

### اصول مطالعات مورد - شاهدهی (قسمت اول)



ویرایش شده ورودی بهمن ۱۴۰۲

گردآورنده: سبحان بابایی



دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

در این جلسه بحث ما در مورد مطالعه کیس کنترل (case-control study) (به آن مطالعه مورد شاهدی یا مطالعه گذشته نگر هم می گویند) می باشد.

در جلسه قبل همان طور که به یاد دارید انواع مطالعات را توضیح دادیم که یکی از آنها مطالعات توصیفی بود که در جلسه قبل توضیح داده شد و در جلسه امروز بحث ما در مورد نوع دوم مطالعات در حوضه اپیدمیولوژی تحت عنوان case-control study می باشد.

سر فصل های مورد مطالعه در این جلسه شامل:

1. design of case-control studies including selection of cases and controls (به معنی طراحی مطالعات کیس کنترل خصوصا در رابطه با نحوه انتخاب کیس ها و گروه کنترل)
2. selection biases in case-control studies (یکی از مهمترین بایاس ها یا سوگیری ها یا علت سوگیری ها در مطالعات کیس کنترل است)
3. information biases in case-control studies. Including limitations in recall bias (بایاس اطلاعات در مطالعات کیس کنترل-خصوصا recall bias یا بایاس یادآوری که مهم ترین بایاس در رابطه با مطالعات کیس کنترل است)
4. matching and the use of multiple controls (همسان سازی و گروه کنترل چند گانه)
5. analysis and interpretation of results (آنالیز و تفسیر نتایج حاصل از یک مطالعه کیس کنترل)

تعریف کیس کنترل: یک مطالعه ی مشاهده ای تحلیلی است . برای بررسی رابطه احتمالی میان یک مواجهه و یک بیماری معین ، گروهی از افراد مبتلا به آن بیماری ( موسوم به کیس ) را شناسایی میکنیم و برای اینکه بتوانیم مقایسه کنیم ، گروهی از افراد غیر مبتلا به آن بیماری ( موسوم به شاهد ها) را شناسایی مینماییم. سپس تعیین میکنیم که چه نسبتی از کیس ها ، مواجهه داشته اند و چه نسبتی نداشته اند. همچنین تعیین میکنیم که چه نسبتی از شاهد ها مواجهه داشته اند و چه نسبتی نداشته اند.

به اشتباه به کیس کنترل ، گذشته نگر میگویند.

خصوصیات مطالعه کیس کنترل:

1) مطالعه کیس کنترل با انتخاب بیماران شروع می شود (بر خلاف مطالعه cross sectional یا توصیفی که در آن انتخاب بر اساس نمونه گیری از یک جمعیت بود. یعنی بعد از انتخاب تعدادی از افراد جمعیت بیمار یا سالم بودن آن ها مورد بررسی قرار می گرفت) به بیان دیگر اولین قدم در مطالعات کیس کنترل انتخاب افراد بیمار است.

2) ویژگی دیگر این نوع مطالعه رسیدن از معلول به علت است. یعنی با مورد بررسی قرار دادن بیماران می خواهیم بفهمیم که آیا این افراد در گذشته در مواجهه بوده اند یا خیر و اگر در مواجهه بوده اند آیا این موضوع در ایجاد بیماری نقشی داشته است یا خیر. پس بنابراین در این نوع مطالعه از معلول که بیماریست به علت می رسیم (بر خلاف مطالعات آینده نگر که در ابتدا فرد بیماری در کار نیست و فقط افرادی را که در مواجهه هستند را مورد بررسی قرار می دهیم تا بفهمیم در طول زمان چه تعداد از این افراد مبتلا می شوند).

3) خصوصیت دیگر این مطالعه که برخلاف دو مورد بالا در این خصوصیت با تمام مطالعات analytical یا تحلیلی مشترک است، داشتن یک گروه کنترل است. در مطالعات توصیفی ما در ابتدا دو گروه را انتخاب نمی کردیم (یک گروه بیمار و یک گروه سالم به عنوان گروه شاهد) بلکه بعد از نمونه گیری از جمعیت به بررسی بیمار یا سالم بودن افراد می پرداختیم که تا اینجا مطالعه به صورت خالص توصیفی بود. اما اگر می خواستیم رابطه بین متغیرها را بسنجیم به عنوان مثال : در نظر می گرفتیم از هزار نفر معاینه شده 200 نفر بیمار و 800 نفر سالم است. سپس آن 200 را به عنوان گروه بیمار و الباقی را به عنوان گروه کنترل در نظر می گرفتیم که در این صورت مطالعه توصیفی-تحلیلی بود. (معایب و نقاط ضعف این نوع مطالعه در جلسه قبل توضیح داده شد).

**\* نکته :** در تمام مطالعات تحلیلی گروهی تحت عنوان گروه کنترل داریم.

حال سوالی که مطرح می شود آن است که به چه دلیل در تمام مطالعات تحلیلی گروه کنترل داریم؟ بیاید این سوال را این گونه بررسی کنیم:

فرض کنیم ما به عنوان پزشک در جریان کارهای روزانه با تعدادی بیمار مبتلا به سرطان مواجه می شویم که همه آنها در شرح حال خود از مواجه با یک ماده شیمیایی خاص صحبت می کنند. حال سوال این است که آیا

از این مشاهده می شود نتیجه گیری کرد که ابتلاء این افراد به سرطان با مواجه با این ماده شیمیایی خاص مرتبط است؟ چگونه می توان این فرضیه را رد یا تایید کرد؟

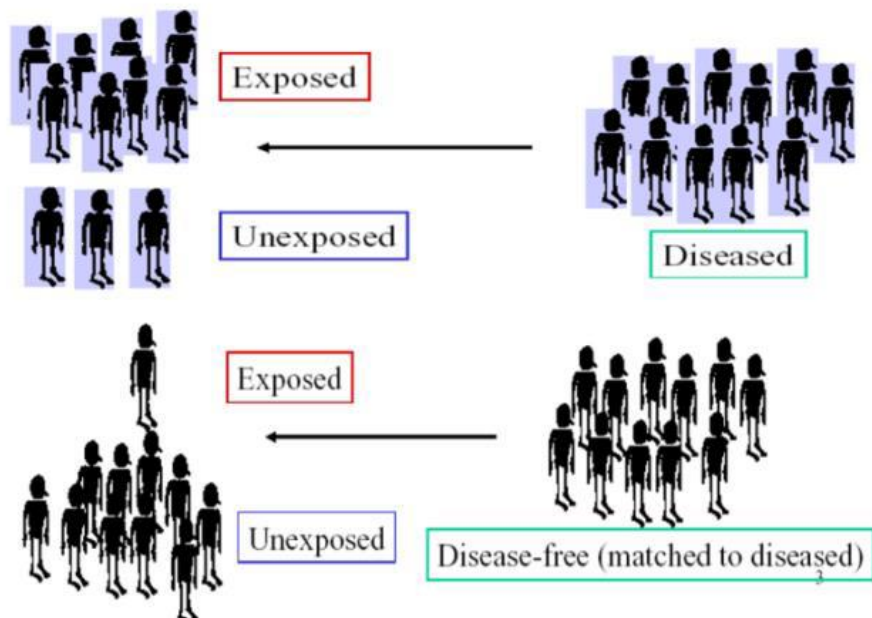
در طول تاریخ از این موارد زیاد اتفاق افتاده؛ به عنوان مثال در اوایل قرن 19 دکتر اوشنر متوجه شد که تقریباً تمام بیمارانی که او به علت سرطان ریه جراحی کرده سابقه سیگار کشیدن دارند. (درست که امروزه ارتباط بین مصرف دخانیات و سرطان ریه ثابت شده اما بیان این موضوع در آن زمان موضوعی کاملاً جدید بود و مخالفان بسیاری داشت). فرضیه دکتر اوشنر برای ارتباط بین مصرف دخانیات و سرطان ریه تنها بر اساس مشاهده بیماران بود. حال آیا این نتیجه گیری دارای ارزش علمی است؟

یا به عنوان مثال دیگر دکتر نورمن کرگ یک چشم پزشک بود که در سال 1940 در جریان طبابت روزانه خود متوجه شد که تعدادی از نوزادان و کودکان کم سن مبتلا به نوع خاصی از کاتاراکت (آب مروارید) که کاتاراکت غیر عادی بود هستند. این کودکان در هنگام شیوع اپیدمی سرخچه در دوران رشد جنینی بودند. پس بنابراین چیزی که به ذهن دکتر نورمن رسید آن بود که بین مواجه مادران باردار با سرخچه و ابتلای فرزندان آنان به آب مروارید ارتباطی وجود دارد. در آن زمان اطلاعی از تاثیر ویروس سرخچه بر روی جنین وجود نداشت بنابراین فرضیه دکتر کرگ تنها بر مبنای مشاهدات شخصی بود. حال آیا فرضیه دکتر نورمن یعنی ارتباط کاتاراکت نوزادان با ابتلای مادران آنها به سرخچه دارای ارزش علمی است؟

پاسخ منفی است. هرچند که گزارش چنین مشاهده ای بسیار جالب است اما تفسیر آن بدون مقایسه کردن و بدون داشتن گروه کنترل مشکل است. (یعنی بدون مقایسه کردن نوزادان مبتلا که دارای مادران مبتلا به سرخچه بودند با گروه نوزادانی که مبتلا به کاتاراکت نشده اند) ممکن است این موضوع به ذهنتان برسد وقتی 90 درصد نوزادان مبتلا به کاتاراکت دارای مادران مبتلا به سرخچه بوده اند دیگر جای شکی نیست. در جواب می گوییم آیا بارداری 90 درصد مادران آن جامعه در هنگام اپیدمی سرخچه بوده؟ آیا شانس برابری برای ابتلا به بیماری داشتند این مادران؟ برای پاسخ به این سوالات ما نیاز به یک گروه شاهد برای مقایسه داریم. یعنی مشاهده دکتر اوشنر یا کرگ بدون وجود گروه شاهد تنها یک گزارش از تعداد موارد است که معرف یک مطالعه توصیفی از نوع case sires است. این مشاهدات به ما شواهدی را نشان می دهند اما بدون وجود مشاهده قابل مقایسه در تعدادی افراد سالم نتیجه گیری و تفسیر این مشاهدات غیر ممکن است. لذا نتیجه می گیریم که مقایسه یکی از اجزای ضروری بررسی های اپیدمیولوژیک و مطالعات تحلیلی است.

شكل مقابل نحوه طراحی یک مطالعه کیس کنترل نشان داده می دهد. فرض کنیم برای تعیین ارتباط مواجهه با عامل مضمون به ایجاد بیماری و ایجاد یک بیماری خاص ما یک گروه از افراد مبتلا به آن بیماری یعنی گروه

## Design of the Case-Control



کیس یا گروه مورد را در نظر گرفته و یک گروه از افرادی که به آن بیماری مبتلا نیستند را به عنوان گروه کنترل یا گروه شاهد در نظر می گیریم و این دو را با هم مقایسه می کنیم.

همان طور که در صفحه قبل گفته شد قدم اول در مطالعه کیس کنترل با بیماران شروع می شود. یعنی در ابتدا ما یک گروه از بیماران را جمع آوری کرده و برای مقایسه این افراد یک گروه از افرادی که به بیماری مبتلا نیستند به عنوان گروه شاهد انتخاب می کنیم.

ابتدا باید نشان دهیم که کدام افراد در هر کدام از این دو گروه (گروه کیس و گروه شاهد) با عامل مورد نظر مواجهه بوده اند و کدام افراد مواجهه نبوده اند.

در مثال کودکان مبتلا به کاتاراکت، کودکانی که به این بیماری مبتلا بوده اند با کودکانی که مبتلا نبوده اند باید مقایسه شوند. یعنی مادران تمام کودکانی که تحت پژوهش هستند، برای تعیین مواجهه آنها با ویروس سرخچه در دوران حاملگی باید مورد بررسی قرار بگیرند. اگر مواجهه (ابتلا به بیماری سرخچه) مرتبط با بیماری کاتاراکت باشد انتظار می رود که نسبت مواجهه در مادرانی که کودکان آن ها بیماری را داشته اند (یعنی گروه مورد) بیشتر از مادرانی باشد که کودکان آنها مبتلا به این بیماری نبوده اند (یعنی گروه شاهد).

بنابراین در پژوهش (مورد-شاهدی) یا (کیس-کنترل) اگر بین مواجهه با عامل مضمون به ایجاد بیماری و ایجاد یک بیماری ارتباطی وجود داشته باشد باید نسبت مواجهه در گروه مورد یا گروه کیس از گروه شاهد یا گروه کنترل بیشتر باشد.

پس همان طور که در شکل مشاهده می شود ما امیدیم گروه کیس (diseased) را مورد بررسی قرار دادیم تا بفهمیم چه تعداد از آن ها در گذشته با عامل مضمون به ایجاد بیماری مواجهه داشتند و چه تعداد مواجهه نداشتند. (همان طور که در شکل مشخص است 3 نفر از گروه کیس مواجهه نداشتند و الباقی دارای مواجهه بودند).

همچنین در گروه شاهد (disease-free) دوباره همین کار انجام دادیم (مشاهده می کنید که فقط یک نفر از گروه کنترل دارای مواجهه بوده). یک سری افراد expose و یک سری افراد unexposed هستند.

چه وقت می گوییم این مواجهه با ایجاد بیماری ارتباط دارد؟ وقتی که میزان شیوع مواجهه در گروه کیس به طور معنی داری از نظر آماری از نسبت به مواجهه در گروه کنترل بیشتر باشد.

گفتیم که این جدول دو در دو که در تصویر مقابل مشاهده می کنید هم برای مطالعات تحلیلی-توصیفی هم

## Case-Control Study Design

First, select

		Cases (with disease)	Controls (without disease)
		a	b
Then, measure past exposure	Were exposed		
	Were not exposed		
Totals		a+c	b+d

برای مطالعات آینده نگر و همچنین برای مطالعات کیس کنترل قابل استفاده است.

منتها نحوه پر شدن و تکمیل خانه های این جدول در مطالعات مختلف متفاوت است. در پر شدن خانه های این جدول در مطالعات کیس کنترل اولین اطلاعاتی که در اختیار داریم تعداد افراد گروه کیس و تعداد افراد گروه کنترل است.

برای طراحی یک مطالعه کیس کنترل ابتدا

first select case and control

می باشد.

یادآوری : جداول دو در دو هنگامی کاربرد دارند که پیامد ما (متغیر) حالت دوغانگی داشته باشد یعنی جواب به صورت بیمار سالم بلی خیر باشد. در این جداول هم برای مطالعات تحلیلی کراس سکشنال و هم case control و هم برای کورت و حتی در مطالعات کلینیکال کرایال ها میتوان از آنها بهره برد.

نحوه پر شدن و تکمیل سلول های این جدول در هر مطالعه فرم خاصی دارد. در مطالعه توصیفی کراس سکشنال تحلیلی n یا تعداد کل داشتیم اما در اینجا اولین چیزی که داریم تعداد گروه کیس و تعداد گروه

کنترل که ما انتخاب می کنیم. در آنجا ما یک Sample (نمونه) از جمعیت گرفته بودیم و مورد معاینه قرار می گرفتند و یک تعداد از آنها در خانه  $a+c$  و یک تعداد از در خانه  $b+d$  قرار می گرفتند و ما تقریباً هیچ دخالتی در این تقسیم بندی نداشتیم.

اما در اینجا از  $n$  کل خبری نیست ، بلکه ما ابتدا تعدادی بیمار داریم.

برحسب فرمول های آماری محاسبه حجم نمونه برای مطالعه کیس کنترل مشخص می شود که حداقل تعداد بیمارانی که ما باید برای گروه کیس انتخاب کنیم چند نفر است و به ازای هر نفر از گروه کیس ما باید یک نفر را در در گروه کنترل انتخاب کنیم. (در بعضی از کتب اپیدمیولوژی ذکر شده که به ازای هر نفر در گروه کیس اگر دو یا سه یا چهار نفر در گروه کنترل انتخاب کرد بهتر است اما بیشتر از 4 نفر تاثیری ندارد).

با روش های مختلفی مانند مصاحبه و بررسی فایل های بیمارستانی و.... تعداد افرادی که از گروه کیس در گذشته در مواجهه با عامل قرار گرفتند را به دست می آوریم که در جدول بالا عدد  $a$  است و تعداد افرادی که بیمار هستند اما در مواجهه با عامل قرار نگرفته اند عدد  $c$  (برای گروه کنترل هم همین روش تکرار می شود و اعداد  $b$  و  $d$  به دست می آیند).

پس اول افراد موجود در گروه کیس و کنترل را انتخاب کرده سپس با شیوه های مختلف تعیین می کنیم که چه تعداد از افراد در دو گروه مختلف در گذشته با عامل مواجهه داشته یا نداشتند.

برای تعیین درصد یا نسبت مواجهه در دو گروه از فرمول زیر استفاده می شود.

$$\text{Proportion exposed} \quad \frac{a}{a+c} \quad \frac{b}{b+d}$$

در گروه کیس  $a$  تقسیم بر  $a+c$  ، در گروه کنترل  $b$  تقسیم بر  $b+d$

اگر میزان شیوع مواجهه در گروه کیس ها به طور معنی داری از نظر آماری بیشتر از میزان شیوع در گروه کنترل باشد پس در این صورت یک رابطه موثر در ایجاد بیماری در نظر گرفته می شود.

اگر این دو نسبت یا درصد مساوی شوند مواجهه در ایجاد بیماری بی تاثیر است.



اگر نسبت مواجهه در گروه کنترل از نسبت مواجهه در گروه کیس بیشتر باشد، نتیجه می گیریم مواجهه نه تنها عامل ایجاد بیماری نیست بلکه اثر محافظت کنندگی در مقابل بیماری دارد.

a=بیمار با exposed

b=سالم یا گروه کنترل با exposed

c=تعداد افرادی که بیمار هستند اما not exposed

d=گروه شاهدهی که نه مواجهه دارند نه بیماری

خانه های این جدول باید طبق قرارداد به گونه ای باشد که در شکل نشان داده شده است یعنی به عنوان مثال اگر جای ستون های جدول یا ردیف های جدول عوض شود نتایج متفاوت خواهد بود. (استاد گفتن ممکنه طرح سوال برای پایان ترم یا علوم پایه جای این خانه ها را عوض کند، پس بنابراین a و b و c و d در کتب مختلف تعریف شده اند و حتما باید ببینیم با توجه از تعریفی که از عدد a یعنی تعداد افراد گروه کیس که با عامل مواجهه داشته اند در جدول به درستی داده شده یا نه اگر این گونه نباشد باید خودمان عدد ها را به درستی جا به جا کنیم).

### Case-Control Study: Example of CHD and Smoking

	Cases CHD	Controls (without disease)
Smoked cigarettes	112	176
Did not smoke cigarettes	88	224
Total	200	400

در مثال تصویر مقابل پژوهشگر با هدف تعیین ارتباط بین سیگار کشیدن و ابتلا به CHD یک مطالعه کیس کنترل انجام داده، پژوهشگر ابتدا 200 نفر از افرادی که CHD دارند را انتخاب کرده و 400 نفر از افرادی که CHD ندارند را به عنوان گروه شاهد برگزیده است .

نکته: انتخاب گروه شاهد زیاد هم آسان نیست و گرچه با بالا بردن تعداد افراد گروه شاهد

دقت مطالعه بالا رفته اما باید توجه داشت که هر چه تعداد افراد گروه شاهد بیشتر باشد هزینه و زمان بیشتری برای جمع آوری این افراد صرف میشود؛ همچنین ممکن است در انتخاب افراد سالم برای گروه شاهد اشتباه رخ دهد.



یکی از مهمترین بایاس ها در مطالعات کیس کنترل یا حتی مطالعات آینده نگر selection biases است. این بایاس به این معنی است که ما در انتخاب کیس ها یا در انتخاب افراد سالم اشتباه کنیم.

نکته دیگری که باید در مطالعات کیس کنترل به آن توجه کرد داشتن تعریفی دقیق از مواجهه قبل از انجام بررسی است. مثلاً در بررسی تصویر بالا که مواجهه سیگار کشیدن است ما باید مشخص کرده باشیم که چه فردی را سیگاری تلقی می کنیم. به عنوان مثال اگر کسی سابقه مصرف زیادی داشته باشد اما در یک روز یک سیگار مصرف کرده و در مقابل شخصی با سابقه مصرف کمتر اما با مصرف روزی ده سیگار، ما کدام یک از این دو نفر را سیگاری تلقی می کنیم.

محقق می بایستی از قبل بر اساس متون و شواهدی که در بررسی های علمی وجود دارد دریابد که چه میزان از مواجهه موثر است. فرض کنید با بررسی متون به این نتیجه برسیم که حداقل 10 عدد سیگار در روز برای ایجاد بیماری موثر است پس قطعاً در مثال بالا ما شخص دوم را در معرض مواجهه با عامل در نظر می گیریم.

سوال دیگری که در رابطه با مواجهه به وجود می آید مدت زمان مواجهه است، آیا کسی که دارای CHD است و از ۶ ماه قبل شروع به سیگار کشیدن کرده در مواجهه بوده یا خیر.

پس در تعریف مواجهه بایستی میزان و مدت زمان مواجهه به طور مشخص و معین باشد. (گفتیم که تعریف دقیق مواجهه را باید قبل از شروع بررسی به دست بیاوریم).

برای محاسبه نسبت یا درصد های مواجهه در دو گروه از فرمول صفحه 6 استفاده می کنیم :

112 که عدد a می باشد تقسیم بر  $a+c$  که می شود  $112 + 88$  ضرب در 100 که می شود 56 ، درصد مواجهه در گروه کیس می باشد.

176 که عدد b می باشد تقسیم بر  $b+d$  که می شود  $176 + 224$  ضرب در 100 که می شود 44 ، درصد مواجهه در گروه کنترل است.

آیا می توان با توجه به اعداد به دست آمده ادعا کرد که مواجهه با بیماری در ارتباط است؟ از لحاظ عددی درست است که درصد به دست آمده برای گروه کیس بزرگتر از گروه کنترل است اما بایستی بررسی کنیم که از لحاظ آماری این تفاوت معنی دار است یا خیر که این بررسی آماری را از طریق p value انجام می دهیم. (در درس آمار قضیه این شاخص را خواهیم خواند) به این صورت که اگر این شاخص کمتر از 5 درصد باشد، این

بزرگتر بودن درصد مواجهه در گروه کیس ارزش علمی و آماری دارد و اگر این شاخص از 5 درصد بیشتر باشد، این بزرگتر بود درصد مواجهه فاقد ارزش است.

نکته: در مطالعات کیس کنترل نه شیوع و نه بروز به دست نمی آید و کارایی شیوع در مطالعات توصیفی و توصیفی-تحلیلی و کارای میزان بروز در مطالعات آینده نگر است.

مراحل اصلی مطالعات کیس کنترل عبارتند از

1. انتخاب اعضای گروه کیس و کنترل
2. همسان سازی افراد گروه کیس و کنترل
3. اندازه گیری مواجهه در دو گروه و مقایسه آنها
4. تفسیر و تحلیل و نتایج حاصل از مطالعه (Analysis and interpretation of result)

در مطالعه کیس کنترل اعضای گروه کیس را می توان از منابع مختلفی انتخاب کرد. این منابع عبارتند از بیمارانی که به بیمارستان ها مراجعه می کنند حالا چه به صورت سرپایی یا آن کسانی که در بیمارستان بستری هستند. بیمارانی که به درمانگاه ها مراجعه می کنند یا بیماران مطب پزشکان. در بعضی از کشورها مراکز ثبت بیماری های خاصی مثل cancer registry وجود دارد و این چنین مراکزی هم می توانند منبع بسیار مفیدی برای پیدا کردن اعضای گروه کیس باشند.

هنگام انتخاب کیس ها می بایستی چند نکته رعایت شود: اگر تمام کیس ها را از یک بیمارستان انتخاب کنیم، ممکن است بیماران موجود در این بیمارستان به خاطر یک وجه مشترک و یک دلیل مشترک به آن بیمارستان مراجعه کرده باشند (یک عامل خطری در آنها مشترک باشد) که در این صورت نمی توانیم نتایج به دست آمده را به تمام بیماران موجود در آن جامعه تعمیم دهیم. فرض کنید بیمارستان مورد مطالعه ما در منطقه ای که اکثر افراد موجود در آن منطقه دارای طبقه اقتصادی و اجتماعی بالا و یا برعکس دارای طبقه اقتصادی و اجتماعی پایینی هستند باشد (هرچند یکی از معایب استفاده از داده های بیمارستانی آن است که ما جمعیت مشخص defined population و حد و مرز داری برای بیمارستان ها نداریم) کیس های مورد بررسی نمی تواند معرف کل جامعه باشند چون تمام افراد جامعه از لحاظ طبقه های اجتماعی و اقتصادی یکسان نیستند. بنابراین اگر قرار است از بیماران بستری در بیمارستان ها استفاده کنیم بهترین راه آن است که از چند بیمارستان مختلف کیس ها را انتخاب کنیم. علاوه بر این اگر در بیمارستان از بیماران مبتلا به بیماری های مزمن نگهداری شود نتایج حاصل از مطالعه را باز فقط می توانیم به این نوع بیماران خاص تعمیم دهیم.

اگر بیمارستانی که موارد از آن انتخاب میشوند یک مرکز مراقبت های سطح سوم باشد (بیمارستان فوق تخصصی) که فقط بیماران شدیداً بد حال را به صورت گزینشی بستری میکند، هر عامل خطر سازی که در مطالعات شناسایی شود ممکن است فقط برای افراد مبتلا به شکل های شدید این بیماری عامل خطر ساز محسوب شود

بنابراین در مطالعات کیس کنترل مثل مطالعات بالینی تصادفی محقق باید معیار های انتخاب برای انتخاب مورد ها را قبل از شروع بررسی به دقت تعیین کند. (معیار ها حتماً باید در قسمت روش پژوهش باید توضیح داده شوند)

مسئله دیگری که باید در انتخاب مورد تا در نظر داشته باشیم این است که ما از کیس های incidence (موارد بروز) استفاده می کنیم یا از کیس های prevalence (موارد شیوع) داریم استفاده می کنیم. موارد بروز به عنوان مثال به این صورت است که: محقق در روز شروع مطالعات کیس کنترل، براساس فرمول های محاسبه حجمی نمونه 100 نفر بیمار را برای بررسی باید جمع آوری کند. محقق از روز شروع بررسی به بعد هر بیماری را که به او مراجعه کرد و بیماری مورد نظر برای وی تشخیص داده شد را مورد بررسی قرار می دهد یعنی به عبارتی از روز شروع مطالعات به بعد کیس ها جمع آوری می شود. و به عبارتی new case یا بروز گفته می شود (از افرادی که بیمار بودن آنها قبل از روز شروع بررسی بوده استفاده نمی شود و موارد جدید را مورد بررسی قرار می دهیم)

اما در هنگام استفاده از موارد شیوع از بیمارانی که قبل از روز شروع مطالعه بیماری مورد نظر برای آنها تشخیص داده شده باشد استفاده می کنیم.

استفاده از هر کدام از دو مورد بالا نقاط ضعف و نقاط قوت خاص خود را دارد. مثلاً استفاده از موارد بروز از بعضی لحاظ بهتر اما وقت گیر تر است یا استفاده از موارد شیوع راحت تر ولی دارای دقت کمتری است برای تعیین علت بیماری استفاده از موارد بروز ترجیح داده می شود، به این علت که در پژوهش هایی که از موارد شیوع استفاده می شود، هر گونه عامل خطری که شناسایی شود بیشتر با بقای بیماری در ارتباط است تا ایجاد بیماری.

به عنوان مثال اگر بیشتر افراد مبتلا به یک بیماری خاص باشند که مدت کمی بعد از تشخیص فوت می کند این افراد در مطالعه شرکت نمی کنند بنابراین وقتی که از موارد شیوع استفاده می کنیم امکان دارد بیشتر کسانی که در بررسی شرکت می کنند فرم خفیف بیماری را داشته پس عمر بیشتری هم کرده اند در نتیجه

{روش ترجیحی کیس بروز میباشد}

بیمارانی که مورد پژوهش قرار می گیرند نمی تواند معرف کل بیماران جامعه باشند و هر عامل خطری را که در این گونه پژوهش ها شناسایی می کنیم ممکن است برای تمام بیماران موجود در جامعه ثابت نباشند.

همچنین هنگامی که از موارد بروز استفاده می کنیم، در این نوع پژوهش ها نیز بیمارانی را که قبل از تشخیص بیماری فوت کرده اند از دست داده ایم و وارد پژوهش نکردیم.

در هر صورت راه ساده برای حل این مشکل و مشکلات دیگر انتخاب مورد ها در مطالعات کیس کنترل وجود ندارد اما آنچه که مهم است آن است که هنگام تفسیر و تحلیل داده های به دست آمده در این نوع بررسی ها به این مشکلات توجه کنیم و هنگام تفسیر نتیجه پژوهش ها لازم است که بایاس های احتمالی ناشی از انتخاب مورد ها که در اثر طراحی برنامه پژوهشی و یا روش اجرایی آن پیش آمده حتماً باید در نظر داشته باشید.

## ادامه مبحث Case Control

مراحل اصلی مطالعه مورد شاهدهی :

1. انتخاب گروه های Case و Control
2. همسان سازی گروه ها
3. اندازه گیری مواجهه در دو گروه و مقایسه آن ها
4. آنالیز و تفسیر نتایج

**انتخاب گروه کنترل :** حساس ترین و مهمترین مرحله این مطالعه انتخاب گروه کنترل است. بیشترین سوگیری ها در مطالعه مورد شاهدهی ناشی از انتخاب نادرست گروه کنترل میباشد. برای مثال ریمون پرل (raymond perl) مطالعه ای را برای آزمایش این فرضیه انجام داد که توپرکلوز سبب محافظت در برابر سرطان میشود در میان 7500 کالبد شکافی متوالی در بیمارستان پرل توانست 816 مورد شاهد سرطان را شناسایی کند سپس در میان سایر کالبد شکافی های انجام شده در بیمارستان مذکور یک گروه 816 نفری که به سرطان مبتلا نبودند را انتخاب کرد درصد موارد و شاهد ها را که در کالبد شکافی آن ها یافته های توپرکلوز وجود داشت تعیین نمود؛ در میان 816 بیمار مبتلا به سرطان که کالبد شکافی شده بودند 54 نفر توپرکلوز داشتند (6.6٪) در حالی که از 816 شاهد غیر مبتلا به سرطان 132 نفر به توپرکلوز مبتلا بودند. (16.3٪). بر مبنای این یافته پرل نتیجه گرفت که ابتلا به توپرکلوز اثر حفاظتی (protective) در برابر سرطان ایجاد می کند. این آزمایش معتبر نبوده است دلیلش، این است که در آن زمان توپرکلوز یکی از دلایل اصلی بستری شدن بیماران در بیمارستان بوده است پس گروه شاهد به درستی انتخاب نشده بود به همین خاطر باید طوری انتخاب شود که نماینده واقعی غیر بیماران در جامعه باشد.

## منابع انتخاب گروه کنترل

1) افرادی که غیر بستری هستند که خودش دارای روش های متفاوتی است:

- ✚ یک نمونه تصادفی از کل جمعیت : برای گروه 1، ایده آل و روش مطلوب آن است که یک نمونه تصادفی از کل جمعیت گرفته شود ولی این موضوع اکثراً عملی نیست. چون جمعیت مشخصی برای بیمارستان نداریم
- ✚ راه دوم این است که از لیست مراکز خدماتی افرادی را به صورت تصادفی انتخاب کنیم مثل لیست مراکز ارائه خدمات بیمه، کد پستی، مخابرات و...

حسن استفاده از همسایگان، بعضی از متغیرها مانند: سبک زندگی و وضعیت اجتماعی اقتصادی به طور خودکار match میشوند

✚ همسایگان: در این روش (که متداول تر شده است) ابتدا محل زندگی فرد را به عنوان نقطه آغاز در نظر میگیرند و آنجا از تعداد مشخصی از خانه ها افراد شاهد مناسب را انتخاب میکنند. (در کشور های در حال رشد ممکن است این روش، بهترین روش انتخاب گروه شاهد باشد)

✚ بهترین دوستان بیمار: خوبی این روش این است که این گروه از نظر سن و متغیر های گوناگون مثل بیمار هستند.

\* گاهی اوقات همسر، خواهر یا برادر به عنوان گروه شاهد انتخاب میشوند که این روش میتواند تاثیر عوامل ژنتیکی را روی گروه شاهد خنثی کند.

2) افراد بستری در بیمارستان: یک روش شایع است چون قابل دسترس هستند و انتخاب این نوع شاهد کم هزینه تر است اما باید توجه کرد که این افراد نماینده جمعیت مرجعی هستند که نمیشود خصوصیت آنها را به خوبی مشخص کرد و نمیتوان جمعیت مرجع افراد بستری در بیمارستان را از نظر جغرافیایی مشخص کرد (هرچند که ممکن است اکثر افراد بستری در یک بیمارستان از محله های اطراف خود بیمارستان باشند). مثلاً طی یک مطالعه مشخص شده است که میزان شیوع سیگار در افراد بیمارستان از سایر افراد جامعه بسیار بیشتر است و بسیاری از افراد بستری در بیمارستان یک بیماری به علت مصرف دخانیات دارند.

مقایسه مورد های (case) بستری شده در یک بیمارستان با شاهد های بستری شده در همان بیمارستان که ظاهراً باید از همان جامعه case ها باشند منطقی تر است.

\* میشود گفت عواملی که باعث شده اند تا بیماران مورد بررسی ما به یک بیمارستان مراجعه کنند و در آنجا بستری شوند باعث بستری شدن سایر بیمارانی که گروه شاهد از بین آن ها انتخاب شده است نیز میگردد بنابراین ممکن است نوع خدمات بالینی که بیمارستان ارائه میدهد در معرفی بیماران به آن بیمارستان برای بستری شدن موثر باشد.

\* در انتخاب گروه شاهد این سوال مطرح است که آیا نمونه ای از بیماران بستری شده در بیمارستان (غیر از بیماران با بیماری مورد پژوهش ما) مورد استفاده قرار بگیرند یا اینکه گروهی از افراد مبتلا به یک بیماری خاص را به عنوان گروه شاهد انتخاب کنیم؟

اگر بخواهیم از افراد مبتلا به بیماری خاص استفاده کنیم مبنای انتخاب یا عدم انتخاب باید مشخص شود البته اگر بیماری ای را انتخاب کنیم که بیماران آن ها به شکل کاملاً آشکاری بدون ارتباط با عامل بیماری مورد

بررسی باشند، بسیار مطلوب است ولی در این صورت احتمال اینکه این گروه از افراد Control نماینده جمعیت کل باشند کاهش خواهد یافت.

\* از کدام یک از بیماران میتوان به عنوان گروه Control استفاده کرد؟ فرض کنیم یک پژوهش case\_control برای ارتباط سرطان ریه و مصرف مواد دخانی داریم :

گروه case : بیماران مبتلا به سرطان ریه،

گروه control : از بین بیماران مبتلا به آمفیزم انتخاب شوند؛

خب این روش انتخاب چند مشکل ایجاد میکند چون بین سیگار کشیدن و آمفیزم ارتباط وجود دارد بنابراین چون افراد سیگاری در گروه شاهد ما بسیار زیاد است ما نمیتوانیم رابطه سرطان ریه با مواد دخانی را پیدا کنیم پس در این پژوهش از افرادی مثل بیماران قلبی یا مثلا مبتلایان به سرطان مثانه و پانکراس نمیتوان به عنوان گروه شاهد استفاده کرد.

**بهترین کار** این است که گروه شاهد را از افراد مبتلا به بیماری های مختلف انتخاب کنیم اما در تحلیل داده های به دست آمده باید توجه کرد که تحلیل را باید جداگانه برای هر یک از زیرگروه های افراد شاهد انجام دهیم.



زنان، بود (جدول ۶-۷)».

وقتی چنین ارتباطی مشاهده می‌شود، به سختی می‌توان معلوم کرد که آیا مصرف قهوه علت بیماری است و یا عامل دیگری که ارتباط نزدیکی با مصرف قهوه دارد سبب ایجاد بیماری شده است. از آنجا که سیگارکشیدن یک عامل خطر ساز شناخته شده برای سرطان پانکراس محسوب می‌شود و چون مصرف قهوه ارتباط نزدیکی با سیگارکشیدن دارد (بندرت می‌توان فردی را یافت که سیگاری باشد ولی قهوه ننوشد)، آیا مک‌ماهان و همکارانش به این دلیل میان مصرف قهوه و سرطان پانکراس رابطه‌ای مشاهده کرده‌اند که قهوه سبب بروز سرطان پانکراس می‌شود یا اینکه مصرف قهوه با سیگارکشیدن ارتباط دارد و سیگارکشیدن یک عامل خطر ساز شناخته شده برای سرطان پانکراس است؟ با عنایت به این مسئله، محققین پس از طبقه‌بندی براساس تاریخچه مصرف سیگار، داده‌ها را تحلیل کردند. در نتیجه، ارتباط با مصرف قهوه، هم برای کسانی که در آن زمان سیگار می‌کشیدند و هم در میان کسانی که هرگز سیگار نکشیده بودند، باز هم مشاهده شد (جدول ۷-۷).

این گزارش، هم در میان دانشمندان و هم در میان مردم عادی، توجه زیادی را به خود جلب کرد و به ویژه در میان تولیدکنندگان قهوه سروصدای زیادی برانگیخت. با توجه به مواجهه گسترده انسان‌ها با قهوه، اگر رابطه گزارش شده صحت داشت، می‌توانست اثرات و پی‌آمدهای عمده‌ای از نظر سلامت عمومی داشته باشد.

اجازه بدهید طرح این مطالعه را بررسی کنیم. موارد این مطالعه شامل بیماران سفیدپوست مبتلا به سرطان پانکراس در ۱۱ بیمارستان در بوستون و رودآیلند بودند. شاهدها به طرز جالبی انتخاب شده بودند: علاوه بر یکسری معیار خروج از مطالعه آنها مبتلایان به بیماری‌های دیگری بودند که توسط همان پزشکانی که موارد را بستری کرده بودند، در بیمارستان بستری شده بودند. به این ترتیب هنگامی که یکی از موارد شناسایی می‌شد، از پزشک مربوطه می‌خواستند که یکی دیگر از بیماران را که در همان زمان و به دلیل بیماری دیگری بستری شده بود، برای مصاحبه به‌عنوان شاهد معرفی کند. این روش غیرمعمول انتخاب شاهدها مزیت خاصی دارد: یکی از موانع عمده بر سر راه کسب مشارکت شاهدهای بیمارستانی در مطالعات مورد - شاهدی، این است که اجازه تماس با بیمارانی که به‌عنوان

مشکلات مربوط به انتخاب شاهدها. «در سال ۱۹۸۱، یک اپیدمیولوژیست معروف به نام مک‌ماهان<sup>۱</sup> و همکارانش یک مطالعه مورد - شاهدی در مورد سرطان پانکراس را گزارش کردند. موارد مطالعه شامل بیمارانی بودند که طی سال‌های ۱۹۷۴ تا ۱۹۷۹ در ۱۱ بیمارستان در بوستون و رودآیلند، ابتلای آنها به سرطان پانکراس از نظر بافت‌شناسی تأیید شده بود. شاهدها نیز از میان تمام بیمارانی که در همین مدت بستری شده بودند انتخاب شدند؛ شاهدها را از میان سایر بیماران بستری شده توسط پزشکانی که موارد را بستری کرده بودند، انتخاب کردند. موارد خروج از مطالعه عبارت بودند از: غیرسفیدپوستان، افراد مسن‌تر از ۷۹ سال، بیماران مبتلا به بیماری‌های پانکراس و کبد و مجاری صفراوی، افراد مبتلا به بیماری‌های مرتبط با مصرف الکل یا سیگار، بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی، دیابت، سرطان مثانه یا سرطان سیستم تنفسی و زخم معده. اگرچه نویسندگان بیماران با سایر اختلالات گوارشی مثل هرنی دیافراگمی، رفلاکس، گاستریت و ازوفایت را از مطالعه خارج نکردند. یکی از یافته‌های این مطالعه، ارتباط ظاهری وابسته به میزان مصرف میان مصرف قهوه و سرطان پانکراس، بویژه در



جدول ۶-۷. توزیع موارد و شاهدها از نظر عادت نوشیدن قهوه و برآورد نسبت‌های خطر

مصرف قهوه (فنجان در روز)					گروه	جنس
جمع	≤ ۵	۳-۴	۱-۲	صفر		
۲۱۶	۶۰	۵۳	۹۴	۹	تعداد موارد	مذکر
۳۰۷	۸۲	۷۴	۱۱۹	۳۲	تعداد شاهدها	
۲/۶	۲/۶	۲/۳	۲/۶	۱/۰	خطر نسبی تطبیق شده <sup>a</sup>	
۱/۲-۵/۴	۱/۲-۵/۸	۱/۰-۵/۳	۱/۲-۵/۵	-	فاصله اطمینان ۹۵٪	
۱۵۱	۲۸	۵۳	۵۹	۱۱	تعداد موارد	مؤنث
۳۳۶	۴۸	۸۰	۱۵۲	۵۶	تعداد شاهدها	
۲/۳	۳/۱	۳/۳	۱/۶	۱/۰	خطر نسبی تطبیق شده <sup>a</sup>	
۱۲-۴/۶	۱/۴-۷/۰	۱/۶-۷/۰	۰/۸-۳/۴	-	فاصله اطمینان ۹۵٪	

a. مجذور کای (بسط منتل [Mantel]) با نمراتی به فواصل مساوی، با تطبیق در دهه‌های سنی: ۱/۵ برای مردان، ۱۳/۷ برای زنان. برآوردهای منتل - هنسزل (Mantel-Haenszel) از نسبت‌های خطر، تطبیق شده برای گروه‌ها در دهه‌های سنی. در تمام مقایسه‌ها، گروه مرجع شامل افرادی بود که هرگز قهوه مصرف نمی‌کردند.

جدول ۷-۷. برآوردهای خطر نسبی<sup>a</sup> سرطان پانکراس مرتبط با مصرف قهوه و سیگار

مصرف قهوه (فنجان در روز)				وضعیت سیگار کشیدن
جمع <sup>b</sup>	≤ ۳	۱-۲	صفر	
۱/۰	۳/۱	۲/۱	۱/۰	افرادی که هرگز سیگار نکشیده‌اند
۱/۲	۳/۰	۴/۰	۱/۳	افرادی که قبلاً سیگار می‌کشیدند
۱/۲ (۰/۹-۱/۸)	۴/۶	۲/۲	۱/۲	افرادی که در حال حاضر سیگار می‌کشند
	۲/۷ (۱/۶-۴/۷)	۱/۸ (۱/۰-۱/۳)	۱/۰	جمع <sup>a</sup>

مقادیر داخل پرانتز، فواصل اطمینان ۹۵٪ مربوط به برآوردهای تطبیق شده را نشان می‌دهند.

a. گروه مرجع شامل افرادی است که نه سیگار می‌کشند و نه قهوه مصرف می‌کنند. مقادیر برآورد شده برحسب جنس و دهه‌های سنی تطبیق شده‌اند.  
b. این مقادیر، علاوه بر سن و جنس، برحسب متغیر دیگر نیز تطبیق شده‌اند و در رابطه با پایین‌ترین گروه هر متغیر بیان شده‌اند.

مصرف قهوه در موارد بیشتر از میزان مصرف قهوه در شاهدها بود.

محققین مذکور مایل به اثبات این مطلب بودند که میزان مصرف قهوه در شاهدها، همان است که در جمعیت عمومی غیرمبتلا به سرطان پانکراس انتظار می‌رود و بنابراین موارد بیش از حد قهوه مصرف کرده‌اند (شکل ۱۲۸-۷). ولی مسئله این است که: کدام پزشکان به احتمال بیشتری بیماران مبتلا به سرطان پانکراس را بستری می‌کنند؟ این پزشکان غالباً شامل متخصصین بیماری‌های گوارش هستند. بسیاری از بیماران بستری شده دیگر آنها (که به عنوان شاهد برگزیده شده‌اند) نیز به مشکلات گوارشی نظیر ازوفازیت و زخم پپتیک دچار هستند (همان‌طور که گفته شد بیماران با زخم معده از گروه - شاهد خارج

شاهد انتخاب می‌شوند، باید ازطرف پزشک بستری‌کننده آنها صادر شود. پزشکان غالباً مایل نیستند که بیمارانشان به عنوان شاهد انتخاب شوند، چون مطالعه در مورد بیماری آنها انجام نمی‌شود. با درخواست از پزشکانی که قبلاً اجازه شرکت بیماران مبتلا به سرطان پانکراس را در مطالعه داده بودند، احتمال صدور مجوز برای اینکه بیماران مبتلا به سایر بیماری‌ها نیز به عنوان شاهد در مطالعه شرکت کنند، افزایش می‌یافت.

ولی آیا این روش عملکرد می‌توانست مشکلی ایجاد کند؟ سؤال اساسی که محققین در پی پاسخ آن بودند این بود که آیا بیماران مبتلا به سرطان پانکراس بیشتر از افراد غیرمبتلا به سرطان پانکراس در همان جمعیت قهوه می‌نوشیدند؟ (شکل ۱۱-۷) آنچه که مک‌ماهان و همکارانش یافتند این بود که میزان

شدند). بنابراین در مطالعه اخیر افرادی که به عنوان شاهد انتخاب شده‌اند ممکن است مصرف قهوه خود را تا حد زیادی کاهش داده باشند و این کاهش یا به دلیل دستور پزشک است و یا به این دلیل است که این بیماران می‌دانند کاهش مصرف قهوه می‌تواند علائم آنها را برطرف کند. به این ترتیب نمی‌توان فرض کرد که میزان مصرف قهوه در شاهدها، معرف و نمایانگر میزان مورد انتظار مصرف قهوه در جمعیت عمومی است، چون میزان مصرف قهوه در شاهدها ممکن است به طرز غیر معمولی پایین باشد. بنابراین تفاوت مشاهده شده در میزان مصرف قهوه بین موارد مبتلا به سرطان پانکراس و شاهدها ممکن است لزوماً ناشی از این نباشد که موارد بیش از میزان مورد انتظار قهوه می‌نوشند، بلکه نتیجه این باشد که شاهدها کمتر از میزان مورد انتظار قهوه می‌نوشند )