

مطالعه در مطالعات مورد - شاهدی، شاهد‌ها را غالباً با جورسازی هر شاهد با یکی از موارد براساس متغیرهایی که آنها را با خطر بیماری مرتبط می‌دانند انتخاب می‌کنند - نظیر جنسیت، سن یا نژاد (جورسازی فردی یا زوج‌های جورسازی شده). سپس نتایج را، نه براساس تک‌تک افراد تحت مطالعه، بلکه به صورت زوج‌های مورد - شاهد تحلیل می‌کنند.

به لحاظ سابقه مواجهه، چه نوع ترکیب‌های مورد - شاهدی ممکن است وجود داشته باشند؟ واضح است که اگر مواجهه فقط دو شکل داشته باشد (یعنی هر فرد یا مواجهه داشته باشد یا نداشته باشد)، تنها چهار نوع زوج مورد - شاهد خواهیم داشت، به این ترتیب:

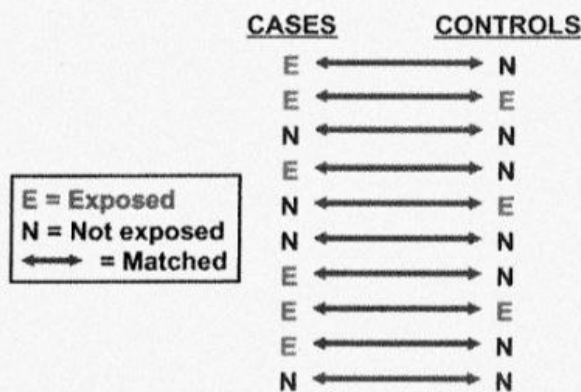
۱. زوج‌هایی که در آنها، مورد و شاهد، هر دو مواجهه داشته‌اند	زوج‌های هماهنگ
۲. زوج‌هایی که در آنها، مورد و شاهد، هیچ‌یک مواجهه نداشته‌اند	
۳. زوج‌هایی که در آنها مورد دارای مواجهه ولی شاهد فاقد مواجهه است	زوج‌های ناهماهنگ
۴. زوج‌هایی که در آنها شاهد دارای مواجهه ولی مورد فاقد مواجهه است	

توجه کنید که زوج‌های مورد - شاهدی که تجربه مواجهه مشابهی دارند زوج‌های هماهنگ<sup>۱</sup> و آنهایی که تجربه مواجهه متفاوتی دارند زوج‌های ناهماهنگ<sup>۲</sup> نامیده می‌شوند. این حالات ممکن در جدول ۲×۲ زیر نشان داده شده‌اند. توجه داشته باشید

OR  
محاسبه نسبت شانس در مطالعه مورد - شاهدی  
با زوج‌های جورسازی شده ← همسان سازی شده  
همان‌طور که در فصل قبل تشریح شد، در انتخاب جمعیت

1. concordant pairs

2. discordant pairs



شکل ۹-۱۲. مطالعه مورد - شاهدی، شامل ۱۰ مورد و ۱۰ شاهد جور شده (پیکان‌ها، جفت‌های جور شده را به هم وصل می‌کنند).

شاهد			
مورد	دارای مواجهه	شاهد	
		دارای مواجهه	فاقد مواجهه
	۲	۴	
	۱	۳	

توجه کنید که دو زوج داریم که در آنها موارد و شاهد‌ها، هر دو دارای مواجهه هستند و سه زوج داریم که در آنها هیچ‌یک از موارد و شاهد‌ها دارای مواجهه نیستند. این زوج‌های هم‌هنگ در تحلیل زوج‌های جورسازی شده به حساب نمی‌آیند. همچنین چهار زوج داریم که در آنها موارد دارای مواجهه و شاهد‌ها فاقد مواجهه هستند و یک زوج داریم که شاهد آن دارای مواجهه و مورد آن فاقد مواجهه است. بنابراین نسبت شانس برای زوج‌های جورسازی شده برابر است با:

$$\text{نسبت شانس} = \frac{b}{c} = \frac{4}{1} = 4$$

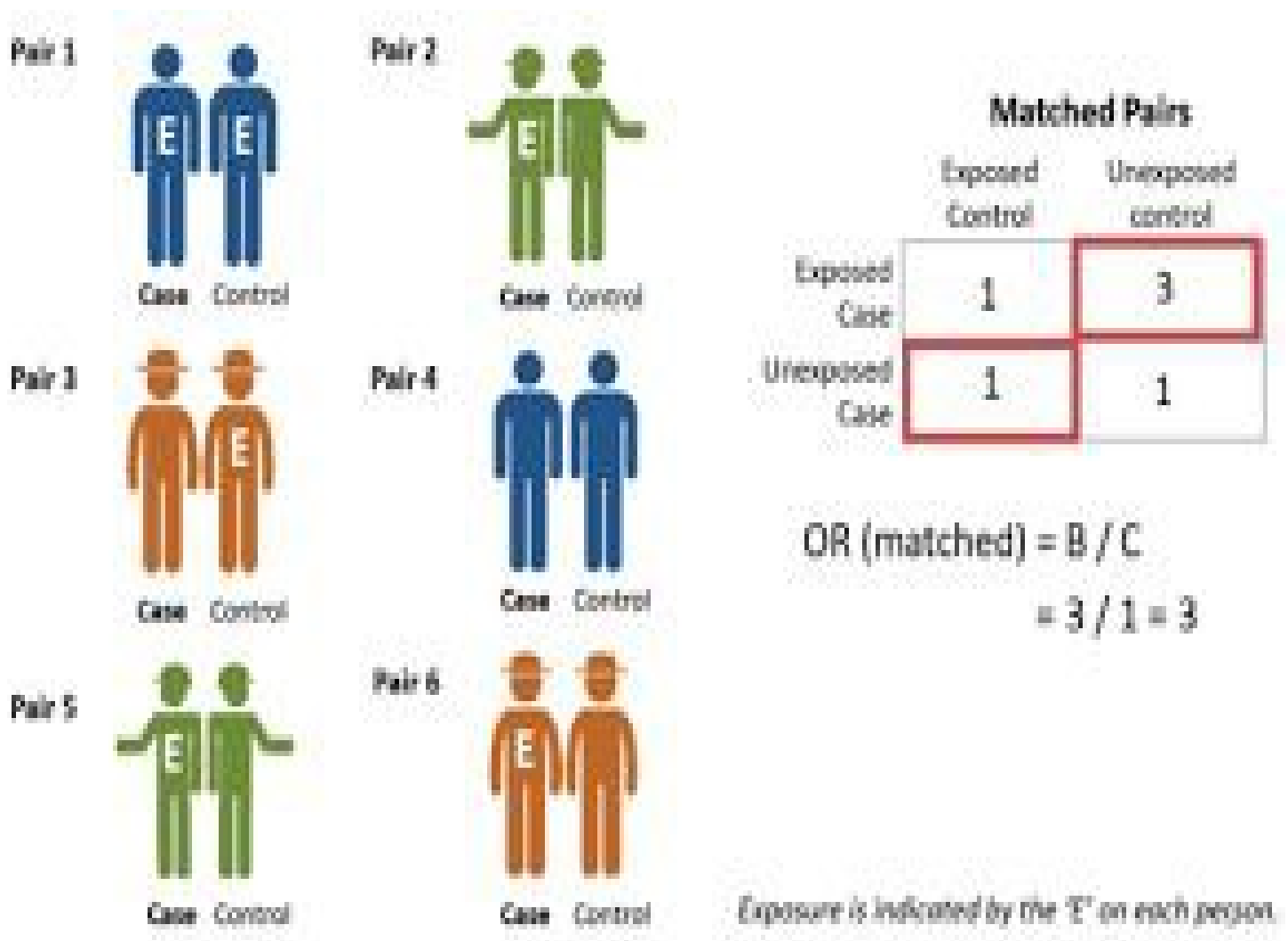
که برخلاف جدول‌های ۲×۲ قبلی که تاکنون دیده‌ایم، اعداد داخل هر یک از خانه‌های این جدول نمایانگر زوج‌های افراد تحت مطالعه (زوج‌های مورد - شاهد) هستند، نه تک‌تک افراد تحت مطالعه. به این ترتیب، جدول زیر شامل  $a$  زوج است - که در آنها هم موارد و هم شاهد‌ها مواجهه داشته‌اند؛  $b$  زوج که در آنها موارد دارای مواجهه و شاهد‌ها فاقد مواجهه هستند؛  $c$  زوج که در آنها موارد فاقد مواجهه و شاهد‌ها دارای مواجهه هستند؛ و  $d$  زوج که نه موارد و نه شاهد‌های آنها مواجهه نداشته‌اند.

محاسبه نسبت شانس در چنین مطالعه‌ای که شامل زوج‌های جورسازی شده است، فقط براساس زوج‌های ناهم‌هنگ ( $b$  و  $c$ ) انجام می‌شود. از زوج‌های هم‌هنگ ( $a$  و  $d$ )، که در آنها یا شاهد‌ها و موارد هر دو مواجهه داشته‌اند یا هیچ‌کدام مواجهه نداشته‌اند) صرف‌نظر می‌شود، چون این زوج‌ها در دانش ما از تفاوت سابقه قبلی مواجهه در موارد و شاهد‌ها نقشی ندارند. بنابراین نسبت شانس زوج‌های جورسازی شده برابر است با نسبت زوج‌های ناهم‌هنگ (یعنی نسبت تعداد زوج‌هایی که در آنها موارد دارای مواجهه و شاهد‌ها فاقد مواجهه هستند، به تعداد زوج‌هایی که در آنها شاهد‌ها دارای مواجهه و موارد فاقد مواجهه هستند). نسبت شانس برای جدول ۲×۲ فوق برابر است با:

$$\text{نسبت شانس (زوج‌های جورسازی شده)} = \frac{b}{c}$$

در اینجا نیز، نسبت شانس زوج‌های جورسازی شده را می‌توان نسبت تعداد زوج‌هایی که فرضیه ارتباط را تأیید می‌کنند (زوج‌هایی که در آنها موارد دارای مواجهه و شاهد‌ها فاقد مواجهه هستند) به تعداد زوج‌هایی که فرضیه ارتباط را نفی می‌کنند (زوج‌هایی که در آنها شاهد‌ها دارای مواجهه و موارد فاقد مواجهه هستند) دانست.

حال بیاید نمونه‌ای از محاسبات نسبت شانس در مطالعه مورد - شاهدی با زوج‌های جورسازی شده را بررسی کنیم (شکل ۹-۱۲). برگردیم به مطالعه خودمان که بودجه اندکی داشت و فقط شامل ۱۰ مورد و ۱۰ شاهد بود: اکنون مطالعه ما طوری طراحی شده است که هر یک از شاهد‌ها با یکی از موارد جورسازی شده‌اند و در نتیجه ۱۰ زوج مورد - شاهد خواهیم داشت (پیکان‌های افقی نشانه جورسازی زوج‌ها هستند). اگر این یافته‌ها را برای تشکیل یک جدول ۲×۲ از زوج‌ها به کار ببریم، خواهیم داشت:



زوج ۱: هم کیس و هم کنترل مواجه دارند      زوج ۲: کیس مواجه دارد و کنترل مواجه ندارد.  
 زوج ۳: کسی مواجه ندارد و کنترل مواجه دارد.      زوج ۴: نه کیس و نه کنترل مواجه ندارند  
 زوج ۵ و ۶: کیس مواجه دارد و کنترل مواجه ندارد.

در این مثال ، برای محاسبه نسبت شانس یا OR در زوج های همسان سازی شده  
 جدول ۲ در ۲ را مطابق شکل تکمیل کرده و نسبت b به c را بدست می آوریم.



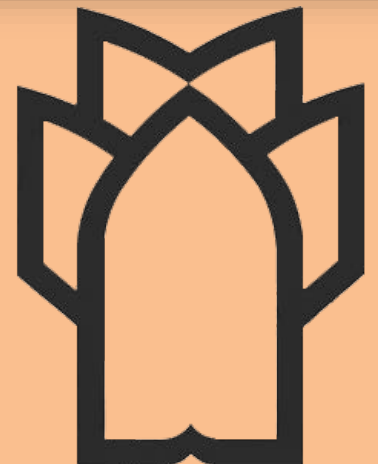
# جلسه یازدهم

## اصول مطالعات کوهورت



ویرایش شده ورودی بهمن ۱۴۰۲

گردآورنده: سبحان بابایی



دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

این جلسه در مورد مطالعه کوهورت، مطالعه آینده نگر یا مطالعه هم گروهی است.

انتظار داریم در پایان این جلسه دانشجویان بتوانند :

- ✚ خصوصیات مطالعه هم گروهی را فهرست نمایند.
- ✚ نحوه طراحی مطالعات کوهورت را توضیح دهند.
- ✚ طراحی مطالعه کوهورت را ترسیم نمایند.
- ✚ نقاط قوت و ضعفی که مطالعه هم گروهی را تشخیص داده و بیان کنند.
- ✚ مفهوم خطر نسبی و خطر منتسب را توضیح دهند.
- ✚ خطر نسبی را در یک مطالعه هم گروهی محاسبه و آن را تفسیر کنند.
- ✚ انواع سوگیری های رایج در مطالعات کوهورت را توضیح دهند.

رفرنس این جلسه فصل 8 به طور کامل و قسمت هایی از فصل ۱۱ و ۱۲ کتاب اپیدمیولوژی یا لئون گوردیس می باشد.

در این جلسه مطالعات کوهورت را مورد توضیح قرار می دهیم؛ همانطور که در جلسه قبل مطالعه کیس کنترل را توضیح دادیم.

برای اینکه مطالعه کوهورت را توضیح دهیم، مراحل می که خواهیم گفت ابتدا یک تعریف از مطالعه کوهورت، بعد از آن می بینیم که طراحی یک مطالعه کوهورت به چه شکلی است؟

سپس انواع مطالعات کوهورت را بررسی می کنیم و پس از آن بررسی می کنیم که مراحل طراحی یک مطالعه کوهورت چه چیزهایی هستند؟ که شامل انتخاب گروه های مورد مطالعه (انتخاب گروهی که می خواهیم روی آن مطالعه انجام دهیم)، انتخاب گروه مقایسه یا گروه شاهد، اندازه گیری پیامد که در اینجا بروز بیماری مورد نظر است، نحوه آنالیز نتایج مطالعات کوهورت، در انتها هم در رابطه با Bias های بالقوه ای که در مطالعات کوهورت ممکن است با آن رو به رو شویم صحبت می کنیم.

تعریف مطالعات کوهورت: مطالعات کوهورت یک نوع مطالعه تحلیلی مشاهده ای است. واحد مورد مطالعه در این نوع پژوهش ها افراد هستند نه گروه ها مثل مطالعه کیس کنترل در اینجا هم واحد مورد مطالعه ما افراد هستند) شروع مطالعه با افراد سالم است و مبنای گروه بندی افراد، براساس مواجهه میباشد که در طول زمان این افراد پیگیری میشوند اسامی دیگری که برای آن به کار می بریم follow up studies یا مطالعات پیگیری، incidence studies یا مطالعات بروز (گفتیم درمطالعه کیس کنترل نه بروز را می توانیم حساب کنیم نه شیوع را، اما در مطالعه کوهورت میزان بروز را میتوانیم بدست آوریم که بعداً توضیح خواهیم داد که چرا در مطالعه کیس کنترل نمیتوان آن را بدست آورد اما درمطالعات کوهورت می توان آن را بدست آورد)، longitudinal studies یا مطالعات طولی و همچنین prospective studies یا مطالعات آینده نگر اسامی دیگر مطالعات کوهورت است.

نکته: اصل مطالعات کوهورت آینده نگری است.

خصوصیاتی که این مطالعه دارد این است که اولاً مبنای تقسیم افراد به دو گروه (ما یک گروه مورد مطالعه اصلی داریم یک گروه شاهد) در مطالعه کیس کنترل این ها را بر اساس داشتن یا نداشتن بیماری تقسیم کردیم یا تعریف کردیم در اینجا هر فردی که بیمار باشد از ابتدا از مطالعه خارج می شود پس می بینیم که یک تفاوت اساسی و عمده دارد در آنجا با بیمار شروع می کردیم اما در اینجا بیماری وجود ندارد یعنی افرادی که می خواهیم مورد مطالعه قرار دهیم، اول باید اطمینان پیدا کنیم که هیچ کدام از این ها چه در گروهی که مورد مطالعه اصلی هستند و چه در گروه شاهد، نباید هیچ کدام بیمار باشند. اگر بیمار باشند از همان ابتدا از مطالعه ما خارج می شوند. پس بر چه اساس این ها را به دو گروه تقسیم می کنیم؟ بر اساس وجود یا داشتن مواجهه و عدم وجود یا نداشتن مواجهه پس ما دو گروه داریم در مطالعه کیس کنترل این دو گروه ما گروه بیمار و گروه شاهد یا سالم بود اما در مطالعه کوهورت این دو گروه شامل: 1) گروهی که مواجهه دارند 2) گروهی که مواجهه ندارند.

خصوصیت دیگری که این نوع مطالعات دارند برخلاف مطالعات کیس کنترل که گفتیم از معلول به طرف علت می رویم یعنی از بیماری به طرف علت می رویم در اینجا کاملاً برعکس است و از علت به طرف بیماری میرویم. علت را اینجا مواجهه در نظر می گیریم یعنی فرد مواجهه دارد اما بیمار نیست پس بنابراین این را تحت نظر می گیریم ببینیم در آینده چه نسبتی از این ها بیمار می شوند و چه نسبتی از آنهایی که در گروه شاهد ما هستند مبتلا نمی شوند؟ پس دو گروه ما مواجهه و عدم مواجهه است. خصوصیت اول ما این بود؛ خصوصیت دوم ما این است که از علت به طرف معلول می رویم، از مواجهه به طرف ایجاد بیماری می رویم و خصوصیت سوم که گفتیم در تمام مطالعات تحلیلی مشترک است و آن هم داشتن یک گروه شاهد است که در اینجا گروه شاهد ما گروهی است که نه پیامد دارند و نه مواجهه را دارند.

طراحی یک مطالعه کوهورت به چه شکلی است؟ ما در ابتدا در این مطالعات یک study population free of disease داریم یعنی یک گروهی داریم که هیچ کدام از این ها بیمار نیستند.

این ها بر اساس داشتن یا نداشتن مواجهه به دو گروه یعنی گروه مواجهه و گروهی که مواجهه ندارند تقسیم می شوند. این ها در طول زمان پیگیری می شوند گفتیم follow up studies نام دیگر این مطالعه است ببینیم که آیا در آینده چه تعداد از آنهایی که مواجهه داشتند بیمار می شوند و چه تعداد از آن هایی که مواجهه نداشتند بیمار می شوند همچنین چه تعداد از آنهایی که مواجهه داشتند بیمار نمی شوند و چه تعداد از آنهایی که مواجهه نداشتند بیمار می شوند پس به عبارتی ما از زمان حال شروع می کنیم و جهت مطالعه به طرف آینده است در طول زمان این ها را پیگیری می کنیم در حالی که در مطالعه کیس کنترل به گذشته افراد بر می گشتیم می خواستیم ببینیم چه تعداد از این ها مواجهه داشته اند و چه تعداد مواجهه نداشته اند در هر دو گروه بیماران و افراد سالم.

نکته: بهترین مطالعه برای تعیین بروز مطالعه کوهورت است و بهترین مطالعه برای تعیین شیوع بیماری (cross-sectional) کراس سکشنال است.

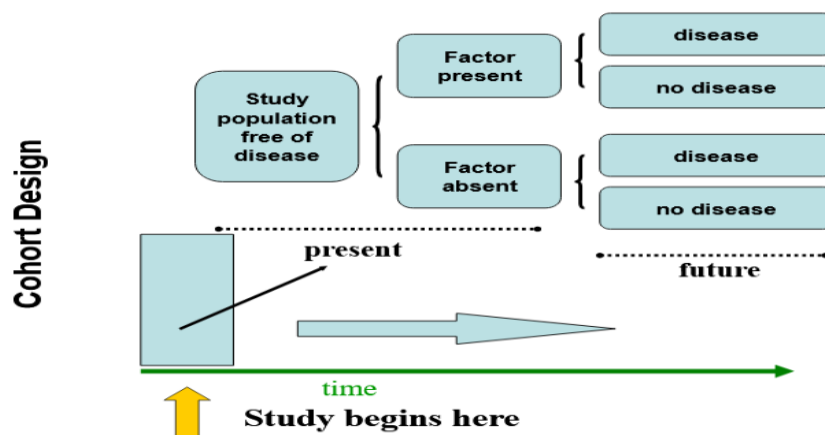
**انتخاب جمعیت مورد مطالعه:** به ۲ روش انجام میشود ① به روش کلاسیک که ما به دنبال مواجهه با

یک بیماری هستیم برای مثال اثر سر وصدای در ایجاد بیماری، بنابراین در یک کارخانه تعدادی افراد در قسمت اداری هستند و مواجهه ندارند و تعدادی از افراد که با دستگاه ها کار میکنند مواجهه دارند.

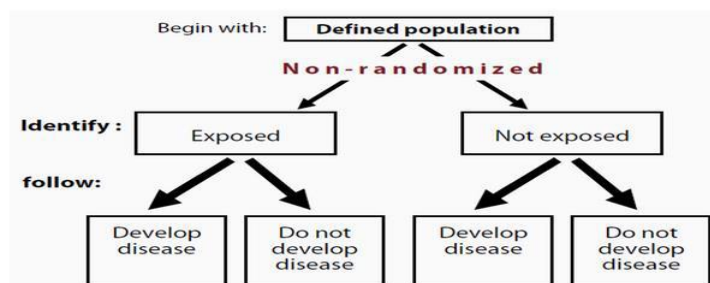
در واقع دو گروه expose و non expose را خودمان انتخاب میکنیم. این مطالعه هزینه کمتر و

حجم نمونه کمتر است اما محدودیت دارد ② نوع دیگر که مطالعه معروفی هم دارد ، ما می آییم یک جمعیت

برای مثال جمعیت ۱۰ هزار نفری از یک شهرستان تحت عنوان جمعیت تعریف شده در نظر میگیریم و روی این جمعیت معاینات و آزمایشاتی انجام میدهند. آن هایی که بیمار هستند را کنار میگذارند. این آزمایشات و معاینات دو خاصیت دارد یکی اینکه برای ما مشخص میکند چه کسانی سالم هستند و چه کسانی بیمار و دوم اینکه این پرسش نامه ها و آزمایش ها و نمونه هایی که گرفته میشود بعدا به عنوان شاهد در آزمایش های آینده استفاده میشود. این جمعیت ۱۰ هزار نفری هر سال پیگیری میشوند و به مرور مشاهده میشود که یکسری از آنها بیمار شده اند ، پس آنها را به عنوان expose و آنهایی که مبتلا نیستند به عنوان non expose در نظر گرفته میشوند. این مطالعه مثلا ۱۰ سال ۱۵ سال ادامه پیدا میکند و در مقاطع مختلف ، بیماری های مختلف را مورد بررسی قرار میدهد مثل مطالعه فارمینگهام.



### Design of a Cohort Study

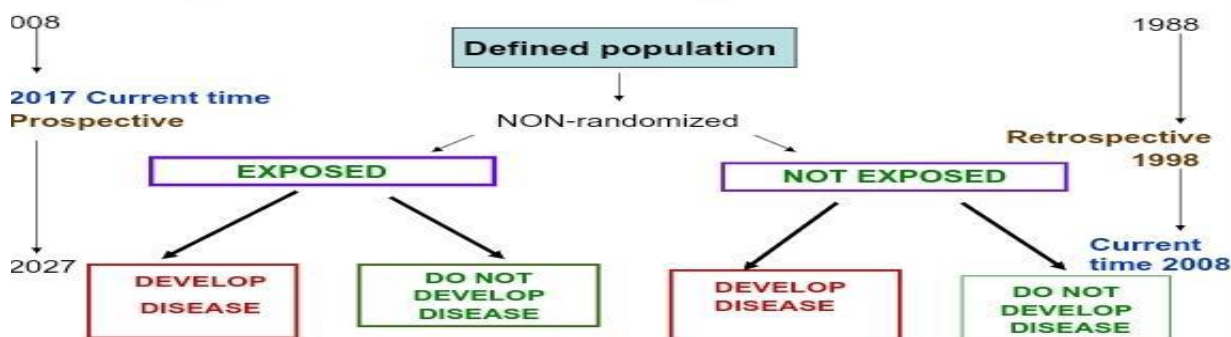


پس بنابراین پژوهشگر در یک مطالعه کوهورت دو گروه از افراد یک گروه که در مواجهه ابتلا به بیماری هستند و گروهی که در مواجهه نیستند را برای مدتی تحت پیگیری قرار می دهد و میزان بروز یا میزان مرگ در اثر ابتلا به آن بیماری را در این گروه ها مقایسه می کنند اگر رابطه بین مواجهه و ابتلا به

بیماری وجود داشته باشد ما انتظار داریم که در این مدت نسبت بیمارانی که در گروه مواجهه قرار دارند یعنی میزان بروز در گروه مواجهه دار بیشتر است و بیمارانی که در گروه مواجهه داشتند، بیشتر باشد که در اینجا ممکن است حالت هایی رخ دهد که این انتظار ما برآورده شود؛ ممکن است در دو گروه هیچ تفاوتی نبینیم و یا ممکن است بر عکس باشد یعنی در آنهایی که مواجهه دارند بروز کمتر رخ دهد که مثل مطالعات کیس کنترل می گوییم که در این جا این مواجهه نه تنها باعث ایجاد بیماری نمی شود بلکه باعث محافظت افراد از مبتلا شدن نیز می شود یعنی اثر protective یا اثر حفاظتی دارد.

### Types of Cohort Studies

#### Designs of a COHORT Study





مشکل اساسی و مهم در پژوهش های همگروهی یا کوهورت پیگیری افراد مورد پژوهش به مدت طولانی برای اطلاع از ایجاد واقعی و پیامد مورد نظر است به عنوان مثال فرض کنید یک پژوهشی طراحی شده تا مشخص کند آیا بین مصرف مواد دخانی و ابتلا به سرطان ریه ارتباط وجود دارد یا خیر؛ برای انجام این پژوهش یک گروه از دانش آموزان دبستانی انتخاب می کنیم و آنها را تحت نظر می گیریم و ۱۰ سال بعد یعنی در دوران نوجوانی سیگاری ها و غیر سیگاری های آنها را مشخص میکنیم و هر دو گروه را برای تعیین میزان ابتلا به سرطان ریه پیگیری میکنیم. به عنوان مثال اگر فرض کنیم که دوره پنهانی ابتلا به سرطان ریه ۱۰ سال پس از شروع سیگار کشیدن است و فرض کنیم که ما این پژوهش را در سال ۲۰۰۸ شروع کردیم چون فاصله زمان انتخاب گروه پژوهش در دوران دبستان و شروع استفاده از سیگار دوران نوجوانی است بنابراین ما در سال ۲۰۲۲ گروه سیگاری و غیر سیگاری را مشخص می کنیم پس ابتلا افراد به سرطان ریه در اثر مصرف سیگار نیست. ده سال بعد یعنی سال ۲۰۳۲ مشخص می شود چه تعدادی مبتلا به سرطان ریه شدند و چه تعدادی نشدند.

نکته: ما ۳ نوع کوهورت داریم: ۱. کوهورت آینده نگر ۲. کوهورت تاریخی یا گذشته نگر ۳. بعضی اوقات ترکیبی از این دو مورد را داریم. ➡ یا کلاسیک یا کوهورت همزمان

پژوهش گروهی آینده نگر یا به عبارتی کوهورت آینده نگر به پژوهش همگروهی همزمان نیز معروف است. پژوهش گروهی همزمان در بین تمام افراد گروه همزمان شروع می شود، پژوهشگران افراد مورد بررسی را در شروع پژوهش انتخاب می کند و تمام آن ها را به صورت همزمان بر اساس یک برنامه زمان بندی شده در ارتباط با ایجاد عدم ایجاد بیماری بررسی می کند؛ اما این مطالعه کورت یک مشکل دارد. مهمترین مشکل آن وقت گیر بودنش است. به عنوان مثال طرح سرطان ریه که گفتیم حداقل بیست سال وقت نیاز دارد و به دلیل طولانی بودن مدت پژوهش تامین هزینه های اجرایی آن عملی نبوده و کمتر سازمانی وجود دارد که هزینه طرح پژوهشی بیش از ۳ تا ۵ سال را تامین کند. این علاوه بر این است که عمر پژوهشگر به این ۲۰ سال قد می دهد یا نه.

برای حل این مشکل شکل دیگری از مطالعات کورت را می شود اجرا کرد تحت عنوان ( retrospective cohort ، مطالعات گذشته نگر).

فرض کنید ما پژوهشی را در سال ۲۰۰۸ شروع کردیم ولی به جای اینکه در این سال یک گروه از کودکان دبستانی را انتخاب کنیم گروهی از کودکان دبستانی که از سال ۱۹۹۸ تحت نظر بودند و بررسی گرایش آن ها به سیگار کشیدن از سال ۱۹۹۸ شروع شده است را انتخاب میکنیم با استفاده از اطلاعاتی که در ۱۰ سال گذشته از افراد این گروه جمع آوری میشود می توانیم در سال ۲۰۰۸ مشخص کنیم که کدام یک از این افراد این دو گروه مبتلا به سرطان ریه شده و کدام یک سالم هستند که این نوع طرح ها به پژوهش های همگروهی

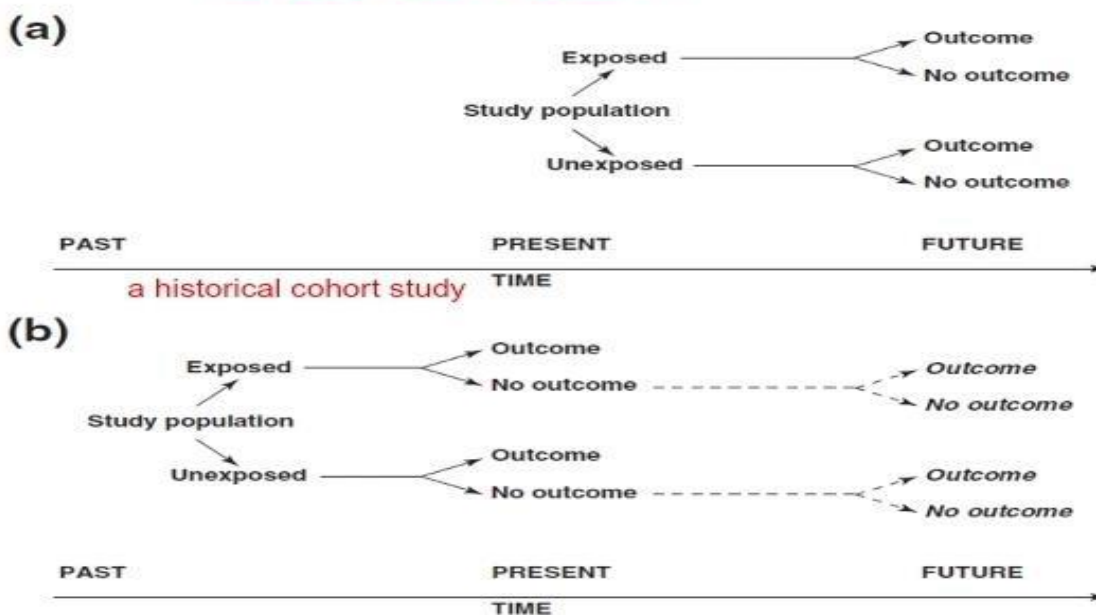
گذشته نگر شهرت دارد. (پژوهش غیر همزمان آینده نگر یا پژوهش تاریخی نیز نامیده می شوند)

این نوع طرح ها تفاوتی با پژوهش گروهی همزمان ندارند و در هر دو نوع نتیجه مواجهه را در افرادی که مواجهه داشتند با آنها که مواجهه نداشتند مقایسه می کنیم و تنها اختلاف این دو روش بررسی استفاده از اطلاعات موجود در پژوهش های گذشته نگر همگروهی است. در این پژوهش ما گذشته را را به زمان حال در آورده و به این ترتیب طول مدت پژوهش را کاهش دهیم بنابراین طراحی پژوهش های همگروهی همزمان و پژوهش های گذشته نگر یکسان است و تنها اختلاف در زمان بندی تقویم اجرای آنهاست در پژوهش های همگروهی همزمان مواجهه داشته ها و مواجهه نداشتنه ها در طول مدت پژوهش و هنگام برخورد مشخص می گردند و سپس برای چندین سال تحت نظر قرار می گیرند و سپس پس از بروز بیماری در آنها محاسبه می شود و در گذشته نگر مواجهه مورد نظر در شروع پژوهش و با استفاده از پرونده های پزشکی قبلی مشخص میشود و پیامد آن ها در تاریخی که پژوهش صورت گرفته مشخص می شود.

پژوهش های همگروهی را با استفاده توام از دو روش هم گروهی همزمان و گذشته نگر باید طراحی کنیم در چنین حالتی افراد مواجهه داشته از اطلاعات موجود گذشته مشخص می شوند پیگیری و اندازه گیری میزان بروز پیامد در آینده صورت میگیرد.

در این شکل دوباره انواع مطالعه کوهورت نشان داده شده.

### a prospective cohort



کوهورت آینده نگر از زمان حال شروع میشود study population را دو گروه exposed و unexposed در نظر میگیریم و در آینده پیامد این دو گروه اندازه گیری و مقایسه میکنیم.

در کوهورت گذشته نگر که در گذشته وجود داشته ۲ گروه مواجهه و عدم مواجهه در آنها مشخص است. مثلاً در زمان جنگ تحمیلی افرادی در مناطقی تحت بمباران شیمیایی قرار گرفتند تمام افراد آن زمان یک مواجهه مشخص در یک زمان مشخص را داشتند. اگر ما اینها را الان مورد مطالعه قرار دهیم اینها را با جمعیتی که در آن زمان بودند ولی در شهر دیگری بودم و با این عامل مواجه نداشتند مقایسه کنیم. این کوهورت گذشته نگر است.

گفتیم که ممکن است ترکیبی از مطالعه آینده نگر و گذشته نگر به کار ببریم. به چه صورتی است؟ همان افرادی که گذشته مواجهه را داشتند الان بررسی می کنیم تا اینجا گذشته نگر است. ما در آینده ممکن است این ها را بررسی کنیم که این بخش آینده نگر است. در اینجا به صورت مشخص سه نوع از مطالعات کوهورت نشان داده شده.

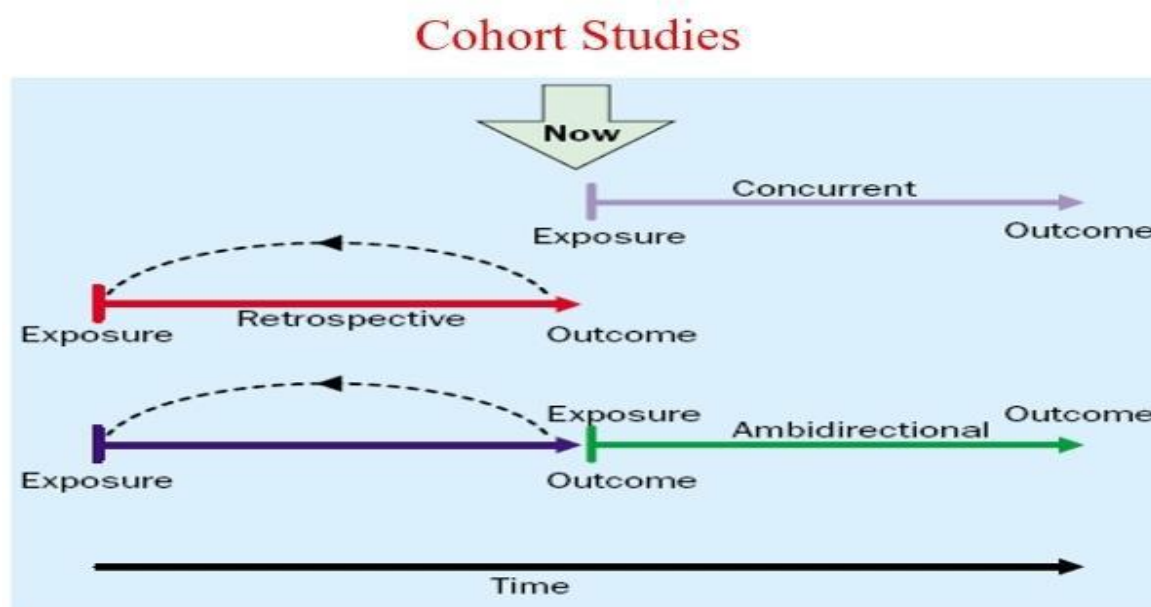


Figure 2: Schematic diagram of concurrent, retrospective, and ambidirectional cohort studies

مراحل انجام مطالعه کوهورت : این همان جدول ۲ در ۲ است که ما گفتیم برای تفهیم انواع مطالعات میتوان از آن استفاده کرد و همچنین مهم ترین راه تجزیه و تحلیل انواع مطالعات از cross sectional تحلیلی گرفته تا مطالعه کیس کنترل و کوهورت میتوان از آن استفاده کرد.

اگر به یاد داشته باشید در مطالعه کیس کنترل جهت مطالعه از ستون ها شروع می شد یعنی می گفتیم اول گروه بیمار و گروه شاهد را انتخاب کنیم.

در اینجا می گوئیم که ابتدا آن هایی که مواجهه دارند و آن هایی که مواجهه ندارند را تعیین کنیم. پس بنابراین ما اول جمع این ها را داریم یعنی  $a+b$  (آنهایی که مواجهه دارند) ،  $c+d$  (آنهایی که مواجهه ندارند). در حالی که در مطالعه کیس کنترل اول  $a+c$  و  $a+d$  داشتیم بنابراین تفاوت در اینجا مشخص می شود.

## Steps of Cohort Studies

		Totals		
First, identify	Exposed		$a+b$	
	Not exposed		$c+d$	

اول ما گروهی که مواجهه دارد و گروهی که مواجهه ندارد را مشخص می کنیم بعد در طول زمان این ها را مورد پیگیری قرار می دهیم از گروهی که مواجهه دارند یک تعداد از این ها بیمار می شوند یا به عبارتی پیامد مدنظر ما را بروز می دهند که این ها همان  $a$  هستند تعداد افرادی که مواجهه داشتند و بیمار شدند.

تعدادی از افراد مواجهه داشته اند اما بیمار نمی شوند ،  $b$  و از آنهایی که مواجهه نداشتند تعدادی از این ها بیمار می شوند،  $c$  و یک تعداد هم بیمار نمی شوند،  $d$  . پس بنابراین  $a+b$  و  $c+d$  که از ابتدا مشخص بود توزیع  $b$  و  $c$  و  $d$  را برای ما در طول زمان مشخص می کند.



Then, follow to see whether

First, identify		Disease develops	Disease does not develop	Totals	
	Exposed	a	b	a+b	
	Not exposed	c	d	c+d	

اینجا چیزی که می شود حساب کرد میزان بروز است  $a$  تقسیم بر  $a+b$  میزان بروز است پس بنابراین از روی جدول می توان فهمید که چرا در مطالعات طولی یا مطالعات کوهورت نام دیگر آن ها incidence studies بودند اما در مطالعات کیس کنترل نمی توان میزان بروز را حساب کرد.

چون در مطالعه کیس کنترل ما از ابتدا بیمار داشتیم اما اینجا یک گروهی داریم که مواجهه دارند و یک گروهی که مواجهه ندارند.

تعریف میزان بروز: تعداد موارد جدید یک بیماری در یک دوره مشخص در جمعیت در معرض خطر، یعنی جمعیتی که ما تحت نظر داشتیم. همچنین  $c$  تقسیم بر  $c+d$  میزان بروز در جمعیت یا گروه  $c+d$  است. پس بنابراین در این نوع مطالعه میزان بروز را می توان محاسبه کرد در حالی که در مطالعه کیس کنترل چیزی که توضیح دادیم و گفتیم می توان محاسبه کرد نسبت مواجهه در گروه بیماران و گروه شاهد بود.

نکته: اگر ما دوتا ریسک را به هم تقسیم کنیم میشود : خطر نسبی (relative risk)

اگر دوتا ریسک را از هم کم کنیم مثلا میزان بروز در گروه مواجهه و میزان بروز در گروه غیر مواجهه را از هم کم کنیم به آن ریسک مطلق میگویند.

Then, follow to see whether

Calculate and compare

	Disease develops	Disease does not develop	Totals	Incidence of disease
Exposed	a	b	a+b	$\frac{a}{a+b}$
Not exposed	c	d	c+d	$\frac{c}{c+d}$

First, identify

$\frac{a}{a+b}$  = Incidence in exposed       $\frac{c}{c+d}$  = Incidence in not exposed

به عنوان مثال ۲ گروه داریم ۳۰۰۰ نفر از افرادی که مواجهه دارند و سیگار می کشند را در نظر گرفتیم و ۵۰۰۰ نفر را به عنوان افراد شاهد یعنی کسانی که سیگار نمی کشند در نظر می گیریم. فرض کنید در طول مدت ۱۰ سال این ها را پیگیری کردیم از این ۳۰۰۰ نفر ۸۴ نفر مبتلا به CHD شدند و ۲۹۱۶ نفر مبتلا نشدند از ۵۰۰۰ نفر هم ۸۷ نفر مبتلا شدند و ۴۹۱۳ نفر مبتلا نشدند. میزان بروز CHD در افرادی که مصرف سیگار داشتند:

$$\frac{84}{3000} = 0.028$$

$$\frac{87}{5000} = 0.0174 \text{ : میزان بروز در گروهی که سیگار نمی کشیدند}$$

از این به بعد شبیه به کیس کنترل می شود در آنجا نسبت مواجهه را بدست آوردیم و گفتیم آیا این نسبت مواجهه با همدیگر تفاوت معنی دار آماری دارند؟ اینجا هم به همان صورت میزان بروز در گروه مواجهه و میزان بروز در گروه فاقد مواجهه را با ابزار های آماری مورد مقایسه قرار می دهیم. آیا تفاوت معنی داری از نظر آماری دارند یا ندارند؟ اگر از نظر آماری تفاوت نداشته باشند یعنی که میزان بروز در ۲ گروه برابر است (این ۲ عدد ممکن است متفاوت باشند اما از نظر آماری برای ما اهمیت دارند).

ممکن است این دو عدد خیلی نزدیک به هم باشند اما از نظر آماری متفاوت باشند. اگر از نظر آماری تفاوت معنی داری داشته باشند یعنی اینکه بروز در ۲ گروه متفاوت است.

در مرحله بعد وقتی ببینیم رابطه وجود دارد (وقتی بروز تفاوت داشته باشد یعنی مواجهه با ایجاد بیماری ارتباط دارد) بررسی میکنیم شدت این ارتباط چقدر است؟ این شدت ارتباط را در مطالعات کیس کنترل با Odds ratio حساب می کنیم اما در اینجا دیگر Odds ratio را در واقع به کار نمی بریم. ما Odds ratio را به کار

که آن خطر نسبی است (RR)

می بردیم چون توانایی محاسبه میزان بروز را نداشتیم. یعنی در مطالعات کوهورت یک شاخص دیگری را می‌توانیم محاسبه کنیم که دقیق تر از Odds ratio است در آنجا چون نمی‌توانستیم خطر نسبی را محاسبه کنیم به جای آن Odds ratio را محاسبه کردیم و این Odds ratio در واقع یک تخمینی از خطر نسبی است یعنی اگر خطر نسبی که دقیق است ۳ باشد Odds ratio می‌شود ۲.۸ یا ۳.۱

## Cohort Study

Then, follow to see whether

Calculate

First, select		Develop CHD	Do not develop CHD	Totals	Incidence of disease
	Smoke cigarettes	84	2916	3000	$\frac{84}{3000}$
	Do not smoke cigarettes	87	4913	5000	$\frac{87}{5000}$

$$\frac{84}{3000} = 0.028 = \text{Incidence in 'smoke cigarettes'}$$

$$\frac{87}{5000} = 0.0174 = \text{Incidence in 'not smoke cigarettes'}$$

برای محاسبه شدت ارتباط گفتیم از relative risk استفاده می‌کنیم این relative risk عبارت است از نسبت میزان بروز در گروه مواجهه به بروز در گروه غیر مواجهه؛ اگر relative risk یک باشد انگار که میزان بروز در دو گروه تفاوتی ندارند اگر بیش از یک باشد یعنی رابطه مثبت در ایجاد بیماری دارد و اگر کمتر از یک باشد اثر محافظتی دارد یعنی در گروهی که مواجهه داشتند میزان بروز کمتر رخ می‌دهد.

تعیین خطر نسبی برای اندازه‌گیری قدرت ارتباط یا شدت ارتباط بسیار مهم است و از نکات بسیار اساسی در استنتاج روابط علیتی است.

جدول ۷-۱۲. رابطه میان سطح کلسترول سرم و خطر بیماری کرونری قلب براساس سن و جنس: مطالعه فرامینگهام در ۱۲ سال اول

مردان		زنان		کلسترول سرم (mg/dL)
۳۰-۴۹ سال	۵۰-۶۲ سال	۳۰-۴۹ سال	۵۰-۶۲ سال	
میزان‌های بروز (در هر ۱۰۰۰ نفر)				
۳۸/۲	۱۰۵/۷	۱۱/۱	۱۵۵/۲	۱۹۰ >
۴۴/۱	۱۸۷/۵	۹/۱	۸۸/۹	۱۹۰-۲۱۹
۹۵/۰	۲۰۱/۱	۲۴/۳	۹۶/۳	۲۲۰-۲۴۹
۱۵۷/۵	۲۶۷/۸	۵۰/۴	۱۲۱/۵	۲۵۰+
مقادیر خطر نسبی*				
۱/۰	۲/۸	۰/۳	۴/۱	۱۹۰ >
۱/۲	۴/۹	۰/۲	۲/۳	۱۹۰-۲۱۹
۲/۵	۵/۳	۰/۶	۲/۵	۲۲۰-۲۴۹
۴/۱	۷/۰	۱/۳	۳/۲	۲۵۰+

\* بروز در هر یک از زیرگروه‌ها، با بروز در مردان ۳۰ تا ۴۹ ساله که سطح کلسترول سرم آنها کمتر از ۱۹۰ mg/dL است (خطر = ۱/۰) مقایسه شده است.

این جدول شامل داده‌های حاصل از ۱۲ سال ابتدای مطالعه فرامینگهام است و ارتباط خطر بیماری کرونری را با سن، جنس و سطح کلسترول نشان می‌دهد.

در مردان به نظر می‌رسد که سطح کلسترول با خطر بیماری وابسته به دوز مرتبط است، در هر دو گروه سنی، افزایش خطر با افزایش سطح کلسترول مشاهده می‌شود. این ارتباط در زنان چندان ثابت نیست.

در نیمه پایین جدول، مقادیر به خطر نسبی تبدیل شده‌اند. محققین میزان بروز ۳۸/۲ در مردان جوان تری که سطح کلسترول پایین دارند را معادل خطر ۱/۰ فرض کرده‌اند، این افراد فاقد مواجهه قلمداد شده‌اند، تمام خطرهای دیگر در این جدول در ارتباط با این خطر ۱/۰ بیان شده‌اند. با استفاده از این مقادیر خطر نسبی، مقایسه خطرها و شناسایی روندها آسان‌تر خواهد بود.



بیماری هایی که اتفاق افتاده است، پیامدی که به دست آمده است و بروز کرده است تا چه اندازه می تواند مربوط به یک مواجهه خاص باشد؟

برای پاسخ دادن به این سوال بایستی نوع دیگری از اندازه گیری خطر را به کار ببریم که اصطلاحاً به آن **attributable risk** یا خطر منتسب است خطر قابل انتساب عبارت است از مقدار یا نسبتی از بروز یا خطر ابتلا به بیماری که می تواند منسوب به یک مواجهه خاص باشد به عنوان مثال خطر ابتلا به سرطان ریه

تا چه اندازه می تواند ناشی از مصرف سیگار باشد؟ پس خطر **منتسب** برای تعیین رابطه یک مواجهه و بیماری مهم است. سوالی که ما در مورد بیماری در پزشکی بالینی و سلامت عمومی داریم این است که اگر عامل بیماری مورد نظر یعنی مواجهه را کاملاً از بین ببریم تا چه اندازه ممکن است خطر بروز بیماری را کاهش دهیم؟ پاسخ این سوال را از محاسبه **attributable risk** بدست می آوریم

فرمول محاسبه خطر قابل انتساب: میزان بروز در مواجهه دار منهای میزان بروز در غیر مواجهه تقسیم بر میزان بروز در مواجهه

“What proportion of the risk in exposed persons is due to the exposure?”

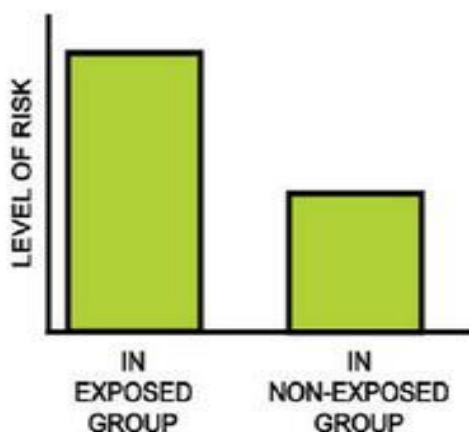
$$\frac{\left( \text{Incidence in exposed group} \right) - \left( \text{Incidence in nonexposed group} \right)}{\text{Incidence in exposed group}}$$

در اسلایدهای قبل گفتیم که ۲ گروه مواجهه دار و غیر مواجهه را در نظر می گیریم بعد این ها را در طول زمان پیگیری می کنیم ببینیم که میزان بروز در دو گروه به چه شکل است. وقتی میگوییم میزان بروز در گروه غیرمواجهه داریم یعنی یک تعداد از این ها مواجهه با این عامل نداشتند اما بیمار شدند یعنی این بیماری به دلایل دیگری اتفاق افتاده است پس بنابراین ما یک ریسک پایه داریم که برای دو گروه یکسان است یعنی هر دو گروه اگر مواجهه هم نداشتند، این تعداد بیماری که در گروه شاهد اتفاق افتاده در گروه مواجهه دار حتی اگر با این عامل مواجهه نداشت باز هم اتفاق می افتاد.

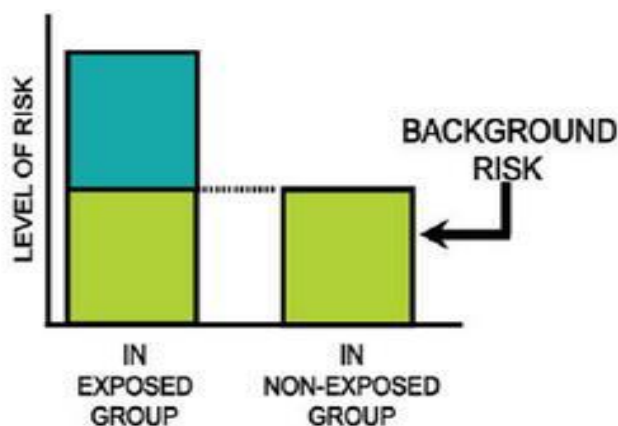
خطر منتسب به این عامل چقدر است؟ اگر خطری که در گروه مواجهه بدست آوردیم را منهای خطری که در گروه غیر مواجهه بدست آوردیم کنیم اثر خالص آن بدست می آید که گفتیم این خطر قابل انتساب است.

یعنی برای مثال اگر در افراد سیگاری در جامعه سیگار را حذف کنیم به چه میزان بروز سرطان ریه در این افراد کاهش می یابد؟ این معنی و مفهوم خطر قابل انتساب است.

Total risks in exposed and non-exposed groups



Background risk



خطر قابل انتساب (Attributable risk) برای ما مشخص می کرد که اگر در گروهی که مواجهه دارند ما مواجهه را حذف کنیم میزان بروز بیماری در گروه مواجهه دار چقدر کاهش می یابد؟ به عنوان مثال گفتیم که اگر خطر قابل انتساب در مصرف سیگار در سرطان ریه اگر ۶۰ درصد باشد یعنی اگر افراد سیگاری سیگار را ترک کنند به میزان ۶۰ درصد بروز سرطان در آنها کاهش می یابد یا به عبارتی در افراد سیگاری ۶۰ درصد علت سرطان ریه ناشی از همین مصرف سیگار است.

چه میزان از سرطان ریه در جمعیت مربوط به سیگار است؟ یا به عبارتی **population attributable risk** برای مصرف سیگار و در رابطه با سرطان ریه چقدر است؟ فرمول محاسبه **population attributable risk** این است: (بروز در کل جامعه منهای بروز در غیر مواجهه دار) تقسیم بر بروز در کل جمعیت.

### Population Attributable Risk (PAR)

این به ما می گوید که اگر مصرف سیگار را در جامعه حذف کنیم سرطان ریه در جامعه چقدر کاهش می یابد؟

$$\frac{\left( \text{Incidence in total population} \right) - \left( \text{Incidence in nonexposed group} \right)}{\text{Incidence in total population}}$$

گفتیم ویژگی اصلی پژوهش های همگروهی مقایسه نتیجه به دست آمده از گروه های افراد تحت پژوهش یعنی آنهایی که مواجهه داشتند و آنهایی که مواجهه نداشتند است.

## • **Framingham Study**

### • Objectives

– To study the impact of several factors on incidence of cardiovascular diseases

### • Exposures

• Blood pressure, smoking, body weight, diabetes, exercise, etc.

– Multiple Outcomes

• Coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, peripheral arterial disease

یکی از مطالعاتی که بر پایه جمعیت طراحی شده و یک مطالعه بسیار مشهور است مطالعه Framingham است که در واقع این مراکز کوهورت که در دانشگاه های علوم پزشکی ایران هم از حدود هفت هشت سال پیش طراحی شدند برگرفته از همین مطالعه فرامینگهام است. در این روش ممکن است برای مدت ها جمعیتی که انتخاب کردیم به عامل مواجهه پیدا نکند بنابراین زمان تحت نظر گرفتن افرادی که با این روش انتخاب میشوند بسیار طولانی تر از این روشی است که ما در ابتدا توضیح دادیم.

بر اساس انتخاب دو گروه مواجهه و عدم مواجهه مطالعه فرامینگهام یکی از مهمترین و مشهورترین پژوهش های همگروهی در رابطه با بیماری های قلبی عروقی است در سال ۱۹۴۸ شروع شد. (فرامینگهام نام شهری است در دو مایلی شهر بوستون) به نظر می رسید که خصوصیات مردم این شهر که جمعیت آن حدود ۳۰ هزار نفر بود برای این پژوهش مناسب بود و امکان پیگیری شرکت کنندگان در برنامه برای مدت طولانی هم وجود داشت. در این برنامه مهم ترین هدفی که دنبال می شد این بود که ریسک فاکتورهای بیماری های قلبی عروقی مورد مطالعه قرار بگیرند.

خصوصیت مهمی که داشت این بود که چندین فاکتور به طور همزمان مورد مطالعه قرار می گیرند. مواجهه اندازه گیری شده در این مطالعه عبارت بوده از اندازه گیری فشار خون، مصرف سیگار، وزن بدن، داشتن یا نداشتن دیابت، داشتن یا نداشتن تحرک و سایر فاکتورهایی که در ایجاد بیماری های قلبی عروقی نقش دارند. با توجه به اینکه چندین متغیر یا ریسک فاکتور را مورد مطالعه قرار می دهد پس بنابراین multiple outcomes را می توان اندازه گیری کرد که عبارتند از بیماری های کرونر، سکتة های مغزی، نارسایی قلبی، بیماری های عروق محیطی.

پس بنابراین این مطالعه در این جمعیت مشخص شروع شد و محققان شروع به تحت مطالعه قرار دادن افراد کردند بر اساس یافته های خودشان نه اساس یافته های موجود از قبل. از خصوصیات مطالعات کوهورت این بود که فردی که مبتلا باشند از ابتدا مورد مطالعه قرار نمیگیرد اما این ها افرادی که سالم بودن را مورد مطالعه قرار دادند. در این مطالعه چند فرضیه در مورد رابطه علت و معلولی ریسک فاکتور ها و بیماری های قلبی عروقی مورد آزمون قرار گرفت. برای هر پژوهش در واقع یک گروه غیر مواجهه دار به عنوان گروه شاهد در نظر گرفتند و به طور آینده نگر یا به طور طولی مورد مقایسه قرار دادند و پیامد ها را با همدیگر مقایسه کردند.

### **Derivation of the Framingham Study Population**

	Men	Women	Total
Random sample	3074	3433	6507
Respondents	2024	2445	4469
Volunteers	312	428	740
Respondents free of CHD*	1975	2418	4393
Volunteers free of CHD	307	427	734
Total Free of CHD	2282	2845	5127

\* CHD = coronary heart disease

در این جدول می بینیم که جمعیت مورد نظر را چگونه انتخاب کردند پژوهشگران این برنامه از این جمعیت حدود ۳۰ هزار نفری شهر فرامینگهام یک گروه ۵ هزار نفر برای انجام مطالعه انتخاب کردند این جمعیت شامل ۵۱۲۷ نفر مرد و زن بودند. کل شروع برنامه از نظر ابتلا به بیماری های قلبی سالم بودند. آنها بین ۳۰ تا ۶۲ سال بود در این برنامه تعدادی مواجهه در نظر گرفته شد که عبارت بودند از همان فاکتور هایی که گفتیم مثل سیگار کشیدن، چاقی، پرفشاری خون، بالا بودن سطح کلسترول، کمبود فعالیت فیزیکی و ....

موارد جدید ابتلا به بیماری با آزمایش هر دو سال یکبار افراد تحت بررسی و رجوع روزانه آنها به بیمارستان شهر مورد بررسی قرار می گرفت.



\* حالا ۵ هزار نفر چگونه انتخاب شدند؟ یک رندم سمپلینگ از این ۳۰ هزار نفر ۶۵۰۷ نفر را انتخاب کرد از این تعداد ۴۴۶۹ نفر رضایت به شرکت در مطالعه دادند. ۷۴۰ نفر هم داوطلب شدند. این ۴۴۶۹ نفر که به صورت رندوم انتخاب شده بودند مورد آزمایش قرار گرفتند دیدند که ۴۳۹۳ نفر از اینها بیماری CHD ندارند و از ۷۴۰ نفر داوطلب هم ۶ نفر مبتلا بود بنابراین ۷۳۴ نفر وارد مطالعه شدند که مجموعه این دو گروه ۵۱۲۷ نفر بودند که وارد مطالعه شدند.

(در انتخاب افراد برای گروه مواجهه و غیر مواجهه دچار اشتباه شویم، یا فردی که مواجهه دارد را به اشتباه در گروه غیر مواجهه قرار دهیم و یا انواع بالقوه bias در مطالعه کوهورت برعکس.)

**selection bias** (بایاس انتخابی): یعنی کسانی که در برنامه پژوهشی شرکت نمی کنند یا به هر دلیلی نمیتوان نتیجه پژوهش بر روی آنها را ارزیابی کرد. اینها یک بایاس مهمی هستند که می توانند نتیجه مطالعه را مختل کنند. همچنین موارد از دست رفته که نمیتوان آنها را پیگیری کرد این ها هم می توانند مشکل آفرین باشند به خصوص اگر افراد از دست رفته مان افراد بیمار باشند. در تفسیر میزان بروز بیماری در افرادی که مواجهه داشته مقایسه آنها ما را دچار مشکل می کند پس بنابراین در انتخاب گروه های مواجهه و عدم مواجهه باید نهایت دقت را به کار ببریم.

**information bias**: این به ۳ صورت ممکن است اتفاق بیفتد:

1. اگر کیفیت و وسعت اطلاعاتی که از افراد مواجهه داشته و مواجهه نداشته که در برنامه قرار می گیرند با هم اختلاف داشته باشند میتواند باعث بایاس قابل توجهی شود. احتمال ایجاد این نوع بایاس در پژوهش های تاریخی که اطلاعات افراد از پرونده پزشکی آنها استخراج می شود بیشتر است. پژوهش های همگروهی لازم است کیفیت اطلاعات به دست آمده از افراد مواجهه داشته و نداشته با هم قابل مقایسه باشد.
2. دوم اینکه اگر شخصی مسئول تشخیص بیماران و افراد سالم است بایستی از فرضیه پژوهش مطلع و مواجهه داشتن و نداشتن افراد مطلع نباشد چون اگر مطلع باشد ممکن است قضاوت در تشخیص بیماری تحت تاثیر اطلاعات قبلی قرار بگیرد و ایجاد bias کند. برای رفع این مشکل باید درباره فردی که نتیجه را ارزیابی می کند از روش پنهان کاری استفاده کنیم و در طول این پژوهش نیز اطلاع از چگونگی مواجهه افراد بایستی کنترل شود.
3. سومین مورد مانند تمام برنامه های پژوهشی فردی که نتایج پژوهش را تحلیل و بررسی می کند باید از دو گروه بررسی به اطلاع باشند و پیش داورى نسبت به نتیجه ای حاصل نداشته باشد.

چه وقت مطالعه کوهورت مطالعه مناسب است ؟

1. وقتی که مواجهه شناخته شده باشد.
2. وقتی که مواجهه نادر اما بروز بیماری در آنهایی که مواجهه دارند با این عوامل نادر اتفاق می افتد.
3. وقتی فاصله بین مواجهه و بروز بیماری نسبتاً کوتاه باشد.
4. وقتی که بودجه کافی و در دسترس باشد.

\* مطالعه کوهورت یک مطالعه زمان بر و بودجه بر است.