

## بررسی روند مطالعات مورد - شاهد لانه گزیده و مقایسه‌ی آن با مطالعات هم‌گروهی و مورد - شاهد از ابتدای سال ۱۹۹۶ تا پایان سال ۲۰۰۵

رضا چمن<sup>۱</sup>، احمد رضا شمشیری<sup>۱</sup>، کوروش کمالی<sup>۱</sup>، غلام‌رضا خلیلی<sup>۱</sup>، کوروش هلاکویی نایینی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>دستیار گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

<sup>۲</sup>استاد گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

نویسنده رابط: رضا چمن، آدرس: گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، تلفن: ۸۸۹۸۱۲۳-۰۲۱،

نمبر: ۸۸۹۸۹۱۲۷-۰۲۱، پست الکترونیک: rezachaman@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۵/۲/۶؛ پذیرش: ۸۵/۴/۲۴

**مقدمه و اهداف:** با توجه به اهمیت و جایگاه مطالعات مورد - شاهد لانه گزیده در تحقیقات اپیدمیولوژیک و روند رو به رشد مقالات مبتنی بر این روش، بر آن شدیم تا پس از مرور اجمالی بر متدولوژی آن، روند ده ساله‌ی مقالات منتشره بر مبنای این روش را ارزیابی کنیم و علاوه بر آن به مقایسه‌ی سیر مقالات منتشرشده با کاربرد شیوه‌های مورد - شاهد (Case-control) و هم‌گروهی (Cohort) با این روش بپردازیم.

**روش کار:** در پایگاه اطلاعاتی PubMed با کلید واژه‌های "Nested case-control"، "Risk set sampling" و "Density sampling" به جست‌وجوی مقالات مرتبط با روش مطالعاتی مذکور از ابتدای سال ۱۹۹۶ تا پایان ۲۰۰۵ پرداختیم. همچنین مقالات با طراحی Case-control و مطالعات Cohort را نیز با کلمات کلیدی مربوط در ۱۰ سال اخیر استخراج کردیم. جست‌وجوی مقاله‌ها در تاریخ ۵ اردیبهشت ۱۳۸۵ صورت گرفت.

**نتایج:** با روش ذکر شده تعداد ۲۰۱۱ مقاله با طراحی مورد - شاهد لانه‌گزیده به دست آمد. در سال ۱۹۹۶ حدود ۹۵ مقاله و در سال ۲۰۰۵ حدود ۲۸۹ مقاله وجود داشت. برای مقالات مورد - شاهد و مقالات هم‌گروهی به ترتیب تعداد ۶۸۴۵۶ و ۶۰۴۷۹ مقاله به دست آمد. تعداد مقالات مورد - شاهد از ۴۳۷۸ در سال ۱۹۹۶ به ۱۰۲۷۰ مقاله در سال ۲۰۰۵ رسیده بود. تعداد مقالات هم‌گروهی از ۲۹۸۱ مورد در سال ۱۹۹۶ به ۹۷۷۱ مقاله در سال ۲۰۰۵ رسیده بود.

**نتیجه‌گیری:** در طول دهه‌ی مورد مطالعه، سرعت افزایش تعداد مقالات با روش هم‌گروهی و مورد - شاهد لانه‌گزیده تقریباً با هم برابر بود و در مقایسه با مطالعات مورد - شاهد رشد بیشتری داشتند؛ به نحوی که طی این دهه تقریباً تعداد مقالات در این دو نوع مطالعه سه برابر و مقالات مربوط به مطالعات مورد - شاهد تقریباً دو برابر شده‌اند.

**واژگان کلیدی:** مطالعه مورد - شاهد لانه گزیده، مطالعه‌ی هم‌گروه، مطالعه مورد - شاهد، PubMed.

### مقدمه

در این نوع مطالعه احتمال تورش اطلاعات (Information bias) در مقایسه با مطالعات مورد-شاهد بسیار اندک است؛ چرا که اطلاعات مربوط به exposure از ابتدای دوره‌ی تحقیق در اختیار محققان قرار دارد. همچنین این روش سریع‌تر و مؤثرتر از یک مطالعه‌ی کامل هم‌گروهی، یافته‌های نهایی را در اختیار پژوهشگران قرار می‌دهد (۲). در حقیقت این نوع مطالعه، همان تحقیق مورد - شاهد ساده

مطالعه‌ی مورد-شاهد لانه گزیده یک نوع مطالعه‌ی مورد-شاهد است که مبنای آن وجود یک cohort تحت مطالعه است. در این روش اطلاعات مربوط به چگونگی مواجهه از ابتدای مطالعه جمع‌آوری می‌شود و در اختیار محققان قرار می‌گیرد؛ در هر زمانی از دوره‌ی مطالعه که case‌های موردنظر شناسائی شدند، کنترل‌ها از بین همان جمعیت تحت مطالعه که فاقد بیماری هستند انتخاب می‌شود. این مراحل در شکل شماره ۱ نشان داده شده است (۱).

که به بررسی و مقایسه‌ی روند مقالات منتشرشده بر اساس این روش‌های تحقیقی پرداخته باشد میسر نشد.

## روش‌ها

برای ارزیابی و مقایسه‌ی روند مطالعات مبتنی روش‌های مورد بحث تعداد مقالات منتشرشده در PubMed، که از معتبرترین Database‌های بین‌المللی محسوب می‌شود، مبنای کار قرار گرفته است.

برای یافتن مقالات با طراحی مورد - شاهد لانه‌گزیده با جست‌وجوی الکترونیک در پایگاه اطلاعاتی PubMed و با استفاده از کلید واژه‌های "Nested case-control" or "Risk set sampling" or "Density sampling" ابتدا کل مقالات منتشره تا پنجم اردیبهشت ماه ۸۵ (بیست و پنجم آوریل ۲۰۰۶) جست‌وجو شد و سپس دوره‌ی ده ساله اخیر از ابتدای سال ۱۹۹۶ تا پایان سال ۲۰۰۵ مورد ارزیابی قرار گرفت. هم‌چنین در همان مقاطع زمانی برای یافتن مقالاتی با طراحی مورد - شاهد از کلمات کلیدی "Case-control design" or "Case-control studies" و برای مقالات با طراحی هم‌گروهی از کلمات کلیدی "Cohort or studies" or "cohort study" or "cohort design" or "Historical cohort" or "Longitudinal cohort" or "Prospective cohort" بهره گرفتیم. نهایتاً با رسم نمودارهای ستونی یافته‌ها برای ارزیابی و مقایسه‌ی به تفکیک سال انتشار در نمودارهای جداگانه به نمایش گذاشته شد.

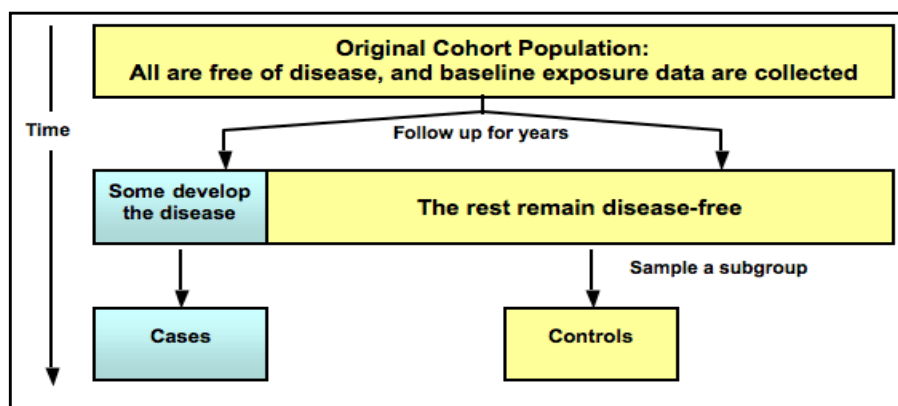
## یافته‌ها

با انجام جست‌وجو با استفاده از کلید واژه‌های "Nested case-control" (بدون از هیچ محدودیتی اعم از سال، زبان و نوع مقاله) در PubMed، تعداد ۱۹۸۶ عنوان (در تاریخ ۵ اردیبهشت ۱۳۸۵) ارائه شد. محدود کردن جست‌وجو به وجود این کلید واژه‌ها در عنوان و یا خلاصه مقاله تغییری در نتیجه ایجاد نکرد و از آن جایی که در بعضی متون و منابع، اصطلاح Risk set sampling معادل روش مورد-شاهد لانه‌گزیده به کار رفته، با ادامه‌ی جست‌وجو با کلیدواژه‌های "Nested case-control" or "Risk set sampling"

است که درون یک طرح هم‌گروه، لانه‌گزیده است "Case-control study within a defined cohort" و در واقع آمیخته‌ای از مشخصات هر دو روش هم‌گروهی و مورد - شاهد را دارد. از آن جا که شاهد و مورد هر دو متعلق به یک cohort شناخته شده هستند، تورش انتخاب (selection bias) به حداقل ممکن می‌رسد. روش‌های مختلفی برای انتخاب کنترل‌ها در تحقیقات مورد - شاهد، که در دل یک هم‌گروه صورت می‌گیرد، وجود دارد که چگونگی انتخاب شاهد‌ها مبنای نامگذاری است. اگر شاهد‌ها به عنوان یک نمونه‌ی تصادفی از مجموعه‌ی هم‌گروه اولیه (Baseline cohort) انتخاب شوند، این نوع مطالعه تحت عنوان Case-cohort design نام‌گذاری می‌شود و اگر شاهد‌ها به عنوان یک نمونه‌ی تصادفی بر اساس زمانی که هر مورد شناسایی شد (At the time each case occurred)، انتخاب شوند این روش تحقیق Nested case control design یا Incidence density sampling و یا Risk set sampling نامیده می‌شود (۳). ناگفته نماند که بعضی از اپیدمیولوژیست‌ها معتقدند که اصولاً هر نوع مطالعه‌ی مورد-شاهد را می‌توان به صورت لانه‌گزیده در جمعیت مینا (Source population) در نظر گرفت (۴).

مطالعات مورد - شاهد لانه‌گزیده در طول سالیان گذشته نظر بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است. در این مقاله بر آن شدیم تا پس از مرور اجمالی بر متدولوژی این نوع مطالعه و اهمیت استفاده از آن، روند ده ساله‌ی مقالات منتشره بر مبنای این روش را مورد ارزیابی قرار داده علاوه بر آن به مقایسه‌ی سیر مقالات منتشره با کاربرد شیوه‌های مورد-شاهد (Case-control) و هم‌گروهی (Cohort) با این روش پردازیم و نظر محققان کشورمان را به جایگاه، نقش و روند این شیوه‌های مطالعاتی جلب کنیم. ضمناً در بررسی متون دست‌رسی به هیچ مطالعه مشابهی

شکل ۱

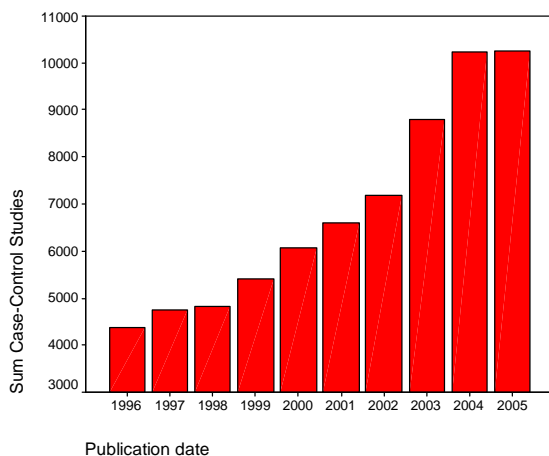


نتیجه‌ی جست‌وجو تغییر محسوسی در تعداد مقالات منتشره نشان نداد. روند ده ساله‌ی مقالات مبتنی بر این روش در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است.

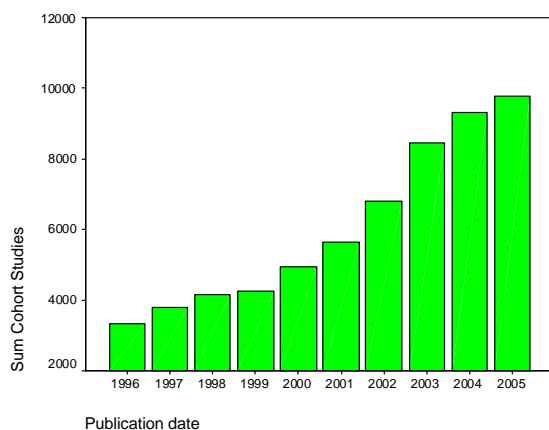
جست‌وجو برای یافتن مقالات مبتنی بر طراحی هم‌گروهی (Cohort design) در PubMed پیچیده‌تر و طولانی‌تر از دو روش دیگر بود چرا که تنوع کلیدواژه‌های مرتبط باعث می‌شود که با تغییر کلیدواژه‌ها نتیجه‌ی جست‌وجو تغییر کند و به همین دلیل همه‌ی کلیدواژه‌های مورد کاربرد را به شرح ذیل جست‌وجو کردیم: "Cohort studies" or "cohort study" or "cohort design" or "Historical cohort" or "Longitudinal cohort" or "Prospective cohort"

با این روش در فاصله‌ی سال‌های ۱۹۹۶ تا پایان ۲۰۰۵ تعداد ۶۰۴۷۹ مقاله براساس این سبک در این پایگاه اطلاعاتی انتشار یافته که روند ده ساله‌ی آن در نمودار شماره ۳ نمایش داده شده

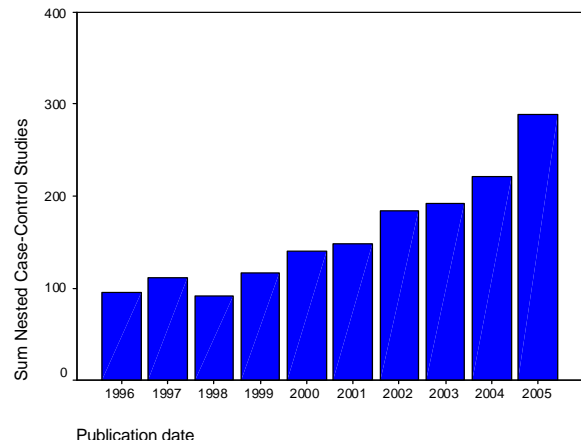
نمودار ۲- روند ده ساله مطالعات مورد-شاهد(۱۹۹۶-۲۰۰۵)



نمودار ۳- روند ده ساله مطالعات همگروهی(۱۹۹۶-۲۰۰۵)



نمودار ۱- روند ده ساله مطالعات مورد - شاهد لانه گزیده (۲۰۰۵-۱۹۹۶)



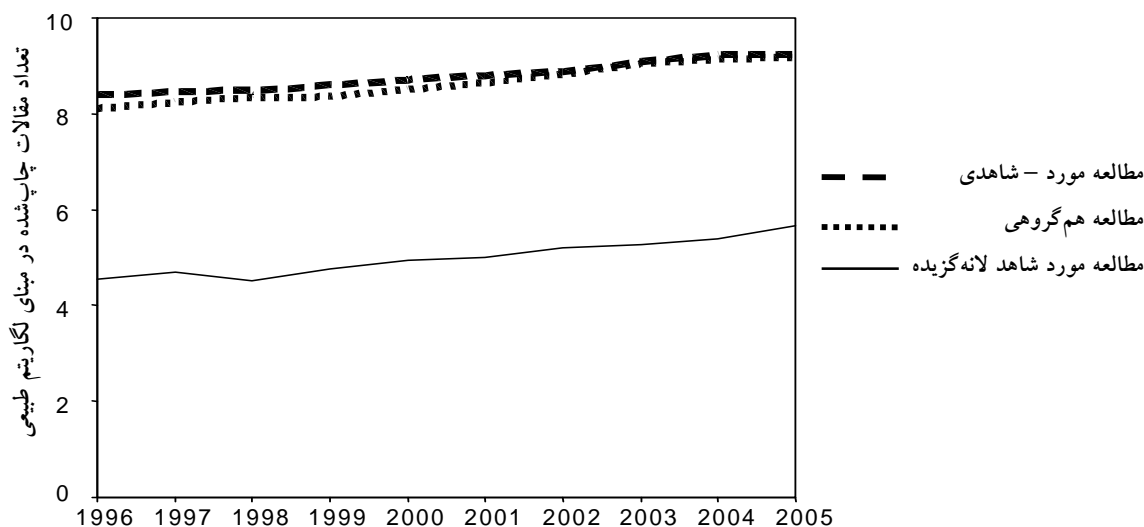
تعداد ۱۹۹۲ مقاله به دست آمد. هم‌چنین به دلیل وجود چنین وضعیتی برای اصطلاح Density sampling نهایتاً با "Nested case-control" or "Risk set sampling" or "Density sampling"، ۲۰۱۱ عنوان مشخص شد. روند ده ساله‌ی آنها از ابتدای سال ۱۹۹۶ تا پایان سال ۲۰۰۵ در نمودار شماره ۱ به نمایش گذاشته شده است.

قدیمی‌ترین مقاله‌ی ثبت شده در PubMed مربوط به مطالعه بر روی میزان مرگ و میر در بین کارگران کارخانه‌های پلاستیک سازی شهر ماساچوست ایالات متحده بود که در سال ۱۹۸۳ به چاپ رسیده است. در این مطالعه ابتدا نسبت مرگ و میر استاندارد شده‌ی (Standard Mortality Ratio/SMR) کارگران این کارخانه‌ها در مقایسه با مردان سالم از نظر سرطان دستگاه گوارش و دستگاه ادراری - تناسلی در یک مطالعه‌ی هم‌گروه محاسبه شد و در قسمت دوم برای به دست آوردن رابطه‌ی بین محل کار و برخی مشاغل خاص با سرطان‌های مذکور، مطالعه‌ی مورد - شاهد لانه‌گزیده‌ای ترتیب داده شد و این مطالعه در نهایت به تعیین رابطه‌ی احتمالی بین سرطان پروستات با پلی‌استیرن و سرطان رکتوم با نیترات سلولز انجامید (۵).

تعدادی از انواع مطالعات مورد - شاهد لانه‌گزیده که بیشترین ارجاع را به خود اختصاص داده‌اند، در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

با کلیدواژه‌ی "Case-Control" مشخص شد که تعداد ۶۸۴۵۶ مقاله از ابتدای سال ۱۹۹۶ تا پایان سال ۲۰۰۵ در PubMed انتشار یافته که با تغییر کلیدواژه‌ها و استفاده از اصطلاحاتی هم‌چون "Case-control design" or "Case-control studies"

نمودار ۴- مقایسه روند سالانه افزایش تعداد مقالات چاپ شده در PubMed به تفکیک نوع مطالعه.



مورد - شاهد لانه گزیده، هم پای توسعه‌ی مطالعات هم گروهی در عرصه‌ی تحقیقات اپیدمیولوژیک است و مهم ترین علت رویکرد روزافزون محققان به این دو شیوه‌ی مطالعاتی کارایی آن‌ها، از جمله در ارزیابی خطر (Risk) و خطر نسبی (Relative Risk) است و مشخصاً در مطالعه مورد - شاهد لانه گزیده با در نظر گرفتن شخص - سال در معرض خطر در هر دو گروه مورد و شاهد، نسبت شانس محاسبه شده (Odds Ratio) برآورد دقیقی از Rate Ratio خواهد بود و به علاوه در این روش احتمال تورش اطلاعات (Information bias) در مقایسه با مطالعات مورد - شاهد معمول بسیار اندک است؛ چرا که اطلاعات مربوط به Exposure از ابتدای دوره‌ی تحقیق در اختیار محققان قرار دارد. هم چنین این روش سریع تر، مؤثرتر و با هزینه‌ای کمتر از یک مطالعه‌ی کامل هم گروهی یافته‌های نهایی را در اختیار پژوهشگران قرار می‌دهد و در واقع مجموعه‌ای از امتیازات هر دو روش هم گروهی و مورد - شاهد معمول را با خود دارد. از جمله دلایل دیگر، رشد چشم گیر مطالعات هم گروهی و مورد - شاهد لانه گزیده در سال‌های اخیر،

است.

روند افزایش تعداد مقالات بر اساس این سه نوع مطالعه در سال‌های مذکور در نمودار شماره ۴ نشان داده شده است. با انجام آنالیز رگرسیون خطی به تفکیک نوع مطالعه، مشخص شد که متوسط افزایش سالانه‌ی تعداد مقالات مورد - شاهد ۷۱۰ مورد (با خطای معیار ۶۶)، مقالات هم گروهی ۷۶۷ مورد (با خطای معیار ۲۸) و مقالات مورد - شاهد لانه گزیده ۲۰ مورد (با خطای معیار ۲/۵) است.

## بحث و نتیجه گیری

در طول دهه‌ی گذشته بر اساس حجم مقالات منتشر شده در PubMed، هر سه روش مطالعه رشد چشم گیری داشته‌اند، به طوری که تعداد مقالات چاپ شده با روش مورد - شاهد در سال ۲۰۰۵ نسبت به سال ۱۹۹۶ حدود دو برابر و این نسبت در مطالعات مورد - شاهد لانه گزیده و هم گروهی، به سه برابر رسیده است. این نتایج به روشنی بیانگر اهمیت و نقش روزافزون مطالعات

جدول ۱- نمونه هایی از مهم ترین انواع مطالعات مورد - شاهد لانه گزیده

- بررسی رابطه بین پروتئین C واکنشی (C-Reactive Protein) و سایر مارکرهای التهابی در بیماری‌های قلبی-عروقی زنان. در این مطالعه خطر بروز بیماریهای قلبی-عروقی را در ۲۸۲۶۳ زن یائسه بر اساس سطوح اولیه‌ی مارکرهای التهابی که از ابتدای یک مطالعه‌ی هم گروهی در اختیار محققان بود، ارزیابی شد (۶).
- بررسی رابطه‌ی بین عفونت با هلیکوباکتر پیلوری و لنفوم معده: در این تحقیق با استفاده از دو مطالعه‌ی هم گروهی با حجم نمونه‌ی بسیار بالا (۲۳۰۵۹ نفر) و با استفاده از روش مورد - شاهد لانه گزیده، موارد سرطان معده با گروه کنترل، بر اساس نتایج تست سرولوژیک H.Pylori که از ابتدای مطالعه در اختیار بود، مقایسه و ارزیابی شد (۷).
- مطالعه‌ی رابطه‌ی عامل رشد شبه انسولین پلاسما (Plasma Insulin-Like Growth Factor: PILGF) با خطر بروز سرطان پروستات (۸).
- مطالعه‌ی اثر سطح گردش خونی عامل رشد شبه انسولین پلاسما (PILGF) و سرطان پستان (۹).

## منابع

1. Nested Case Control [monograph on the Internet]. [Updated 4 June 2004; cited 2006 April]. Available from: <http://clio.stanford.edu:7080/cocoon/cliomods/trailmaps/design/design/nestedCase-Control/index.html>
2. Samet JM, Munoz A. Perspective Cohort Studies. *Epidemiol Rev.* 1998; 20(1):135-6.
3. Szklo MN, Javier F. *Epidemiology: Beyond the basics.* Gaithersburg and Maryland; 2000.
4. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology.* 2nd ed. Lipincott-Raven; 1998.
5. Marsh GM. Mortality among workers from a plastic producing plant: a matched case-control study nested in a retrospective cohort study. *J Occup Med.* 1983 Mar; 25(3):219-30.
6. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000 Mar 23; 342(12):836-43.
7. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelmann JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med.* 1994 May 5; 330(18):1267-71.
8. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, Hennekens CH, Pollak M. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science.* 1998 Jan 23; 279(5350):563-6.
9. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, Rosner B, Speizer FE, Pollak M. Circulating concentration of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet.* 1998 May 9; 351(9113):1393-6.

وجود هم‌گروه‌های متعدد در دسترس، خصوصاً در کشورهای توسعه‌یافته است. مهم‌ترین محدودیت در به‌کارگیری این شیوه‌ی مطالعه، نیاز به وجود هم‌گروه‌های از قبل تعیین شده می‌باشد؛ چرا که هم‌چنان که اشاره شد مطالعه‌ی مورد - شاهد لانه‌گزیده در واقع یک مطالعه‌ی مورد - شاهد است که در دل یک هم‌گروه صورت می‌گیرد.

مطلوب است که با توجه به مزایای این شیوه‌ی مطالعه و رویکرد جهانی محققان به این روش، پژوهشگران کشور ما نیز با استفاده از معدود هم‌گروه‌های موجود و طراحی هم‌گروه‌های جدید، از این روش تحقیقاتی نهایت استفاده را به عمل آورند و افق تازه‌ای را در عرصه‌ی پیشرفت متدولوژی تحقیقات در کشور بگشایند.

از آن جایی که در این بررسی تنها در پایگاه اطلاعاتی الکترونیکی PubMed برای تعیین روند مقالات منتشر شده جست‌وجو شده است؛ طبعاً محدودیت در دسترس‌ی به هم‌هی مقالات وجود داشته است و برای مطالعات مشابه بعدی پیشنهاد می‌شود که سایر منابع اطلاعاتی نیز در دستور کار قرار گیرد.