar SS, Ebrahimzadeh Mousavi HA, Omid Baigi R, Khosravi AR, Bahonar AR, et al. Evaluation of antifungal activity of new combined essential oils in comparison with malachite green on hatching rate in rainbow trout (*oncorhynchus mykiss*) eggs. Journal of Fisheries and Aquatic Science. 2009;4:103-10.  
<https://doi.org/10.3923/jfas.2009.103.110>
  27. Saffarian AR, Rokni N, Akhondzadeh Basti A, Bahonar AR, Ebrahimzadeh Mosavi HA, Nouri N. Effects of gammairradiation and frozen storage on microbial, chemical and sensory quality of fish fillet. Journal of Veterinary Research. 2008;63(2):113-5.
  28. Mokhtarnazif S, Smid AC, Weary DM, Mohamadnia A, Von Keyserlingk M. Motivation to walk affects gait attributes. J Dairy Sci. 2020;103(10):9481-7. 10.3168/jds.2019-18060
  29. Shokri H, Asadi F, Bahonar AR, Khosravi AR. The role of Zataria multiflora essence (iranian herb) on innate immunity of animal model. Iranian Journal of Immunology. 2006;3(4):164-8.
  30. Larsen I, Hjulsgaard CK, Holm A, Olsen JE, Nielsen SS, Nielsen JP. A Randomised Clinical Trial on the efficacy of oxytetracycline dose through water medication of nursery pigs on diarrhoea, faecal shedding of lawsonia intracellularis and average daily weight gain. Preventive Veterinary Medicine. 2016;123:52-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.12.004>
  31. Ariza JM, Bareille N, Lehebel A, Oberle K, Relun A, Guatteo R. Evaluation of a biocide footbath solution in the occurrence and healing of digital dermatitis lesions in dairy

cows: a clinical trial. Preventive Veterinary  
Medicine. 2019;163:58-67.

<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.12.017>

## Abstracts in English

### Interventional (Experimental) Studies in Veterinary Research & Practice

Alireza Bahonar<sup>1\*</sup>, Marzieh Faezi<sup>2</sup>, Zahra Bolouki<sup>3</sup>

1- Professor, Division of Epidemiology & Zoonoses, Department of Food Hygiene & Quality Control, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Specialty Bored Certified in Veterinary Epidemiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran.

3- PhD of Veterinary Epidemiology, Member of Iranian Epidemiological Association, Tehran, Iran.

\* abahonar@ut.ac.ir

Interventional studies, especially in laboratory experimental researches, constitute a significant portion of the theses conducted in veterinary faculties across the country. The importance of these study designs in applied research and development underscores the necessity for students and researchers to be familiar with this design. This article begins with a brief history of this type of study. It then proceeds to introduce various types (laboratory, clinical trials, field trials, social trials, quasi-experimental studies), the different phases of this design (pharmacological and toxicity testing, initial testing for potential therapeutic and safety effects, clinical evaluation stage, post-marketing evaluation), and its various methods (parallel design, crossover design, sequential design, factorial design). This article also discusses the required sample size for conducting a study, criteria for entry and exit of study participants or animals, blinding and medical ethics. Given the importance of clinical trials, especially in terms of ethical considerations in research, the registration of this type of study after proposal development is also mentioned. This article refers to some examples of interventional studies published in Iran and worldwide so that students and researchers can use these designs as models. It is expected that the reader could critically read this type of articles and reports, published in scientific texts and play an effective role in conducting an experimental (interventional) study.

**Keywords:** Interventional study, Experimental Study, laboratory study, blinding, medical ethics.