جلسه چهاردهم

ارتباط و علیت در اپیدمیولوژی

گروه 2 و 3 اپیدمی :محمد مهدی حمزئی ، اسما صادقی
کوثر خالوندی ، فاطمه کیانی ، دیانا عظیمی
نیما نظری ، لیلا یادگاری ، زهرا بابایی

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

اهداف این جلسه
انتظار مي رود پس از پايان جلسه فراگيران بتوانند:

- ارتباط و علیت را تعریف نموده و انواع ارتباط را نام ببرد.
- معیارهای قضاوت در مورد علیت را نام ببرد.
- رابطه غیر مستقیم و مستقیم را توضیح دهند.
- رابطه علیتی یک به یک و چند عاملی را بیان نمایند.
- معیارهای هیل برای اثبات نقش علیتی یک رابطه را تفسیر نمایند.

در چند جلسه گذشته ما در مورد طرح های پژوهشی اپیدمیولوژی که وجود ارتباط یعنی ارتباط آماری بین مواجهه و بیماری را نشان می دهد صحبت کردیم و همچنین درباره روش هـای مختلف اندازه گیری خطر که می تواند کمیت خطر را برای ابتلا به یک بیماری مشخص کند نیز صحبت کردیم. اگر مشخص شود که یک مواجهه با یک بیماری ارتباط دارد، سوال بعدی که مطرح می شود این است که آیا این ارتباط یک ارتباط علیتی است یا خیر چون ممکن است ارتباط باشد اما یک ارتباط علیتی نباشد. پس بنابراین ما در این جلسه بحثمان در رابطه با علیت در اپیدمیولوژی است یا به عبارتی می خواهیم ببینیم که چه راه هایی برای جست و جوی عامل بیماری در اپیدمیولوژی وجود دارد.

همبستگی : (association) رخداد ۲ متغیر که با هم ارتباط دارند و روی هم اثر مثبت یا منفی دارند مثلا یک ریسک فاکتور با یک بیماری همبستگی دارد ، اگر ریسک فاکتور مواجهه افزایش پیدا کند بیماری بالا می رود و اگر کاهش یابد بیماری هم کم می شود.

بین 1+ و 1- متغیر است. این برای متغیرهای کمی است.

برای متغیرهای کیفی این همبستگی را به نوعی با شاخص هایی مثل relative risk و Odds ratio محاسبه و اندازه گیری می کردیم.

اعدادی که Odds ratio می توانست بگیرد از صفر تا مثبت بی نهایت بود بر خلاف association ، هر چقدر

این عدد بزرگتر نشانه ارتباط قوی تر بود.

نکته : همبستگی همیشه دال بر علیت نیست اما علیت همیشه همبستگی را همراه خود دارد.

ارتباط چیست؟ معادل Correlation گرفته می شود اما همراه با تمام جوانب و معادل علیت نیستند.

نکته : رابطه و ارتباط هر دو جزء همبستگی هستند.

در جلسات قبل گفته شد در مطالعات تحلیلی رابطه یک risk factor و بیماری را مورد مطالعه قرار می دهیم. و نشان دهنده وجود یا عدم وجود association است و یا اینکه فرضیه ما قبول می شود یا رد می شود.

اگر فرضیه ما قبول شد، رابطه ای بین مواجهه و بیماری وجود دارد.

آیا حالت علیت دارد؟!

روش تعیین علت و معلولی چگونه است؟ روش های های عامل یک بیماری بودن را ما چگونه تعیین میکنیم؟

اگر بخواهیم پی ببریم که آیا یک ماده شیمیایی سمی است یا نه و چه تاثیری دارد اولین کاری که باید انجام دهیم این است که در شرایط آزمایشگاهی و تحت کنترل اثر این ماده را بر روی حیوانات آزمایشگاهی مورد بررسی قرار دهیم. هرچند این قبیل از قشر های حیوانی فرصتی را برای ما فراهم می کند تا مقدار مواجهه و سایر شرایط محیطی و عوامل ژنتیکی را تحت کنترل خود در بیاوریم و مواردی را که نمی شود پیگیری کرد به حداقل برسانیم اما در نهایت با مشکل تعمیم نتیجه این نوع بررسی با جامعه انسانی مواجهه خواهیم بود. چرا؟ زیرا یکی اینکه بعضی از بیماری هایی که در انسان ایجاد می شوند ممکن است در حیوانات اصلاً ایجاد نشوند و دوم مقدار مواجهه در انسان و حیوانات متفاوت است. سیستم بدن انسان و حیوانات هم با هم تفاوت هایی دارد و پاسخ حیوانات و انسان در برابر مواجهه با چنین ماده ای متفاوت خواهد بود.

بنابراین با وجود اینکه چنین پژوهشی در زمینه اثر سمی یک ماده در حیوانات آزمایشگاهی مفید است اما اطمینانی برای عمومیت دادن نتیجه حاصله در حیوانات با انسان نخواهد داد بنابراین روشهای آزمایشات حیوانی خود یکسری محدودیت ها دارد. آیا از روشهای کشت سلولی یا کشت عضلانی نتیجه به دست امده را می توان با نظام طبیعی بدن انسان تعمیم داد؟ خیر چون از محیط کشت مصنوعی استفاده می شود و در شرایط طبیعی و در ارتباط با سایر اعضای بدن نیست.

پس باید چکار کرد؟ باید یک جامعه انسانی را زیر نظر قرار داد و چون از نظر اخلاقی و عملی نمی توان مردم را به صورت تصادفی در مواجهه با یک ماده شیمیایی قرار دهیم پس تنها راه این است که افراد را به صورت غیرتصادفی (به مانند مطالعات کوهورت) مورد مشاهده قرار دهیم.

مرحله اول شامل مشاهدات بالینی در کنار تخت بیماران است. یعنی همانطور که در جلسات قبل گفته شد، یک چشم پزشک معروف شاهد یک نوع آب مروارید غیرطبیعی در نوزادان و سنین پایین بود، قبل از اینکه مکانیسم ها شناخته شده باشد گفت می تواند ناشی از اپیدمی سرخچه ای باشد که در آن زمـان رخ داده بـود و یـا وقتی اشنور متوجه شد که تقریباً هر بیماری که برای ابتلا به سرطان ریه زیر عمل جراحـــی قـــرار می گیرد، سابقه مصرف سیگار دارد از جمله اولین افرادی بود که امکان وجود چنین رابطه ای را مطرح کرد. پس بنابراین مشاهدات بالینی می توانند سرنخ هایی برای فرضیه های علیتی بین مواجهه و یک بیماری خاص باشند.

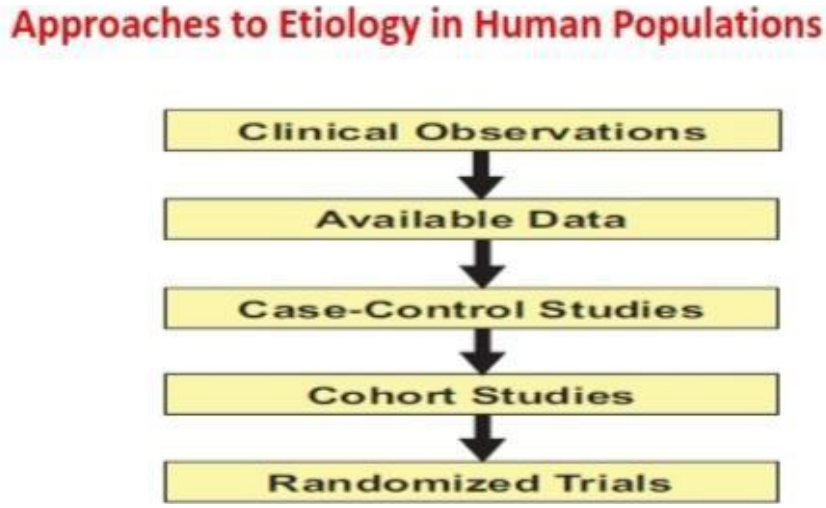
مرحله بعدی استفاده از داده های موجود اسـت. در مرحله دوم باید تلاش کنیم تا اطلاعات موجود را که ممکن است بررسی آنها تا حدودی مسئله را مشخص کند به دست بیاوریم. پس در مرحله بعد می شود پژوهش های جدیدی که بر مبنای روش های هم گروهی یا مورد شاهدی که به طور اختصاصی برای تعمیم وجود رابطه بین مواجهه و ابتلا به بیماری طراحی می شود را بـــه کـــار برد تا مشخص شود که آیا رابطه علیتی بین مواجهـــه و بیماری وجود دارد یا خیر؟!

معمولاً در مرحله اول برای تعیین وجود رابطه علیتی از پژوهش های مورد شاهدی استفاده می کنیم، این مسئله با مورد که گفته شد مطالعات مشاهده ای منجر به خلق فرضیه می شوند دو مسئله جداگانه هستند. در آنجا مطالعات توصیفی ما را هدایت می کرد که سرنخ هایی را در رابطه با علیت به دست بیاوریم (یک سری حدسیات یا فرضیه)، یعنی برای تعیین رابطه بود.

مقدار همبستگی بین مثبت یک تا منفی یک است، مثبت یک نشان دهنده همبستگی مثبت و مستقیم اسـت و منفی یک، یک رابطه ۱۰۰ درصد و معکوس است.

اگر بخواهیم پی ببریم که آیا یک ماده شیمیایی دارای خاصیت کاسینوژنیک است یا نه اولین کـــــاری که باید انجام دهیم این است که در شرایط آزمایشگاهی و تحت کنترل اثر این ماده را بر روی حیوانات آزمایشگاهی مورد بررسی قرار دهیم.

در طول علم پزشکی خیلی زیاد از تجربیات طراحی نشده و یا طبیعی استفاده شده است. منظور از تجربیات طراحی نشده و یا طبیعی این است که از گروه هایی که به طور طبیعی مواجهه داشته اند ولی این مواجهه برای انجام این پژوهش طرح ریزی نشده استفاده می کنیم.



به عنوان مثال افرادی که دارای شغل های خاصی هستند که با یک ماده شیمیایی خاص مواجهه هستند مثلا در کارخانه هـــای مختلف مـــواد شیمیایی می توان به عنوان گروه های تجربی طراحی نشده استفاده کرد و می توان هر یک از گروه های مواجهه داشته را با گروه هایی که با این عامل مواجهه نداشته اند برای تعیین اثر سوء عامل مواجهه مقایسه کرد. در پژوهش هایی که بر روی انسان صورت می گیرد اغلب مراحل مختلفی وجود دارد که این مراحل در این شکل نشان داده شده است.

مرحله اول شامل مشاهدات بالینی در کنار تخت بیماران است. یعنی همانطور که در جلسات قبل گفته شد وقتی اشنور متوجه شد که تقریباً هر بیماری که برای ابتلا به سرطان ریه زیر عمل جراحی قـرار می گیرد سابقه مصرف سیگار دارد از جمله اولین افرادی بود که امکان وجود چنین رابطه ای را مطرح کرد. پس بنابراین مشاهدات بالینی می توانند سرنخ هایی برای فرضیه های علیتی بین مواجهه و یک بیماری خاص باشند.

در مرحله دوم باید تلاش کنیم تا اطلاعات موجود را که ممکن است بررسی آنها تا حدودی مسئله را مشخص کند به دست بیاوریم. پس در مرحله بعد می شود پژوهش های جدیدی که بر مبنای روش های هم گروهی یا مورد شاهدی که به طور اختصاصی برای تعمیم وجود رابطه بین مواجهه و ابتلا به بیماری طراحی می شود را بکار برد تا مشخص شود که آیا رابطه علیتی بین مواجهه و بیماری وجود دارد یا خیر

معمولاً در مرحله اول برای تعیین وجود رابطه علیتی از پژوهش های مورد شاهدی استفاده می کنیم، این مسئله با مورد که گفته شد مطالعات مشاهده ای منجر به خلق فرضیه می شوند دو مسئله جداگانه هستند. در آنجا مطالعات توصیفی ما را هدایت میکرد که سرنخ هایی را در رابطه با علیت به دست بیاوریم (یـک سری حدسیات

یا فرضیه)، یعنی برای تعیین رابطه بود.

حال باید ببینیم آیا فرضیه قبول می شود یا خیر

در اینجا معمولا اولین کاری که انجام می دهیم اول یک مطالعه case-control یا مورد شاهدی را طراحی می کنیم. به عنوان مثال اگر دکتر قصد داشت که در زمینه وجود رابطه بین مصرف سیگار و ابتلا به cancer ریه اطلاعات بیشتری به دست بیاورد، اول می بایست سابقه سیگار کشیدن یک گروه از بیماران مبتلا به سرطان ریه را با یک گروه از بیمارانی که cancer ریه ندارند مقایسه کند، حال اگر این پژوهش مورد شاهدی نشان داد که یک مواجهه خاص مشکوک به ایجاد بیماری است در مرحله بعد می شود یک مطالعه هم گروهی راطراحی کرد. مثلا یک گروه از افراد سیگاری را با یک گروه از افرادی که سیگار نمی کشند از نظر میزان بروز cancer ریه مقایسه کرد.

پس در اینجا می شود یک اشاره کرد به توان آماری مطالعات، هرچقدر از بالا به پایین بیاییم، در واقع مطالعه ما مطالعه قوی تری است. یعنی case-control studies ها خیلی معتبرتر هستند نسبت به توصیفی ها و همچنین کوهورت خیلی معتبرتر و از نظر توان آزمون های آماری قوی تر از case-control ها است و Randomized ها نیز قوی تر می باشند (قوی تر از نظر اعتبار مطالعه) بایاس ها را در cohort بیشتر می‌توان کنترل کرد تا case-control و همینطور case control ها نسبت به مراحل بالاتر خیلی از شرایطی که در مطالعات مشاهده ای نمی توان کنترل کرد در Randomization و سایر تکنیک هایی که می شود بکار برد می توان تسط کاملی بر اوضاع به دست آورد .

پس بنابراین ابتدا case-control که ساده تر اما ضعیف تر می باشد اگر تایید شد بعد cohort و بعد در Randomized trial ها می بایست برای یک رابطه علیتی مورد آزمایش قرار بگیرد بنـابراین به طور کلی می شود گفت که برای انجام یک پژوهش و ارزیابی نتیجه آن ما باید از این دو مرحله عبور کنیم. ولی معمولاً این مراحل در عمل با هم ادغام می شوند و به صورت متوالی و ثابت به این شکل صورت می گیرند:

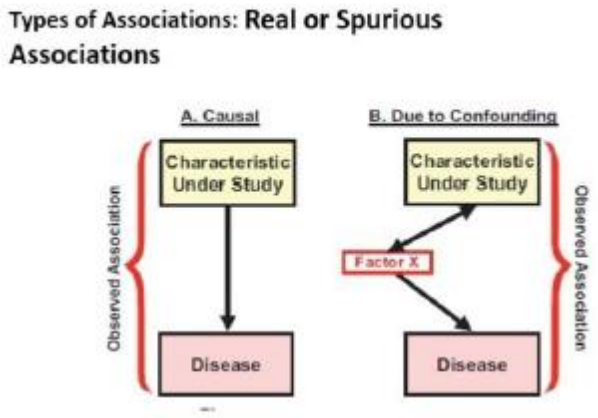
1- مشخص می کنیم آیا بین یک مواجهه یا داشتن یک صفت خاص و خطر ابتلا به بیماری ارتباط وجود دارد یا خیر که برای رسیدن به این هدف بررسی های زیر را می توان انجام داد. یکی بررسی صفات گروهی است مثل مطالعات ecological. یکی دیگر از روشهای پژوهشی که می توان بکار برد بررسی خصوصیات فردی است مثل پژوهش های مورد شاهدی و کوهورت Study

2- مرحله دوم می گوییم اگر ارتباط وجود داشت یعنی مطالعات کوهورت و کیس کنترل نشان داد که این ارتباط وجود دارد در مرحله بعد باید بررسی کنیم که آیا این ارتباطی که به دست آوردیم ارتباط علیتی است یا خیــر ، پس بنابراین بحث ما در این جلسه در رابطه با انواع روابطی است که ممکن است وجود داشته باشد بین یک مواجهه و ایجاد یک بیماری و همچنین معرفی معیار هاییست که به ما نشان می دهد که آیا این رابطه یک رابطه علیتی است یا خیر در پژوهش های همگروهی یا بیس کنترل انواع ارتباطی که ممکن است ما به آن برسیم 3 نوع است نوع اول ارتباط false associate یا ارتباط کاذب است.

نوع دوم ارتباط ارتباط غیر مستقیم یا indirect associate و نوع سوم ارتباط مستقیم یا direct associate می باشد که این همان بحث رابطه یا علیت را برای ما مطرح می کند.

در مواجهه و ابتلا به بیماری در مطالعات کیس کنترل و مطالعات کوهورت اولین سوال این است که آیا این ارتباط یک ارتباط واقعی است یا کاذب به عنوان مثال در یک پژوهش مورد-شاهدی، شاهد ها به گونه ای انتخاب می شوند که هیچ امکان مواجهه ای نداشته باشند.ممکن است بین بیماری و مواجهه ارتباطی وجود داشته باشد یعنی مواردی مواجهه بیشتری از شاهد ها خواهند داشت که این نوع ارتباط ارتباط کاذب است که ناشی از روش طراحی برنامه است.

حالا اگر ارتباط واقعی باشد آیا ارتباط، ارتباط علیتی نیز هست؟



در این شکل احتمال وجود 2 نوع ارتباط یعنی ارتباط واقعی و ارتباط علیتی را نشان می دهد در قسمت چپ تصویر ارتباط به صورت علت ایجاد بیماری نشان داده شده در اینجا بین مواجهه و ایجاد بیماری یک ارتباط

مستقیم وجود دارد اما در قسمت سمت راست نیز بین مواجهه و ایجاد بیماری ارتباط وجود دارد اما این ارتباط به دلیل عامل سومی به نام فاکتور x است این نوع ارتباط در نتیجه یک عامل مخدوش کننده ایجاد شده است.

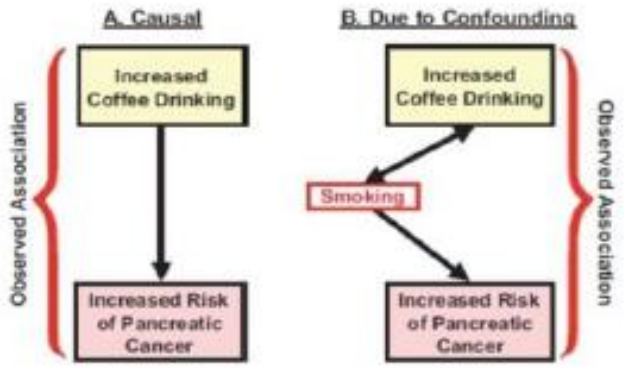
عامل مخدوش کننده در پژوهش تحت عنوان نوشیدن قهوه و ابتلا به کنسر (سرطان) پانکراس مورد توجه قرار گرفته است.

سیگار کشیدن و سرطان پانکراس (pancreatic cancer) نیز با هم ارتباط دارند و از طرفی دیگر نوشیدن قهوه و سیگار کشیدن نیز با هم ارتباط نزدیکی دارند بنابراین احتمال دارد که ارتباط مشاهده شده بین نوشیدن قهوه و ابتلا به سرطان پانکراس علیتی باشد و یا اینکه ارتباط به این دلیل باشد که نوشیدن قهوه و سیگار وابسته به هم باشند و سیگار کشیدن یک عامل خطر شناخته شده برای ابتلا به سرطان پانکراس است که در این جا ما smoking یا مصرف سیگار را یک یک عامل مخدوش کننده می نامیم.

بـه عنوان مثال در مشاهده ارتباط بین افزایش کلسترول و خطر ابتلا به بیماری قلبی ببینیم آیا این ارتباط یک ارتباط واقعی است یا ناشی از عوامل مخدوش کننده؟ به عبارتی آیا افزایش کلسترول عامل افزایش خطـــر برای ابتلا به بیماری قلبی است یا ارتباط مشاهده شده بین این دو پدیده یک نوع اغتشاش است در واقع؟ به این معنی که آیا ارتباط مشاهده شده بین افزایش کلسترول و ابتلا به بیماری قلبی به این دلیل نیست که این دو پدیده خود وابسته به یک عامل سومی هستند. به عنوان مثال یک عامل خاص ژنتیکی که آن عامل ممکن است سبب شود هم کلسترول خون بالا برود و هم خطر ابتلا به بیماری قلبی افزایش یابد.

طبیعی است که شناخت این تفاوت و این قضیه هم از نظر پزشکی بالینی و هم از نظر بهداشت عمومی اهمیت دارد.

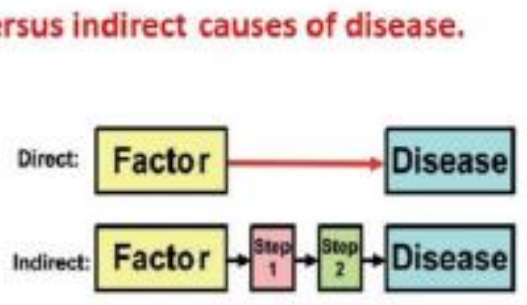
Interpreting an observed association between increased coffee drinking and increased risk of pancreatic cancer.



اگر ارتباط علیتی باشد می توان با پایین آوردن میزان کلسترول سرم خطر ابتلا به بیماری قلبی را کاهش داد. ولی اگر ارتباط از نوع مخدوش کننده باشد افزایش خطر ابتلا به بیماری قلبی به دلیل عامل سوم بوده و پایین آوردن مقدار کلسترول سرم

تاثیری در میزان خطر ابتلا به بیماری قلبی ندارد. بنابراین تشخیص بین یک ارتباط علیتی و یک ارتباط ناشی از عوامل مخدوش کننده ای که غیر علیتی است اهمیت زیادی برای ما در کنترل بیماری دارد.

در بررسی انواع روابط علیتی یک رابطه علیتی می تواند مستقیم یا غیر مستقیم باشد، همانطور که در این شکل میبینیم.



مثالی در مورد چگونه استدلال های مختلف می توانند با یکدیگر تضاد داشته باشند:

یک مطالعه در مورد تأثیر سیگار بر وزن کم هنگام تولد انجام شد که در این مطالعه مشخص گردید که زنانی که در حین بارداری یا قبل از آن سیگار می کشیدند، میزان وزن کم هنگام تولد (lower weight) در آن ها بیشتر از زنانی بود که سیگاری نبودند؛ طوری که منحنی نمودار وزن نوزاد آن ها جابجا شده بود.

سوالی که اکنون پیش می آید این است، نوزادی که pre turn یا زودرس به دنیا می آید به طور طبیعی وزن کمی دارد؛ چگونه این را می توان با توجه به سیگاری بودن یا نبودن مادران توجیه کرد؟

پژوهشگران وزن نوزادان متولد شده را چه آن هایی که به صورت turn به دنیا آمده و چه آن هایی که pre turn بودند را در همه هفته های بارداری با منحنی وزن طبیعی مقایسه کردند و متوجه شدند که در صورت سیگاری بودن مادر، وزن آن ها در همه هفته ها کمتر از نوزادانی بود که مادرشان سیگار مصرف نمی کرد.

پس از این نیز مشخص شد که وزن کم در هنگام تولد با تعداد سیگار مصرف شده نیز ارتباط دارد و زنانی که سیگار بیشتری مصرف می کردند تفاوت وزن نوزادشان با وزن طبیعی بیشتر می شد و هنگام تولد وزن کمتری داشت. در همین زمان یک روانشناس برجسته و معروف پژوهش آن ها را رد کرد و گفت شما تنها تأثیر مصرف سیگار را بررسی کرده اید در حالی که خانم هایی که سیگار مصرف می کنند مراقبت های پزشکی کمتری دارند، دسترسی به قرص های ضد بارداری ندارند و دچار بارداری های ناخواسته می شوند و...

همین روانشناس خودش یک پژوهش تحت عنوان پژوهش بارداری طراحی کرد.

نتایج به دست آمده این بود که اکثر مواقع یک فاکتور مستقیماً باعث ایجاد بیماری نمی شود، بلکه باعث ایجاد یکسری تغییرات می شود که این تغییرات باعث ایجاد بیماری می شوند.

۴ نوع ارتباط غیر مستقیم داریم:

۱-عامل لازم و کافی است.

۲- لازم است اما کافی نیست

۳-لازم نیست اما کافی است.

۴- نه کافی است نه لازم.

یک عامل که ارتباطش ثابت شده است بنا بر رابطه علیتی به این ۴ شکل می تواند ارتباط داشته باشد.

لازم است و کافی یعنی هر وقت فاکتور A وجود داشته باشد، بیماری نیز به وجود می آید و هرجا بیماری وجود داشته باشد فاکتور A نیز وجود دارد. این نوع ارتباط در گذشته مورد توجه زیادی بود اما اکنون چندان مورد قبول نیست زیرا به عنوان مثال در بیماری سل، در یک خانواده یک نفر مبتلا می شود، اما سایر افراد دچار بیماری نمی شوند، مواجهه با بیماری نیز وجود دارد اگر این صادق باشد باید همه افراد خانواده نیز بیمار شوند. از طرفی بعضی اوقات یک عامل خودش چندین بیماری ایجاد می کند مانند عفونت های استرپتوکوکی یا آنژین چرکی.

رابطه علیتی وقتی لازم و کافی باشد در این نوع رابطه وجود یک عامل برای ایجاد بیماری هم لازم است و هم کافی. یعنی بدون وجود عامل بیماری زا هرگز بیماری ایجاد نمی شود به این به این معنی که عامل کافی است چون بدون وجود عامل هرگز بیماری ایجاد نمی شود البته این حالت به ندرت پیش می آید.

به عنوان مثال در اغلب بیماری های عفونی ما میبینیم که تعداد زیادی از افراد در مواجهه با عفونت قرار میگیرند ولی عده ای از آن ها به بیماری مبتلا و عده ای دیگر مبتلا نمی شوند. به عنوان مثال اعضای یک خانواده که یک مورد بیمار سل در آن ها وجود دارد همگی مبتلا به بیماری سل نمی شوند حتی اگر تصور شود که مقدار و حجم مواجهه برای تمامی افراد یکسان باشد احتمال اختلاف در وضعیت ایمنی، حساسیت ژنتیکی و

سایر خصوصیاتی که تعیین کننده ابتلا یا عدم ابتلا به بیماری است همیشه مطرح خواهد بود و این نوع رابطه (نوع اول) به ندرت اتفاق می افتد.

نوع دوم رابطه علیتی که عامل لازم است است اما کافی نیست:

شکل ضرورت وجود عامل برای ایجاد بیماری را نشا می دهد ولی وجود آن به تنهایی قادر به ایجاد بیماری نخواهد بود و طبق شکل در این حالت تجمع چند عامل که اغلب از یک نظم اختصاصی زمانی تبعیت می کنند برای ایجاد بیماری ضروری است. به عنوان مثال مواد سرطان زا در طول زمان و مراحل مختلف که شامل ایجاد بیماری و پیشرفت آن است بیماری را ایجاد می کنند.

برای بروز بیماری سرطان باید ضمن وجود مواد سرطان زا به عنوا ن آغاز کننده بیماری عامل شدت دهنده نیز وارد عمل شود و هیچ کدام از این 2 عامل به تنهایی قادر به بیماری زایی نیستند.

در ابتلا به بیماری سل نیز همین مطلب صدق می کند یعنی وجود باسیل برای ایجاد بیماری ضروری و لازم است اما چون در تمام افراد بیماری سل ایجاد نمی کند، بنابراین وجودش به تنهایی کافی نیست.

در نوع سوم رابطه علیتی، رابطه علیتی کافی است اما لازم نیست. در این نوع روابط علیتی عامل ایجاد بیماری به تنهایی قادر به ایجاد به بیماری است ولی این بیماری را عوامل دیگر نیز به تهایی می تواند ایجاد کنند. به عنوان مثال مواجهه با تشعشعات رادیواکتیو و یا بنزن هر کدام به تنهایی قادر به ایجاد بیماری هستند. حتی در چنین شرایطی تمامی کسانی که در معرض تشعشعات رادیواکتیو و یا بنزن قرار میگیرند مبتلا به بیماری نمی شوند. بنابراین اگر چه وجود هر 2 عامل برای ایجاد بیماری ضروری نیست ولی این 2 عامل برای ایجاد بیماری به عوامل کمکی نیز احتیاج دارند بنابراین معیار کافی بودن به ندرت به عنوان یک عامل منفرد اطلاق می شود.

در نوع 4 از انواع ارتباط عامل نه لازم است و نه کافی یعنی در این نوع رابطه رابطه ها علیتی وجود یک عامل به تنهایی برای ایجاد بیماری نه کافی است و نه لازم و به عنوان مثال همانطور که در شکل دیده می شود این مدل رابطه بسیار پیچیده است و احتمالاً برای بیماری های مزمن این رابطه کاربرد دارد.

یک رابطه علیتی چه خصوصیاتی دارد؟ یا به عبارتی خصوصیات لازم برای اینکه یک ارتباط به عنوان یک ارتباط علیتی شناخته شود چیست؟ سال ها قبل وقتی مشکل عمده مردم بیماری های عفونی بود، سوال مطرح بود که دلیل اینکه یک عامل عفونی بیماری خاصی را ایجاد می کند و این که این عامل بیماری است چیست؟! در سال

1840 شروط اصلی برای اینکه بیماری وابسته یک عامل ایجاد شود پیشنهاد شد در سال 1880 کخ این شرایط را کامل کرد شرایط وضع شده به وسیله که برای بیان علت ایجاد بیماری ها عبارت بود از:

1- عامل عفونی همیشه همراه بیماری باید باشد.

2- آن عامل عفونی در هیچ یک از بیماری های عفونی دیگر یافت نشود.

3- عامل عفونی که از فرد بیمار جدا می شود پس از چند نسل کشت دادن قادر به ایجاد همان بیماری در حیوانات آزمایشگاهی باشد.

هر چند که این اصول و شرایط کامل نیست ولی برای بیان رابطه علیتی بیماری های عفونی بسیار مفید بودند. در هر صورت با شیوع و اهمیت روز افزون بیماری های نیمه عفونی از نیمه قرن 20 این سوال مطرح شد دلایل محتمل در ایجاد بیماری هایی که عفونی نیستند چه هستند؟ برای این نـــــوع بیماری ها عاملی که بشود آن را رشد داد و یا به حیوان آزمایشگاهی منتقل نمود وجود ندارد. بخصوص وقتی که رابطه احتمالی سیگار کشیدن و سرطان ریه مورد توجه قرار گرفت در آمریکا کمیت های به منظور بررسی دلایل این ارتباط تشکیل شد. این کمیته اصولی را به عنوان راهنمای کار تعیین کرد که در طول سالیان بعد روی آن تجدید نظر هایی صورت گرفت بنابراین آن چه که امروزه به عنوان شواهد برای بررسی روابط علیت به کار می رود همان اصول هیل Hill's هستند که 9 مورد برای بررسی مطرح شد تحت عنوان اصول هیل:

1- اولین اصل رابطه زمانی است
2- قدرت ارتباط
3- رابطه دوز و پاسخ
4- تکرارپذیری
5- توجیه بیولوژیکی
6- وجود توضیحات دیگر
7- قطع مواجهه
8- همخوانی با سایر اطلاعات
9- اختصاصی بودن ارتباط

آنچه که منطقی و بدیهی است این است که اگر عامل در ایجاد بیماری نقش داشته باشد باید مواجهه با آن قبل

از ظهور نشانه های بیماری صورت گرفته باشد. به عنوان مثال افزایش تراکم ذرات معلق در هوا هماهنگ با افزایش میزان میرایی و کاهش آن هماهنگ با کاهش میرایی است. این هماهنگی زمانی فرض افزایش میرایی را در اثر افزایش آلودگی هوا به شدت تقویت می کند و این نوع مطالعات همانطور که قبلاً گفتیم با استفاده از داده اکولوژیک برای کشف یک رابطه زمانی بین عامل و ایجاد بیماری نشان داد. در اغلب اوقات نشان دادن رابطه زمانی در پژوهش های همگـروهی همزمان ساده تر از پژوهش های مورد شاهدی و یا کوهورت گذشته است، در پژوهش های قبلی ممکن بود ما مجبور شـــویم که اطلاعات مربوط به مواجهه را به دست بیاریم یا از گزارشات گذشته آن بیمار آن را استخراج کنیم که ممکن بود زمان وقوع مواجهه به شکل دقیقی مشخص نباشد.

رابطه زمانی مواجهه و ایجاد بیماری نه تنها از نقطه نظر ترتیب وقوع مهم است بلکه از نقطه نظر فاصله زمانی بین مواجهه و شروع نشانه های بالینی بیماری یا به عبارتی مدت زمان مواجهه اهمیت دارد.

برای مثال مواجهه با آزبســـتوز خطر ابتلا به سرطان ریه را افزایش می دهد ولی دوره پنهانی تا شروع مواجهه با بیماری حداقل 15 تا 20 سال طول می کشد. پس اگر سرطان ریه 3 سال بعد از مواجهه با آزمستوس شروع شود به راحتی می توان نتیجه گیری کرد که بیماری در اثر مواجهه با این ماده ایجاد نشده است.

یکی دیگر از مواردی که برای بررسی رابطه علیت به کار می رود بحث قدرت ارتباط است.

قدرت ارتباط همانطور که در مطالعات کیس کنترل و کوهورت توضیح دادیم وقتی در این مطالعات یک رابطه آماری معنی دار بین مواجهه و ایجاد بیماری به دسس می آید بعد سوالی که پیش می آمد این بود که شدت ارتباط چقدر است؟ یا قدرت ارتباط چقدر است؟ و گفتیم که قدرت ارتباط به وسیله خطر relative risk به دست می آید و risk در مطالعات کوهورت بـه طور مستقیم قابلیت اندازه گیری داشت و دقیق تر و مهم است اما نسبت شانس چون ما امکان محاسبه خطر نسبی را نداشتیم odds ratio را حساب می کردیم که مثل همان خطر نسبی است اما آن دقت را ندارد به عبارتی براوردی از خطر نسبی است. هر اندازه که ارتباط مواجهه با بیماری شدید تر باشد ارتباط رابطه علیت عامل بیماری و ابتلای به آن نیز بیشتر است.

همانطور که قبلا گفته شد، relative risk، adds ratio اگر برابر یک باشند دال بر این است که ارتباطی بین مواجهه و ایجاد بیماری وجود ندارد اگر کمتر از یک باشد گفتیم که اثر حفاظتی دارد و اگر بیشتر از یک باشد گفتیم که نقش عامل ایجاد کننده بیماری را دارد این جدول همان را نشان می دهد ضمن اینکه نشان می دهد که relative risk ، adds ratio بیشـــتر از چند برای ما اهمیت دارد یا از چه عددی باشد به عنوان یک

ارتباط پر قدرت در نظر گرفته می شود کمتر از یک protective (در جدول آمده است). به طور کلی اگر بیشتر از 2 باشد ارتباط یک ارتباط محکم و پر قدرت است.

رابطه dose_response یعنی اینکه هر چقدر مقدار مواجهه بیشتر باشد خطر ابتلا به بیماری نیز بیشتر است به عنوان مثال مقدار سیگار مصرفی و ایجاد سرطان ریه را در این نمودار می بینیم.

هر چقدر تعداد نخ سیگار مصرفی در روز بیشتر باشد میزان بروز سرطان ریه نیز افزایش می یابد. اگر رابطه بین مواجهه و ایجاد بیماری وجود داشته باشد می تواند دلیل محکمی برای وجود رابطه علیتی باشد ولی باید توجه داشته باشیم که عدم وجود رابطه بین بین مقدار مواجهه و ایجاد بیماری الزاماً به معنای عدم وجود رابطه علیتی نیست، چون در بعضی از موارد که احتمال آستانه پاسخ برای مواجهه وجود دارد ممکن است با مقدار معینی از مواجهه بیماری هنوز ایجاد نشده باشد که به آن آستانه پاسخ می گویند و در صورتی که مقدار مواجهه از آستانه پاسخ تجاوز کند ممکن است بروز کند، پس بنابراین اگر چنین رابطه ای به دست آوریم رابطه مهمی است، رابطه ای است که می شود به عنوان شواهدی برای علیت از آن استفاده کرد اما اگر وجود نداشته باشد الزاماً عدم وجود رابطه علیتی نیست.

چهارمین مورد برای بررسی روابط علیتی، تکرارپذیری داده ها است replication of the finding می باشد. اگر رابطه علیتی باشد انتظار داریم که در برنامه های پژوهشی مشابه با پژوهش ما که با جمعیت های متفاوتی انجام شده نتیجه یکسانی به دست آیـد. تکرارپذیری یافته ها در اپیدمیولوژی اهمیت زیادی دارد اگر یک ارتباط وجود دارد انتظار داریم که در گروه های فرعی جامعه و سایر گروه های دیگر نیز نتیجه یکسانی را به دست بیاوریم مگر آنکه دلیل قانع کننده ای برای کسب نتایج متفاوت داشته باشیم.

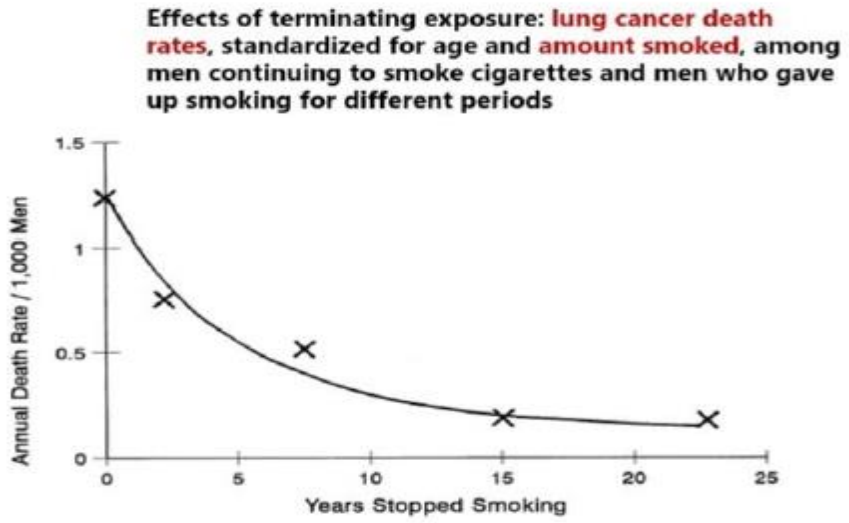
گاهی اوقات مشاهدات اپیدمیولوژیکی قبل از موجود بودن اطلاعات بیولوژیک صورت گرفته همان طوری که در مطالعات کیس کنترل توضیح دادیم و مثال آوردیم برای اهمیت گروه شاهد، اشاره کردیم به مطالعه کوک و گفتیم در زمینه وجود رابطه بین ابتلای مادر به سرخچه در دوران بارداری و ابتلای نوزاد مادر به کاتاراکـت قبل از آنکه اطلاعی در زمینه وجود ویروس های موثر بر جنین در دست باشد صورت گرفت. همچنین تاثیر اکسیژن با تراکم بالا در تولید فیگوپلازی چشم که یک نوع کوری نوزادان نارس است پیش از وجود هر نوع اطلاعات بیولوژیکی درباره این اطلاعات مطرح بود. در هر صورت ما به دنبال وجود همخوانی بین ارتباط اطلاعات موجود بیولوژیک هستیم و وقتی چنین هماهنگی و همخوانی وجود نداشته باشد ممکن است تاثیر ارتباط پیدا شده با مشکل مواجه بشود در چنین حالاتی ممکن است به دلیل اندازه و مفهوم تر بودن اختلاف مشاهده شده باشیم

بخواهیم که پژوهش توسط گروه های دیگری از پژوهشگران در جمعیت دیگری تکرار بشود.

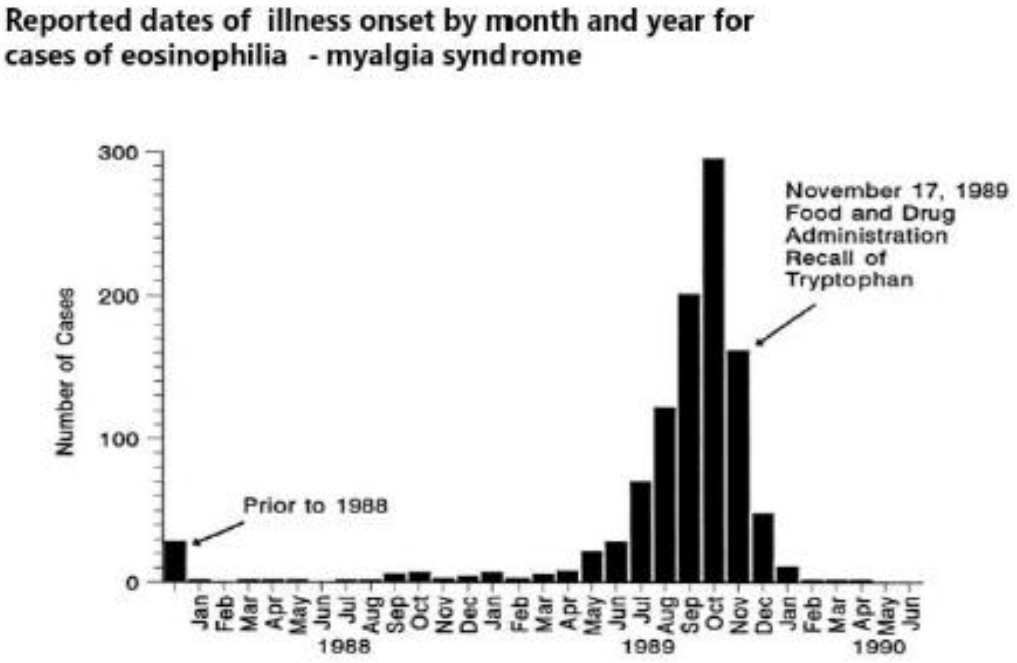
یکی دیگر از کراتریا های بررسی رابطه علیتی consideration of alternate explanations است. یا آیا توضیح دیگری برای این رابطه می توان ارائه داد یا خیر. برای قضاوت در این زمینه که آیا ارتباط گزارش شده علیتی است یا خیر ؛ باید ببینیم پژوهش گران تا چه اندازه احتمالات دیگری را در تفسیر خود مورد توجه قرار می دهند و تا چه اندازه توانسته اند نقش آنها را توضیح دهند. این مطلب در تفسیر نتیجه به دست آمده از این پژوهش برای تعیین ارتباط علیتی از اهمیت زیـــــادی برخوردار است. وقتی یک عامل باعث ایجاد یک بیماری می شود انتظار داریم وقتی که مواجهه با آن عامل کاهش پیدا کند و یا به طور کامل قطع شود خطر ابتلا به بیماری نیز کاهش پیدا کند و یا از بین برود.

به عنوان مثال همانطور که در این نمودار دیده می شود هر چقدر مدت زمان ترک سیگار بیشتر می شود یعنی از قطع مواجهه بیشتر می گذرد ریسک ابتلا به بیماری های قلبی عروقی و همچنین cancer lung کاهش پیدا می کند به طوری که بعد از حدود 25 سال از قطع مصرف سیگار (قطع مواجهه) ریسک ابتلا به cancer و بیماری های قلبی عروقی مثل جمعیت عادی می شود. پس بنابراین این یکی از دلایلی است که سیگار نقش مهمی در ایجاد cancer و CHD یا بیماری های قلبی عروقی دارد.

یا به طور مثال می توان به سندروم التهاب عضلانی یا آئوزینوفیلی که در سال 1989 اپیدمی شد اشاره کرد. این بیماری که با نشانه های بالینی درد شدید عضلانی و افزایش تعداد آئوزینوفیل های خون خود را نشان می دهد در ارتباط با مصرف التریپتوفان بود. وقتی در نوامبر FDA 1989 دستور جمع آوری التریپتوفان را از تمام مراکز توزیع و فروش آن صادر کرد تعداد موارد گزارش شده از این سندروم در هر ماه به مقدار بسیار زیادی کاهش پیدا کرد.



همانطور که در این نمودار می بینید یک پیک (در واقع یک اپیدمی از این علائم) که ناشی از مصرف دارو است دیده می شود که بعد از اینکه FDA مصرف آنرا منع کرد این اپیدمی و موارد بروز نیز به طور کلی از بین رفت.

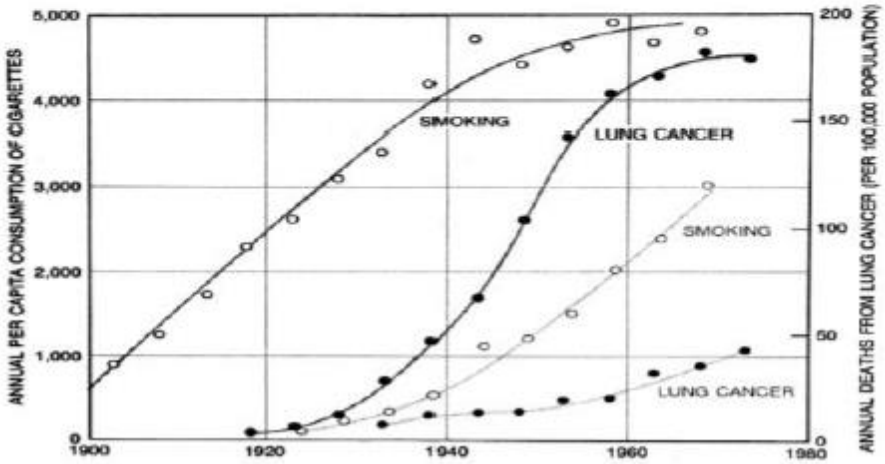


به عبارت دیگر این بیانگر این است که کاهش میزان بروز یک بیماری در رابطه با قطع مواجهه با عامل ایجاد کننده آن می تواند استنتاج رابطه علیتی را بین این مواجهه و آن بیماری که ایجاد شده را تقویت کند. وقتی داده های مربوط به قطع مواجهه موجود باشد می تواند کمک زیادی به تقویت علیتی بودن ارتباط مواجهه کند. ولی باید توجه داشت که در مواردی خاص ممکن است آثار بیماری زایی برگشت ناپذیر باشـــــد و وقوع بیماری وقتی مشخص می شود که مواجهه برطرف شده باشد. به عنوان مثال آثار بالینی آمفیـــزم با ترک سیگار برطرف نمی شود ولی پیشرفت آن کندتر خواهد شد.

یکی دیگر از کراتریاهای بررسی رابطه علیتی consistency with other knowledge یا همخوانی با سایر اطلاعات است.

اگر ارتباط علیتی باشد انتظار داریم یافته های ما با سایر اطلاعات همخوانی داشته باشد به عنوان مثال می شود به داده های مربوط به میزان cancer ریه در زنان و مردان و مصرف سیگار در زنان و مردان اشاره کرد.

Parallel trends between cigarette consumption and lung cancer in men (two curves on left) and in women (two curves on right), in England and Wales.



در اینجا در منحنی هایcancer ریه و مصرف سیگار یک همخوانی دیده می شود به طوری که با افزایش میزان ابتلا به سرطان ریه در مردها و زنها منحنی مصرف سیگار نیز در جهت صعودی حرکت می کند. داده های این دو منحنی با آنچه ما انتظار داریم در زمینه ارتباط بین ابتلا به cancer ریه و سیگار کشیدن به عنوان عامل ایجاد کننده این بیماری دیده شود هماهنگی دارد، اگرچه در این زمینه فقدان همخوانی فرضیه ما را کاملاً رد نمی کند ولی اگر ما بعد از مدتی که مصرف سیگار کاهش پیدا کرد با افزایش میزان cancer روبرو شویم باید به دنبال توجیه چگونگی همخوانی این مشاهده فرضیه علیتی آن باشیم.

آخرین کراتریا برای بررسی علیتی بودن یک رابطه specifity of the association یا اختصاصی بودن ارتباط است. اختصاصی بودن یک ارتباط یعنی اینکه یک مواجهه خاص تنها با ابتلا به یک بیماری خاص ارتباط داشته باشد.

این کراتریا یکی از ضعیف ترین کراتریاهایی است که بتواند به درک ارتباط یک مواجهه و ابتلا به یک بیماری کمک کند و خیلی از صاحب نظران نظرشان بر این است که بهتر است که از فهرست کراتریاها حذف شود و گفته شده که ابتلا به بیماریهای cancer ریه، cancer پانکراس، cancer مثانه، بیماری های قلبی، آنفیزم و.... مرتبط با مصرف سیگار است ولی تولیدکنندگان سیگار اظهار می کنند که این نوع بیماری ها در قالب رهنمون هایی که برای ارتباط در نظر گرفته شده است قرار نمی گیرد.

البته امکان تاثیر چندگانه یک مواجهه با یک عامل بیماری زا چندان بعید نیست. صرف نظر از اینکه اندام های بدن از چه نوع بافت هایی تشکیل شده باشند همگی حاوی سلول هایی هستند که در ترکیبات آنها DNA و RNA و سایر ساختار های مشابه سلولی وجود دارد در نتیجه یک عامل بیماری زا می تواند بر بافت های مختلف بدن اثر بگذارد.

علاوه بر آن سیگار حامل یک ماده شیمیایی انحصاری نیست بلکه مخلوطی از تعداد زیادی ترکبات مختلف است و بنابراین می تواند تاثیرات زیادی را از آن انتظار داشت .

اختصاصی بودن یک ارتباط دلیلی اضافی برای وجود رابطه علیت است ولی همانطوری که در مورد دوز ریسپونس اشاره شد اختصاصی نبودن به هیچ وجه نفی وجود رابطه علیت را به دنبال ندارد.

بنابراین در مورد کراتریاهای بررسی رابطه علیت وقتی نتیجه گیری در مورد مشاهده رابطه علیتی مستند به شواهدی از منابع متعدد باشد از استواری بیشتری برخوردار خواهد بود، و همخوانی نتیجه تعداد تعداد کم یا زیادی از این موارد نه گانه گویای رابطه علیتی نیست بلکه روند جمعی شواهد مشاهده شده که ممکن است در راستای یک یا چند عدد از این کراتریاهای نه گانه باشد مشخص کننده رابطه علیت است.

جلسه پانزدهم

سوگیری (بایاس) در تفسیر روابط علیت

گروه 2 و 3 اپیدمی :محمد مهدی حمزئی ، اسما صادقی
کوثر خالوندی ، فاطمه کیانی ، دیانا عظیمی
نیما نظری ، لیلا یادگاری ، زهرا بابایی

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

بحث این جلسه در ارتباط با Bias (سوگیری) و متغیر های مخدوش کننده در پژوهش های اپیدمیولوژیک است.

در طراحی هر پژوهش اپیدمیولوژیک سه پدیده اهمیت زیادی دارند:

1. Bias
2. مخدوش شدن
3. اینتراکشن (برهمکنش)

اگر به خاطر داشته باشید، گفته شد که gold standard در مطالعات اولیه، randomized criteria ها هستند چون در کارآزمایی های تصادفی، ایجاد bias و مخدوش شدن را به حداقل میرسانند.

Bias (سوگیری)

عبارت است از هرگونه اشتباه منظمی که در طراحی، اجرا و تجزیه و تحلیل یک مطالعه رخ داده و موجب اشتباه در برآورد تاثیر یک مواجهه در خطر ابتلا به بیماری میشود. Bias دو گروه اصلی دارد:

انتخاب (Selection bias)

معمولاً اولین سوگیری است که با آن مواجه هستیم. اگر انتخاب مورد و شاهد یا گروه مواجهه داشته و مواجهه نداشته (در مطالعه کوهورت) به طریقی صورت بگیرد که ظاهراً ارتباطی بین مواجهه و بیماری دیده شود ولی در حقیقت این ارتباط وجود نداشته باشد، این نتیجه اشتباه به خاطر سوگیری در انتخاب است. یکی از مواردی که منجر به سوگیری در انتخاب میشود انتخاب افرادی است که نماینده کل جامعه مورد نظر نیستند. در چنین حالاتی اگر پاسخ این افراد به ما نشان بدهد که افراد بیمار نسبت به افراد سالم با یک عامل بیشتر در ارتباط بوده اند، ما نتیجه میگیریم که بین بیماری و آن عامل ارتباطی هست در صورتی که ممکن است چنین ارتباطی وجود نداشته باشد.

عموماً افرادی که در یک پژوهش به سوالات مصاحبه گر پاسخ اشتباه میدهند، در بسیاری از زمینه های اقتصادی، فرهنگی، شیوه زندگی و متغیر های بیولوژیک با افرادی که پاسخ درست و شفاف میدهند تفاوت دارند. از آن جایی که در بسیاری از بررسی ها از افرادی که پاسخ نمیدهند، اطلاعاتی به دست نمی آید و همین موجب ایجاد bias هایی میشود که نتیجه گیری را دچار اشکال میکند پس در اجرای برنامه باید تلاش کرد که سوالات

پاسخ داده نشده در حداقل ممکن باشند و همچنین باید با جمع آوری اطلاعات از این افراد بفهمیم که چقدر از نظر متغیر های مورد نظر با افرادی که به سوالات پاسخ داده اند، متفاوتند و این تفاوت را در تفسیر نتیجه پژوهش منظور کنیم.

بین انتخاب افراد و selection bias اهمیت زیادی هست و بایستی به آن توجه داشته باشیم. تقریباً در تمام پژوهش هایی که بر روی انسان انجام میشود، افراد مورد پژوهش عضو یک جامعه بزرگتر هستند. طبیعت انتخاب این افراد بر اعتبار خارجی یا عمومیت یافتن یا external validity است که الزاماً بر اعتبار مقایسه های درون پژوهش یا internal validity تاثیر ندارد. از طرف دیگر، اگر در انتخاب یک گروه اشتباه صورت بگیرد میتواند باعث سوگیری شده و در نتیجه بر نسبت شانس یا خطر نسبی اثر بگذارد به طوری که برآورد ما صحیح نخواهد بود و تفسیر ما را کم ارزش میکند. بنابراین سوگیری در انتخاب، اشتباهی است که در انتخاب گروه مورد پژوهش یا گروه های دخیل در پژوهش که میتوانند تاثیرات مهمی بر اعتبار درون پژوهشی و استنتاج نتایج به دست آمده داشته باشد، به این اشتباه سوگیری در انتخاب اطلاق میشود. البته نباید انتخاب یک گروه از جامعه با سوگیری انتخابی اشتباه شود.

مثال:

Breast Cancer Cases	**Controls**	
	Used Reserpine	Did not Use Reserpine
Used Reserpine	8	45
Did not Use Reserpine	23	362

$$\text{Matched pairs odds ratio} = \frac{45}{23} = 1.96$$

این مثال، مربوط به انتشار داده هایی در سال 1974 است. در آن سال، بین مصرف Reserpine (داروی ضد فشار خون) و ابتلا به سرطان پستان ارتباطی پیدا شد و مجله لانست در ماه سپتامبر، سه مقاله در تایید این نظریه منتشر کرده بود که نتیجه پژوهش هایی بودند که به ترتیب در بوستون، هلسینکی و بریتانیا صورت گرفته بود. یکی از این سه مقاله توسط Heinonen و همکارانش نوشته شده بود که یک پژوهش مورد شاهدی همسان شده بود. یعنی موردها و شاهدها را به طریق matching فردی، همسان کرد. در شهر هلسینکی از بیماران جراحی شده در یک بیمارستان، این گزارش تهیه شد.

زنان مبتلا به سرطان پستان و زنان غیر مبتلا از نظر مصرف این دارو با هم مقایسه شدند. زنانی که ابتلای آنها

به تازگی تشخیص داده شده بود، استخراج شدند و از این زنان به عنوان "مورد" در پژوهش استفاده شد. برای هر کدام، یک شاهد همسان شده از نظر سن و تاریخ جراحی انتخاب شد (این شاهد نوع دیگری از سرطان را داشت) و در مجموع اطلاعات 438 جفت (مورد و شاهد) جمع آوری شد و در 45 جفت، فقط موردها از داروی Reserpine استفاده میکرد و در 23 جفت فقط شاهد ها از این دارو استفاده میکردند. odds ratio به دست آمده 1.96 بود. چون مطالعه از نوع pairs matching است، پس روش محاسبه odds ratio با چیزی که قبلاً گفتیم تفاوت دارد. در گذشته، odds ratio را از طریق ضرب متقاطع (A×B/B×C) حساب میکردیم و برای group matching استفاده میشد اما اینجا از روش B/C استفاده میکنیم. در مطالعه مذکور، در انتخاب شاهدها مشکلی ایجاد شده بود چون پژوهشگران از انتخاب زنانی که برای برداشتن غده تیروئید، بیماری های کلیوی، جراحی قلب و جراحی اعصاب سمپاتیک و عروق تحت جراحی بودند، خودداری کردند. یعنی از آن ها برای گروه شاهد انتخاب نکردند زیرا از این دارو استفاده میکردند و پژوهشگران معتقد بودند که اگر انتخاب شودند، مصرف Reserpine در گروه شاهد به شکل مصنوعی افزایش می یابد و اگر واقعاً بین سرطان پستان و مصرف این دارو ارتباطی باشد، این مسئله نتیجه را خراب میکند. اما با حذف گروه بزرگی از مصرف کنندگان Reserpine مشکل بزرگتری را به وجود آوردند. بنابراین در گروه شاهد، مصرف این دارو به صورت مصنوعی کم شده بود. پس این بار بین مصرف دارو و سرطان پستان یک ارتباط پیدا میشد که ممکن بود واقعی نباشد. به این نوع سوگیری انتخاب، **سوگیری حذفی (Exclusion bias)** گفته میشود. در این حالت، پژوهشگران، افراد مبتلا به یک بیماری را که فکر میکنند عامل سوگیری است، حذف میکنند.

در مطالعه دیگری که در ارتباط با همین موضوع انجام شد، 275 زن مبتلا به سرطان سینه و 275 شاهد در نظر گرفتند و مطالعه تکرار شد. در این مطالعه یک بار نسبت شانس را با شرکت دادن همه افراد و یک بار دیگر با حذف بیماران مبتلا به بیماری قلبی از گروه شاهد، محاسبه کردند.

در شرکت همه افراد، نسبت شانس، 1.1 بود و در حالتی که بیماران قلبی حذف شدند 2.5 بود و نتیجه نشان میداد که اختلاف ظاهری بین نسبت شانس ها در پژوهش هلسینکی ناشی از سوگیری انتخابی بوده.

Information Bias: Some Types and Sources of

- Misclassification Bias:
  - Differential
  - No differential
- Bias in abstracting records
- Bias in interviewing
- Bias from surrogate interviews
- Surveillance bias
- Recall bias
- Reporting bias
- Wish Bias

اطلاعات (Information bias)

وقتی اتفاق می افتد که امکان جمع آوری اطلاعات از زمینه افراد مورد پژوهش، وجود نداشته باشد. در نتیجه ممکن است برخی اطلاعات در مورد مواجهه یا بیماری (یا هر دو) صحیح نباشد و ناقص باشد. اگر شیوه جمع آوری اطلاعات درست نباشد ممکن است افراد به درستی طبقه بندی نشوند پس یک سوگیری به نام misclassification ایجاد میشود. مثلاً در یک پژوهش مورد شاهدی، بعضی افرادی که مبتلا نیستند (شاهد)، در گروه مورد طبقه بندی میشوند. این حالت به دلیل حساسیت یا محدودیت آزمایش های تخصصی با اطلاعات ناکافی در پرونده پیش می آید یا مثلاً افراد از نظر داشتن مواجهه در گروه اشتباه قرار بگیرند. اگر اطلاعات مربوط به مواجهه با مصاحبه جمع آوری شوند شاید مصاحبه شونده از مواجهه خود بی اطلاع باشد یا تصور کند مواجهه نداشته. اگر اطلاعات از پرونده های پزشکی باشد، ممکن است اطلاعات ناقص یا نادرست بوده باشند. این سوگیری خود به دو شکل است:

- افتراق یافته (Differential)
- غیر افتراق یافته (No Differential)

در طبقه بندی افتراقی، میزان نادرستی طبقه بندی در گروه های مختلف تحت بررسی، متفاوت خواهد بود. مثلاً در طبقه بندی مواجهه، ممکن است تعداد بیشتری به عنوان مورد و تعداد کمتری به عنوان شاهد انتخاب شوند.

نمونه این نوع طبقه بندی را در مطالعات کیس کنترل زیاد میبینیم. مثلاً در یک مطالعه، زنانی که نوزادان ناقص داشتند تمایل زیادی به یادآوری یک عفونت در دوران بارداری خود داشتند. در این حالت گرایشی برای طبقه بندی اشتباه در رابطه با عفونت دوران بارداری وجود دارد به طوری که احتمال دارد تعداد زیادی از افراد مواجهه نداشته، به نادرست در گروه مواجهه داشته طبقه بندی شوند در حالی که باید در گروه شاهد باشند. این بررسی وجود ارتباط بین احتمال عفونت بارداری و نوزاد ناقص را نشان میداد در حالی که چنین ارتباطی وجود نداشته. پس سوگیری طبقه بندی غلط افتراقی، میتواند ارتباطی را نشان دهد که واقعاً وجود ندارد یا ارتباطی که واقعاً وجود دارد را نشان ندهد.

طبقه بندی غیر افتراقی: حاصل مقدار اشتباهی است که در اثر روش جمع آوری اطلاعات از هر گروه پژوهش (مورد یا شاهد مواجهه داشته یا نداشته) ایجاد میشود. این نوع طبقه بندی اشتباه ارتباطی با چگونگی مواجهه یا شرایط مورد و شاهد ندارد بلکه مشکلی است که در چگونگی جمع آوری اطلاعات وجود دارد. معمولاً بر کم رنگ کردن مقدار خطر نسبی یا نسبت شانس اثر میگذارد و این دو قدر مطلق را بیشتر به طرف یک میکشد. به بیان دیگر، احتمال پیدا کردن ارتباط را حتی اگر وجود هم داشته باشد، کاهش میدهد.

ممکن است سوگیری اطلاعات در اثر ممانعت از انتشار اطلاعات توسط کارکنان بخش پزشکی یا مدارک پزشکی یا روش مصاحبه با افراد ایجاد شود. همچنین میتواند ناشی از مصاحبه با قائم مقام یا جانشین فرد باشد. مثلاً فرد مورد نظر در کماست، پس ما از فرزندان یا همسر او سوال میپرسیم.

فرض کنید یک پژوهش مورد شاهدی در ارتباط با سرطان پانکراس انجام دهیم. میزان کشندگی بیماری بسیار زیاد و زمان زنده ماندن بسیار کم است. ممکن است وقتی برای مصاحبه مراجعه میکنیم تعدادی از آنان فوت کرده باشند یا قادر به پاسخگویی نباشند. در این حالت برای کسب اطلاعات در رابطه با شغل، سابقه غذایی و سایر مسائل مهم با یکی از اقوامشان مصاحبه میکنیم که در اکثر موارد همسر یا فرزند بیمار است. در اینجا چند مشکل داریم: اولاً ممکن است اطلاعات دقیقی از سابقه بیمار نداشته باشند مثلاً همسر از مواجهه شغلی بی اطلاع باشد، فرزندان هم عموماً از همسر بیمار بی اطلاع ترند. دوم آن که شواهد نشان داده زمانی که بیمار فوت میکند، همسر وی تمایل دارد که در شرح وضعیت شغلی و روش زندگی او اغراق کند. مثلاً موقعیت شغلی او را بالاتر از چیزی که بود جلوه دهد یا حتی مصرف الکل و سیگار توسط همسرش را انکار کند.

نوع دیگری از سوگیری اطلاعات، **سوگیری مراقبت (Surveillance bias)** است. اگر تعدادی از افراد جامعه برای مدتی تحت نظر باشند، ممکن است کسب اطلاعات مربوط به یک بیماری از آن ها بهتر از جمع آوری

اطلاعات آن بیماری از کل جامعه باشد. در این صورت امکان ایجاد این سوگیری وجود دارد که منجر به برآورد اشتباه آمیز خطر نسبی یا نسبت شانس میشود. مثلاً سال ها قبل به احتمال وجود ارتباط بین مصرف دارو های ضد بارداری و thrombophlebitis توجه زیادی شده بود. پزشکان، گروهی از بیماران خود را که از این دارو ها استفاده میکردند با دقت بیشتری از نظر ابتلا به thrombophlebitis مورد بررسی قرار دادند. این پیش داوری باعث شد که احتمال تشخیص thrombophlebitis در زنانی که قرص ضد بارداری مصرف میکردند، بیشتر از سایرین باشد. بنابراین ارتباط کاذبی بین مصرف این قرص ها و ترومبوفلبیت پیدا شد در حالی که ممکن است حقیقت نداشته باشد.

نوع دیگری از سوگیری اطلاعات، **recall bias** یا **سوگیری یادآوری** است که مخصوصاً در مطالعات مورد شاهد رخ میدهد و در جلسات قبل هم به آن اشاره شد. در این نوع سوگیری مورد ها وقایع را بیشتر از شاهد ها به یاد می آورند پس آن ها، اطلاعاتی را که احتمال میدهند به واقعه ربط داشته باشد را به خاطر می آورند و شاهد ها آنها را فراموش میکنند. چون فرد مبتلا مدام به گذشته دقت میکند و از خود میپرسد که "چرا من بیمار شدم" و تمام وقایع را مرور میکنند.

سوگیری گزارشدهی (Reporting bias) : ممکن است افراد بخاطر خصوصیات رفتاری و ادراکات شخصی و اعتقادات تمایل به گزارش یک واقعه را نداشته باشند، با اینکه از آن با خبرند.

سوگیری خواست (Wish bias) : نوعی از سوگیری است که افراد در پاسخ به سوال "چرا من بیمار شدم" میخواهند نشان دهند که در ابتلای خود مقصر نیستند، پس سعی میکنند برخی مواجهات که در ارتباط با شیوه زندگی آن هاست (مثلاً سیگار کشیدن یا مصرف الکل) را انکار کنند و اگر فکر کنند که کسی حرفشان را نمیپذیرد، ممکن است سعی کنند ابتلا به بیماری را به محیط کارشان ربط دهند.

Bias در نتیجه اشتباه در طرح و اجرای برنامه است و باید تلاش کنیم تا مقدار آن را کاهش بدهیم یا آن را کامل از بین ببریم. یا اینکه در نهایت این bias شناخته شود تا تاثیر آن در تفاسیر مورد توجه باشد. بایستی توجه کرد که ممکن است همیشه اطلاعات لازم برای تشخیص و در نظر گرفتن مقدار bias برای تاثیر دادن آن در یافته های پژوهش، در دسترس نباشد.

دومین نکته مهم در طراحی انواع مطالعات، **مخدوش شدن (Confounding)** است. در بسیاری از پژوهش های اپیدمیولوژیک، یک ارتباط واقعی پیدا شده و تمایل داریم که از آن یک تفسیر علیتی بسازیم در حالی که

این ارتباط ممکن است علیتی نباشد و با پدیده مخدوش شدن رو به رو هستیم که یکی از مهمترین مشکلات پژوهش های مشاهده ای است.

اگر در یک بیماری مشخص شود که عامل A بیماری B را بوجود می آورد، در صورتی که شرایط زیر برقرار باشد عامل سومی هم به نام X یا عامل مخدوش کننده وجود دارد. این شرایط عبارتند از:

- عامل X یک عامل خطر برای ایجاد بیماری B است.
- عامل X همیشه همراه عامل A است ولی به سبب تاثیر عامل A ایجاد میشود.

بعنوان مثال در یک مطالعه، فرضیه مورد مطالعه این بود که افزایش مصرف قهوه باعث افزایش احتمال ابتلا به سرطان پانکراس میشود و این نتیجه گیری هم بدست آمد درحالی که بعد از تحقیق دیدند که یک متغیر دیگر هم در ارتباط با قهوه و سرطان پانکراس وجود داشته و آن سیگار کشیدن است.

در تحقیق متغیر A و B وجود داشت و متغیر X که سیگار کشیدن بود در نظر گرفته نشده بود. در این مطالعه، سیگار کشیدن یک عامل مخدوش کننده بود که باید در نظر گرفته میشود چون از ریسک فاکتورهای ابتلا به سرطان پانکراس است. (شرط اول مخدوش گری و دوم اینکه سیگار کشیدن و نوشیدن قهوه یا چای ارتباط دارد ولی افراد لزوماً بخاطر نوشیدن قهوه سیگاری نمیشوند بلکه افراد سیگاری تمایل بیشتری به نوشیدن قهوه دارند).

وقتی نتیجه پژوهش وجود ارتباط را نشان میدهد سوال مطرح شده این است که آیا این ارتباط علیتی است؟

در شکل اسلاید در سمت چپ یعنی ارتباط مستقیم؛ یا اینکه یک عامل سومی بوجود آمده که از یک طرف عامل ایجاد بیماری است یعنی سیگار کشیدن تاثیر دارد بر ریسک ابتلا و از یک طرف هم با مواجهه در ارتباط است. پس ارتباط ما یک ارتباط مخدوش شده است.

Confounding in an Unmatched Case-Control Study: I. Numbers of Exposed and Non exposed Cases and Controls

Exposed	Cases	Controls
Yes	30	18
No	70	82
Total	100	100

$$\text{Odds ratio} = \frac{30 \times 82}{70 \times 18} = 1.95$$

این جدول یک مثال فرضی را به ما نشان میدهد که در نتیجه یک تحقیق مورد شاهدی همسان نشده در زمینه یک مواجهه و ابتلا به یک بیماری با 100 کیس به عنوان گروه شاهد و 100 کیس به عنوان گروه کنترل هست. همانطور که در جدول دیده میشود نسبت شانس همسان نشده در میان این افـراد، 1.95 میباشـد. سـوالی کـه پیش می آید این است که آیا ارتباط بر اثر سن مخدوش نشده؟

Distribution of Cases and Controls by Age

Age (yr)	Cases	Controls
<40	50	80
≥40	50	20
Total	100	100

برای پاسخ به این سوال باید اول بپرسیم که آیا بیمار بودن (موردها) یا بیمار نبودن (شاهد ها) با سـن ارتبـاطی دارد یا نه؟

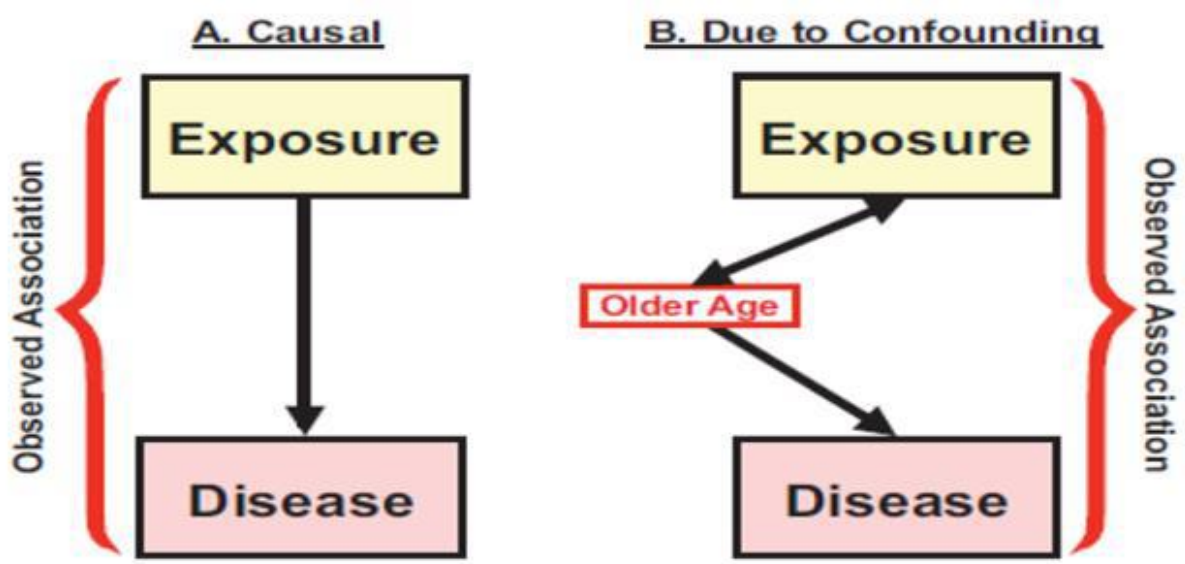
همانطور که میبینید هشتاد درصد شاهد ها سن کمتر از چهل سال داشتند در حالی که پنجاه درصد از مورد ها پایین 40 سال سن دارند. بنابراین مسن تر بودن با مورد بودن (ابتلا به بیماری) و جوان تر بودن با شاهد بـودن (عدم ابتلا به بیماری) در ارتباط است.

سوال بعدی این است که آیا سن ربطی به مواجهه داشتن یا نداشتن دارد؟

Age (yr)	Total	Exposed	Not Exposed	% Exposed
<40	130	13	117	10
≥40	70	35	35	50

همانطور که در جدول مشاهده میشود، 130 نفر از افرادی که سنشان کمتر از 40 سال بـوده، 13 نفرشـان (ده درصد) و از 70 نفر مسن تر از 40 سال، 35 نفر (هفتاد درصد) مواجهه داشتند.

بنابراین سن به صورت محسوسی با مواجهه در ارتباط است. مورد ها مسن تـر از شـاهد هـا هسـتند و از طرفـی میدانیم که مسن تر بودن باعث بالاتر رفتن احتمال مواجهه میشود.



همانطور که در شکل نشان داده شده، سوال میکنیم که آیا این ارتباط صرفاً به دلیل اختلاف سن بین افراد ایجاد شده یا ارتباط بین مواجهه و بیماری، علیتی است؟

Age (yr)	Exposed	Cases	Controls	Odds Ratio
<40	Yes	5	8	$\frac{5\times72}{45\times8}=\frac{360}{360}=1.0$
	No	45	72	
	Totals	50	80	
≥40	Yes	25	10	$\frac{25\times10}{25\times10}=\frac{250}{250}=1.0$
	No	25	10	
	Totals	50	20	

یک روش پاسخ دادن به این سوال، جدول بالاست. (آیا این بیماری در اثر مواجهه ایجاد میشود یا در اثر سن؟)

میتوانیم افراد را به دو گروه سنی جوان تر از 40 سال و مسن تر از 40 سال تقسیم کنیم و نتیجه به دست آمده از هر گروه را به صورت جداگانه تجزیه و تحلیل کنیم. یعنی برای هر لایه از دو گروه سنی یک جدول 2 × 2 تشکیل میدهیم و نسبت شانس برای هر گروه را به صورت جداگانه محاسبه میکنیم. در اینجا میبینیم که نسبت شانس برای هر یک از دو گروه سنی به طور جداگانه عدد یک را نشان میدهد، بنابراین تنها دلیلی که باعث شد نسبت شانس در شکل قبلی 1.95 باشد، اختلاف پراکندگی سنی در بین دو گروه شاهد و مورد بود. در این مثال سن به عنوان یک عامل مخدوش کننده عمل کرد.

چطور مشکل عامل مخدوش کننده را برطرف کنیم؟

یکی از راه ها این است که هنگام طراحی یک برنامه پژوهشی یا هنگام تجزیه و تحلیل نتایج به عامل مخدوش کننده اشاره کنیم. در طراحی و اجرای یک برنامه تحقیقاتی میتوانیم موردها را با شاهد ها همسان کنیم برای پیشگیری از مخدوش شدن (که میتواند همسان سازی گروهی یا با توجه به عامل مخدوش کننده شخصی باشد یعنی برای هر مورد یک شاهد همسان انتخاب کنیم). مثلاً در پژوهش این اسلاید میتوانیم برای هر شاهد یک مورد همسان بگذاریم و به نوعی ابتلا و نتیجه نمیتواند به خاطر سن باشد چون سن را حذف کردیم.

میتوانیم هنگام تجزیه و تحلیل اطلاعات بدست آمده از طریق لایه بندی یا تطبیق دادن، عامل مخدوش کننده را مورد بررسی قرار دهیم که از نسبت شانس برای این کار در قسمت قبل و محاسبه سن با بیماری استفاده کردیم. پس هم در هنگام طراحی، هم حین پژوهش و هم در مرحله تجزیه و تحلیل میتوانیم عوامل مخدوش کننده را حساب کنیم و اقدامات برعلیه آن ها انجام دهیم. مهمترین راهکار در مرحله طراحی و در نظر گرفتن

آن و سپس در مرحله تحقیق و اقدام جهت حذف تاثیر آنها است.

سومین نکته مهم در مطالعات اپیدمیولوژیک، بحث **Interaction** یا بر **هم کنش** یا **هم افزایی** متغیر است. تا به حال به صورت تاثیر یک متغیر بر بیماری صحبت کردیم اما در عمل فقط تحت تاثیر یک متغیر نیست مثل بیماری های مزمن یا مثلاً رابطه بین سرطان و سیگار کشیدن و شهرنشینی. پس ایجاد یک بیماری تحت تاثیر چند متغیر است. سوال مطرح شده این است که کنش یا رابطه عاملیت چندگانه در اینجا به چه صوت است؟ منظور از Interaction زمانی است که میزان بروز بیماری در حضور چند متغیر بیشتر از میزان بروز آن در حضور یکی از متغیرهاست. این تاثیر ممکن است بیش از حد انتظار ما باشد (**اینتراکشن مثبت یا هماورد**) و یا احتمال دارد از چیزی که انتظار داشتیم کمتر باشد (**اینتراکشن منفی یا ناهماورد**). در اینجا مسئله اصلی، تعیین حد انتظار ما در هر یک از عوامل است که یک بحث تخصصی بوده و جزء سر فصل های درسی ما نیست.

جلسه شانزدهم

ارزیابی آزمون های تشخیصی و غربالگری

گروه 1 اپیدمی : بابک اریس ، محمدعلی عظیمی

آرشام اکبری ، علیرضا آقامرادی ، محمد نادری

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

آزمون هایی که برای برنامه های غربالگری به کار برده میشوند با آزمون هایی که به طور روتین در مراکز برای تشخیص بیماری به کار برده میشود متفاوت است یکی از تفاوت ها این است که آزمون های غربالگری بر روی افراد به ظاهر سالم انجام میشود. به این معنا که طبق تعریف غربالگری ما این آزمون ها را در جمعیتی که در محل زندگی خود یا محل کار خود قرار دارند مورد آزمایش قرار میدهیم تا متوجه شویم کدام یک از افراد سالم و کدام یک بیمار است ولی ظاهرا سالم. یعنی فردی است که یک بیماری دارد ولی خود شخص از آن مطلع نیست و علائمی هم ندارند.

آزمون تشخیصی بر روی افراد مشکوک؛ بیمار یا دارای علائم بالینی انجام میشود؛ آزمون های غربالگری در گروه های جمعیتی مورد بررسی قرار میگیرد. آزمون تشخیصی در یک فرد مورد بررسی قرار میگیرد. نتیجه آزمون غربالگری نتیجه نهایی نیست یعنی بر اساس تست یا آزمون مثبت شده اجازه درمان نداریم، در آزمون تشخیصی نتیجه ما نهایی است زیرا بر اساس علائم و مستندات آزمون تفسیر شده پس نهایی می باشد. نتیجه آزمون غربالگری بر اساس یک معیار یا یک نقطه مشخص میشود مثلاً اگر فردی قند بالای ۱۲۶ داشته باشد مبتلا به دیابت است و اگر نداشته باشد نیست. در آزمون تشخیصی نتیجه همراه با ارزیابی علائم و نشانه ها تعیین میشود یعنی با علائم و نتایج آزمایشات تطبیق داده میشود.

آزمون غربالگری نسبت به آزمون تشخیصی دقت کمتری دارد و ارزان تر هستند، چون در مقیاس وسیع استفاده میشود، نمیتوانیم از آزمون های گران قیمت استفاده کنیم. نتایج آزمایشات غربالگری اساس درمان نیست اما در تشخیص اساس درمان مؤثر است. آغاز برنامه های آزمون غربالگری از سازمان های ارائه خدمات است اما در آزمون تشخیصی آغاز از فرد بیمار است که یک ناراحتی دارد و به پزشک مراجعه کرده است.

در آزمون غربالگری یک جمعیت به ظاهر سالم » یک تست غربالگری مناسب داریم» هر فردی نتیجه آزمونش ممکن است مثبت یا منفی باشد » اگر مثبت باشد » high risk » و اگر منفی باشد » low risk

جمعیت مثبت نیاز به تست تأییدی تشخیصی دارد که اگر مثبت باشد تأیید تست اول است و اگر منفی باشد تست اول مثبت کاذب بوده است. در جمعیت منفی اگر تست تاییدی مثبت باشد یا واقعاً بیمارند (تست اول تشخیص اشتباه بوده) و اگر منفی باشد یا آزمایش ما توانایی تعیین آن را نداشته (منفی کاذب) یا واقعاً بیماری ندارند.

دو جزء مهم در برنامه غربالگری وجود دارد:

1. بیماری که مورد غربالگری قرار میدهیم در جمعیت باشد.
2. تست هایی که برای انجام آن باید انتخاب شود.

یا به عبارتی دو مؤلفه ای که باید مشخص شود این است که:

1. چه بیماری؟
2. چه تست هایی؟

معیار های غربالگری برای بیماری یا به عبارتی بیماری ای که قرار است غربال شود باید این شرایط را داشته باشد:

- بیماری یک معضل مهم بهداشت و سلامت در جامعه باشد.
- سیر طبیعی بیماری کاملاً شناخته شده باشد.
- بیماری در مراحل اولیه قابلیت تشخیص را داشته باشد.
- آزمون و روش تشخیص مناسب برای تشخیص آن وجود داشته باشد.
- تجهیزات و تسهیلات لازم برای تعیین تشخیص در اختیار باشد.
- روش درمانی مناسب وجود داشته باشد.
- توافق برای شروع درمان باید وجود داشته باشد.
- شواهد کافی نشان داده باشد که شناسایی و درمان زودرس بیماری باعث کاهش مرگ و میر میشود.
- منافع انجام غربالگری قابل توجه باشد.

آزمون هایی که به کار میبریم باید چه خصوصیاتی داشته باشند؟

- ساده باشد چون معمولا در محل زندگی و کار افراد انجام میشود نه در مراکز بهداشتی.
- سریع باشد.
- ارزان باشد.
- بی خطر باشد.
- قابل دسترسی باشد.
- دارای مقبولیت باشد.

- قابل اعتماد باشد.
- تکرار پذیر باشد.

انتخاب آزمون تشخیصی و آزمون غربالگری بر اساس دو نکته کلیدی انجام میپذیرد:

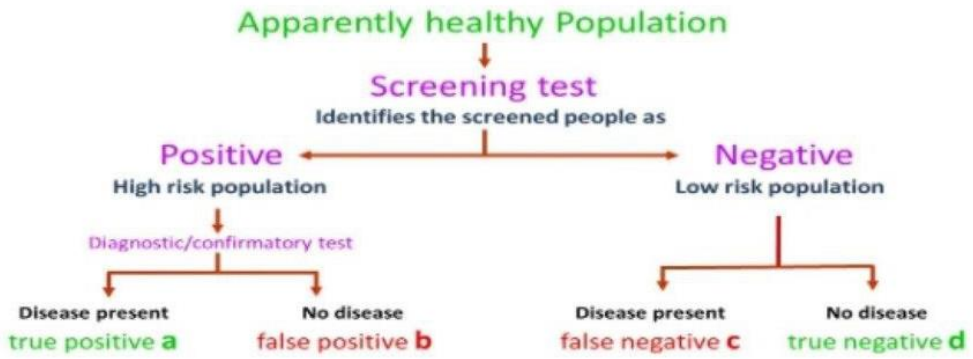
1. Validity یا اعتبار: عبارت است از توانایی آزمون در تعیین افراد بیمار از سالم که دارای دو جزء است:

حساسیت (sensitivity): توانایی آزمون در تشخیص افراد واقعاً بیمار است. زمانی که میگویند حساسیت آزمون نود درصد است یعنی یعنی اگر آزمون برای صد نفر انجام شود نود نفر به درستی تشخیص داده میشود و ده نفر با وجود بیمار بودن، آزمون توانایی تشخیص آنها را ندارد.

ویژگی (specificity): توانایی آزمون در تشخیص افراد واقعاً سالم است. زمانی که میگوییم ویژگی آزمون نود و پنج درصد است، یعنی اگر آزمون را در صد نفر از افراد سالم به کار بگیریم نود و پنج نفر آنها بـه درسـتی سـالم تشخیص داده میشوند و پنج نفر آن ها علی رغم سالم بودن، نتیجه آزمایششان مثبت می شود.

به عنوان مثال در یک جامعه هزار نفری که میدانیم 100 نفر بیمار و 900 نفر سالم است. یک آزمون غربالگری screening به کار میبریم، میخواهیم ببینیم تست یا آزمون توانایی تشخیص چند نفر از 100 نفر بیمار را دارد و توان تشخیص چند نفر از 900 نفر سالم دارد؛ به عبارتی حساسیت این آزمون چقدر است؟

به عنوان مثال برای 1000 نفری که 100 نفر بیمار و 900 نفر سالم هستند یک آزمونی را بـر روی ایـن 100 نفر و 900 نفر به کار میبریم (در واقع بر روی این 1000 نفر) از هر 100 نفری کـه بیمـار هسـتند 80 نفـر را بیمار تشخیص می دهد که در خانه A جدول، عدد 80 قـرار مـی گیـرد. خانـه A، Disease and Positive test هست یعنی فرد بیمار و تست مثبت هست. 20 نفر از 100 نفری کـه بیمـار هسـتند نتیجـه آزمایششـان منفی می شود یعنی در خانه C عدد ۲۰ قرار میگیرد. Disease and Negative test هستند و از طرفی این آزمون در ۹۰۰ نفری که سالم هستند ۱۰۰ نفر را نتیجه مثبت اعلام میکند یعنی نوع no disease positive test هستند و ۸۰۰ نفر را بـه صـورت سـالم معرفـی مـی کنـد یعنـی No Disease and Negative test هستند.



	Disease +	Disease -
Test +	a	b
Test -	c	d

پس بنابراین حالا می خواهیم ببینیم آزمونی که به کار بردیم حساسیتش چقدر بوده است؛ گفتیم که حساسیت توانایی شناخت یا تشخیص درست افراد بیمار است. پس: $\frac{A}{A+C} \times 100 = Sensitivity$ که در این مثال: $\frac{80}{100} \times 100 = 80\%$ است. ویژگی یا specificity یعنی توانایی تشخیص درست افراد سالم توسط تست که در اینجا $\frac{D}{D+B} \times 100 = Specificity$ که $\frac{800}{900} \times 100 = 89\%$ محاسبه می شود. پس بنابراین حساسیت 80 درصد و ویژگی 89 درصد می باشد.

این جدول نتایج حاصل از آزمایش هایی که پاسخ دوگانه دارند یعنی مثبت یا منفی است را با نتایج به دست آمده از یک حالت واقعی ابتلا به بیماری مقایسه کرده است. حالت واقعی یعنی اینکه ما نتیجه آزمایش مورد نظر خود را داریم با یک نتیجه طلایی Gold standard که از آزمایش دیگری است که قبلاً از منابع دیگری در اختیار ما قرار داده شده و وضعیت تک تک افراد یا جامعه را از نظر سلامت و بیماری مقایسه می کنیم. پس وقتی می گوییم واقعاً بیمار، یعنی حساسیت ها و ویژگی ها را می سنجیم، حتماً نیاز به یک استاندارد طلایی تشخیص داریم که آن هم یک آزمون می باشد بعد ما نتایج حاصله از آزمون خود را برای تعیین حساسیت و ویژگی این آزمون با استاندارد طلایی میسنجیم. به طور کلی در علوم پزشکی، حساسیت آزمون ها، چه این آزمون برای حساسیت چه برای غربالگری تشخیص به این شکل تعیین می شود. چیزی که ما انتظار داریم و مورد علاقه ما است، این است که تمام افراد آزمایش شده در خانه ردیف اول سمت راست و خانه ردیف دوم سمت چپ این جدول قرار بگیرند یعنی این که می خواهیم آزمایش برای تمام افراد بیمار مثبت باشد. یعنی مثبت واقعی باشد و برای تمام افرادی که مبتلا نیستند منفی باشد اما در عمل همیشه این طور نتایجی به دست

نمی آید اگر هم اتفاق بیفتد میشود گفت بسیار نادر است و در عوض در اغلب موارد برای تعـدادی از افـراد کـه مبتلا به بیماری نیستند نتیجه آزمایش به شکل کاذب مثبت میشود یعنی false positive و برای بعضی کـه به بیماری مبتلا هستند به شکل کاذب منفی میشود یعنی منفی کاذب پس بنابراین جدولی که اینجا داریم برای تعیین حساسیت و ویژگی آزمون ها از چهار خانه تشکیل شده است خانه یا سلول A، true positive هسـتند یعنی آن هایی هم که واقعاً بیمار هستند و هم نتیجه تست آنها مثبت است، false positive یعنی کسانی که بیمار نیستند اما نتیجه آزمایش آنها مثبت شده است. false negative یعنی افـرادی کـه بیمـار هسـتند امـا نتیجه آزمایش آنها منفی شده است ولی افرادی هستند که هم سالم و هم نتیجه آزمـایش آن هـا منفـی اسـت true negative پس بنابراین حساسیت فرمولش عبارت است از:

Sensitivity= (true positive(A))/(true positive(A)+false negative(C))

و ویژگی فرمولش عبارت است از:

Specificity=(true negative(D))/(true negative(D)+ false positive(B))

* پس همانطور که در مطالعات کوهورت هم گفتیم، برای فراوانی هم از جداول 2×2 اسـتفاده کـردیم بـرای محاسبه حساسیت و ویژگی هم از آن جداول استفاده میکنیم. A B C D به طور قراردادی هرکدام تعاریف خاص خودشان را دارند. هر چقدر مثبت کاذب بیشتر باشد مشکلات بیشتری ایجاد می کننـد چـون ایـن هـا بایسـتی مانند افراد مثبت حقیقی تحت پوشش برنامه های پر هزینه قرار بگیرند و مجبورند که آزمایش هـای تاییـدی و تکمیلی را انجام بدهند در نتیجه علاوه بر سایر مشکلاتی که ایجاد میکنند بار مالی بی جهت آن ها هم بر نظـام سلامت مشکل آفرین است از طرف دیگر نگرانی و ناراحتی افرادی که به غلط یک بیماری بـرای آنهـا تشـخیص داده شده حتی بعد از اینکه آزمون های دیگر تاییدی عدم ابتلای آنها به بیماری را ثابت کنند هنوز نمی تواننـد از دغدغه ابتلا به بیماری رهایی یابند همینطور منفی کاذب هم یکسری مشکلات را برای ما ایجاد می کند یعنی اگر فرد واقعاً بیمار بوده و نتیجه آزمایش ها آن فرد را سالم نشان دهد در صورت خطرناک بودن بیماری و عـدم مداخله در پیشرفت به دلیل نتیجه منفی میتواند آثار زیانباری داشته باشد به عنوان مثال اگر شخصـی مـثلاً بـه سرطان مبتلا بوده و درمان آن در مراحل اولیه شروع بیماری عملی باشد، با عـدم تشـخیص بـه وسـیله آزمـون غربالگری وسیله مرگ سریعتر آن فرد فراهم شده بنابراین اهمیت نتیجه منفی کاذب به طبیعت و شـدت و نـوع بیماری که غربالگری میشود و تاثیر میزان مداخله ای که برای پیشـرفت آن بیمـاری صـورت میگیـرد. آیـا ایـن تشخیص زودرس در تشخیص بیماری موثر تر است؟ بستگی دارد.

Results of Screening	TRUE CHARACTERISTICS IN THE POPULATION: Have the Disease	Do Not Have the Disease	Totals
Positive	80	100	180
Negative	20	800	820
Totals	100	900	1,000

Sensitivity: $\frac{80}{100} = 80\%$

Specificity: $\frac{800}{900} = 89\%$

اگر آزمونی که به کار می بریم جواب آن به صورت مثبت و منفی نباشد بلکه به صورت یک متغیر پیوسته باشد مثل اندازه گیری قند خون که به ما یک عددی میدهد (یا اندازه گیری فشار خون) بسیاری از پارامتر های بیولوژیک که ما با آزمون های غربالگری یا آزمون های تشخیصی اندازه گیری میکنیم به صورت یک متغیر پیوسته کمی هستند در این نوع آزمایش ها و آزمون ها تصمیم گیری مثبت و منفی بستگی به حدی دارد که ما برای متغیر مورد نظر تعیین میکنیم یعنی در اینجا هم ما برای اینکه بتوانیم حساسیت و ویژگی را حساب کنیم بایستی یک نقطه برش یا cut of point مشخص کنیم که کمتر از آن را منفی و بیشتر از آن را مثبت تلقی کنیم یعنی ما این را تبدیل به یک حالت مثبت و منفی میکنیم.

بعد از آن می توانیم جدول 2 در 2 در دوره قبلی را برای این طور متغیر ها نیز تشکیل بدهیم به عنوان مثال فرض کنیم در یک آزمون غربالگری در رابطه با دیابت به کار برده شده فرض کنید FBS یا اندازه گیری قند خون ناشتا در یک جمعیت انجام شود و اعداد از ۷۰ تا ۲۰۰ هستند؛ ما طبق فرضی داریم که گلد استاندارد ۱۲۶ است میگوییم بالاتر از ۱۲۶ به عنوان دیابت یا تست مثبت و کمتر از ۱۲۶ را سالم در نظر می گیریم اگر ما در برنامه غربالگری نقطه برش یا حد را پایین تر در نظر بگیریم یعنی مثلا صد در نظر بگیریم چه اتفاقی میافتد؟

تمام افرادی که زیر 100 هستند به عنوان منفی های حقیقی هستند true negative و یک عده بالای 126 هستند true positive هستند اما در اینجا افرادی که 100 تا 126 هستند چون ما حد را پایین تر آورده ایم بنابراین یک تعداد مثبت کاذب به وجود می آید.

بنابراین یک تعداد منفی حقیقی داریم یه تعدادی دیگر منفی حقیقی هم داریم (100 تا 126 بودند) که چون نقطه برش را پایین آورده ایم مثبت کاذب می شوند و یک تعداد هم داریم که مثبت حقیقی هستند حالا چه تاثیری روی حساسیت غربالگری دارد؟ اگر بخواهیم بر این اساس کار کنیم یعنی جدول ۲ در ۲ را طراحی کنیم و تعداد افرادی که در هر یک از این گروه ها قرار میگیرند، بر اساس گلد استاندارد که ستون ها را تشکیل میدهد و بر اساس ردیف ها که نتایج آزمون میباشد محاسبه کنیم، حساسیت 88.6 درصد و ویژگی 69.8 درصد است و این برای وقتی است که نقطه برش را انتخاب کردیم اگر در همان مثال نقطه برش را بالا ببریم به عنوان مثال در مثال قبلی ۱۰۰ بود اینجا ۱۴۰ شود چه اتفاقی می افتد؟ اینجا بالای ۱۴۰ را به عنوان مثبت در نظر میگیریم و زیر ۱۴۰ را منفی در نظر میگیریم اما یک تعداد که منفی هستند منفی حقیقی یا واقعی هستند که زیر ۱۲۰ هستند و بین ۱۲۰ تا ۱۴۰ اینها منفی کاذب هستند. پس بنابراین اگر حد را بالا ببریم با مشکل منفی کاذب رو به رو هستیم و اگر حد را پایین بیاوریم باعث میشود که مثبت کاذب بیشتر شود. حساسیت و ویژگی در اینجا چه فرقی خواهد کرد؟ هر چقدر ما این حد را بالاتر ببریم این اتفاق در نتایج تست غربالگری اتفاق خواهد افتاد که بایستی آنها را در نظر داشته باشیم نکته ای که میتوان نتیجه گیری کرد این است که بین حساسیت و ویژگی یک نوع داد و ستد برقرار است یعنی اگر آزمایش را با کم کردن مقدار قند خون بالا ببریم ویژگی پایین می آید و اگر ویژگی آزمایش را با اضافه کردن حد آزمایش و نقطه برش بالا ببریم حساسیت کاهش پیدا میکند.

اما مشکلی که وجود دارد این است که در هر صورت مشکل منفی و مثبت کاذب را داریم و باید توجه داشته باشیم که در اجرای برنامه های غربالگری در جامعه بر اساس نتیجه آزمایش به دو گروه مثبت و منفی تقسیم می کنیم و ما هیچ گونه اطلاعاتی از علت اصلی بیماری که دلیل اصلی برنامه غربالگری است نداریم مثلا در یک جمعیتی برای اندازه گیری قند خون، این آزمون را به کار بردیم برای اینکه بفهمیم چند نفر دیابت دارند؛ مانند مثال های قبل که در یک جمعیت هزار نفری می دانستیم که ۲۰۰ نفر از آن ها بیمار هستند ۸۰۰ نفر سالم هستند یا ۱۰۰ نفر بیمار و ۹۰۰ نفر سالم هستند، این را میدانیم ولی این آزمایش را به کار میبریم. میخواهیم ببینیم حساسیت چقدر است؟ و ویژگی چقدر است؟ ولی در جامعه اکثر برنامه ها اینطور نیست که تعداد موارد ابتلا را بدانیم و به تبع آن جامعه به ۴ گروه تقسیم شود. بلکه نتیجه آزمایش جامعه را به دو گروه تقسیم

میکند نه ۴ گروه. در یک گروه آنهایی که مثبت بوده و زیر پوشش برنامه های بعدی قرار میگیرند یعنی باید تست های تکمیل و تاییدی باید انجام دهند اما آنهایی که منفی بودند ممکن است هیچ گونه مراجعه بعدی نداشته باشد بنابراین انتخاب حد و بالا و پایین بودن بستگی به اهمیتی دارد که برای مثبت و منفی کاذب قائل هستیم. قبلاً گفتیم مثبت های کاذب هزینه مالی و معنوی گسترده ای دارند و حتی بعد از مثبت تاییدی هم بیمار با مشکلات روحی و روانی درگیر میشود و آنهایی که منفی کاذب هستند فعلا نیازی به اقدام ندارند. بلکه ممکن است سال های بعد پیگیری شوند، اما واقعیت این است که فعلاً فقط در روستاها کاربرد دارد به شرطی که برنامه ای جز primary health care باشد. ما تا الان راجع به حساسیت و ویژگی صحبت کردیم، حساسیت و ویژگی از خصوصیات یک تست هستند، در واقع به ما کمک می کنند برای انجام یک برنامه غربالگری از کدام تست ها استفاده کنیم؟ کدام بهتر است؟ کدام حساسیت آن بیشتر است زیرا گاهی اوقات در بالین به تست هایی با حساسیت بالا نیاز داریم. مثلاً در اورژانس باید حساسیت بالا باشد. زیرا نتیجه منفی کاذب آن کمتر است. پس حساسیت و ویژگی، از خصوصیات مهم تست ها هستند. چیزی که در پزشکی بالینی اهمیت دارد سوال متفاوتی است. در بالین سوال این است که اگر فردی در یک برنامه غربالگری مثبت شود چقدر احتمال دارد که مثبت واقعی باشد؟ و برعکس مثلاً در یک آزمایش منفی شود در برنامه غربالگری چقدر احتمال دارد واقعاً منفی باشد یا سالم باشد که به این پارامتر، ارزش اخباری میگوییم. ارزش اخباری مثبت (ppv) عبارت است از نسبت بیماران واقعی در بین افرادی که آزمایش مثبت دارند و برای محاسبه اش کافی است که تعداد افرادی که نتیجه آزمایش آن ها به طور واقعی مثبت بوده را بر تعداد کل افرادی که نتیجه مثبت دارند تقسیم کنیم.

Test Results	TRUE CHARACTERISTICS IN THE POPULATION: Have the Disease	Do Not Have the Disease
Positive	**True Positive (TP):** Have the disease and test positive	**False Positive (FP):** Do not have the disease but test positive
Negative	**False Negative (FN):** Have the disease but test negative	**True Negative (TN):** Do not have the disease and test negative

$$\text{Sensitivity} = \frac{TP}{TP + FN} \qquad \text{Specificity} = \frac{TN}{TN + FP}$$

به عنوان مثال فرض کنیم در یک جمعیت هزار نفری که میدانیم 100 نفر از آنها از قبل بیمار و ۹۰۰ نفر سالم هستند آزمایش غربالگری را به کار میبریم که حساسیت آن ۸۰ درصد است یعنی ۸۰ تا از بیماران را میتواند تشخیص دهد و همچنین ویژگی آزمون ۸۹ ٪ است یعنی از ۹۰۰ نفری که سالم هستند، ۸۰۰ نفر را به طور واقعی نتیجه آزمایش منفی شده در نتیجه ۸۰۰ تقسیم بر ۹۰۰ میشود ۸۹ درصد (اما برای محاسبه ارزش اخباری مثبت ما با ردیف اول جدول کسانی که مثبت هستند کار داریم جمع این ردیف ۱۸۰ است یعنی ۱۸۰ نفر از 1000 نفر در کل مثبت شدند که ۸۰ نفر از آن ها واقعی هستند و ۱۰۰ نفر از این ها مثبت کاذب هستند پس بنابراین ارزش اخباری مثبت برای این تست:

$$۸۰ \div ۱۸۰ = ٪۴۴$$

یعنی فردی که در این آزمون با نتیجه غربالگری تست مثبت دارد، احتمال اینکه واقعاً بیمار باشد ۴۴ درصد است. از طرفی ارزش اخباری منفی برای محاسبه ما با ردیف دوم جدول یعنی با کسانی که تست منفی هستند کار داریم مجموع آن هایی که منفی هستند ۸۲۰ نفر و ۸۰۰ نفر از این ها منفی واقعی هستند پس بنابراین:

$$۸۰۰ \div ۸۲۰ = ٪۹۸$$

یعنی فردی که جواب منفی است به احتمال ۹۸ درصد بیمار نیست و سالم است. نتیجه کلی این که حساسیت و ویژگی مربوط به Test است و در هر شرایط و مکان این ثابت است اما ارزش اخباری احتمال بیمار بودن یا سالم بودن را به ما می دهد. این بستگی به یک سری عوامل مثل شیوع دارد یعنی هرچه شیوع بیشتر باشد این میزان متفاوت است.

Trade-Off between Sensitivity and Specificity when Diagnosing Diabetes[a]

Blood Sugar Level 2 hr after Eating (mg/100 mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
70	98.6	8.8
80	97.1	25.5
90	94.3	47.6
100	88.6	69.8
110	85.7	84.1
120	71.4	92.5
130	64.3	96.9
140	57.1	99.4
150	50.0	99.6
160	47.1	99.8
170	42.9	100.0
180	38.6	100.0
190	34.3	100.0
200	27.1	100.0

- سالم — منفی حقیقی
- منفی کاذب
- Screen
- + بیمار — مثبت حقیقی

[a] Public Health Service. Diabetes program guide. Publication no. 506. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1960.

12

به عنوان مثال یک جمعیت هزار نفری را در یک کلینیک مراقبت بارداری در نظر بگیرید. یکی از اولین تست هایی که روی زنان باردار صورت میگیرد، تست HIV است. فرض کنید شیوع HIV در این کلینیک 1.5 درصد است و ما هزار نفر را مورد آزمایش قرار دادیم که در آزمایش حساسیت ۹۵ درصد و ویژگی ۹۰ درصد است. پس بنابراین از این هزار نفر ۱۵ نفر از اینها مبتلا و ۹۸۵ نفر سالم هستند؛ آزمایش را انجام میدهیم و چون ۹۵ درصد حساسیت دارد ۱۴ نفر را مثبت واقعی و یک نفر هم منفی کاذب و چون حساسیت ٪ ۹۵ است پس بنابراین ۸۸۶ نفر را منفی واقعی و ۹۹ نفر را مثبت کاذب میدانیم حالا ما میخواهیم ارزش اخباری را حساب کنیم:

ارزش اخباری مثبت ۱۴ ÷ (۹۹ + ۱۴) = ۱۲.۴

ارزش اخباری منفی ۸۸۶ ÷ (۱ + ۸۸۶) = ۹۹.۹

پس ببینید شیوع چه تاثیری دارد. در مثال قبل ما آزمایش تشخیص HIV را در یک کلینیک مراقبت های بارداری به کار بردیم حالا می خواهیم آزمایش برای تشخیص HIV در یک کلینیک تشخیص بیماری ها مقاربتی به کار ببریم در هزار نفر از افرادی که به این کلینیک مراجعه میکنند، شیوع بیماری HIV در این افراد اگر ۶ درصد باشد ما ۶۰ نفر مبتلا به HIV داریم این آزمایش همان آزمایش قبلی است و حساسیت آن نیز ۹۵ است و ویژگی ۹۰ درصد است بنابراین این آزمایش در ۶۰ نفری که HIV مثبت دارند ۵۷ نفر را مثبت واقعی و نفرات منفی کاذب نشان می درهد و چون ویژگی ٪ ۹۰ دارد بنابراین ۸۴۶ نفر را منفی واقعی و ۹۵ نفر را مثبت کاذب نشان می دهد حالا می خواهیم ببینیم Negative predictive value positive predictive

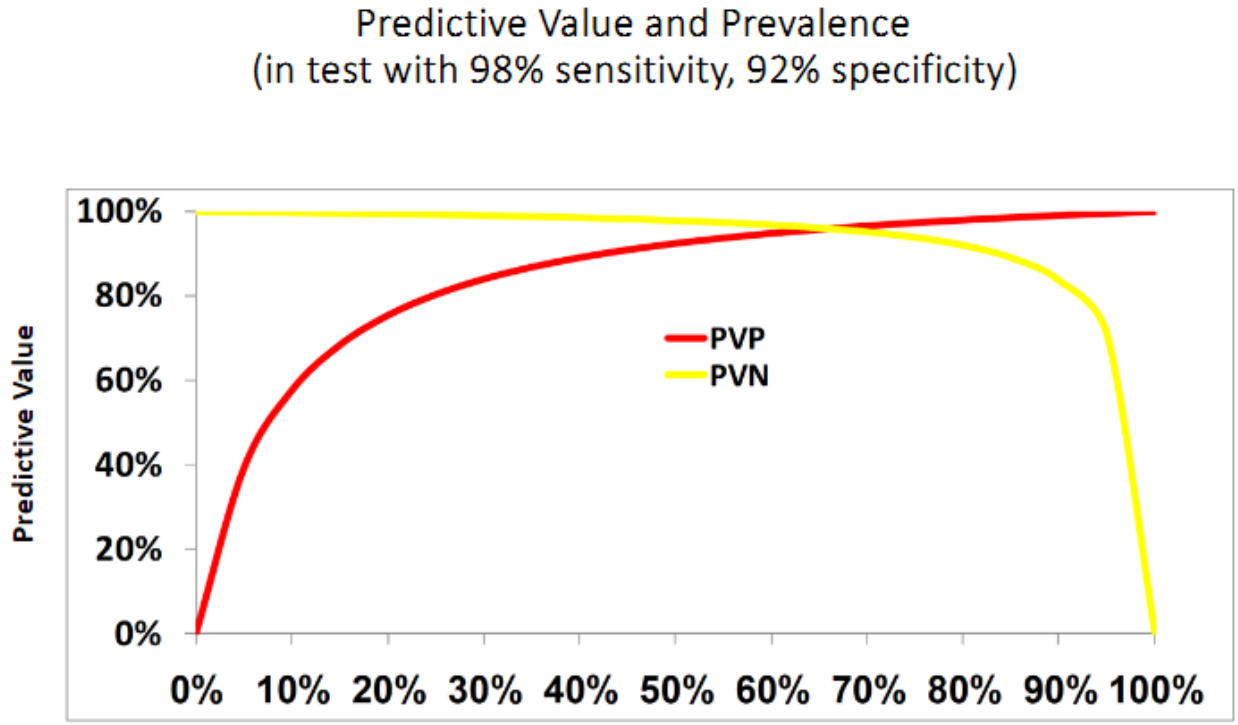
value نسبت به مثال قبل چه تغییری پیدا می کند؛ برای محاسبه ارزش اخباری مثبت از ردیف اول جدول استفاده می کنیم 57 نفر true positive هستند که ۵۷ ÷ (۹۴ + ۵۷) = %۳۷.۷۵

true negative ۸۴۶ ÷ (۸۴۶ + ۳) = ۹۹.۶

ارزش اخباری مثبت در مثال قبل 12.4 ٪ بود و ارزش اخباری منفی 99.9% بود در این مثال همان آزمایش قبل با همان حساسیت و همان ویژگی صورت گرفته اما در این مثال شیوع بیماری نسبت به مثال قبل بیشتر است. بنابراین ارزش اخباری مثبت نسبت به مثال قبل افزایش یافته و ارزش اخباری منفی کاهش یافته است.

این نمودار رابطه بین pre valence و predictive value را نشان میدهد هرچه شیوع بیماری در جامعه به 100 ٪ نزدیک تر می شود، ارزش اخباری مثبت هم به 100 نزدیک میشود ولی هرچه شیوع بالا تر میرود، ارزش اخباری منفی به صفر نزدیک تر می شود. (ارزش اخباری مثبت رابطه مستقیم و ارزش اخباری منفی رابطه معکوس دارد).

یکی از عوامل موثر بر ارزش اخباری، شیوع بیماری در مکانی است که این تست ها را به کار می بریم چون شیوع بیماری در مکان های مختلف متفاوت است، بنابراین ارزش اخباری نیز در مکان های مختلف متفاوت است.



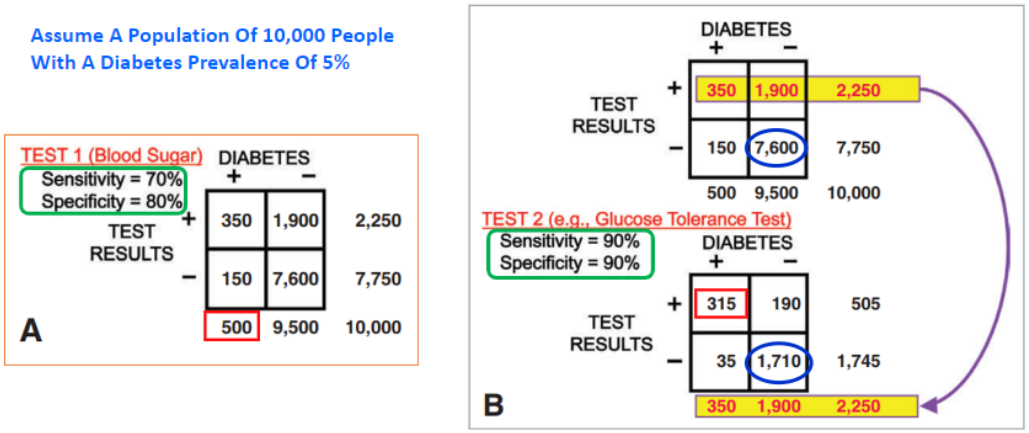
در مراکز درمانی یا برنامه های غربالگری بعضی اوقات لازم است ما بیش از یک آزمـایش را بـه کـار ببـریم. ایـن آزمایشات را می توان به دو شکل به کار برد یا sequential (two stage) یا Simultaneous.

- Sequential مرحله ای-متوالی: اگر آزمایش اول مثبت باشد آزمایش بعدی را انجام می دهیم.
- Simultaneous - همزمان : یعنی همزمان چند آزمایش را انجام می دهیم.

این دو شکل بر حساسیت و ویژگی آزمایش موثرند.

بررسی تغییر حساسیت و ویژگی، در انجام آزمایش بـه صـورت sequential : بـر روی یـک جمعیـت ۱۰۰۰۰ نفری آزمایش قند خون ناشتا را انجام میدهیم؛ شیوع بیماری برابر است با ٪ ۵ و ویژگی ٪ ۸۰ و حساسیت برابر است با ٪ ۷۰ است ؛یعنی ۵۰۰ نفر بیمار که ۳۵۰ بیمار واقعی است و ۱۵۰ نفر را به عنوان مثبت کـاذب نشـان میدهد و چون ویژگی ٪ ۸۰ دارد پس ۷۶۰۰ نفر را به عنوان منفی واقعی و ۱۹۰۰ نفر را به عنوان مثبـت کـاذب نشان میدهد؛ حال از آن هایی که جواب مثبت داشـتند، تسـت هـای تاییـدی میگیـریم (۲۲۵۰= ۱۹۰۰+۳۵۰) فرض کنید تست تائیدی GTT هست. آزمایش دوم ویژگی ۹۰ درصد و حساسیت ۹۰ درصد دارد (این آزمـایش بر روی ۲۲۵۰ نفر صورت میگیرد که ۳۵۰ بیمار و ۱۹۰۰ کاذب مثبت) حالا اگر این ۲۲۵۰ نفر را با GTT مـورد آزمایش قرار دهیم، چون حساسیت ۹۰ درصد دارد ، ۳۱۵ مورد را برای ما تشـخیص میدهـد و ۳۵ مـورد را بـه عنوان منفی کاذب تشخیص میدهد و چون specificity آن ۹۰ درصد است، ۱۹۰ نفر را مثبـت کـاذب نشـان میدهد.

Sequential (Two-stage) Testing: Net Sensitivity & Specificity



$$Net\ Sensitivity = \frac{315}{500} \times 100 = 63\ \%$$

$$\text{Net specificity} = \frac{7600 + 1710}{9500} \times 100 = 98\ \%$$

	دیابت +	دیابت −
Test +	315	190 =۵۰۵
منفی Resault	۳۵	۱۷۱۰=۱۷۴۵

net sensitivity برابر است با $\frac{315}{500} \times 100 = 63\%$

توجه کنید صورت این کسر نفرات بیمار مشترک در بین دو آزمایش است.

net specificity (7600+1710)/9500×100 =98%

همانطور که مشاهده میکنید صورت کسر net sensitivity نشان دهنده نفرات بیمار مشترک بین دو آزمایش است.

نتیجه : net sensitivity در آزمایشات sequential کاهش می یابد و در آزمایشات net sequential specificity افزایش می یابد.

در یک جمعیت ۱۰۰۰ نفری که شیوع بیماری ۲۰ درصد است و ۲۰۰ نفر مبتلا هستند ما دو آزمایش را به صورت همزمان به کار میبریم.

Simultaneous Testing: Net Sensitivity Using Two Simultaneous Tests

Results of Screening	POPULATION: Disease	POPULATION: No Disease
Positive	160	320
Negative	40	480
Totals	200	800

Test A: Sensitivity = 80% Specificity = 60%

Results of Screening	POPULATION: Disease	POPULATION: No Disease
Positive	180	80
Negative	20	720
Totals	200	800

Test B: Sensitivity = 90% Specificity = 90%

Test A : Disease = 200, Sensitivity = 80% → Dis = 160

Test B : Disease = 160, Sensitivity = 90% → Dis = 144, Test A & B Positive

160 – 144 = 16 Dis, Only Test A Positive
180 – 144 = 36 Dis, Only Test B Positive

→ $\text{net sensitivity} = \frac{16+144+36}{200} = \frac{196}{200} = 98\%$

20

در مثالی دیگر داریم : "حساسیت آزمایش اول ٪۸۰ و ویژگی آن ٪۶۰ است پس این آزمایش ۱۶۰ نفر از ۲۰۰ نفر مبتلا را مثبت نشان میدهد و ۴۰ نفر را منفی کاذب نشان میدهد و چون ویژگی ٪۶۰ دارد، ۴۸۰ نفر را منفی واقعی و ۳۲۰ نفر را به صورت مثبت کاذب نشان میدهد . حالا آزمایش دیگری را به صورت همزمان انجام میدهیم که حساسیت ٪۹۰ و ویژگی ٪۹۰ دارد. پس این آزمایش ۱۸۰ نفر را مثبت واقعی و ۸۰ نفر را منفی کاذب نشان میدهد و چون ویژگی ٪۹۰ دارد ۷۲۰ نفر را منفی واقعی و ۸۰ نفر را مثبت کاذب نشان میدهد. حالا اگر بخواهیم net sensetivity را حساب کنیم داریم: از آنجا که حساسیت آزمایش دوم 90٪ است، پس ۱۴۴ نفر از ۱۶۰ نفری که با توجه به آزمایش A بیمار بودند در اینجا بیمار به حساب می آیند (160 را در ٪۹۰ که حساسیت آزمایش B بود ضرب کردیم).

۱۶۰منهای ۱۴۴ = ۱۶ که 16 نفر که فقط تست A مثبت دارند.

۱۸۰منهای ۱۴۴ = ۳۶ که 36 نفر که فقط تست B مثبت دارند در نتیجه:

net specificity %98 = 200/196 Or 200/(36+144+16)

نتیجه : net sensitivity در آزمایشات simultaneous افزایش میابد حالا ببینیم در همان آزمایش که به صورت همزمان به کار میروند، میخواهیم ببینیم ویژگی چه میشود، میخواهیم ببینیم ویژگی ها هم افزایش پیدا میکنند؟ تغییر ندارد؟ یا اینکه کاهش پیدا میکند؟

جدول همان جدول است. اینجا وقتی تست A را به کار میبریم 800 نفر بیمار بود و 60٪ specificity تست بود و بنابراین تست برای ما 480 نفر را به صورت سالم نشان میدهد. همانطور که در سلول d تست A در این جدول میبینیم 480 نفر تست A شان منفی است، آزمایش اول برای این ها منفی است.

تست B را به کار بردیم. Specificity این تست، 90درصد است. تست B برای آن 480 نفری که تست A شان منفی بود، sensitivity 90درصد ما 432 نفر داریم که هر دو تست برایشان منفی است یعنی هم تست B و هم تست A .پس ما یک عده داریم که فقط تست B شان منفی است، یک عده که فقط تست A شان منفی است و یک عده هم داریم که هر دو تستشان منفی است.

Net specificity با آن اشتراک دارد یعنی میگوید افرادی که هر دو آزمایش برایشان منفی بوده چند درصدند و به چه تعداد؟ 432 نفر و کل افرادی که بیمار نبودند 800 نفر پس Net specificity 54 درصد محاسبه میشود. نتیجه گیری: وقتی که به صورت همزمان این ها را به کار میبریم، حساسیت افزایش می یابد و ویژگی کاهش. وقتی به طور متوال به کار ببریم ویژگی افزایش می یابد.

موارد کاربرد آزمایش ها به صورت همزمان یا متوالی به چه صورت است؟

اغلب موارد در اورژانس بیمارستان ها یا اورژانس که در مراکز هستند ما برای تشخیص بیماری چند آزمایش متوالی انجام میدهیم.

برای مثال یک بیمار در بیمارستان بستری میشود، ممکن است برای تشخیص یک بیماری خاص چندین آزمایش را همزمان انجام دهیم، در چنین حالتی وقتی بیمار مثبت میشود که نتیجه یکی یا بیشتر از یکی از این آزمایش ها برای او مثبت باشد یعنی حتی یکی از چند آزمایشی که به کار میبریم مثبت باشد این فرد بیمار تلقی میشود. همین فرد در صورتی سالم محسوب میشود که نتیجه تمام آزمایشات منفی باشند.

نتیجه کار بر اساس حساسیت و ویژگی با آنچه با آزمایش های متوالی به دست می آید متفاوت است. در آزمایش های متوالی وقتی کسانی که در آزمایش اول مثبت بودند مجدداً مورد آزمایش قرار میگیرند حساسیت خالص کاهش یافته و ویژگی خالص بالا میرود.

به طور خلاصه همانطور که در شیوه تشخیص بیماری ها طی آزمایشات متوالی دیده شده معمولا دو آزمایش متوالی برای تشخیص یک بیماری به کار گرفته میشوند، افرادی که در آزمایش اول مثبت بودند دوباره مورد آزمایش قرار میگیرند. در نتیجه حساسیت کاهش و ویژگی نسبت به هر دو آزمایش افزایش می یابد در ابتدای این جلسه گفتیم دو خصوصیت مهم آزمون های غربالگری یا آزمون های تشخیصی عبارتند از validity یا اعتبار و reliability یا قابلیت اطمینان یا قابل تکرار بودن آزمایش. یعنی وقتی یک آزمایش را تکرار میکنیم همان نتیجه قبلی را به دست آوریم. بنابراین تصمیم برای اینکه کدام روش را برای انجام آزمایش به کار ببریم به هدف ما بستگی دارد. آیا برای غربالگری است؟ آیا برای تشخیص بالینی است؟ چون در این دو حالت متفاوت است. اگر برای غربالگری باشد، از تست هایی استفاده میکنیم که حساسیت بالایی دارند. در بیمارستان و اورژانس هم همینطور ولی در بیماران سرپایی و غیر اورژانسی میشود از آزمایشات متوالی استفاده کرد. چون هم کم هزینه اند و هم ویژگی بالایی دارند.

صرف نظر از حساسیت و ویژگی یک آزمایش، اگر با تکرار آزمایش نتایج یکسانی به دست نیاید ارزش آن آزمایش به حداقل کاهش می یابد.

یک سری عوامل باعث بروز تنوع نتایج آزمایش میشوند که به سه گروه تقسیم میشوند:

- گروه اول: تنوع نتیجه آزمایش بین افراد یعنی تنوع بین فردی یا Intra subject variation است.
- گروه دوم: تنوع نتیجه آزمایش در اثر انجام آن به وسیله افراد یا intra-observer variation است.
- گروه سوم: تنوع آزمایش در نتیجه تفاوت در مشاهده کنندگان یا کسانی که نتایج آزمایش را قرائت میکنند.

در تنوع بین فردی یا intra-subject variation خیلی از متغیر های قابل اندازه گیری در انسان داریم که در طول روز تغییر پیدا می کند مثل قندخون در ساعات مختلف شبانه روز، اگر قند فرد را در ساعات مختلف اندازه گیری کنیم متفاوت است. (فشارخون در ۲۴ ساعت متفاوت است)

بنابراین در ارزیابی نتیجه آزمایش ها در نظر گرفتن شرایط آن آزمایش از جمله ساعت و روز اهمیت زیادی دارد. برای مثال در گروه دوم، ممکن است یک رادیولوژیست، نتایج یک آزمایش را در دو زمان مختلف، به صورت غیر یکسان بیان کند. بنابراین میزان تنوع نتایج بستگی به درجه غیرعینی و غیر ذهنی بودن نتایج آزمایش ها دارد.

یعنی هرچقدر آزمایشات و معاینات غیر عینی تر باشد احتمال تنوع خواندن آن ها نیز بیشتر خواهد بود اما نـوع سوم که interobserver است یعنی تنوع مشاهده کننده بودن.

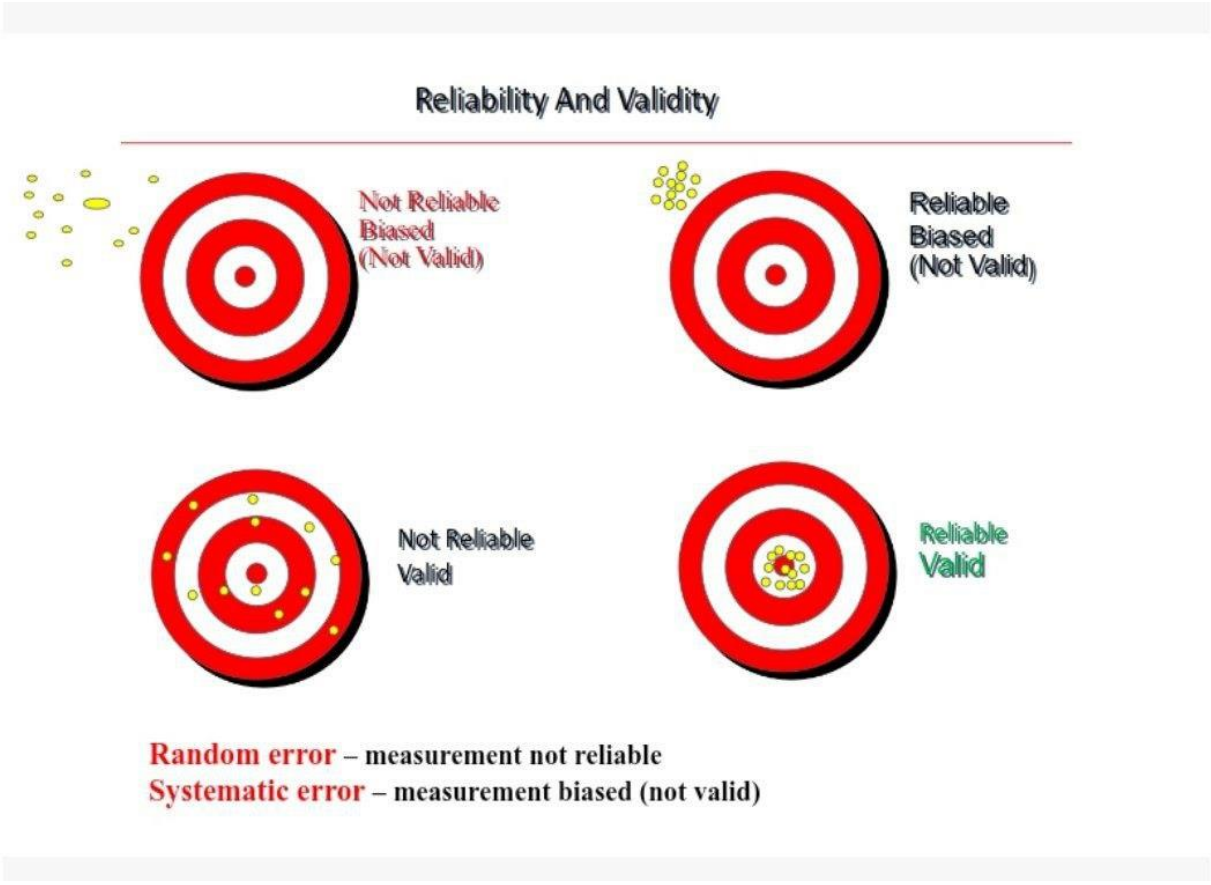
این یکی از عوامل موثر بر تنوع نتیجه آزمایشات است. یعنی خواندن آن بر اسـاس مشـاهده کننـدگان متفـاوت نتیجه متفاوت دارد و اغلب نتیجه به دست آمده از آزمایش به وسیله دو مشاهده کننده بـا هـم یکسـان نیسـت. میزان اختلاف نظر دو مشاهده کننده اعم از اینکه این آزمایشات معاینات فیزیکی باشد یا آزمایشات بیوشیمیایی باشد و یا سایر انواع آزمایشات همیشه موضوع قابل اهمیت است. بنابراین باید بتوانیم این اختلاف نظـر مشـاهده کنندگان را اندازه گیری کنیم و در قالب عدد بیان کنیم که این درصد توافق یا موافقت بین مشاهده کنندگان را اصطلاحاً با محاسبه آماری کاپا در اپیدمیولوژی و آمار انجام میدهند که در سر فصل های درس ما نیست.

Validity & reliability : در یک آزمایش اگر هردوی این ها بالا باشد ایده آل است.

چه حالت هایی ممکن است اتفاق بیفتد؟

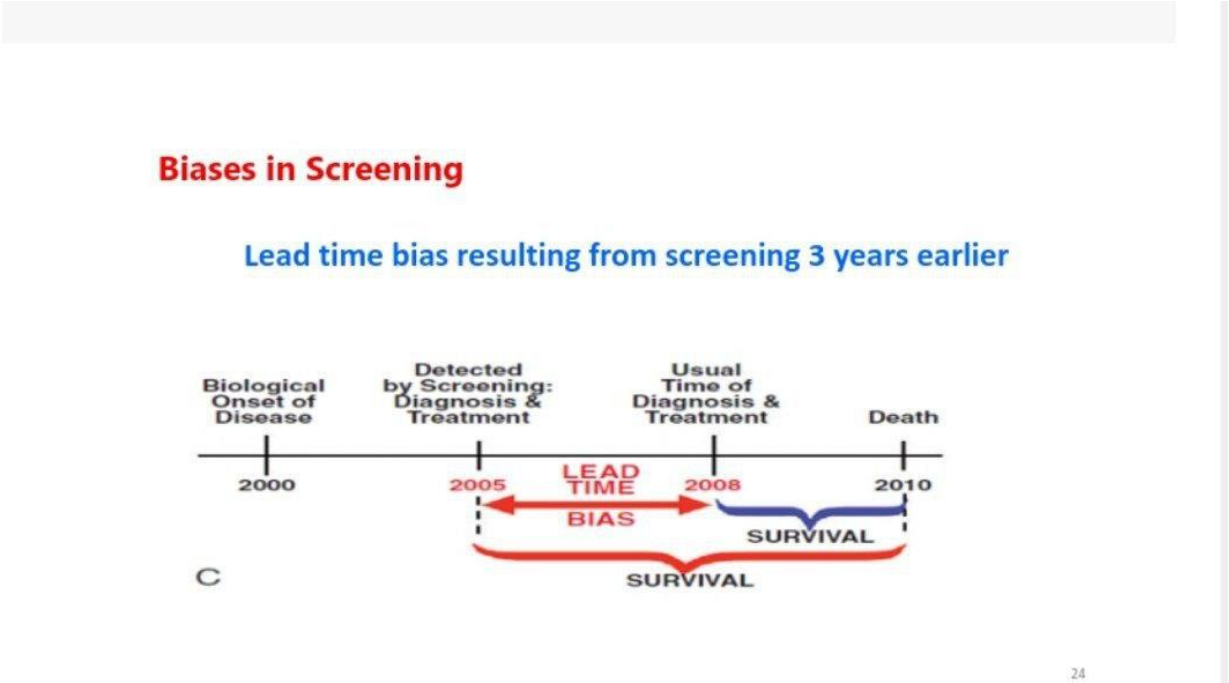
ممکن است یک آزمایش در اینجا not valid و not reliable باشد ، reliable نیست چون هـر بـار نتـایج پراکنده است چون هر بار نتایج متفاوت است valid نیست چون هدف را اندازه گیری نکرده چـون آنچـه را مـا میخواهیم اندازه گیری نکرده است معتبر نیست.

در حالت بعد ممکن است در اینجا این reliable است چون نتایج پراکنده نیست اما valid نیست یعنی هدف را اندازه گیری نکرده ممکن است reliable نباشد اما valid باشد یعنی هدف را اندازه گیری کرده اما هربـار یـک نتیجه را به ما داده و در نهایت ممکن است ایده آل این است که یک آزمایش هم valid هم reliable باشد.



Lead time bias یا bias مهلت تصمیم گیری است. مهلت تصمیم گیری در برنامه ی غربال گری به طور کل یک مزیت و فرصت در نظر گرفته می شود. این به چه معناست؟ فرض کنید که ما یک آزمایش bias است. اما در تفسیر نتایج غربالگری به عنوان یک غربالگری به کار می بریم برای تشخیص زودرس یک فرد. آزمایشش مثبت می شود و این فرد برای تست های تاییدی ارجاع داده می شود و به وسیله تست های تاییدی هم بیماری این فرد تایید می شود و هم فرد تحت درمان قرار می گیرد و حالا اگر برای این فرد برنامه غربالگری اجرا نمیشد سه سال بعد بیماری به طور طبیعی تشخیص داده می شد یعنی دچار علائم می شد و این علائم تشخیص داده می شد و تحت درمان قرار میگرفت. نهایتاً این فرد دوسال بعد فرض کنید در سال ۲۰۱۰ فوت می کند اینجا میزان بقا یا survival در این فرد دوسال بوده یعنی اگر برنامه غربالگری ایجاد نمیشد اما چون برنامه غربالگری ایجاد شده زودتر تشخیص داده شده در نتیجه ۳ سال زودتر تشخیص داده شده است. از این نظر منفعت است که تشخیص زودتر باعث می شود که بیماری جلوگیری بهتری داشته باشد اما فرض کنید این بیماری اگر تشخیص داده نمی شد دو سال با تشخیص (از ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۰) پنج سال با بیماری بوده است و در نهایت ۲۰۱۰ فوت می کند. یعنی فرض کنیم این تشخیص زودرس تاثیری در این پیش آگاهی نداشته به هرحال این فرد در ۲۰۱۰ فوت می کرده چیزی که باعث bias یا سو گیری می شود و lead time bias نامیده

میشود این است که در این فرد در واقع این تشخیص زودرس ما باعث افزایش بقا نشده است این فرد اگر با آزمایش غربالگری هم تشخیص داده نمی شد نهایتا در ۲۰۱۰ فوت می شد و این برداشت آزمایش غربالگری باعث افزایش میزان بقا شده یا survival که اصطلاحاً به آن lead time bias می گویند.



جلسه هفدهم

اپیدمی ها و چگونگی بررسی آنها

گروه 2 و 3 اپیدمی :محمد مهدی حمزئی ، اسما صادقی
کوثر خالوندی ، فاطمه کیانی ، دیانا عظیمی
نیما نظری ، لیلا یادگاری ، زهرا بابایی

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

همانطور که در جلسات قبل گفتیم اپیدمی عبارت است از بروز غیر معمول یک بیماری، یک رویداد، یک رفتار ویژه یا به طور کلی وقایع مرتبط با سلامت که در آن موارد پیش آمده آشکارا بیشتر از تعداد موارد پیش بینی شده باشند یا به طور خلاصه بروز بیش از حد انتظار یا بروز بیش از حد معمول یک بیماری در یک جمعیت مشخص شده و در یک زمان خاص را اصطلاحاً اپیدمی میگوییم.

منظور از حد انتظار یا حد معمول چیست؟ منظور از حد انتظار رخ داد واقعی مورد نظر نسبت به حالت حادی در همان منطقه و در همان جمعیت و همان فصل از سال.

فرض کنید اگر تعداد موارد بروز هپاتیت A در شهر کرمانشاه احساس کنیم که حالت اپیدمیک در آذر ماه به خود گرفته است برای اینکه ببینیم تعریف اپیدمی شامل میشود یا نه بایستی تعداد موارد آذر ماه آن سال را با تعداد موارد هپاتیت A اتفاق افتاده در آذر ماه سال گذشته مقایسه کنیم.

طغیان (outbreak) : برای اپیدمی های محدود در بیماری های حاد به کار میرود و این عبارت یا اصطلاح برای کاهش بار روانی علیه اپیدمی به کار برده میشود یعنی برای اینکه وحشت ایجاد شده در مردم کمتر شود.

چرا ما بایستی اپیدمی ها را بررسی کنیم یا به عبارتی اهداف بررسی اپیدمی ها چیست؟

- تعیین عوامل ایجاد کننده اپیدمی.
- شناسایی منبع اپیدمی.
- شناسایی راه های انتقال و انتشار عفونت.
- تعیین دامنه اپیدمی یعنی چه کسانی در کجا در چه زمانی و چگونه مبتلا شده اند.
- هدف از بررسی اپیدمی ارائه پیشنهادات برای مبارزه با اپیدمی و جلوگیری از بروز مجدد آن است.

انواع اپیدمی ها یا الگو های مختلفی که برای اپیدمی ها داریم در سه دسته کلی تقسیم میشوند:

1. **اپیدمی های با منبع مشترک (common source outbreak)** : این نوع اپیدمی خود شامل 1) اپیدمی های لحظه ای یا 2 point 2) اپیدمی های با منبع مشترک متناوب یا intermittent 3) اپیدمی های با منبع مشترک مداوم یا continuous
2. **اپیدمی های پیشرونده یا propagated source outbreak** : این نوع اپیدمی بیشتر برای اپیدمی هایی که عامل بیماری از شخصی به شخص دیگر منتقل میشود به کار میرود.

3. **اپیدمی های آرام یا نوین** که برای اپیدمی های بیماری های غیر واگیر یا غیر مسری و مزمن به کار برده میشوند مثل اپیدمی سزارین در جامعه ما، اپیدمی بیماری های قلبی عروقی، اپیدمی سرطان ها در ایران و...

هر کدام از اپیدمی های که گفته شد یعنی منبع مشترک، پیشرونده و آرام خصوصیات خاص خود را دارند؛ ویژگی های اپیدمی با منبع مشترک از نوع لحظه ای: از یک محل و منبع شروع میشوند یعنی تعدادی از افراد در یک زمان مشخص با یک منبع تماس پیدا میکنند و پس از طی دوره کمون عامل ایجاد اپیدمی عفونت موارد شروع به بروز علائم میکنند و موارد بیماری به طور ناگهانی و همزمان ایجاد میشود. تعداد موارد سریعاً افزایش یا کاهش می یابد چون به مدت چند ساعت مثلاً در یک مراسم مهمانی صد نفر شرکت دارند چند نوع غذا سرو میشود یکی از غذا ها آلوده است بعد از اتمام مراسم و پس از طی چند ساعت که دوره کمون بیماری را شامل میشود، علائم بروز یا منبع اپیدمی از بین رفته است و فقط یک source پیدا میکنند پس تعداد موارد سریعاً افزایش پیدا میکند و کاهش می یابد چون پیک دارد و منحنی اپیدمیک فقط یک موج دارد. طول دوره اپیدمی در این نوع اپیدمی به اندازه یک دوره کمون بیماری است. مثلاً برای اپیدمی های با منبع مشترک لحظه ای، یکی از موارد آن مسمومیت های غذایی است که در مراسمات ممکن است رخ دهد.

اپیدمی ناشی از عفونت کمپیلوباکتر با منشاء شیر آلوده که در مدرسه رخ میدهد یا نشت گاز در اتاق این ها مثال هایی هستند از اپیدمی های با منبع مشترک لحظه ای.

ویژگی های اپیدمی با منبع مشترک از نوع مداوم: نوع مداوم محدود به یک محل نیست و در محل های مختلف ایجاد میشود. شروع تدریجی دارد و موارد به طور غیر همزمان بروز می یابد پس منحنی اپیدمی دارای امواج ثانویه نیز هست. طول مدت اپیدمی بیش از طول دوره کمون بیماری است و تداوم آن بیشتر است مثلا آلودگی آب یک چاه را در نظر بگیرید که به عنوان یک منبع مشترک مداوم است چون برخلاف نوع لحظه ای که در یک زمان مشخص تماس داشتند و تماس از بین میرفت، در این نوع افراد در زمان های مختلف یا منبع مشترک در تماسند و از نوع اپیدمی با منبع مشترک مداوم است.

انتقال بیماری از یک فرد ناقل را تصور کنید. مثلاً فردی مبتلا به سوزاک در زمان های مختلف با افرادی تماس داشته و بیماری را منتشر میکند یا مثلا نوعی واکسن آلوده در کشور توزیع شده و منبع مشترک است و به طور مداوم در زمان های مختلف با آن تماس پیدا میکنند.

ویژگی های اپیدمی پیشرونده: این اپیدمی ها غالباً منشاء عفونی دارند و در جـوامعی ایجـاد میشـوند کـه افـراد نسبت به بیماری مورد نظر ایمن نیستند و افراد سالم آنقدر مبتلا میشوند که شمار افراد مستعد خاتمه پیدا کند و آنها نیز ایمن میشوند پس دوره این اپیدمی خیلی طولانی تر از انواع دیگر اسـت. اپیـدمی هـایی کـه ناشـی از بیماری هایی هستند که انتقال از شخص به شخص دارد و یا از طریق پندپا یا مخازن بیرونـی صـورت میگیرنـد، مثال هایی از این نوع اپیدمی است.

اپیدمی پیشرونده مثل هپاتیت B بر اثر آب آلوده انتقال میابد و از شخصی به شخص دیگر هـم میتوانـد منتقـل شود یا اپیدمی فلج اطفال یا آنفلوآنزا از این نوع است.

ویژگی اپیدمی های آرام یا نوین: گفتیم بیشتر مربوط به بیماری های غیر مسری هستند و بیماری های مزمن و غیر عفونی را شامل میشوند.

منحنی اپیدمی یا Epidemic curve : یکی از ابزارهایی است که برای تشخیص انواع اپیدمی ها به کـار بـرده میشود. این منحنی از محور افقی و عمودی تشکیل شده است که محور عمودی آن تعداد افـراد مبـتلا را نشـان میدهد و محور x ها نشان دهنده زمان ابتلای افراد به بیماری است.

کاربرد: این منحنی قدرت اپیدمی یا قدرت انتشار اپیدمی در طول زمان را به ما نشان میدهد و میتواند در افتراق یا تشخیص اپیدمیک از اندمیک بودن بیماری به ما کمک کند. همچنین الگوی انتشار اپیدمی را در جامعه به ما نشان میدهد. این نمودار یک منحنی اپیدمی با منبع مشترک لحظه ای را نشـان میدهـد و همـانطور کـه دیـده میشود در محور عمودی number of cases یا تعداد کیس ها و در محور افقی زمان بروز علائم یا بیمار شدن افراد را نشان میدهد. این منحنی نشان دهنده یک اپیدمی با منبع مشترک لحظه ای است که فقط یک پیک یا قله دارد و بعد از دوره کمون در واقع اپیدمی خاموش میشود و از بین میرود.

یکی از کاربرد منحنی های اپیدمی در نوع لحظه ای این است که اگر پاتوژن که باعث ایجاد بیماری شد، برای ما مشخص باشد، میتوانیم زمان مواجهه احتمالی را به دست آوریم که در آن زمان افراد با چه مـواردی سـر و کـار داشته اند.

اسلاید ۶ یکی کاربرد منحنی اپیدمیولوژی در نوع Point epidemic یا منبع مشترک لحظه ای این است کـه اگر پاتوژن که باعث ایجاد بیماری شده برای ما مشخص باشد می توانیم زمان مواجهه احتمالی را به دست آوریم و ببینیم که در آن زمان افراد با چه موادی سر و کار داشتند؟ در چه شرایطی بودند؟ که منبع را تشخیص دهیم.

روش کار به این ترتیب است که از میانه منحنی اپیدمی یعنی زمانی که ۵۰ درصد موارد، قبل از آن دچار بیماری شده اند و ۵۰ درصد دیگر که داریم بعد از آن دچار بروز علائم شده اند. اگر از این نقطه زمانی به اندازه دوره کمون عامل پاتوژنی که شناسایی شده به عقب برگردیم زمان احتمالی مواجهه برای ما مشخص میشود. فرض کنید اگر عامل بیماریزای ما دارای دوره کمون ۴۸ ساعت بوده است اگر ۴۸ ساعت از نقطه زمانی به عقب برگردیم آن نقطه زمانی به ما نشان می دهد منبع در آنجا چه بوده است و افراد با چه عواملی مواجه داشتند پس بنابراین در صورتی که عامل پاتوژن برای ما مشخص باشد منبع را میتوان تشخیص داد.

یکی دیگر از روش های تشخیص دوره مواجهه احتمالی استفاده از ماکزیمم و مینیمم دوره کمون است. این روش هم برای اپیدمی ها با منبع مشترک لحظه ای کاربرد دارد و برای وقتی است که عامل پاتوژن را میشناسیم اما دوره کمون عامل پاتوژن به صورت یک رنج زمانی است مثلاً ۴۸-۹۶ ساعت یا دو تا چهار روز. در اینجا برای تعیین مواجهه احتمالی از اولین کسی که اتفاق افتاده است به اندازه مینیموم دوره کمون به عقب برمی گردیم و همچنین از آخرین کسی که اتفاق افتاده است و بروز علائم داشته است به اندازه ماکزیموم دوره کمون در طول زمان به عقب برمی گردیم. زمان بین فاصله این دو نقطه را تحت عنوان دوره احتمالی مواجه در نظر میگیریم. در این دوره زمانی با یکی از افراد بپرسیم که با چه عواملی مواجه داشته اند؟ چه مواد غذایی مصرف کردند؟ می توان به منبع احتمالی پی برد در صورتی که پاتوژن برای ما شناخته شده باشد.

در نوع intermittent common source یا اپیدمی های با منبع مشترک متناوب بیش از یک پیک داریم. گاهی ممکن است بین پیک های یا موج های اپیدمی چیزی رخ نداده باشد پس بنابراین در اینجا می بینیم موج اول که رخ داده است دچار یک کاهش خیلی شدید و واضحی شده است ممکن است حتی در اینجا اصلاً هیچ موردی نباشد. پیک بعدی و همینطور این داستان می تواند ادامه داشته باشد این از خصوصیات intermittet است.

در نوع منحنی های پیشرونده که گفتیم بیشتر برای بیماری هایی است که انتقال person to person دارند یا اینکه ناقل آن ها جانداران هستند یعنی از مخازن حیوانی به انسان منتقل می شوند هم میتوان این نوع اپیدمی را انتظار داشت. در اینجا بر خلاف intermittet که گفتیم در آنجا ممکن است و فاصله بین پیک ها هیچگونه موردی اتفاق نیفتد اما در این نوع پیک های متعددی از بیماری داریم و در طول زمان بیشتر نسبت به common source و سایر اپیدمی ها هم تعداد موج ها و طول دوره زمانی اپیدمی در نوع پیشرونده بیشتر است.

مراحل بررسی اپیدمی چیست؟ یعنی وقتی بخواهیم یک اپیدمی را مورد بررسی قرار دهیم بایستی این مراحل را در نظر داشته باشیم.

اولین مرحله در بررسی یک اپیدمی، تعریف مورد و تشخیص بیماری مورد نظر است. فرض کنید اپیدمی هپاتیت A رخ داده است. اول باید تعریف کنیم که چه افرادی را به عنوان کیس می شناسیم و دوم اینکه آیا این پدیده ای که اتفاق افتاده است واقعا به علت هپاتیت A است یا ممکن است ناشی از سایر عوامل باشد که کبد را درگیر میکند از جمله هپاتیت های دیگر از جمله مواد سمی و... . پس بنابراین اولین مورد در بررسی یک اپیدمی این است که مورد را به طور دقیق از نظر بالینی تایید کنیم و تشخیص را تایید کنیم ببینیم آیا این همان بیماری است که میگویند اپیدمی شده. فرض کنید به عنوان مثال ممکن است بیماری دیگری باشد منتها چون علائم شبیه علائم بیماری های دیگری به عنوان بیماری دیگری در بین مردم جا افتاده است.

چگونه مرحله تعریف مورد و تایید تشخیص را انجام می دهیم؟ ابتدا باید یک توصیف از بیماران داشته باشیم که از نظر فاکتورهای شخص زمان مکان. اینها میتواند در تشخیص بیماری به ما کمک کنند. به عنوان مثال اگر سن افراد مبتلا اکثراً زیر ۳۰ سال و اکثراً در کودکان هستند این به نفع هپاتیت A است. بنابراین ما برای تشخیص اول یک توصیف داریم توصیفی از کل بیمارانی که این بیماری را دارند. ممکن است از ۲۰۰ نفری که علائم را دارند ۱۵۰ تا هپاتیت A باشد و ۵۰ تا موارد دیگر. پس باید به طور کلی ۲۰۰ نفر را مورد بررسی قرار دهیم ببینیم آیا میتوانیم سرنخی به دست آوریم که از نظر فاکتور های شخص به ما کمک میکند که این چه نوع بیماری است. علاوه بر توصیف موارد از تست های آزمایشگاهی هم برای تشخیص استفاده میکنیم.

بعد از اینکه بیماری را تشخیص دهیم در مرحله بعد تایید وجود اپیدمی است یعنی باید ببینیم که آیا این تعداد موارد را تعریف اپیدمی شامل میشود یا شامل نمیشود؟ مواردی که اتفاق افتاده نسبت به زمان و مکان در گذشته بیش از حد انتظار است؟ ممکن است در جامعه شایع شده باشد که این بیماری اپیدمی شده است اما وقتی بررسی میکنیم، میبینیم که نسبت به زمان های گذشته در همان منطقه بیش از حد عادی نیست و تعریفی اپیدمی را شامل نمیشود.

در مرحله سوم داده های مربوط به زمان مکان و شخص را گردآوری میکند. این مورد را با مورد اول چه تفاوتی دارد؟ در مورد اول گفتیم برای تشخیص از توصیف بیماران کمک میگیریم یک مطالعه توصیفی در رابطه با افرادی که علائم دارند. فرض کنید در مرحله اول ۲۰۰ نفر مبتلا به زردی شده اند. پس این ۲۰۰ نفر را مورد بررسی قرار میدهیم، اما با تست های آزمایشگاهی و تایید اپیدمی فرض کنید از این ۲۰۰ نفر ۱۵۰ نفر به

هپاتیت A مبتلا اند. پس در این مرحله داده های مربوط به زمان مکان و شخص مربوط به این ۱۵۰ نفر را جمع آوری میکنیم. یعنی در مرحله اول یک مطالعه توصیفی داشتیم و رابطه با کلیه افرادی که این علایم را داشتند اما در اینجا یک مطالعه اپیدمیولوژی توصیفی انجام میدهیم در رابطه با بیماری که اپیدمی شده است. یعنی ۵۰ نفری که این بیماری را نداشتند در این مرحله کنار گذاشته میشود.

مرحله چهارم این است که افراد high risk را شناسایی کنیم یعنی اینکه در چه مناطقی که افرادی با چه خصوصیاتی و دنبال این افراد در جامعه می گردیم برای تشخیص زودرس آن ها و اقدامات کنترلی.

بعد از این مرحله بر اساس داده های مرحله ۳ که گفتیم مطالعات توصیفی منجر به خلاف فرضیه میشوند. بر اساس داده های توصیفی که در مرحله ۳ به دست آوردیم در اینجا فرضیه های در رابطه با منبع بیماری و این منبع اپیدمیک چه بوده است سرنخ هایی به ما می دهد در مرحله ۳ است که بر اساس آنها سر نخ ها ما در اینجا فرضیه هایمان را تنظیم میکنیم. فرضیه حدس و گمان محقق در رابطه با منبع یا علت اپیدمی نیست. بعد از تنظیم فرضیه ها در مرحله بعد فرضیه ها را باید مورد آزمون قرار دهیم و برای مورد آزمون قرار دادن این ها بایستی داده های جمع آوری کنیم و این داده ها را تجزیه و تحلیل کنیم

پس از تجزیه و تحلیل داده های جمع آوری شده برای فرضیه هایی که داشتیم این تجزیه و تحلیل به ما میگوید که آیا حدس و گمان ما در رابطه با فرضیه که در رابطه با منبع داشتیم درست بود یا اشتباه بود. نهایتاً در مرحله آخر پس از مشخص شدن منبع و انجام اقدامات کنترلی در گام آخر به یک گزارش کامل و جامع از مراحل بررسی اپیدمی و همچنین پیشنهاد های خود را برای استفاده دیگران برای جلوگیری از رخداد های اپیدمی مشابه در زمان های آینده ارائه دهیم.

گفتیم از مراحل بررسی؛ آزمون فرض انجام میدهیم و آزمون فرض را بر اساس مطالعه توصیفی که روی بیماران اپیدمی شده به دست می آوریم؛ سرنخ هایی را به دست می آوریم حالا این hypothesis را مورد آزمون قرار میدهیم.

پس با استفاده از مطالعه توصیفی افراد از نظر فاکتور های مشخص زمان و مکان مورد بررسی قرار میدهیم در واقع می گوییم چه کسانی به این بیماری مبتلا شده اند؟ منبع این بیماری چه چیزی بوده؟ راه انتقال بیماری که ایجاد شده چه چیزی است؟ در این اسلاید مطالبی که گفتیم به صورت نموداری مشخص است. اول کیس هایی که مبتلا به بیماری که اپیدمی شده است را داریم حال این کیس ها را برحسب فاکتور های میزبان از نظر

سن شغل محل سکونت و... مورد بررسی قرار می دهیم و همچنین نقشه بیماران را داریم. بر روی نقشه جغرافیایی کیس هایی که شناخته شده اند و بیماری مورد نظر را دارند محل سکونت آنها را تعیین میکنیم میخواهیم ببینیم آیا حالات تجمع خاصی در توزیع جغرافیایی نقش دارد یا خیر که اگر اینچنین باشد میتواند سرنخی برای ایجاد فرضیه باشد و اینکه چه عاملی در آن منطقه وجود دارد که باعث شده است اپیدمی در آن منطقه اتفاق بیفتد را به دست بیاوریم. همچنین در بررسی فاکتور های بیماری فرد هم به همچنین حالتی میرسید مثلاً بررسی کنیم که آیا این بیماری در سن خاصی بیشتر دیده میشود یا در شغل خاصی بیشتر دیده شده است.

گفتیم در مطالعات توصیفی کیس ها را از نظر شخص زمان و مکان مورد بررسی قرار میدهیم. پس فاکتور مهم دیگر زمان است. مورد مهم دیگر رسم منحنی اپیدمی میباشد که منحنی اپیدمی تعداد موارد رخداد بیماری را بر حسب زمان نشان میدهد پس بر اساس این سه عامل سرنخ هایی که به بررسی فاکتور های مربوط به شخص زمان و مکان به دست می آوریم را مورد ارزشیابی و قضاوت قرار میدهیم و سرنخ هایی به دست آوریم که بفهمیم منبع چیست؟ پاتوژن چیست؟ انتقال به چه صورت است؟

بعد از اینکه فرضیه ها را تنظیم کردیم سپس داده ها را برای آزمودن فرضیه ها جمع آوری میکنیم.

حالا این داده ها چگونه ارزیابی میشود؟

در این نوع مطالعات یک فرم از طراحی مطالعات به عنوان کوهرت در نظر میگیریم مخصوصاً در بیماری هایی با منبع مشترک.

یعنی همانطور که در مطالعات کوهرت گفتیم افراد به دو گروه مواجهه داشته و نداشته تقسیم شدند. مثال: افرادی را فرض میکنیم که در میهمانی از غذایی مصرف کرده اند و عده ای از آنها مسموم شده اند حال میخواهیم ببینیم کدام یک از این غذاها منبع است این را میتوان یک مطالعه که کوهرت گذشته نگر در نظر گرفت زیرا زمان در اینجا برای ما مشخص است و میدانیم از این افراد چه تعداد چه غذایی را مصرف میکنند از افراد شرکت کننده در مراسم میپرسیم که چه تعداد آن چه غذایی را مصرف کردند و چه تعداد بیمار شده اند پس با توجه به مطالبی که در جلسه کوهرت گفتیم در اینجا میزان بروز را محاسبه میکنید؛ با توجه به تصویر از ۱۴۵ نفری که در مراسم شرکت داشتند ۲۵ نفر از این غذا مصرف کرده اند و ۲۰ مصرف نکرده اند از این ۲۵ نفر ۹ نفر بروز علائم را داشتم پس میزان بروز ۹/۲۵ در افرادی که از غذا استفاده کردند از ۱۲۰ نفر ۷ نفر مبتلا

شده اند که غذا را مصرف نکرده اند پس attack rate ۷/۱۲۰ در افرادی که از غذا استفاده نکردند.

پس میزان بروز در گروه مواجه تقسیم بر میزان بروز در گروه بدون مواجهه که در این مثال برابر ۶.۲ است یعنی کسانی که از غذا استفاده کرده اند ۶.۲ برابر بیشتر از آنها که استفاده نکرده اند مبتلا شده اند.

فرم دیگری از این مطالعه را میتوان مورد استفاده قرارداد به این صورت است که مانند کوهورت به عقب برنگردیم این روش به این صورت است که اول مشخص میکنید که چه کسی بیمار است و چه کسی بیمار نیست. از کسانی که بیمارند باید بپرسیم غذای نوع A را مصرف کرده اند یا نه و با این روش مشخص میشود چه تعداد از افرادی که این علائم را دارند غذا را مصرف کرده اند همچنین در افرادی که مبتلا نشده اند از آنها میپرسیم چه تعداد از غذا استفاده کردند در این مثال فرضی و OR محاسبه میشود که برابر بیست است یعنی افرادی که از این نوع غذا استفاده کرده اند بیست برابر بیشتر مبتلا شده اند.

مترادف های incidence proportion یا نسبت بروز عبارت است از:

- attack rate
- probability of developing
- new disease
- cumulative incidence

کاربرد دیگر attack rate برای پیدا کردن منبع اپیدمی های منبع مشترک است. دو گروه را در نظر میگیریم گروهی که مواجهه داشته و گروهی که مواجهه نداشته است فرض کنید سیزده نفر کلا مواجهه داشته اند و از این تعداد ده نفر مبتلا شده اند و سه نفر مبتلا نشده اند. پس attack rate برابر با $\frac{10}{13} \times 100 = 77\%$

فرض دیگر از یازده نفر که مواجهه داشته اند یک نفر مبتلا شده و ده نفر سالم اند پس attack rate برابر:

$$\frac{1}{11} \times 100 = 9.1\%$$

حالا باتوجه به attack rate می آییم و relative risk را محاسبه میکنیم

attack rate = افرادی که بیمار شده اند/کل افرادی که مواجهه داشتند

relative risk(RR)=attack rate در گروه مواجهه /attack rate در گروه بدون مواجهه

(مواجهه تقسیم بر بدون مواجهه)

$$\frac{77}{9.1} = 8.46$$

پس در مطالعه کوهرت میزان بروز ها را به هم تقسیم کنید اما در اینجا attack rate ها را بر هم تقسیم میکنیم. برای غذا های مختلف که attack rate را محاسبه کردیم؛ RR را در ستون آخر به دست آورده ایم:

- آنهایی که RR برابر یک شده است یعنی غذا هیچ نقشی نداشته.
- آنهایی که RR کمتر از یک شده است اثر حفاظتی داشته.
- آنهایی که RR بیشتر از یک شد اثر ریسک فاکتور داشته.
- هر غذایی بیشترین RR داشته باشند مظنون اصلی ما است.

در یک سیستم بهداشتی درمانی کارآمد قضیه کاملاً متفاوت است یعنی به محض این که کیس های اپیدمی شروع میشود بررسی ها نیز شروع میشود و کنترل نیز شروع میشود و به پیک نمیرسد یا پیک خیلی کوتاه است بخش دیگری که هست باید ببینیم کدام برای ما اهمیت دارد اول بررسی یا اقدامات کنترلی این بستگی دارد که عامل برای ما شناخته شده هست یا نه و نیز راه های انتقال شناخته شده هستند یا خیر اگر هم عامل و هم راه انتقال شناخته شده است: کنترل اپیدمی بلافاصله باید شروع شود؛ اگر عامل ناشناخته و راه انتقال را میشناسیم: در این حالت ارزش بررسی و کنترل یکسان است و هر دو لازم میباشد؛ اگر عامل شناخته شده و راه انتقال ناشناخته باشند: بررسی اولویت دارد اما کنترل هم شروع میشود؛ اگر عامل و راه انتقال ناشناخته باشد: بررسی اولویت دارد اما کنترل هم همگام پیش میبریم.