

به کارگیری مطالعات « مورد - شاهی » در کار آزمایی‌های دارویی

دکتر مریم مفاخری، دکتر عارف امیرخانی
بخش اپیدمیولوژی انستیتو پاستور ایران

که ببینند آیا مشخصاتی در آنها وجود دارد که متفاوت از غیربیماران یا کسانی که آن شرایط را ندارند باشد.

یکی از فواید ثبت سوابق پزشکی این است که از آن می‌توان در این روش پرمصرف مطالعه مشاهده‌ای اپیدمیولوژیکی که هدف آن تشخیص علت بیماری در میان گروهی از مردم و یا مشخص کردن روابط علت و معلولی یک موقعیت مورد نظر است استفاده کرد.

اصول کلی این روش ساده است. تاریخچه

مطالعه مورد - شاهی به‌عنوان جایگزینی برای مطالعات «هم‌گروهی» در نظر گرفته می‌شود و در آن افراد براساس داشتن یا نداشتن پی‌آمدی خاص (مثلاً بیماری) انتخاب می‌شوند و بعد سابقه مواجهه آنان با عوامل مختلف بین آنها که مثلاً بیماری مورد نظر را دارند (موردها) و آنهایی که بیمار نیستند (شاهدها)، مقایسه می‌شود.

در واقع در مطالعات مورد - شاهی، افرادی را که مریضی خاص یا شرایط ویژه‌ای را دارند انتخاب می‌کنند و به گذشته‌شان توجه می‌کنند

مورد با چهار زن مشابه اما سالم هم سن خود تطبیق داده شدند. سابقه در معرض قرار گرفتن آن‌ها و هم‌چنین مادرانشان با بسیاری از داروها و مواد دیگر مقایسه شدند. مادران هفت نفر از هشت مورد، در گذشته برای جلوگیری از بارداری ناخواسته در اوایل حاملگی از استروژن صنعتی استفاده کرده بودند (این روش هرچند تایید شده نبود و امروزه بی‌فایده بودن آن نشان داده شده است در سال‌های ۱۹۵۰ مقبولیت عمومی یافته بود). هیچ‌یک از کنترل‌ها چنین تاریخچه‌ای نداشتند. احتمال شانس بودن چنین حالتی کمتر از یک درصد هزار بود. آدنوکارسینومای واژن به علت تماس پیش از تولد جنین مؤثرت با «دی‌اتیل‌استیل‌بسترول» (یک استروژن صنعتی) به وجود آمده بود. مطالعات بعدی نشان داد که دیس‌پلازی دستگاه تناسلی، در پسرها و مردان جوان پی‌آمد دیگر ناشی از تماس پیش از تولد با استروژن صنعتی بود.

مثال دیگر پیروزی عظیم مطالعه مورد - شاهدی یعنی نشان دادن ارتباط بین تدخین توتون و سرطان ریه به وسیله Sir Richard Doll و دیگران است. سال‌ها عقیده داشتند که این نوع مطالعه نمی‌تواند رابطه میان علت و معلول را ثابت کند اما نتایج مطالعات هم‌گروهی ارتباط علیتی را که مطالعات مورد - شاهدی پیشنهاد می‌کرد تایید نمود و امروزه پذیرفته شده است که تدخین توتون علت حدود ۸۷ درصد همه مرگ و میرهای سرطان ریه در آمریکا است.

مغایرت تحقیق با موازین اخلاقی عامل جلوگیری‌کننده عمده‌ای برای بسیاری مطالعات

پزشکی یا سابقه مواجهه با خطری خاص یا عاملی محافظت‌کننده در مورد افرادی که آن بیماری یا موقعیت مورد نظر را دارند (موردها) و آن‌ها که آن بیماری یا موقعیت خاص را ندارند (شاهدها) ولی از بسیاری جهات دیگر مشابه هستند، مقایسه می‌شوند.

تجزیه و تحلیل آماری تعیین می‌کند که آیا همبستگی محکمی بین موردها و تماس در گذشته با خطر مورد نظر یا عامل محافظت‌کننده نسبت به شاهدها وجود دارد یا نه. این روش را می‌توان مطالعه گذشته‌نگر نامید زیرا به وقایعی که در گذشته اتفاق افتاده توجه دارد هرچند که موردها، اغلب به صورت عطف به آینده در زمانی که رخ می‌دهند به مطالعه اضافه می‌شوند.

در بررسی بیمارهای نادر، وقتی دوره بروز آن طولانی است یا اطلاعات حاصل از آن به راحتی به دست نمی‌آیند و یا اطلاعات در مورد بیماری خیلی کم است، مطالعه مورد - شاهدی انتخابی عالی است، در این موارد مطالعه هم‌گروهی (cohort) یا به علت هزینه زیاد اجرای آن به کار گرفته نمی‌شوند و یا چهارچوب زمانی جمع‌آوری اطلاعات غیرعملی است. در ادامه برای بهتر آشنا شدن با این گونه مطالعات به ذکر چند نمونه مطالعه مورد - شاهدی می‌پردازیم:

در طی سال‌های ۱۹۶۹ و ۱۹۷۰، هشت مورد آدنوکارسینومای واژن در دختران بالغ و زنان جوان در بوستون ماساچوست دیده شد تا آن زمان چنین وضعیتی نایاب و تقریباً موجود نبود. بی‌شک این دختران جوان در معرض بعضی عوامل سرطان‌زا قرار گرفته بودند. هر یک از هشت

شوند تا گسترش بیماری در آن‌ها مشاهده شود نیاز دارد. این مدت در مورد سرطان ریه ۲۰ تا ۴۰ سال است که به‌طور بالقوه از دوره فعالیت حرفه‌ای خیلی از محققان طولانی‌تر است. به‌علاوه این مطالعات پرهزینه که به اعتبارات دولتی بستگی دارند عموماً حمایت نمی‌شوند زیرا احتمال بروز آن اتفاق در جمعیت کم است. مطالعه مورد - شاهدی بررسی سریع‌تر و ارزان‌تر تاثیر عوامل خطر را فراهم می‌کند. اگر شواهد یافت شده به اندازه کافی متقاعدکننده باشد در آن صورت منابع مالی می‌توانند به مطالعات معتبرتر و جامع‌تر اختصاص داده شوند.

در این روش نیز اشکالات مهمی وجود دارد. نتایج به‌علل زیادی مثلاً به‌علت اطلاعات ناقص درباره سابقه در معرض خطر قرار گرفتن، انتخاب نامناسب‌ها و عوامل مخدوش‌کننده دیگر می‌توانند تورش‌دار شوند. اعتبار نتایج براساس استفاده از شاهدهایی است که ممکن است در معرض ترکیبات مشابه یا متفاوت از عوامل خطر قرار گرفته باشند هم‌چنین تورش‌هایی که به‌علت به‌یادآوردن یا ثبت انتخابی سابقه در معرض خطر بودن و بهترین راه تجزیه و تحلیل نتایج به‌وجود می‌آید مباحثات زیادی را در مجلات اپیدمیولوژیکی ایجاد کرده است.

یک اشکال عمده مطالعات مورد شاهدی این است که آن‌ها هیچ نشانی از خطر مطلق عامل موجود را به‌دست نمی‌دهند، به‌عنوان مثال یک مطالعه مورد شاهدی ممکن است به شما بگوید که یک عامل ممکن است با افزایش ده برابری خطر مرگ در مقایسه با گروه کنترل همراه

است. چگونه می‌توان دسته‌ای از خانم‌های باردار را در معرض مواد مختلف قرار داد تا تراتوژن بودن آن مواد را بررسی کرد؟ راه حل این مساله در مطالعات ذیل به‌وسیله استفاده از روش مطالعه مورد - شاهدی بوده است:

بررسی استفاده از اکسی‌تتراسیکلین در طی بارداری، مطالعه تاثیر درمان خوراکی با مترونیدازول در دوران بارداری، بررسی تاثیر میکونازول موضعی در دوران بارداری احتمال همبستگی بین درمان با ترکیب مترونیدازول و اژینال و میکونازول و عارضه چند انگشتی بودن ...

علاوه بر حل مساله اخلاقی این روش با کاهش بودجه و زمان مطالعه همراه است.

البته معتبرترین روش برای مطالعه اقدامات پزشکی نوع خاصی از آزمایش به نام کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی شده (double blind randomized controlled trial) است. با وجودی که چنین آزمایشاتی برای بررسی اثربخشی اقدامات مفید نظیر جراحی‌ها یا درمان‌های دارویی ممکن است ایده‌آل باشند اما شواهد زیادی نیز وجود دارند که این نوع کارآزمایی‌ها غیرممکن، غیرعملی یا غیراخلاقی است. زیرا مثلاً برای ارزیابی اثرات مواد، افراد تحت آزمایش باید به‌طور تصادفی در معرض مواد سمی قرار گیرند.

مطالعه پدیده‌های نادر نظیر مرگ ناشی از سرطان با استفاده از کارآزمایی بالینی تصادفی شده یا سایر مطالعات آینده‌نگر کنترل شده، به جمعیت زیادی که به‌مدت طولانی باید بررسی

مورد	شاهد	جمع
۲۸	۵۶	۸۴
۸۴	۱۶۸	۲۵۲
۱۱۲	۲۲۴	۳۳۶

الف - محاسبه نسبت احتمال وقوع (odds) مواجه با عامل مورد نظر در مورد آن‌هایی که پی‌آمد (مثلاً بیماری) را دارند (موردها)

احتمال وقوع مواجه در میان موردها یعنی تعداد موردهایی که در معرض عامل مورد بحث بوده‌اند تقسیم بر موردهایی که در معرض نبوده‌اند.

$$۲۸ \div ۸۴ = ۰/۳۳۳$$

ب - محاسبه احتمال وقوع مواجه در میان شاهد‌ها یعنی تعداد شاهد‌هایی که در معرض عامل مورد بحث بوده‌اند تقسیم بر شاهد‌هایی که در معرض نبوده‌اند.

$$۵۶ \div ۱۶۸ = ۰/۳۳۳$$

پ - محاسبه Odds Ratio (OR) مواجه که مساوی است با احتمال وقوع مواجه با عامل مورد نظر در میان موردها تقسیم بر احتمال وقوع مواجه در میان شاهد‌ها یعنی:

$$۱ = (۵۶ \div ۱۶۸) \div (۲۸ \div ۸۴) \text{ یا } ۱ = ۰/۳۳۳ \div ۰/۳۳۳$$

ت - محاسبه احتمال وقوع پی‌آمد مورد نظر مثلاً بیماری در میان کسانی که با عامل مورد نظر مواجه شده‌اند (تعداد موردهایی که با آن عامل مواجه شده‌اند تقسیم بر تعداد شاهد‌هایی که مواجه شده‌اند).

$$۲۸ \div ۵۶ = ۰/۵۰$$

ث - محاسبه احتمال وقوع پی‌آمد مورد نظر مثلاً

باشد و اگرچه این هشدار دهنده است اما به ما نخواهد گفت که خطر واقعی مرگ مثلاً از یک در ده میلیون به یک در یک میلیون تغییر خواهد کرد (کمی کمتر اخطار دهنده است). برای این اطلاعات از روشی دیگر به جز مطالعه مورد - شاهدهی باید استفاده کرد.

■ مراحل اصلی طراحی مطالعه مورد - شاهدهی

- ۱ - تنظیم فرضیه تحقیق
- ۲ - مشخص کردن جمعیت مرجع (جمعیت مورد مطالعه) و ضوابط لازم ورود به تحقیق برای موردها و شاهد‌ها
- ۳ - تعیین در معرض قرار داشتن و پی‌آمد مورد نظر
- ۴ - تعیین روش‌های اضافه شدن موردها و شاهد‌ها در مطالعه

■ مراحل به کار گرفته شده جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات

- فرض می‌کنیم اطلاعات جمع‌آوری شده به صورت زیر است:
- تعداد کلی موردها: ۱۱۲
- تعداد کلی شاهد‌ها: ۲۲۴
- تعداد موردهایی که در معرض عامل ۱ بوده‌اند: ۲۸ نفر
- تعداد شاهد‌هایی که در معرض عامل ۱ بوده‌اند: ۵۶ نفر
- با استفاده از داده‌های بالا می‌توان جدول ۲ در ۲ بالا را تهیه کرد.

هستند. متقابلاً افرادی که در معرض آن عامل مورد نظر بوده‌اند از نظر احتمال ایجاد آن پی‌آمد خاص مثلاً بیماری با کسانی که در معرض نبوده‌اند یکسان هستند. یعنی Odds Ratio مساوی یک می‌گوید که بین پدیده مورد بحث و عامل مورد نظر همبستگی وجود ندارد.

بیماری در میان کسانی که با عامل مورد نظر مواجه نشده‌اند (تعداد موردهایی که با آن عامل مواجه نشده‌اند تقسیم بر شاهدهایی که مواجه نشده‌اند. $0/50 = 168 \div 84$

ج - محاسبه نسبت احتمال وقوع بیماری (Odds Ratio) یعنی احتمال وقوع بیماری در میان آن‌ها که در معرض عامل مورد نظر بوده‌اند تقسیم بر احتمال وقوع بیماری میان کسانی که در معرض نبوده‌اند.

$$1 = (168 \div 84) \div (28 \div 56) \text{ یا } 1 = 0/50 \div 0/50$$

چ - تفسیر نتایج به دست آمده

با توجه به نتایج حاصل، موردها و شاهدها از نظر احتمال در معرض مورد نظر بودن یکسان

- منابع
1. [Case Control 2006 ccnmtl. Columbia. eduprojectsevillepdf Case Control - 2006. pdf.pdf]
 2. Czeizel AE. Kazy Z. Puho E. A population-based case control teratologic study of topical miconazole. Congen Anom 2004; 44: 41 - 45.

یادآوری: علاقمندان به استفاده از تمام منابع این مطلب می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس بگیرند.