

بررسی اپیدمیولوژیک بیماران مشکوک به تیفوئید ارجاع شده به آزمایشگاه‌های تشخیص طبی شهرستان رشت در سال‌های ۱۳۸۱-۱۳۸۲

عارف امیرخانی^۱، مسعود حکیم‌نژاد^۲، نور امیر مظفری^۳، مهدی آسمار^۴

^۱دانشیار گروه اپیدمیولوژی، رئیس بخش اپیدمیولوژی انستیتوپاستور ایران، تهران

^۲کارشناس ارشد گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی لاهیجان

^۳دانشیار گروه میکروبیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران

^۴استاد گروه انگل شناسی، رئیس بخش انگل شناسی انستیتوپاستور ایران، تهران

نویسنده رابط: عارف امیرخانی، آدرس: گروه اپیدمیولوژی، انستیتوپاستور، تهران، تلفن: ۰۲۱-۶۶۹۵۳۳۱۱، نمابر: ۰۲۱-۶۶۴۶۵۱۳۲، پست الکترونیک: Aref-Amirkhani@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۱/۱۸، پذیرش: ۸۵/۲/۹

مقدمه و اهداف: تیفوئید از بیماری‌های بومی قدیمی کشور ماست. علی‌رغم تلاش‌هایی که برای کاهش بیماری در کشور صورت گرفته، هم‌چنان شیوع آن در مناطق مختلف آب و هوایی مطرح است. به دلیل افزایش گزارش موارد بیماری در شهرستان رشت، به منظور دست‌یابی به الگوی اپیدمیولوژیک بیماری در استان گیلان مطالعه‌ی توصیفی در این ناحیه انجام گرفت.

روش کار: این بررسی به مدت یک سال (۸۲-۱۳۸۱) با تعداد ۲۰۳۱ نفر از مراجعان مشکوک به بیماری و ارجاع شده توسط پزشکان به آزمایشگاه‌های تشخیص پزشکی رشت انجام پذیرفت. شاخص موارد مثبت عیار ۱:۸۰ و بیشتر در دو آزمایش ویدال به فاصله‌ی یک هفته و یا مثبت بودن در آزمایش‌های باکتری شناسی تعیین گشت. داده‌های پرسش‌نامه‌های تکمیلی پس از انجام آزمایش‌های سرولوژیک و کشف خون به کمک نرم افزار EPI-INFO آنالیز آماری شدند.

نتایج: میزان شیوع سرولوژیک بیماری در شهرستان رشت در بین موارد مشکوک ارجاع شده به آزمایشگاه‌ها ۳/۴۹٪ بود که ۲۵٪ موارد مثبت سرمی در کشف مثبت بودند. میانگین هندسی عیارهای مثبت (GMRT)، ۱:۱۸۰ حاصل شد. توزیع آلودگی بر حسب گروه‌های سنی و جنسی یکسان اما بر حسب سواد، شغل (بیشترین موارد آلودگی در زنان خانه دار با ۵۸/۷۵٪)، محل سکونت، آب مصرفی و نشانه‌ی تب (۷۷/۵٪) اختلاف معنی داری را با $P < 0/05$ نشان داد.

نتیجه‌گیری: میزان شیوع تیفوئید از نظر ویژگی‌های اکولوژیک مناسب موجود در منطقه برای رشد، تکثیر و انتشار باکتری احتمال همه‌گیری بیماری را مطرح می‌کند که نیاز به مطالعات وسیع‌تری در سطح استان دارد.

واژگان کلیدی: سالمونلا تیفی، تیفوئید، شیوع.

مقدمه

در منطقه و دست‌رسی نداشتن تمام جامعه به آب شرب تصفیه شده و هم‌چنین نبود فرهنگ بهداشتی غنی و با توجه به این‌که گاهی بیماری با علائم کاملاً متغیر و یا نامشهود که نه تنها تشخیص داده نمی‌شود بلکه باعث گمراهی نیز می‌گردد؛ هنوز این بیماری در این ناحیه شیوع دارد. تب تیفوئید هم‌چنین باعث خسارت‌های فراوان، چه از نظر اجتماعی و کاهش نیروی فعال انسانی و چه از نظر اقتصادی و صرف هزینه‌ی فراوان درمانی می‌گردد.

شیوع بیماری‌های عفونی کماکان یکی از مهمترین مسائل بهداشتی و درمانی در کشور ما است. از جمله این بیماری‌ها می‌توان تب تیفوئید یا حصه را نام برد که یکی از بیماری‌های عفونی شایع در منطقه گیلان می‌باشد.

از آن جایی که آب مصرفی و غذای آلوده از مهم‌ترین راه‌های انتقال این بیماری است و به ویژه آب مصرفی در بسیاری از نقاط استان گیلان و علی‌الخصوص شهرستان رشت به صورت غیربهداشتی تهیه می‌شود و با توجه به فرهنگ و زندگی روستایی

مرحله سوم - آزمایش‌های آزمایشگاهی

طبق روش‌های استاندارد آزمایشگاهی آزمایش ویدال برای تشخیص سرولوژیک انجام می‌شد (۴-۱).

آزمایش کشت خون نیز طبق روش‌های استاندارد برای جداسازی سالمونلاتیفی صورت می‌گرفت (۵، ۴، ۱).

پس از ۲۴ ساعت توسط سرنگ و سوآپ بر روی سه محیط Blood agar، Chocolate agar و Mac Conkey agar در صورت منفی بودن، یک‌بار دیگر ۷۲ ساعت بعد از زمان نمونه‌گیری از محیط کشت مایع TSB، مجدداً نمونه برداشته و کشت داده می‌شد. در صورت مثبت بودن، آزمایش‌های اختصاصی انجام و باکتری‌های سالمونلا ایزوله می‌شدند و به کمک آنتی‌سرم‌های ذکر شده کلنی‌های مربوط را سرو تایپ کرده نهایتاً کلنی‌های سالمونلاتیفی را تشخیص می‌دادیم.

اطلاعات پرسش‌نامه‌ای و آزمایشگاهی به کمک کامپیوتر و توسط نرم‌افزار تحقیقاتی Epi-Info مورد تجزیه و تحلیل‌های آماری مختلف پارامتریک و ناپارامتریک قرار گرفته و نتایج استخراج شد.

یافته‌ها

در این تحقیق در مجموع از ۲۰۳۱ نفر از مراجعان مشکوک به تیفوئید، ۸۰ مورد سرولوژی مثبت و ۲۰ مورد کشت مثبت بودند؛ به نحوی که تمام کشت مثبت‌ها از نظر سرولوژی مثبت شدند. از این رو میزان شیوع سرولوژیک بیماری تیفوئید در شهرستان رشت در طول سال ۸۲-۸۱ و در بین مراجعان مشکوک، ۳/۹۴ درصد اعلام می‌شود. بدیهی است اگر میزان شیوع را در سطح نرمال بررسی کنیم، این میزان کمتر خواهد شد.

جدول شماره یک فراوانی مطلق و نسبی موارد مثبت تیفوئید را در مراجعان به آزمایشگاه رشت برحسب نوع آزمایش و جنس نشان می‌دهد.

توزیع آلودگی بر حسب جنس نشان می‌دهد که با وجود کمتر بودن درصد موارد سرولوژی مثبت در بیماران مذکر، این اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد و توزیع آلودگی بین هر دو جنس یکسان است.

نمودار شماره یک توزیع فراوانی نسبی عیار آنتی‌بادی مثبت را نشان می‌دهد. بیشترین درصد موارد مثبت ۱:۱۶۰ و کمترین ۱:۱۲۸۰ است. میانگین هندسی عیارهای مثبت مذکور

(Geometric Mean of Reciprocal Titer) در این تحقیق ۱:۱۸۰ است که نزدیک به رقت ۱:۱۶۰ مورد اشاره می‌باشد.

تاکنون مطالعه‌ی دقیقی در خصوص شیوع این بیماری در منطقه صورت نگرفته است. بدین ترتیب بر آن شدیم تا در ابتدای کار برای شناخت شیوع این بیماری در مراجعان به آزمایشگاه‌های رشت مطالعه‌ای مدون و اپیدمیولوژیک انجام دهیم.

روش کار

این تحقیق به مدت یک سال (۱۳۸۱-۱۳۸۲) روی ۲۰۳۱ نفر از مراجعان مشکوک به بیماری و ارجاع شده توسط پزشکان به آزمایشگاه‌های تشخیص پزشکی شهرستان رشت استوار است. آزمایشگاه‌های مورد بررسی عبارتند از: ستاری، آشتیانی، افرا و آزمایشگاه بیمارستان‌های ۱۷ شهریور و رازی.

اطلاعات مورد بررسی بیماران در پرسش‌نامه‌های مربوط درج و سپس نمونه‌های خون، تحت آزمایش سرولوژیک و باکتریولوژیک «کشت خون» طبق مراحل زیر قرار می‌گرفت:

مرحله اول: تکمیل پرسش‌نامه

در پرسش‌نامه‌های بیماران سئوالاتی در خصوص متغیرهای مربوط به شخص، زمان، مکان و وضعیت بیماری مانند سن، جنس، شغل، میزان تحصیلات، محل سکونت (شهر یا روستا)، آب مصرفی، نشانه‌های بالینی مانند تب، بشورات و ... با ذکر تاریخ نمونه‌گیری و آزمایشگاه مورد نظر پرسش به‌عمل آمده در پرسش‌نامه ثبت می‌شد.

مرحله دوم: خون‌گیری، کشت در محیط و تهیه سرم

خون‌گیری توسط نمونه‌گیر انجام شد. ۵ میلی‌لیتر خون در ظرف مخصوص حاوی محیط کشت خون Trip tease Soy Broth (TSB) و ۳ میلی‌لیتر خون برای تهیه‌ی سرم در لوله‌ی آزمایش تخلیه شد. کلیه‌ی شرایط و مراحل استریل را رعایت شد. محل کشت را درون دستگاه انکوباتور ۳۷ درجه آزمایش قرار دادیم.

برای تهیه‌ی سرم و نگهداری آن، پس از خون‌گیری، درب لوله‌های آزمایش را بسته به مدت نیم تا یک ساعت در حرارت ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و محیط مرطوب درون جالوله‌ای قرار دادیم و سپس سرم آن را جدا کردیم. سرم جدا شده را برای آزمایش در یخچال و در دمای ۲ الی ۸ درجه‌ی سانتی‌گراد برای مدت کوتاه نگهداری می‌کردیم و در صورتی که نگهداری آن برای مدت طولانی لازم می‌شد، آن را در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد فریز قرار می‌دادیم.

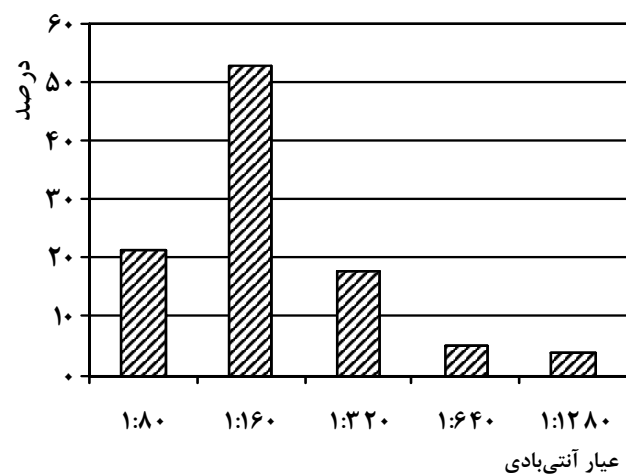
جدول ۱- توزیع فراوانی مطلق و نسبی موارد مثبت تیفوئید در مراجعین مشکوک به تیفوئید به آزمایشگاه‌های رشت بر حسب نوع آزمایش و جنس

| نام آزمایشگاه | جنس | | مذکر | | مؤنث | | جمع | |
|------------------------------|----------------|-------|-------|------|-------|-------|-------|------|
| | آزمایش فراوانی | درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد |
| آزمایشگاه بیمارستان رازی | ۱۱ | ۲۹/۷ | ۷ | ۵۸/۳ | ۹ | ۲۰/۹ | ۳ | ۳۷/۵ |
| آزمایشگاه هفده شهریور | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۲ | ۱۰۰ | ۲ | ۱۰۰ |
| آزمایشگاه دکتر افراه | ۱۰ | ۲۷ | ۳ | ۲۵ | ۹ | ۲۰/۹ | ۱ | ۱۳/۵ |
| آزمایشگاه دکتر شیبانی (رازی) | ۱۶ | ۴۳/۳ | ۲ | ۱۶/۷ | ۱۹ | ۴۴/۳ | ۱ | ۱۲/۵ |
| آزمایشگاه دکتر ستاری (سینا) | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۴ | ۹/۳ | ۱ | ۱۲/۵ |
| جمع | ۳۷ | ۴۶/۲۵ | ۱۲ | ۶۰ | ۴۳ | ۵۳/۷۵ | ۸ | ۴۰ |

همان‌گونه که از جدول شماره ۲ بر می‌آید، با کسب محاسبات Standard error و با حدود اطمینان ۹۵ درصدی (2SE)، معلوم شد که در مورد گروه متغیر سنی، اختلاف معنی‌داری وجود ندارد؛ اما از نظر سایر متغیرها، یعنی سواد، محل سکونت، آب معدنی و شغل، اختلاف معنی‌دار مشاهده شد. ذکر این نکته ضروری است، که به دلیل نرمال نبودن توزیع مراجعه‌ها، نمی‌توان معنی‌داری یا غیرمعنی‌داری را به عنوان یک رابطه‌ی علیتی در نظر گرفت؛ بلکه صرفاً نشان‌دهنده وضعیت آلودگی در مراجعان به مراکز آزمایشگاهی فوق‌الذکر در این تحقیق است که اهمیت دارد.

بحث

با توجه به نتایج حاصل از این بررسی، معلوم شد که از اول مهر ۱۳۸۱ تا پایان شهریور ۱۳۸۲ از میان ۲۰۳۱ بیمار مشکوک به



نمودار ۱- توزیع فراوانی نسبی عیارهای آنتی‌بادی در موارد سرولوژی مثبت

تیفوئید ارجاع شده به مراکز آزمایشگاهی معتبر شهرستان رشت، در کل ۸۰ مورد از نظر سرولوژی مثبت (با عیار ۱:۸۰ به بالا و میانگین هندسی ۱:۱۸۰) شناخته شدند.

شیوع بیماری تیفوئید در مراجعان مذکور در طول سال فوق ۳/۹۴ درصد است. به حدود ۲۰ نفر یا ۱:۴ موارد مثبت سرولوژی به لحاظ کشت نیز مثبت بوده است که نشان‌دهنده‌ی بالا بودن احتمالی میزان شیوع بیماری در جمعیت نرمال منطقه است.

این مسئله دلایل زیادی می‌تواند داشته باشد؛ شرایط آب و جدول ۲- توزیع موارد مثبت تیفوئید و حدود اطمینان ۹۵ درصدی آن بر حسب متغیرهای مورد مطالعه.

| متغیر | حدود اطمینان ۹۵٪ | تعداد | $X \pm 2SE$ |
|-----------|------------------|-------|------------------|
| گروه سنی | ۰-۲۰ | ۲۵ | $31/25 \pm 10/4$ |
| | ۲۱-۴۵ | ۲۹ | $36/25 \pm 10/7$ |
| | +۴۶ | ۲۶ | $32/50 \pm 10/5$ |
| سواد | بیسواد | ۶۳ | $78/75 \pm 9/1$ |
| | باسواد | ۱۷ | $21/25 \pm 9/1$ |
| محل سکونت | روستا | ۵۵ | $68/75 \pm 10/4$ |
| | شهر | ۲۵ | $31/25 \pm 10/4$ |
| آب مصرفی | تصفیه شده | ۲۵ | $10/4 \pm 31/25$ |
| | تصفیه نشده | ۵۵ | $68/75 \pm 10/4$ |
| شغل | خانه دار | ۴۷ | $58/75 \pm 11$ |
| | سایر مشاغل | ۳۳ | $41/25 \pm 11$ |
| علائم | تب | ۶۲ | $77/50 \pm 9/3$ |
| | سایر علائم | ۱۸ | $22/50 \pm 9/3$ |

منابع

۱. ادیب فر پرویز. میکروب‌شناسی. تهران: انتشارات مؤلف تهران، ۱۳۷۵، فصل هشتم.
2. Boyd RF. Basic Medical Microbiology. 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 1995.
3. Jawetz E. Medical Microbiology. 18th edition. Appleton & Lange, 1989.
۴. ملک زاده فریدون. میکروب شناسی. تهران: انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۴، فصل ششم.
5. Engels EA, Falagas ME, Lau J, Bennis ML. Typhoid fever vaccines: a meta-analysis of studies on efficacy and toxicity. *BMJ*. 1998 Jan 10; 316(7125): 110-16.
۶. پناهی محمود. سروراکسیون ویدال و بررسی مقایسه‌ای آن در بیماران تیفوئیدی و پارا تیفوئیدی با ده گروه بیماران عفونی غیر سالمونلایی و بیماران غیر عفونی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی مشهد* ۱۳۶۲؛ ۲۰: ۱۵-۲۰.
۷. رضایی حمیدرضا، اردهالی صدرالدین، خوارزمی ارسلان، معتمدی سیده، وادی معصومه. اصول تفسیر آزمایشگاه‌های ایمنولوژی و سرولوژی. چاپ اول. شیراز: انتشارات دانشگاه شیراز، ۱۳۶۲، صفحات ۹-۵.
۸. سرشار علی، شوقیان فاطمه، انارکی فخری. بررسی یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به تب تیفوئید از سال ۶۹ تا ۷۲ در بیمارستان رازی رشت. *دانشگاه علوم پزشکی گیلان* ۱۳۷۳؛ ۵: ۲۶-۱۰.

هوایی، نوع زندگی شهری و روستایی به ویژه بالا بودن سطح آب در منطقه و ارتباط آن با منشأ آلودگی مدفوع و ادرار انسانی و به طور کلی شرایط اکوسیستم حاکم می‌تواند نقش بارزی در چرخه انتقال به صورت Oral-Fecal (دهانی - مقعدی) داشته باشد. توزیع آلودگی بر حسب متغیرهای جنسی و گروه سنی یکسان بوده است؛ اما بر حسب متغیرهای شغل، سواد، محل سکونت، آب مصرفی و علائم بالینی، اختلاف‌ها معنی‌دار بوده این معنی‌داری در جهت شغل خانه‌دار، بی‌سوادی، زندگی روستایی و آب غیرلوله‌کشی استوار بوده است.

نتیجه‌گیری

بدیهی است که این تغییرات بر حسب نوع مطالعه، محل جغرافیایی مورد مطالعه و غیره متفاوت است (۸-۶) و با وجود مطالعات زیاد در مناطق مختلف جهان و حتی در یک منطقه‌ی جغرافیایی خاص، صرفاً روند آلودگی آن منطقه را نشان می‌دهد که این خود راه‌کارهای مناسبی را در مورد مسائل بهداشتی طلب می‌کند؛ به ویژه در منطقه‌ی مورد مطالعه به دلیل فراهم بودن کلیه‌ی شرایط آلودگی و بالا بودن سطح آن، باید تدابیر بهداشتی وجود داشته باشد تا احتمال همه‌گیری بیماری مذکور را در منطقه از بین ببرد.

Archive

تحلیل برآورد اثر متقابل ژن - محیط در بیماران مبتلا به سرطان پستان

پروین یاوری^۱، محمد امین پورحسینقلی^۲

^۱ دانشیار اپیدمیولوژی، گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران

^۲ کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران

نویسنده رابط: پروین یاوری، گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، کد پستی: ۴۱۳۹-۱۹۳۹۵، تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۱۴۱۰۸-۲۲۴۱۴۱۰۸،

نمبر: ۰۲۱-۲۲۴۱۴۱۰۸، پست الکترونیک: parvinyavari@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۱/۸، پذیرش: ۸۵/۷/۱۵

مقدمه و اهداف: برآورد اثر متقابل ژن-محیط، در مطالعات مورد-شاهد، به طور گسترده‌ای مورد توجه محققان قرار گرفته است. به دلیل برخی از مشکلات و محدودیت‌های مربوط به نمونه‌گیری گروه شاهد، روش‌های نوینی برای برآورد اثر متقابل ژن-محیط ابداع شده است که بدون نیاز به گروه شاهد، اثر متقابل ژن-محیط را برآورد می‌کند. یکی از این روش‌ها، مطالعه فقط-مورد است که در آن اثر متقابل ژن-محیط فقط براساس اطلاعات موجود در گروه مورد به دست می‌آید. هدف از این تحقیق برآورد اثر متقابل ژن-محیط در بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به بیمارستان، با استفاده از روش آنالیز فقط-مورد و مقایسه نتایج حاصل با روش آنالیز مورد-شاهد است.

روش کار: در این تحقیق، متغیرهای باروری شامل سن در اولین بارداری، تعداد تولدهای زنده، یائسگی و تعداد سال‌های بعد از یائسگی به عنوان فاکتورهای محیطی انتخاب شدند. هم‌چنین سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان در بستگان درجه اول به عنوان فاکتور ژنتیکی انتخاب شد. از دو روش آنالیز فقط-مورد و آنالیز مورد-شاهد برای برآورد اثرات متقابل ژن-محیط استفاده شد. برای مقایسه‌ی کارایی آماری دو روش آنالیز مورد-شاهد و آنالیز فقط-مورد، خطای استاندارد و فاصله‌های اطمینان ۹۵٪ و نیز $-2\loglikelihood$ مورد استفاده قرار گرفت.

نتایج: اثر معنی‌داری بین متغیر یائسگی و سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان در هر دو روش آنالیز مشاهده شد ($OR=۴/۳۲$, $CI=۱/۱۰-۱۶/۹۰$). در آنالیز مورد-شاهد و سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان در هر دو روش آنالیز مشاهده شد ($OR=۳/۴۰$, $CI=۱/۱۷-۹/۸۷$). هم‌چنین اثر معنی‌داری بین متغیر تعداد سال‌های پس از یائسگی و سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان در هر دو روش آنالیز مشاهده شد ($OR=۱/۰۷$, $CI=۰/۹۸-۱/۱۶$). در آنالیز مورد-شاهد و $OR=۱/۰۷$ در آنالیز فقط-مورد، تمام فواصل اطمینان برآوردشده برای نسبت‌های شانس اثرات متقابل در آنالیز فقط-مورد از آنالیز مورد-شاهد کمتر بودند و $-2\loglikelihood$ مدل‌های آنالیز فقط-مورد از مدل‌های متناظر خود در آنالیز مورد-شاهد نیز کمتر بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به کوتاه‌تر بودن فواصل اطمینان و $-2\loglikelihood$ مدل‌ها، آنالیز فقط-مورد نسبت به آنالیز مورد-شاهد برای برآورد اثر متقابل ژن-محیط در بیماران مبتلا به سرطان پستان از نظر آماری کاراتر است.

واژگان کلیدی: اثر متقابل ژن-محیط، فقط-مورد، مورد-شاهد، سرطان پستان

مقدمه

محیط ابداع شده است که در آن‌ها بدون نیاز به گروه شاهد، اثر متقابل ژن-محیط برآورد می‌شود (۴). یکی از این روش‌ها، مطالعه فقط-مورد است. در مطالعه‌ی فقط-مورد اثر متقابل ژن-محیط فقط براساس اطلاعات موجود در گروه مورد یا همان گروه بیماران به صورت مقایسه‌ی فراوانی عامل مواجهه‌ی محیطی در نمونه‌های با یا بدون فاکتور ژنتیکی به دست می‌آید (۵).

هدف از این تحقیق برآورد اثر متقابل ژن-محیط در بیماران

برآورد اثر متقابل ژن-محیط، به ویژه در مطالعات مورد-شاهد، به طور گسترده‌ای مورد توجه محققین بوده است (۱). اگرچه مطالعات مورد-شاهد برای به دست آوردن اثر متقابل ژن-محیط مناسبند؛ ولی به دلیل برخی مشکلات و محدودیت‌ها، از جمله هزینه و زمان لازم برای انتخاب گروه شاهد، حجم نمونه‌ی بالاتر برای برآورد اثر متقابل (۲،۳) و محدودیت‌های مربوط به انتخاب گروه شاهد مناسب، روش‌های نوینی برای برآورد اثر متقابل ژن-

که چنانچه به عنوان فرض استقلال، نسبت شانس در مطالعه‌ی فقط-شاهد آزمون شود و بتوان آن را مساوی یک دانست، اثر متقابل ضربی برابر نسبت شانس در مطالعه‌ی فقط-مورد خواهد بود. در این تحقیق نیز برای بررسی فرض استقلال، نسبت شانس در گروه شاهد مورد آزمون قرار گرفته است (۸). برای مقایسه‌ی کارایی آماری دو روش آنالیز مورد-شاهد و آنالیز فقط-مورد، خطای استاندارد و حدود اطمینان ۹۵٪ و نیز $-2\loglikelihood$ مدل‌ها مورد استفاده قرار گرفت. همه‌ی محاسبات با نرم افزار SPSS ویرایش ۱۱/۵ انجام شد.

یافته‌ها

بررسی فرض استقلال فاکتورهای ژنتیکی و محیطی براساس آنالیز فقط-شاهد انجام شد و نتایج نشان داد به جز متغیر تعداد تولد زنده ($P\text{-value}=۰/۰۳$)، ارتباط آماری معنی‌داری (در سطح اطمینان ۹۵٪) بین فاکتورهای محیطی و سابقه خانوادگی سرطان پستان وجود ندارد (جدول ۲) که بر این اساس متغیر تعداد تولد زنده در آنالیز وارد نشد. سپس اثرات متقابل فاکتورهای محیطی و ژنتیکی براساس آنالیز مورد-شاهد به دست آمد. برای محاسبه‌ی اثرات متقابل در آنالیز فقط-مورد، در داده‌های مربوط به بیماران، متغیر سابقه‌ی خانوادگی سرطان پستان به عنوان یک متغیر پاسخ دو حالتی و فاکتورهای باروری و قاعدگی به عنوان متغیرهای مستقل در آنالیز تک متغیری وارد مدل شدند. نتایج حاصل نشان داد به جز متغیر سن در اولین بارداری ($P\text{-value}=۰/۸۱$) در آنالیز مورد-شاهد و $P\text{-value}=۰/۳۴$ در آنالیز فقط-مورد) سایر اثرات متقابل در هر دو آنالیز مورد-شاهد و آنالیز فقط-شاهد معنی‌دار شدند.

در مطالعه‌ی حاضر اثر معنی‌داری بین متغیر یائسگی و سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان در هر دو روش آنالیز مشاهده شد ($OR=۴/۳۲$ ، $CI=۱/۱۰-۱۶/۹۰$) در آنالیز مورد-شاهد و $OR=۳/۴۰$ ، $CI=۱/۱۷-۹/۸۷$ در آنالیز فقط-مورد) که نشان دهنده افزایش خطر بروز سرطان پستان در زنانی است که یائسه شده و دارای سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان هستند.

هم‌چنین اثر معنی‌داری بین متغیر تعداد سال‌های پس از یائسگی و سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان در هر دو روش آنالیز مشاهده شد ($OR=۱/۰۷$ ، $CI=۰/۹۸-۱/۱۶$) در آنالیز مورد-شاهد و $OR=۱/۰۷$ ، $CI=۱/۰۱-۱/۱۲$ در آنالیز فقط-مورد)؛ که نشان‌دهنده‌ی افزایش خطر بروز سرطان پستان با افزایش تعداد سال‌های پس از یائسگی در زنانی است که سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان دارند.

مبتلا به سرطان پستان، مراجعه‌کننده به بیمارستان با استفاده از روش آنالیز فقط-مورد و مقایسه نتایج حاصل با روش آنالیز مورد-شاهد است. در این تحقیق، سابقه‌ی خانوادگی سرطان پستان به عنوان فاکتور ژنتیکی و سوابق باروری و قاعدگی به عنوان فاکتورهای محیطی انتخاب شده با استفاده از آنالیز فقط-مورد اثر متقابل ژن-محیط برآورد و کارایی این روش با آنالیز مورد-شاهد مقایسه شده است.

روش کار

برای محاسبه‌ی اثر متقابل ژن-محیط، از اطلاعات تحقیقی استفاده کرده‌ایم که بر اساس یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی مربوط به عوامل خطر سرطان پستان جمع آوری شده است (۶). در این تحقیق که در فاصله‌ی زمانی بهمن ۸۲ تا آذر ۸۳ بر مبنای اطلاعات بیمارستانی انجام شد، گروه مورد، بیماران بودند که سرطان پستان آن‌ها با استفاده از آزمایش‌های پاتولوژیکی تشخیص قطعی داده شده و یا برای درمان و پیگیری به بیمارستان مراجعه کرده بودند. گروه شاهد شامل زنانی می‌شد که به دلایلی غیر از سرطان پستان و به‌طور هم‌زمان در بخش‌های دیگر بیمارستان مثل جراحی، پوست، داخلی و غیره بستری و یا برای پی‌گیری و درمان به درمانگاه بیمارستان مراجعه کرده و از نظر سنی با گروه مورد با حداکثر ۲ سال اختلاف به صورت گروهی مشابه سازی شده بودند. با اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد، تعداد نمونه برای هر گروه ۳۰۰ نفر انتخاب شد.

در این تحقیق متغیرهای باروری شامل سن در اولین بارداری، تعداد تولدهای زنده، یائسگی و تعداد سال‌های بعد از یائسگی که در آنالیز تک متغیره رگرسیون لجستیک معنی‌دار شده بودند به عنوان فاکتورهای محیطی و سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان در بستگان درجه اول به عنوان فاکتور ژنتیکی انتخاب شدند (جدول ۱).

در آنالیز فقط-مورد، اثرات متقابل ژن-محیط از طریق مقایسه‌ی فراوانی عامل مواجهه‌ی محیطی در بیماران با یا بدون فاکتور ژنتیکی به دست می‌آید. لیکن ابتدا باید فرض مهم استقلال فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در جمعیت مورد مطالعه و یا گروه شاهد هم‌سان شده برقرار باشد (۷). در صورتی که نسبت شانس به طور جداگانه براساس مطالعه‌ی فقط-مورد و فقط شاهد برای بروز اثر محیطی در بیماران و شاهدان هم‌سان شده‌ی آن‌ها محاسبه شود، رابطه زیر برای محاسبه اثر متقابل برقرار است (۸):

$OR\text{-فقط-شاهد} / OR\text{-فقط-مورد} = \text{اثر متقابل ضربی}$

جدول ۱- برآورد اثر فاکتورهای ژنتیکی و محیطی بر اساس آنالیز تک متغیره مورد-شاهد

| متغیرها | نسبت شانس (با حدود اطمینان ۹۵٪) | P-value |
|------------------------------------|---------------------------------|----------|
| سابقه سرطان پستان در افراد خانواده | ۲/۰۹ (۱/۲۲-۳/۵۵) | P<۰/۰۰۶ |
| تعداد تولد زنده | ۰/۸۷ (۰/۸۱-۰/۹۳) | P<۰/۰۰۰۱ |
| سن در اولین زایمان | ۱/۰۵ (۱/۰۱-۱/۰۹) | ۰/۰۱ |
| یائسگی | ۲/۹۷ (۲/۰۹-۴/۲۰) | P<۰/۰۰۱ |
| تعداد سال‌های بعد از یائسگی | ۰/۹۳ (۰/۹۰-۰/۹۶) | P<۰/۰۰۰۱ |

جدول ۲- بررسی فرض استقلال فاکتورهای ژنتیکی-محیطی براساس آنالیز فقط-شاهد

| متغیرها | نسبت شانس (با حدود اطمینان ۹۵٪) | P-value |
|-----------------------------|---------------------------------|---------|
| تعداد تولد زنده | ۰/۸۰ (۰/۶۵-۰/۹۵) | ۰/۰۳ |
| سن در اولین زایمان | ۱/۰۲ (۰/۹۲-۱/۱۲) | ۰/۷۰ |
| یائسگی | ۱/۲۷ (۰/۵۴-۲/۹۷) | ۰/۵۸ |
| تعداد سال‌های بعد از یائسگی | ۱/۰۱ (۰/۹۳-۱/۰۸) | ۰/۸۸ |

جدول ۳- برآورد اثر متقابل ژن-محیط براساس آنالیز مورد-شاهد و فقط-مورد و مقایسه‌ی کارآیی مدلها

| متغیر محیطی | اثر متقابل ژن-محیط (OR) | خطای استاندارد | P-value | حدود اطمینان ۹۵٪ | -2 Log likelihood |
|----------------------|-------------------------|----------------|---------|------------------|-------------------|
| سن در اولین بارداری | ۱/۰۲ | ۰/۰۶ | ۰/۸۱ | (۰/۹۰-۱/۱۵) | ۷۵۹/۹۵ |
| فقط مورد | ۱/۰۳ | ۰/۰۳ | ۰/۳۴ | (۰/۹۶-۱/۰۱۰) | ۲۳۷/۰۴ |
| یائسگی | ۴/۳۲ | ۰/۷۰ | ۰/۰۳۵ | (۱/۱۰-۱۶/۹۰) | ۷۸۳/۹۲ |
| فقط مورد | ۳/۴۰ | ۰/۵۴ | ۰/۰۲۴ | (۱/۱۷-۹/۸۷) | ۲۴۳/۴۶ |
| تعداد سال‌های بعد از | ۱/۰۷ | ۰/۰۴ | ۰/۱۲ | (۹۸/۰-۱/۱۶) | ۴۲۸/۸۶ |
| یائسگی | ۱/۰۷ | ۰/۰۲ | ۰/۰۰۸ | (۱/۰۱-۱/۱۲) | ۱۸۲/۱۱ |

بحث

نمونه‌ی کم‌تری می‌خواهد (۷) و به‌طور کارایی می‌تواند اثر ژن-محیط را برآورد کند (۹). اردلان و هم‌کاران نیز در مطالعه‌ی مشابهی نشان داده‌اند که توان آماری آنالیز فقط-مورد از آنالیز مورد-شاهد برای محاسبه‌ی اثر متقابل ژن-محیط در مبتلایان به سرطان پستان بالاتر است (۱۰).

همان‌گونه که بیان شد، فرض استقلال فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در جامعه، فرض اساسی در مطالعه‌ی فقط-مورد است. به جز روش محاسبه‌ی نسبت شانس در گروه شاهد برای بررسی فرض استقلال، روش‌های دیگری نیز مانند استفاده از آنالیز هم‌بستگی و آزمون کای-دو پیشنهاد شده است (۱۱). اما در این جا به یکی از محدودیت‌های آنالیز فقط مورد برخورد می‌کنیم و آن نیاز به اطلاعات گروه شاهد برای بررسی فرض استقلال است. هم‌چنین مانند سایر مطالعات مشاهده‌ای، در مطالعات فقط-مورد نیز که بیماران براساس مواجهه و مواجهه نداشتن مقایسه

مقایسه‌ی نتایج به‌دست آمده از آنالیز مورد-شاهد و آنالیز فقط-مورد نشان می‌دهد که نسبت‌های شانس به دست آمده در آنالیز فقط-مورد برای برآورد اثر متقابل، اگرچه به مقادیر متناظر خود در آنالیز مورد-شاهد نزدیک است؛ ولی خطای استاندارد کم‌تری داشته در نتیجه فواصل اطمینان کوتاه‌تری دارند. هم‌چنین مقادیر به دست آمده برای $-2\log\text{likelihood}$ مدل‌ها نشان می‌دهد که مدل‌های به دست آمده از آنالیز فقط-مورد از مدل‌های متناظر خود در آنالیز مورد-شاهد از نظر آماری کاراتر هستند ($-2\log\text{likelihood}$ آن‌ها کمتر است).

محاسبه‌ی آنالیز فقط-مورد علاوه بر طراحی آسان‌تر و هزینه‌ی کمتر، به دلیل حذف تغییرات نمونه‌های گروه شاهد، دقت بالاتری نیز دارد (۵) و هم‌چنین نسبت به مطالعه‌ی مورد-شاهد، حجم

3. Hwang SJ, Beaty TH, Ling KY, Coresh J, Khoury MJ. Minimum sample size estimation to detect gene-environment interaction in case-control design. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 1029-37.
 4. Khoury MJ, Flanders WD. Nontraditional epidemiologic approaches in the analysis of gene-environment interaction: case-control studies with no controls. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 207-13.
 5. Piegorsch WW, Weinberg CR, Taylor JA. Non-hierarchical logistic models and case-only design for assessing susceptibility in population-based case-control studies. *Stat Med* 1994; 13(2): 153-62.
 6. Yavari P, Mosavizadeh M, Sadrol-Hafezi B, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer, A case-control study. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2005; 6: 370-75.
 7. Yang Q, Khoury MJ, Felander W. Sample size requirement in case-control designs to detect gene-environment interaction. *Am J Epidemiol* 1997; 146(9): 713-20.
 8. Botto LD, Khoury MJ. Commentary: Facing the challenge of gene-environment interaction: The tow-by-four table and beyond. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1016-20.
 9. Umbach DM, Weinberg CR. Design and analysis case-control studies to exploit independence of genotype and exposure. *Stat Med* 1997; 15: 1731-43.
۱۰. اردلان علی، هلاکویی نایینی کورش، محمودی محمود، مجدزاده سیدرضا، درخشنده پیکر پویک. برآورد اثر متقابل ژن - محیط در سرطان پستان با مطالعات مورد - شاهد و فقط مورد. مجله دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی ۱۳۸۵؛ ۲: ۷-۲۰.
11. Albert PS, Ratnasinghe D, Tangrea J, Wacholder S. Limitation of the case-only design for identifying gene-environment interactions. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 687-93.
 12. Rosenbaum PR. The case-only odds ratio as a causal parameter. *Biometrics* 2004; 60: 233-40.
 13. Koopman JS. Causal models and sources of interaction. *Am J Epidemiol* 1977; 106: 439-44.
 14. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied linear statistical models*. IRWIN. USA, 2004.
 15. Rothman KJ, Greenland S, Walker AM. Concepts of interaction. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 467-70.
 16. Yang Q, Khoury MJ, Sun F, Felander WD. Case-only design to measure gene-gene interaction. Office of Genomics & Disease Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Research Report Mar, 1999.

می‌شوند، وجود اثر متغیرهای مخدوش‌گر امکان‌پذیر است (۱۲). یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه‌ها ممکن نبودن برآورد اثرات اصلی فاکتورهای محیطی است.

از طرف دیگر توجه به این نکته ضروری است که اثر متقابل به‌دست آمده در آنالیز فقط-مورد متفاوت از اثر ضربی است و این مسئله به تفاوت بین مفهوم اثر متقابل در متون اپیدمیولوژی با اثر متقابل در مفهوم آماری برمی‌گردد (۱۳). در مفهوم آماری، اثر متقابل، اثر ضربی دو متغیر است (۱۴)؛ حال آن‌که، در مفهوم بیولوژیک، اثر متقابل به مکانیسم مشابه دو فاکتور در رخداد بیماری برمی‌گردد (۱۵) و در مطالعه‌ی فقط-مورد، منظور از اثر متقابل، مفهوم بیولوژیک آن است.

نتیجه‌گیری

با وجود برخی محدودیت‌ها و نیز ممکن نبودن برآورد آثار اصلی فاکتورهای ژنتیکی و محیطی، آنالیز فقط-مورد با شرط برقراری فرض استقلال در جامعه روشی آسان‌تر و کارآتر از آنالیز مورد-شاهد برای برآورد اثر متقابل ژن-محیط است. هم‌چنین این روش می‌تواند به عنوان یک روش غربال‌گری برای غربال سریع اثر متقابل ژن-محیط به کار رود (۱۰).

بالا بودن کارایی آماری این روش باعث شده که در مطالعات جدید، برآورد اثر متقابل ژن-ژن نیز در این روش مورد توجه قرار گیرد (۱۶).

منابع

1. Thompson WD. Statistical analysis of case-control studies. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 33-50.
2. Goldstein AM, Falk RT, Korczak JF, Lubin JH. Detecting gene-environment interaction using a case-control design. *Genetic Epidemiol* 1997; 14: 1085-89.