

## تصادفی سازی در مطالعات کارآزمایی بالینی: از تئوری تا عمل

مینا محمدی\* لیلا جانانی\*\*

نوع مقاله:

مقاله مروری

### چکیده

زمینه و هدف: کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده از جمله مطالعاتی هستند که قادرند معتبرترین شواهد را برای مقایسه مداخله‌های گوناگون در پژوهش‌های بهداشتی و درمانی فراهم سازند. وجود انواع تورش می‌تواند بر کیفیت پژوهش تأثیر گذارد و در نهایت، نتایج یک مطالعه را نامعتبر سازد. یکی از مهم‌ترین تورش‌ها، تورش انتخاب است. بهترین روش جهت کاهش تورش انتخاب، استفاده از تخصیص تصادفی شرکت‌کنندگان به گروه‌های موردنظر است. هدف این مطالعه فراهم سازی اطلاعاتی جامع، کاربردی و به زبانی ساده در مورد اجرای صحیح فرآیند تصادفی سازی در مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده، می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه یک بررسی مروری است که با استفاده از منابع موجود و تحلیل جامع آن‌ها انجام یافته است. بدین منظور مقالات و کتب مرتبط با موضوع در بانک‌های اطلاعاتی *Medline*، *Scopus*، *Google Scholar*، *Science Direct* و *Magiran* جستجو شد. کلید واژگان مورد استفاده تصادفی سازی، توالی تصادفی، پنهان سازی تخصیص، کارآزمایی شاهددار تصادفی شده، کارآزمایی بالینی تصادفی شده، تورش بودند که معادل انگلیسی آن‌ها نیز در جستجو اعمال شد.

یافته‌ها: در بررسی نتایج حاصل از جستجوی متون، تعداد ۳۹ مقاله و یک کتاب با اهداف پژوهش حاضر همخوانی داشتند که نتایج آن‌ها در سه مرحله ایجاد توالی تصادفی، پنهان سازی تخصیص تصادفی و اجرای فرآیند تصادفی سازی به زبانی ساده و کاربردی و با بیان مثال‌هایی ارایه گردید.

نتیجه‌گیری: وجود تورش انتخاب در مطالعات کارآزمایی بالینی یک عامل آسیب رسان بر صحت نتایج حاصل می‌باشد که به منظور پیشگیری از آن محققان بایستی روش‌های صحیحی را در تصادفی سازی و همچنین پنهان سازی تخصیص تصادفی به کار گیرند و به درستی آن را گزارش نمایند. لذا پژوهشگران می‌توانند با درک بهتر این روش و اجرای درست آن به نتایج معتبر دست یابند.

واژه‌های کلیدی: کارآزمایی بالینی تصادفی شده، کارآزمایی شاهددار تصادفی شده، تخصیص تصادفی، تورش انتخاب

نویسنده مسؤول: لیلا جانانی؛ دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی ایران  
e-mail: leila\_janani@yahoo.com

- دریافت مقاله: فروردین ماه ۱۳۹۵ - پذیرش مقاله: تیر ماه ۱۳۹۵

### مقدمه

کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده از جمله مطالعاتی هستند که قادرند معتبرترین شواهد علمی را برای مقایسه مداخلات گوناگون در پژوهش‌های بهداشتی و درمانی فراهم

سازند (۱). نتایج و تصمیم‌گیری‌های ناشی از یافته‌های مطالعات کارآزمایی بالینی این قابلیت را دارند که بتوانند به میزان قابل توجهی شیوه مراقبت بالینی از بیماران را تغییر دهند و در ارتقای سلامت آن‌ها تأثیرگذار باشند. از طرفی وجود انواع تورش‌ها در طراحی و اجرای یک کارآزمایی بالینی می‌تواند بر کیفیت پژوهش

\* مربی گروه آموزشی پرستاری دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران  
\*\* استادیار گروه آموزشی آمار زیستی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مداخله و یا تمایلات شرکت‌کنندگان توسط محققان می‌شود (۷). به رغم اهمیت قابل توجه تصادفی سازی در مطالعات کارآزمایی بالینی، نتایج مطالعه Schulz و همکاران نشان داد که تنها ۲۲٪ مقالات منتشر شده در ۴ مجله ژنیکولوژی از روشی صحیح جهت ایجاد توالی تصادفی خود استفاده کرده بودند. در این میان تنها ۹٪ کل مقالات به هر دو روش ایجاد توالی تصادفی و پنهان سازی تخصیص تصادفی خود اشاره کرده بودند (۱). نتایج مطالعه محمدی و همکاران نیز در بررسی کارآزمایی‌های منتشر شده در مجلات پرستاری و مامایی در ایران در سال ۱۳۸۹ نشان داده، تنها ۲۲٪ از مطالعات به روشی صحیح جهت ایجاد توالی تصادفی و ۴/۵٪ از مطالعات روشی صحیح را جهت پنهان سازی تخصیص تصادفی نمونه‌ها عنوان کرده بودند (۸). همچنین در بررسی سایر حیطه‌های علوم پزشکی ۷٪ مطالعات در حیطه درماتولوژی و ۱۱/۲٪ از مطالعات در حیطه اندوکرینولوژی و ۳٪ مطالعات در حیطه داروشناسی روش پنهان سازی تخصیص تصادفی خود را به خوبی شرح داده بودند (۹-۱۱).

نحوه و مراحل انجام صحیح تصادفی سازی در دستیابی به نتایج معتبر و قابل استناد تا آنجا اهمیت دارد که نتایج مطالعه‌ای توسط Moher و همکاران نشان داد، مطالعاتی که از روش غلط در ایجاد توالی تصادفی و پنهان سازی تخصیص تصادفی استفاده کرده بودند، در مقایسه با مطالعاتی که از روش صحیح بهره برده بودند، به میزان ۵۰-۳۰٪، اثر تخمین زده شده را بیش از مقدار واقعی

تأثیرگذار باشد و نتایج یک مطالعه را نامعتبر سازد. همچنین استفاده از نتایج نامعتبر نیز می‌تواند بیماران را در معرض خطر عوارض درمان قرار دهد، بدون آن که مداخله درمانی اثرات سودمندی برای آن‌ها داشته باشد (۲). **تورش در یک تعریف کلی به معنای فقدان بی‌طرفی و وجود غرضگرایی و در واقع انحراف از حقیقت است.** تورش‌ها می‌تواند در مراحل مختلفی از یک پژوهش از قبیل طراحی پژوهش تا انتشار مقاله رخ دهد. انواع گوناگونی از تورش‌ها در مطالعات وجود دارد که یکی از مهم‌ترین آن‌ها تورش انتخاب است. بهترین روش جهت کاهش تورش انتخاب استفاده از تخصیص تصادفی است (۳). **تخصیص تصادفی در مطالعات کارآزمایی بالینی به فرایند تقسیم شرکت‌کنندگان به گروه‌های مختلف به طور تصادفی اطلاق می‌شود.** تصادفی سازی به هر شرکت‌کننده شانس برابر برای قرارگیری در هر یک از گروه‌ها را می‌دهد. انجام یک تصادفی سازی موفق نیازمند آن است که پژوهشگران و شرکت‌کنندگان در مطالعه، قادر به پیش‌بینی نوع مداخله دریافتی نباشند (۴).

اولین قدم در راستای اجرای یک فرآیند تصادفی **ایجاد توالی تصادفی** می‌باشد. دومین مرحله پس از ایجاد توالی تصادفی، **پنهان سازی توالی** ایجاد شده می‌باشد که این فرایند را **پنهان سازی تخصیص تصادفی** می‌نامند (۵). هدف از پنهان سازی تخصیص تصادفی، پیشگیری از هرگونه پیش‌بینی تخصیص آتی از سوی شرکت‌کنندگان و محققان می‌باشد (۶). این مسأله خود باعث پیشگیری از تخصیص افراد به هر یک از گروه‌ها براساس پیش‌آگهی

تصادفی، کارآزمایی بالینی تصادفی شده و تورش مورد جستجو قرار گرفت. هر چند که در ارتباط با نحوه ایجاد توالی تصادفی و پنهان سازی تخصیص تصادفی روش‌های متنوعی وجود دارد، اما در این مطالعه مروری، روش‌های مرسوم و در دسترس با ارایه مثال‌هایی جهت درک بهتر آن معرفی می‌شوند.

### یافته‌ها

در بررسی نتایج حاصل از جستجوی متون، تعداد ۳۹ مقاله و یک کتاب با اهداف پژوهش حاضر هم‌خوانی داشتند که نتایج آن‌ها در سه مرحله ایجاد توالی تصادفی، پنهان سازی تخصیص تصادفی و اجرای فرآیند تصادفی سازی به زبانی ساده و کاربردی و با بیان مثال‌هایی ارایه گردید.

**مرحله اول: ایجاد توالی تصادفی**

#### (Random sequence generation)

۱.۱ تصادفی سازی ساده (Simple)

#### (randomization) و یا نامحدود (unrestricted)

تصادفی سازی بر پایه یک توالی منفرد از تخصیص‌های تصادفی را تصادفی سازی ساده و یا نامحدود می‌نامند (۱۳). تصادفی سازی ساده از رایج‌ترین روش‌های مورد استفاده جهت اجرای فرآیند تصادفی سازی است. در این روش احتمال عدم تساوی تعداد افراد تخصیص یافته به هر یک از گروه‌ها، خصوصاً در مطالعاتی با حجم نمونه اندک وجود دارد. در حالی که براساس فرضیه احتمال با افزایش حجم نمونه این نابرابری به میزان زیادی تقلیل خواهد یافت (۱۴). روش‌های متعددی برای اجرای تصادفی سازی ساده وجود دارد که در

عنوان می‌کنند (۱۲). اگرچه محققان به صورت نظری مفهوم تحقیقات بدون تورش را درک می‌کنند، اما آن‌ها در برخی از موارد در حفظ بی‌طرفی خود در مطالعه ناتوان می‌شوند. محققان ممکن است تمایل داشته باشند بیماران خاصی از منافع کارآزمایی آن‌ها بهره‌مند شوند و یا نتایج مطالعه نظرات و فرضیه‌های آن‌ها را تأیید نماید. لذا با اجرای یک فرآیند تصادفی سازی مناسب و اعمال یک روش پنهان سازی صحیح احتمال تورش انتخاب کاهش خواهد یافت.

در کل منابعی که به خوبی و با جزئیات کامل به شرح فرآیند تصادفی سازی در مطالعات کارآزمایی بالینی پرداخته باشند، اندک هستند، لذا هدف از این مطالعه فراهم سازی اطلاعاتی جامع و به زبانی ساده در مورد اجرای صحیح یک فرآیند تصادفی سازی در مطالعات کارآزمایی بالینی می‌باشد.

### روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری است که با استفاده از منابع موجود و تحلیل مطالب انجام یافت. بدین منظور جستجوی کتب و مقالات مرتبط با موضوع در بانک‌های اطلاعاتی Google Scholar، SOUPUS، Medline، SCIENCE DIRECT و Magiran انجام یافت. کلید واژگان مورد استفاده در منابع انگلیسی شامل random sequence، randomization، randomized allocation، concealment، randomized clinical، controlled trials، bias، trials بود. همچنین منابع فارسی نیز با کلید واژگان تصادفی سازی، تخصیص

۲۴-۰۰ برای مداخله A و اعداد ۴۹-۲۵ برای مداخله B، اعداد ۷۴-۵۰ برای گروه C و اعداد ۹۹-۷۵ برای گروه D است)، سپس محقق بر روی یکی از اعداد دست می‌گذارد و در یکی از جهات از پیش تعیین شده حرکت کرده و اعداد را ثبت و به گروه‌های مختلف تخصیص می‌دهد (۵). Bell و همکاران نیز از روش جدول اعداد تصادفی جهت تولید توالی تصادفی بهره گرفتند (۱۷).

د- بُر زدن کارت‌ها و یا نامه‌ها ( Cards or

envelops shuffling)

در این روش تعدادی کارت و یا نامه به انتخاب پژوهشگر به عنوان گروه اول و همان تعداد کارت برای گروه‌های بعدی در نظر گرفته می‌شود؛ سپس با ادغام کردن کارت‌ها با هم (بُر زدن کارت‌ها) یک کارت خارج شده و تخصیص آن ثبت می‌شود و آن کارت پس از خارج شدن مجدداً به جمع سایر کارت‌ها برگردانده می‌شود. سپس کارت‌ها مجدداً با هم ادغام شده و یک کارت دیگر خارج می‌شود. این روند تا رسیدن به یک توالی تصادفی مطابق با حجم نمونه ادامه می‌یابد. از مزایای این روش، کاربردی بودن آن برای مطالعات چند گروهی است. ضمناً تعداد کارت‌ها و یا نامه‌ها الزاماً برابر با تعداد نمونه کل نمی‌باشد. به طور مثال در مطالعه‌ای سه گروهی با حجم نمونه ۳۰۰ نفر و با نسبت گروه‌ها ۱:۱ می‌توان ۳ کارت را برای هر گروه آماده کرد. Olson و همکاران از چنین روشی برای اعمال تصادفی سازی خود بهره گرفته‌اند (۱۸).

۱.۲ تصادفی سازی محدود ( Restricted

randomization)

در صورتی که محققان تمایل داشته باشند کلیه گروه‌های مطالعه دارای حجم نمونه

ذیل به چهار مورد از روش‌های مورد استفاده اشاره شده است:

الف- پرتاب سکه (Flip the coin)

از این روش معمولاً برای ایجاد توالی تصادفی در کارآزمایی‌های دو گروهی استفاده می‌شود به گونه‌ای که یکی از گروه‌های مطالعه را شیر و گروه دیگر را خط در نظر می‌گیرند و براساس حجم نمونه مورد نظر به همان تعداد، سکه پرتاب می‌شود و افراد به دو گروه تخصیص تصادفی می‌یابند. Geier و همکاران در مطالعه خود از روش پرتاب سکه جهت تولید توالی تصادفی بهره گرفتند (۱۵).

ب- پرتاب تاس (Roll of a die)

این روش را می‌توان جهت مطالعات ۲، ۳ و ۶ گروهی مورد استفاده قرار داد. (به طور مثال در یک مطالعه ۳ گروهی اعداد ۱ و ۲ برای گروه اول، اعداد ۳ و ۴ برای گروه دوم و اعداد ۵ و ۶ برای گروه سوم در نظر گرفته می‌شود) (۵). Wood و همکاران در مطالعه خود با استفاده از پرتاب تاس یک توالی تصادفی ایجاد کردند (۱۶).

ج- جدول اعداد تصادفی ( Random number

table)

جدول اعداد تصادفی مجموعه انبوهی از اعداد است که بدون الگو و یا نظم مشخصی و به صورت کاملاً تصادفی تولید شده و به صورت جدول در آمده است. جهت استفاده از جدول اعداد تصادفی ابتدا محقق باید جهت خواندن اعداد جدول را از پیش تعیین نماید (مثلاً بالا، پایین، چپ و یا راست)، دومین پیش فرض محقق در نظر گرفتن اعداد برای گروه‌های مختلف است (به طور مثال اعداد زوج برای مداخله A و اعداد فرد برای مداخله B، روش دیگر در نظر گرفتن اعداد

به طور مثال Hollingworth و همکاران (۲۰) از بلوک های تصادفی ۲ و ۴ و یا ۶ برای بلوک بندی استفاده نموده اند، در حالی که Wong و همکاران (۲۱) در مطالعه خود صرفاً از بلوک های ۶ تایی بهره برده اند.

#### ب- قانون تخصیص تصادفی (Random allocation rule)

قانون تخصیص تصادفی ساده ترین روش تصادفی سازی محدود می باشد. این روش نمایانگر یک بلوک بزرگ برای کل حجم نمونه است، بدان معنی که توازن در تعداد افراد تخصیص یافته به هر یک از گروه ها در پایان مطالعه حاصل خواهد شد (۵).

بدین منظور محققان ابتدا یک حجم نمونه کلی را تعیین نموده سپس به طور تصادفی مجموعه ای از آنان را به گروه A تخصیص داده و باقی مانده را به گروه B. برای مثال در یک مطالعه با حجم نمونه ۲۰۰ نفره، ۱۰۰ توپ برای گروه مداخله A و ۱۰۰ توپ برای گروه مداخله B داخل یک ظرف قرعه کشی قرار می گیرد و سپس به طور تصادفی توپ ها بدون جایگزینی از ظرف خارج شده و توالی ایجاد شده ثبت می شود. این روش برای کارآزمایی های دو و یا چند گروهی کاربرد دارد. به طور مثال Akarca و همکاران (۲۲) از این روش در اعمال تخصیص تصادفی خود بهره گرفتند.

#### ج- تصادفی سازی جایگزینی (Replacement randomization)

در این روش از یکی از روش های تصادفی سازی ساده (نامحدود) استفاده می شود و برنامه تصادفی سازی تا زمانی تکرار می شود که تعادل مورد نظر حاصل آید. پژوهشگران باید

مساوی باشند، می توان از تصادفی سازی محدود استفاده نمود که در ذیل به چهار مورد از روش های مورد استفاده اشاره شده است:

#### الف- تصادفی سازی بلوکی (Permuted block randomization)

بلوک بندی معمولاً به منظور ایجاد توازن در تعداد نمونه های تخصیص یافته به هر یک از گروه های مورد مطالعه استفاده شود. این ویژگی به محققان کمک می کند تا در مواردی که نیاز به آنالیزهای میانی در حین اجرای فرآیند نمونه گیری باشد، تعداد نمونه های تخصیص یافته به هر یک از گروه های مورد مطالعه برابر باشد. بلوک بندی به دو روش انجام می شود. در روش اول اندازه کلیه بلوک ها برابر است (مثلاً در یک کارآزمایی دو گروهی بلوک های ۸ تایی شامل ۴ شرکت کننده در گروه مداخله و ۴ شرکت کننده در گروه شاهد) و در روش دوم اندازه بلوک ها به صورت تصادفی انتخاب می شود (مثال، بلوک های ۸، ۶، ۱۰ و ۱۴ تایی که در هر بلوک به تعداد مساوی از هر گروه در آن موجود است) (۱۴).

یکی از مشکلات بالقوه در روش بلوک بندی، فاش شدن آخرین تخصیص در هر بلوک می باشد. این مسأله زمانی رخ می دهد که مطالعه از روش بلوک بندی با بلوک های ثابت استفاده کرده باشد و همچنین از کورسازی (Blinding) نیز استفاده نشده باشد. به طور مثال در بلوک های ۴ تایی که دو تخصیص به گروه مداخله و دو تخصیص به گروه شاهد در نظر گرفته می شود، با آشکار شدن ۳ تخصیص اول در حین نمونه گیری، تخصیص آخر قابل پیش بینی خواهد بود. البته این مسأله با انتخاب تصادفی اندازه بلوک ها مرتفع خواهد شد (۱۹).

اجرای آن بسیار پیچیده می‌گردد. از دیگر محدودیت‌های مهم این روش کاربرد آن در مطالعاتی است که شرکت‌کنندگان مطالعه قبل از شروع تخصیص مشخص باشند (۲۴). این حالت در عمل به ندرت رخ می‌دهد، چرا که معمولاً شرکت‌کنندگان در طول زمان و به طور پیوسته در مطالعه حضور پیدا می‌کنند. لذا زمانی که مشخصات پایه افراد مورد مطالعه قبل از تخصیص مشخص نشده باشد، استفاده از روش تصادفی طبقه‌بندی شده مشکل خواهد بود (۲۵). Weir و Lees در مطالعه خو ابتدا نمونه‌ها را براساس مرکز (center) طبقه‌بندی نموده و سپس در هر طبقه با کمک نرم‌افزار به تولید توالی تصادفی پرداخته اند (۲۴).

#### ۱.۴ کمینه سازی (Minimization)

هرچند که محققان از تصادفی سازی طبقه‌بندی شده و بلوک بندی استفاده می‌کنند تا به توازن در حجم نمونه کلی دست یابند و همچنین در ویژگی‌های اصلی در گروه‌ها همگنی ایجاد شود، اما باید در نظر داشت که این روش‌ها در مطالعاتی با حجم نمونه اندک، ممکن است کارایی لازم را نداشته باشد (۲۶). کمینه سازی که در برخی از متون به تصادفی سازی تطابقی براساس متغیرهای کمکی (Covariate adaptive randomization) هم معروف است، عمدتاً یک روش غیرتصادفی تخصیص شرکت‌کنندگان به گروه‌ها محسوب می‌شود که بسیاری از محققان آن را جایگزین مناسبی برای تصادفی سازی طبقه‌بندی شده می‌دانند (۲۶ و ۲۷). در واقع، کمینه سازی بر پایه اصولی متفاوت از تصادفی سازی استوار است. در این روش اولین شرکت‌کننده به صورت

یک معیار عینی برای جایگزینی برنامه تصادفی سازی در نظر بگیرند. برای مثال در یک کارآزمایی با حجم نمونه ۳۰۰ نفر، محققان می‌توانند از پیش تعیین نمایند در صورتی که پس از اتمام برنامه تصادفی سازی ساده، اگر نابرابری میان گروه‌ها بیش از ۲۰ نفر بود، ایجاد توالی تصادفی مجدداً تکرار و برنامه جدید جایگزین برنامه قبلی شود. محققان این فرایند را تا رسیدن به معیار موردنظر تکرار خواهند کرد. به عنوان نمونه Alho و همکاران (۲۳) از این روش برای تخصیص تصادفی استفاده نموده‌اند. آن‌ها روش خود را بدین گونه شرح دادند:

" To avoid disparity between group sizes, we used replacement randomization. If the disparity exceeded the preset criterion of six, we generated another randomization list using simple randomization until we achieved a balanced group size."

#### ۱.۳ تصادفی سازی طبقه‌بندی شده

##### (Stratified randomization)

در برخی از موارد علی‌رغم اعمال برنامه تصادفی سازی، همچنان احتمال ناهمگنی در برخی از ویژگی‌های اولیه در گروه‌ها وجود دارد، لذا در چنین مواردی با استفاده از طبقه‌بندی بر روی متغیرهای مؤثر مانند جنس، شدت بیماری و غیره سعی در حذف ناهمگنی در گروه‌ها، پیش از اعمال تخصیص تصادفی می‌کنند (۱۴ و ۱۵). اگرچه روش تصادفی سازی طبقه‌بندی شده، روش ساده و مناسب به خصوص در مطالعاتی با حجم نمونه‌های اندک محسوب می‌شود و می‌تواند ناهمگنی احتمالی را کاهش دهد، اما با افزایش تعداد متغیرها

تخصیص تصادفی به یکی از گروه‌ها وارد شده و شرکت‌کنندگان بعدی به ترتیب به گروهی تخصیص داده می‌شوند که مشخصه از پیش تعیین شده در آن گروه کم‌تر باشد (۲۶). به طور مثال شرکت‌کننده اول مردی با سابقه بیماری دیابت است، وی به طور تصادفی به گروه A تخصیص داده می‌شود. شرکت‌کننده دوم مردی بدون سابقه ابتلا به دیابت است. واضح است که به منظور تعادل در تخصیص، وی باید به گروه B وارد شود تا حداقل در یکی از شاخص‌ها (جنس) تعادل برقرار گردد.

کمینه سازی را با کمک نرم‌افزاری همچون "Minim" به آسانی می‌توان اجرا کرد (۲۸). Grootsocholten و همکاران (۲۹) با کمک کمینه سازی نمونه‌ها به گروه‌های مختلف تخصیص تصادفی دادند.

#### ۱.۵ نرم‌افزارهای تولید توالی تصادفی

##### (Random allocation software)

نرم‌افزارهای تولید توالی تصادفی علاوه بر تصادفی سازی ساده قادر به تولید توالی تصادفی به روش بلوک سازی هستند. امروزه به دلیل سهولت در استفاده و صرفه‌جویی در زمان، این روش جایگزین سایر روش‌های تولید توالی تصادفی شده است. نرم‌افزار "Random allocation software" از جمله این نرم‌افزارها است (۳۰). McCleane در مطالعه خود به استفاده از این نرم‌افزار اشاره کرده است (۳۱).

همچنین نرم‌افزار آماری SAS یکی از نرم‌افزارهای قدرتمند برای تولید توالی تصادفی براساس روش‌های مختلف معرفی شده، می‌باشد. از توابع RANUNI و یا RANNOR می‌توان برای تولید اعداد تصادفی استفاده کرد و همچنین دو فرایند PROC PLAN و

PROC SURVEYSELECT می‌توانند برای تولید توالی تصادفی جهت کارآزمایی‌های با طرح‌های پیچیده‌تر از جمله کارآزمایی‌های فاکتوریال به کار روند. تابع RANUNI اعداد تصادفی در فاصله صفر و یک تولید می‌کند و تابع RANNOR اعداد تصادفی از توزیع نرمال استاندارد تولید می‌کند که در واقع این دو تابع می‌توانند برای تخصیص تصادفی به روش تصادفی ساده به کار گرفته شوند. فرآیند SURVEYSELECT هم می‌تواند برای اعمال تخصیص تصادفی به روش تصادفی ساده به کار رود و هم در شرایط پیچیده‌تر مانند وجود طبقه‌بندی می‌توان از آن استفاده کرد. این فرآیند دارای گزینه‌ای به نام method می‌باشد که وقتی برابر SRS قرار داده شود می‌تواند برای تخصیص تصادفی ساده به کار رود. همچنین می‌توان توسط گزینه STRATA برای اعمال طبقه‌بندی استفاده نمود که در این حالت بایستی متغیری را که می‌خواهیم براساس آن طبقه‌بندی صورت بگیرد، روبه‌روی STRATA تعریف کنیم. از فرآیند PLAN نیز می‌توان هم برای تصادفی سازی ساده و بلوکی بهره گرفت و هم برای طرح‌های پیچیده‌تر مانند طرح فاکتوریال از آن استفاده نمود. در اعمال روش بلوکی، توسط گزینه block بایستی تعداد بلوک‌ها و با استفاده از گزینه random size اندازه بلوک‌ها را تعیین نمود.

#### ۱.۶ تصادفی سازی تحت وب (Online)

##### (randomization)

یکی از روش‌های پذیرفته شده تولید توالی تصادفی، استفاده از تصادفی سازی تحت وب می‌باشد که به صورت رایگان در دسترس پژوهشگران قرار گرفته است. در ذیل به معرفی

امر در نهایت باعث تضعیف فرایند تصادفی سازی می شود. تصور کنید یک توالی تصادفی صحیح با کمک جدول اعداد تصادفی بر روی تابلوی اعلانات نصب شود. بنابراین هر فردی که در مطالعه درگیر باشد، می تواند از تخصیص آتی آگاهی یابد. آگاهی از تخصیص بعدی ممکن است منجر به حذف بیماران خاص توسط پژوهشگر براساس پیش آگهی بیماری آنان شود و یا بیماران با شرایط بهتر وارد گروه مداخله و بیماران با شرایط بدتر وارد گروه شاهد شوند. همچنین آگاهی از تخصیص بعدی توسط شرکت کنندگان در مطالعه می تواند منجر شود تا برخی از شرکت کنندگان براساس توالی تصادفی فاش شده به گروه های دلخواه خود وارد شوند که این مسأله با اصل فرآیند تصادفی سازی منافات دارد و منجر به تورش انتخاب در مطالعه می شود. بنابراین لازم است تصمیم گیری برای پذیرش و یا رد شرکت در مطالعه ابتدا گرفته شود و فرم رضایت آگاهانه تکمیل شود و سپس شرکت کنندگان به هر یک از گروه ها تخصیص تصادفی یابند (۷).

۲.۲ انواع روش های اجرای پنهان سازی تخصیص تصادفی

به منظور پنهان سازی تخصیص تصادفی از روش های مختلفی می توان استفاده کرد که در ذیل به ۳ مورد اشاره می شود:

الف- استفاده از پاکت نامه های غیر شفاف مهر و موم شده با توالی تصادفی ( Sequentially numbered, sealed, opaque envelopes

این روش یکی از روش های متداول در پنهان سازی تخصیص تصادفی می باشد که به اختصار به روش SNOSE مرسوم است. در این روش ابتدا توالی تصادفی به وسیله یکی از

چند مورد از وب سایت های مرسوم جهت تولید توالی تصادفی پرداخته شده است:

- وب سایت <https://www.Randomization.com> - به صورت آنلاین می تواند برای تخصیص تصادفی به کار رود.

- وب سایت <https://www.sealedenvelope.com> - سایت مفیدی برای تولید توالی تصادفی برای تصادفی سازی از نوع بلوکی می باشد. این سایت به گونه ای طراحی شده است که محدودیتی در تعداد گروه ها جهت تخصیص تصادفی وجود ندارد.

- وب سایت <http://www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm> یکی دیگر از سایت های مفید برای تولید توالی تصادفی است که جهت تصادفی سازی در کارآزمایی های دو گروهی مورد استفاده قرار می گیرد.

### مرحله دوم: پنهان سازی تخصیص

#### تصادفی (Allocation concealment)

پنهان سازی تخصیص تصادفی، به روش مورد استفاده جهت اجرای توالی تصادفی بر روی شرکت کنندگان در مطالعه، اطلاق می شود، به نحوی که قبل از تخصیص فرد، گروه تخصیص یافته مشخص نباشد. بسیاری از محققان سوء برداشت های زیادی در مورد پنهان سازی تخصیص تصادفی دارند و این مرحله را همان پرتاب سکه و یا استفاده از جدول اعداد تصادفی تلقی می کنند. علاوه بر این برخی از محققان این مرحله را با کورسازی مداخله اشتباه می گیرند (۲۳).

#### ۲.۱ اهمیت پنهان سازی تخصیص تصادفی

بدون پنهان سازی توالی تصادفی، امکان فاش شدن توالی تصادفی وجود دارد که این



استفاده از این روش باید از مهر و موم بودن کافی جعبه‌ها، تشابه ظاهری آن‌ها و هم وزن بودن آن‌ها اطمینان حاصل نمایند (۷). به طور مثال، Chiasson و همکاران (۳۳) از چنین روشی بهره برده‌اند.

#### ج- تصادفی سازی مرکزی (Central randomization)

در این روش توالی تصادفی در اختیار یک فرد و یا مرکز خاصی قرار می‌گیرد و نمونه‌گیری در یک یا چند مرکز هم‌زمان انجام می‌گیرد. محقق براساس ترتیب ورود شرکت‌کنندگان به مطالعه با مرکز مربوط ارتباط برقرار کرده و در مورد تخصیص تصادفی شرکت‌کننده به گروه خاص، سؤال می‌کند. روش‌های برقراری ارتباط شامل استفاده از تلفن، پیامک، فکس، ایمیل و غیره می‌باشد. از جمله کاربردهای این روش در مطالعات چند مرکز (Multi centers) است (۵). به عنوان مثالی از این روش، به مطالعه Wilcox و همکاران (۳۴) مراجعه شود.

#### مرحله سوم: اجرای فرآیند تخصیص

##### تصادفی

یکی از مواردی که در طراحی و گزارش کارآزمایی‌ها معمولاً مورد غفلت قرار می‌گیرد، مرحله اجرای فرآیند تصادفی سازی است؛ محققان بایستی در گزارش کارآزمایی‌های بالینی به فرآیند اجرای تخصیص تصادفی در مطالعه اشاره کنند. مواردی همچون فردی که توالی تصادفی را ایجاد کرده، فردی که شرکت‌کنندگان را از نظر معیارهای ورود و خروج به مطالعه بررسی نموده و آن‌ها را در مطالعه ثبت‌نام نموده و فردی که شرکت‌کنندگان را به گروه‌ها تخصیص داده است. آنچه که اهمیت دارد

روش‌های مذکور ایجاد می‌شود سپس براساس حجم نمونه پژوهش، تعدادی پاکت نامه با لفاف آلومینیومی (به منظور عدم وضوح محتوای پاکت‌ها)، تهیه و هر یک از توالی‌های تصادفی ایجاد شده بر روی یک کارت ثبت می‌شود و کارت‌ها داخل پاکت‌های نامه به ترتیب جای‌گذاری می‌شوند. به منظور حفظ توالی تصادفی نیز، بر روی سطح خارجی پاکت‌ها شماره‌گذاری به همان ترتیب انجام می‌گیرد. در نهایت درب پاکت‌های نامه چسبانده شده و به ترتیب در داخل جعبه‌ای قرار می‌گیرد (۷).

#### در زمان شروع ثبت‌نام شرکت‌کنندگان،

#### براساس ترتیب ورود شرکت‌کنندگان واجد

#### شرایط به مطالعه، یکی از پاکت‌های نامه به

#### ترتیب باز شده و گروه تخصیص یافته آن

#### شرکت‌کننده، آشکار می‌گردد (۶). مثالی از این

روش را می‌توان در مطالعه Smilde و همکاران (۳۲) یافت که به منظور شفافیت موضوع، عین عبارت ذکر شده در مقاله در خصوص پنهان سازی تخصیص تصادفی در زیر ارایه شده است:

"Randomization was done from a computer-generated sequence, concealed in sequentially numbered, sealed, opaque envelopes, and kept by the hospital pharmacist of the two centres."

#### ب- استفاده از جعبه‌های کدبندی شده با توالی

##### تصادفی (Numbered drug containers)

در این روش از تعدادی جعبه و یا قوطی‌هایی که براساس توالی تصادفی شماره‌گذاری شده‌اند، استفاده می‌شود. در این جعبه‌ها می‌توان از مداخله (مثلاً دارو) و یا برگه‌هایی که تخصیص تصادفی در آن‌ها ثبت شده است، استفاده نمود. محققان در صورت

تورشی است که می‌تواند توسط آگاهی فرد ایجادکننده توالی تصادفی ایجاد شود و این مسأله زمانی رخ می‌دهد که این فرد در مراحل دیگری همچون مرحله ثبت‌نام و یا تخصیص شرکت‌کنندگان نیز دخالت داشته باشد. لذا در فرآیند تصادفی سازی باید فرد دخیل در ایجاد برنامه تصادفی از سایر محققان مجزا باشد، تا تورش احتمالی کاهش یابد (۳۵و ۳۵).

#### روش‌های شبه تصادفی در تصادفی سازی (Pseudo randomization methods)

به روش‌های نادرستی اطلاق می‌شود که احتمال پیش‌بینی تخصیص بعدی توسط محققان و شرکت‌کنندگان به راحتی وجود دارد. لذا این گونه از مطالعات در زمره کارآزمایی‌های نیمه تصادفی طبقه‌بندی می‌شوند و از نظر کیفیت، تورش بالاتری نسبت به سایر روش‌های صحیح تصادفی سازی دارند. روش‌هایی همچون تخصیص شرکت‌کنندگان براساس روز تولد (افراد متولد تاریخ‌های زوج گروه A و افراد متولد تاریخ‌های فرد گروه B)، کد ملی، شماره اتاق بستری، روزهای مراجعه، شماره پرونده، یک هفته در میان و غیره از جمله روش‌های شبه تصادفی در نظر گرفته می‌شوند (۳۶). در این میان می‌توان به مطالعه Lau و همکاران که با کمک شماره زوج و فرد کد ملی و یا مطالعه محمدی و همکاران براساس یک هفته در میان و یا مطالعه علوی و همکاران که براساس نوبت مداخله از روش نیمه تصادفی استفاده کرده‌اند، اشاره نمود (۳۷-۳۹).

### بحث و نتیجه‌گیری

وجود تورش انتخاب در مطالعات کارآزمایی بالینی یک عامل آسیب‌رسان بر

صحت نتایج حاصل می‌باشد که به منظور پیشگیری از آن محققان باید کلیه عوامل مداخله‌گری را که می‌توانند روی نتایج مطالعه تأثیرگذار باشند، پیش‌بینی نمایند (۳). باید اذعان نمود که عدم ارایه اطلاعات کافی درباره روش مورد استفاده جهت تخصیص تصادفی نمونه‌ها و نیز نحوه اجرای فرآیند تصادفی سازی، منجر به ابهام و سردرگمی خوانندگان از کیفیت مطالعه می‌شود و تورش در ابعاد یاد شده به میزان قابل توجهی اعتبار داخلی نتایج مطالعات را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۸). چرا که انجام صحیح تصادفی سازی در دستیابی به نتایج معتبر و قابل استناد تا آن‌جا اهمیت دارد که تضمین کننده ۳۰-۵۰٪ صحت نتایج حاصل از مطالعه می‌باشد (۱۲). باید در نظر داشت که گزارش‌دهی ضعیف تخصیص تصادفی تنها در مرحله انتشار مقاله اتفاق نمی‌افتد. Devereaux و همکاران به این نتیجه رسیدند که اکثر مقالاتی که وضعیت تخصیص تصادفی در آن‌ها مبهم است در ۶۰٪ از پروپوزال‌های پژوهشی آن‌ها نیز این وضعیت، به صورت مبهم نگارش می‌شود (۴۰). Schulz و Grimes عنوان می‌کنند که مطالعاتی که کیفیت پایین‌تری دارند، معمولاً در نتایج حاصل نیز اغراق می‌کنند (۷).

لذا به منظور پیشگیری از تورش انتخاب در مطالعات کارآزمایی بالینی، محققان بایستی روش‌های صحیحی را در تصادفی سازی و همچنین پنهان سازی تخصیص تصادفی به کار گیرند و آن را به درستی گزارش نمایند، چرا که تورش انتخاب به میزان قابل توجهی می‌تواند اعتبار داخلی نتایج حاصل را تحت تأثیر قرار

دهد. باید توجه داشت که داوران و سردبیران مجلات نیز بایستی گزارش‌دهی صحیح روش تصادفی سازی را قبل از انتشار مطالعه، مورد اهمیت قرار دهند. استفاده از بیانیه اصلاح شده CONSORT در مورد گزارش کارآزمایی‌های کنترل‌دار تصادفی می‌تواند به عنوان چک لیستی در گزارش دقیق و جامع تصادفی سازی به محققان کمک نماید.

## منابع

- 1 - Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA*. 1994 Jul 13; 272(2): 125-8.
- 2 - Crocetti MT, Amin DD, Scherer R. Assessment of risk of bias among pediatric randomized controlled trials. *Pediatrics*. 2010 Aug; 126(2): 298-305.
- 3 - Attia A. Bias in RCTs: confounders, selection bias and allocation concealment. *Middle East Fertility Society Journal*. 2005; 10(3): 258-261.
- 4 - Beller EM, Gebiski V, Keech AC. Randomisation in clinical trials. *Med J Aust*. 2002 Nov 18; 177(10): 565-7.
- 5 - Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet*. 2002 Feb 9; 359(9305): 515-9.
- 6 - Doig GS, Simpson F. Randomization and allocation concealment: a practical guide for researchers. *J Crit Care*. 2005 Jun; 20(2): 187-91.
- 7 - Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet*. 2002 Feb 16; 359(9306): 614-8.
- 8 - Mohammady M, Toghian Chaharsougi N, Abdoli S. [Risk of bias in randomized controlled trials published in Iranian nursing and midwifery journals in 2010]. *Iranian Journal of Epidemiology*. 2014; 9(3): 24-36. (Persian)
- 9 - Adetugbo K, Williams H. How well are randomized controlled trials reported in the dermatology literature? *Arch Dermatol*. 2000 Mar; 136(3): 381-5.
- 10 - Mills E, Loke YK, Wu P, Montori VM, Perri D, Moher D, et al. Determining the reporting quality of RCTs in clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jul; 58(1): 61-65.
- 11 - Rios LP, Oduyungbo A, Moitri MO, Rahman MO, Thabane L. Quality of reporting of randomized controlled trials in general endocrinology literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct; 93(10): 3810-6.
- 12 - Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses?. *Lancet*. 1998 Aug 22; 352(9128): 609-13.
- 13 - Altman DG, Bland JM. Statistics notes. Treatment allocation in controlled trials: why randomise?. *BMJ*. 1999 May 1; 318(7192): 1209.
- 14 - Kang M, Ragan BG, Park JH. Issues in outcomes research: an overview of randomization techniques for clinical trials. *J Athl Train*. 2008 Mar-Apr; 43(2): 215-221.
- 15 - Geier DA, Kern JK, Davis G, King PG, Adams JB, Young JL, et al. A prospective double-blind, randomized clinical trial of levocarnitine to treat autism spectrum disorders. *Med Sci Monit*. 2011 Jun; 17(6): 115-23.
- 16 - Wood RA, Lewis BK, Harber DR, Kovack PJ, Bates ER, Stomel RJ. Early ambulation following 6 French diagnostic left heart catheterization: a prospective randomized trial. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997 Sep; 42(1): 8-10.
- 17 - Bell YL, Jamsa T, Korri S, Niemi PM, Alanen P. Effect of artificial occlusal interferences depends on previous experience of temporomandibular disorders. *Acta Odontol Scand*. 2002 Aug; 60(4): 219-22.
- 18 - Olson LG, Ambrogetti A, Sutherland DC. A pilot randomized controlled trial of dexamphetamine in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics*. 2003 Jan-Feb; 44(1): 38-43.
- 19 - Elkins M. Concealed allocation in randomised trials. *Journal of Physiotherapy*. 2013 Jun; 59(2): 134-6.

- 20 - Hollingworth W, Metcalfe C, Mancero S, Harris S, Campbell R, Biddle L, et al. Are needs assessments cost effective in reducing distress among patients with cancer? A randomized controlled trial using the Distress Thermometer and Problem List. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10; 31(29): 3631-8.
- 21 - Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 18; 380(9842): 660-7.
- 22 - Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, Karasu Z, Saritas E, Yuce G, et al. Interferon-lamivudine combination is no better than lamivudine alone in anti-HBe-positive chronic hepatitis B. *Antivir Ther*. 2004 Jun; 9(3): 325-34.
- 23 - Alho OP, Koivunen P, Penna T, Teppo H, Koskela M, Luotonen J. Tonsillectomy versus watchful waiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007 May 5; 334(7600): 939.
- 24 - Weir CJ, Lees KR. Comparison of stratification and adaptive methods for treatment allocation in an acute stroke clinical trial. *Stat Med*. 2003 Mar 15; 22(5): 705-26.
- 25 - Lachin JM, Matts JP, Wei LJ. Randomization in clinical trials: conclusions and recommendations. *Control Clin Trials*. 1988 Dec; 9(4): 365-74.
- 26 - Altman DG, Bland JM. Treatment allocation by minimisation. *BMJ*. 2005 Apr 9; 330(7495): 843.
- 27 - Scott NW, McPherson GC, Ramsay CR, Campbell MK. The method of minimization for allocation to clinical trials. a review. *Control Clin Trials*. 2002 Dec; 23(6): 662-74.
- 28 - Evans S, Royston P, Day S. Minim: allocation by minimisation in clinical trials. Available at: <https://www-users.york.ac.uk/~mb55/guide/minim.htm>. Accessed March 14, 2013.
- 29 - Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, van den Wall Bake AW, de Glas-Vos JW, Bijl M, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2006 Aug; 70(4): 732-42.
- 30 - Saghaei M. Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol*. 2004 Nov 9; 4: 26.
- 31 - McClean G. 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pain*. 1999 Oct; 83(1): 105-7.
- 32 - Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001 Feb 24; 357(9256): 577-81.
- 33 - Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 15; 359(9323): 2072-7.
- 34 - Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Feb; 53(2): 335-44.
- 35 - Viera AJ, Bangdiwala SI. Eliminating bias in randomized controlled trials: importance of allocation concealment and masking. *Fam Med*. 2007 Feb; 39(2): 132-7.
- 36 - Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 5th ed. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell; 2008.
- 37 - Lau KW, Tan A, Koh TH, Koo CC, Quek S, Ng A, et al. Early ambulation following diagnostic 7-French cardiac catheterization: a prospective randomized trial. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1993 Jan; 28(1): 34-8.
- 38 - Mohammady M, Memari A, Shaban M, Mehran A, Yavari P, Salari Far M. [Comparing computer-assisted vs. face to face education on dietary adherence among patients with myocardial infarction]. *Hayat, Journal of School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences*. 2010-2011; 16(3,4): 77-85. (Persian)
- 39 - Alavi NM, Ataee M, Mohammadi M, Alirezaei M, Shafiee M, Abbaszadeh SH. [The effectiveness of acupressure on intramuscular injection pain]. *Feyz Journals of Kashan University of Medical Sciences*. 2008; 11(4): 14-18. (Persian)
- 40 - Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Guyatt GH. The reporting of methodological factors in randomized controlled trials and the association with a journal policy to promote adherence to the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) checklist. *Control Clin Trials*. 2002 Aug; 23(4): 380-8.

# Randomization in randomized clinical trials: From theory to practice

Mina Mohammady\* (MSc.) - Leila Janani\*\* (Ph.D).

## Abstract

Article type:  
Review Article

Received: Mar. 2016  
Accepted: Jun. 2016

**Background & Aim:** Randomized clinical trials (RCTs) are studies which are able to provide the most valid evidence to compare various interventions in health research. Biases can affect the quality of research and ultimately make the results of a study invalid. One of the most important biases is selection bias. The best way to reduce selection bias is the use of random allocation. The aim of this study is to provide comprehensive, practical and simple information regarding proper implementation of the random allocation process in randomized clinical trials.

**Methods & Materials:** A review study was performed using available resources and comprehensive analysis. For this purpose, we searched the relevant books & articles in databases including Medline, Scopus, Science Direct, Google Scholar and Magiran. Key words were randomization, random sequence, allocation concealment, randomized controlled trial, randomized clinical trial, and bias.

**Results:** From the literature review, we obtained 39 articles and one relevant book that their findings were presented in a simple language with practical examples in three parts including random sequences generation, random allocation concealment and implementation.

**Conclusion:** Selection bias in clinical trials has an adverse effect on the accuracy of results. In order to avoid it, researchers should employ proper methods in randomization and random allocation concealment, and report it in their articles properly. Therefore, researchers can obtain valid results through a better understanding of randomization and its proper implementation.

Corresponding author:  
Leila Janani  
e-mail:  
leila\_janani@yahoo.com

**Key words:** randomized clinical trials, randomized controlled trials, random allocation, selection bias

### Please cite this article as:

- Mohammady M, Janani L. [Randomization in randomized clinical trials: From theory to practice]. Hayat, Journal of School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences. 2016; 22(2): 102-114. (Persian)

\* Dept. of Nursing, School of Nursing and Midwifery, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

\*\* Dept. of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran