

بررسی روند میزان بروز موارد مشکوک به سرخک در ایران و عوامل مؤثر بر آن: مدل دوجمله‌ای منفی آمیخته

نسرین شیرمحمدی^۱ (M.Sc)، عباس مقیم‌بیگی^{۲*} (Ph.D)، حسین محبوب^۳ (Ph.D)، منوچهر کریمی^۴ (Ph.D)، اعظم صبوری^۴ (M.Sc)

۱- گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۲- گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات مدل‌سازی بیماری‌های غیر واگیر، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۳- گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۴- مرکز مدیریت بیماری‌ها، مرکز بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن، وزارت درمان بهداشت و آموزش پزشکی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: شناسایی روند میزان بروز بیماری‌ها و تغییر در آن، پاسخ به هنگام نظام سلامت را به دنبال خواهد داشت. نظام مراقبت سندرومیک که مبتنی بر موارد مشکوک به بیماری است، سرعت بالایی در تعیین طغیان‌ها دارد. در این مطالعه به بررسی عوامل مؤثر بر میزان بروز تب و راش و چگونگی روند آن در ایران پرداخته شد. مواد و روش‌ها: این مطالعه یک مطالعه هم‌گروهی تاریخی بوده و داده‌های آن به صورت تمام‌شماری و شامل همه موارد مشکوک به سرخک ثبت شده در تمام استان‌های ایران طی سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۷۶ بود؛ که از نظام مراقبت بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن کشور استخراج گردید. مدل رگرسیونی پواسون و دوجمله‌ای منفی با اثرات تصادفی برای این داده‌ها برآزش شد. برآزش مدل و استنباط‌ها از طریق رهیافت بیزی و با استفاده از نرم‌افزارهای R و Open BUGS انجام شد. مدل‌ها بر اساس آماره‌های نیکویی برآزش دویانس و خی-دو پیرسون مقایسه شدند. یافته‌ها: اثر متقابل زمان و انجام واکسیناسیون تکمیلی بر تعداد موارد مشکوک به سرخک از نظر آماری معنی‌دار شد (CrI: ۱/۷۳۷, ۱/۰۸۳ / ۹۵٪). تعداد موارد تب و راش بعد از انجام این واکسیناسیون با گذشت زمان شیب افزایشی را نشان داد و واریانس جزء تصادفی مدل معنادار برآورد شد (CrI: ۰/۲۱۹, ۰/۴۳۰ / ۹۵٪). ویژگی‌های خاص استان‌ها، عامل مؤثر بر میزان موارد تب و راش یافت شد. نتیجه‌گیری: با توجه به روند افزایشی این میزان بروز در کشور به خصوص در سال‌های اخیر و مؤثر بودن ویژگی‌های خاص استانی بر میزان بروز تب و راش، لزوم کنترل دقیق‌تر و بهبود کیفیت واکسیناسیون به ویژه در بعضی استان‌ها نتیجه‌گیری شد.

واژه‌های کلیدی: کنترل بیماری‌های واگیر، سرخک، تجزیه و تحلیل رگرسیون، برآورد بیزی

مقدمه

علت عمده مرگ و ناتوانی در کودکان، به ویژه در کشورهای در حال توسعه امری ضروری است [۳،۱]. این بیماری می‌تواند باعث نقص در سیستم ایمنی بدن و در نتیجه عوارض مرگ‌آور مانند ذات‌الریه یا باعث ناتوانی‌هایی در طول عمر از

سرخک یکی از بیماری‌های مسری است که شدت انتقال ویروس آن فراتر از دیگر عوامل بیماری‌زای انسانی بوده و اغلب باعث اپیدمی می‌شود [۲،۱]. کنترل این بیماری به عنوان

و به مؤثر بودن واکسیناسیون تکمیلی کودکان قبل از ورود به دبستان و دوره‌های ۱۰-۵ ساله گروه‌های سنی بالاتر در پیشگیری از ایجاد طغیان اشاره کردند [۱۲]. کرمی و همکاران (۲۰۱۲) به بررسی روندهای فصلی در داده‌های نظام مراقبت بیماری پرداخته و بر اهمیت بررسی داده‌ها از نظر برقراری مفروضات روش‌های مورد استفاده در کشف طغیان‌ها تاکید می‌کنند [۱۳]. نجاتی و همکاران (۲۰۱۳) اپیدمیولوژی سرخک در سیستان و بلوچستان در سال‌های ۲۰۱۱-۲۰۰۶ را مورد بررسی قرار داده و اشاره به روند افزایشی آن نمودند [۸]. مقدمی و همکاران (۲۰۱۴) خصوصیات افراد در طغیان ۲۰۱۲ سرخک در فارس را مطالعه کرده و به لزوم تحقیقات پیش‌تر در کیفیت واکسیناسیون و تأثیر آن در این طغیان اشاره نمودند [۱۴]. در این مطالعه به بررسی روند و عوامل مؤثر بر میزان بروز موارد مشکوک به سرخک طی سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۷۶ با استفاده از مدل دوجمله‌ای منفی با اثرات تصادفی پرداخته می‌شود.

مواد و روش‌ها

داده‌ها. جامعه مورد مطالعه در این تحقیق، استان‌های ایران بود. در این مطالعه هم‌گروهی تاریخی، تمام استان‌ها به صورت تمام شماری طی سال‌های ۱۳۷۶-۱۳۹۱ از نظر تعداد موارد مشکوک به سرخک مورد مطالعه قرار گرفتند. داده‌های این مطالعه از بانک اطلاعات نظام مراقبت سرخک و مرکز آمار ایران استخراج گردید. نظام مراقبت سرخک ایران همه موارد مشکوک به سرخک و موارد تأیید شده سرخک را در مراکز بهداشتی کل کشور ثبت می‌کند. در این نظام، هر بیمار با تب، سرفه، جوش یا آب‌ریزش به عنوان یک مورد مشکوک به سرخک در نظر گرفته می‌شود [۷]. تعداد موارد تب و راش و درصد پوشش واکسیناسیون سرخک در همه استان‌های ایران از ۱۹۹۷ تا ۲۰۱۲ به صورت سالانه از بانک اطلاعاتی نظام مراقبت سرخک وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و برآوردهای میانه سال جمعیت استان‌ها طی سال‌های تحت بررسی بر مبنای سه سرشماری ۱۳۷۵ و ۱۳۸۵ و ۱۳۹۰ از

جمله نایبایی شود [۱]. با گذشت بیش از ۵۰ سال از وجود واکسیناسیون علیه این بیماری، هنوز نگهداری پوشش واکسیناسیون در حد کافی در تمام کشورها یک مسئله جهانی است؛ به طوری که حتی در کشورهای توسعه‌یافته طغیان‌هایی در سال‌های ۲۰۱۰ و ۲۰۱۱ به وقوع پیوست [۴]. حدود ۱۲۲۰۰۰ نفر در سال ۲۰۱۲ به دلیل این بیماری فوت کرده‌اند که اکثراً کودکان زیر ۵ سال بوده‌اند [۵]. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ایران استراتژی حذف سرخک را در سال ۲۰۰۲ آغاز کرد [۶]. ایمن‌سازی همه افراد ۵ تا ۲۵ ساله با واکسن سرخک در سال ۲۰۰۳ و واکسیناسیون کودکان ۱۲ و ۱۸ ماهه در سال ۲۰۰۸ از جمله این استراتژی می‌باشند [۷]. اما این بیماری هنوز یک مسئله برای بهداشت عمومی است [۹، ۸، ۶]. در سال ۲۰۰۹، ۱۱۸ مورد سرخک در کشور گزارش شده است [۶].

نظام مراقبت از بیماری‌ها، ایزاری ضروری برای بررسی اپیدمیولوژی بیماری می‌باشد که داده‌های آن در فواصل زمانی منظم سالانه، روزانه و هفتگی و مکانی، با هدف تعیین تغییرات در روند میزان بروز بیماری جمع‌آوری می‌شوند. از آن‌جا که پاسخ به هنگام نظام سلامت به دنبال کشف سریع تغییر در روند میزان بروز بیماری انجام می‌گیرد و مراقبت سندرومیک نوعی نظام مراقبت از بیماری است که مبتنی بر موارد مشکوک به بیماری بوده و سرعت بالایی در تعیین طغیان‌ها دارد [۱۰]. این نظام نقش مهمی در برنامه‌ریزی، اجرا و بازبینی برنامه‌های طولانی‌مدت برای کنترل بیماری و تخصیص منابع ایفا می‌کند [۱۱]. داده‌های نظام سندروم تب و راش با هدف مراقبت از بیماری سرخک گردآوری می‌شوند [۷].

اپیدمیولوژی سرخک در ایران در بعضی متون مورد توجه بوده است؛ زهرایی و همکاران (۲۰۱۱) به مطالعه کنترل سرخک در ایران بر اساس بررسی اپیدمیولوژی داده‌های نظام مراقبت ۲۰۰۹-۲۰۰۴ پرداخته و استدلال کردند که واکسیناسیون همگانی ۱۳۸۲ در کنترل این بیماری در کشور موفق بوده است [۶]. ایزدی و همکاران (۲۰۱۲) طغیان‌های ۲۰۰۹ و ۲۰۱۰ جنوب شرقی ایران را مورد تحلیل قرار دادند

[۱۷،۱۶]. با توجه به [۱۷] توزیع دو جمله‌ای منفی دارای فرم تابعی و میانگین و واریانس زیر است:

$$f(y_{ij}) = \frac{\Gamma(y_{ij} + r)}{\Gamma(r)\Gamma(y_{ij} + 1)} \left(\frac{r}{r + \mu_{ij}}\right)^r \left(1 - \frac{r}{r + \mu_{ij}}\right)^{y_{ij}} \quad y_{ij} = 0, 1, 2, \dots \quad (2)$$

$$E(y_{ij}) = \mu_{ij} \quad var(y_{ij}) = \mu_{ij} + \alpha\mu_{ij}^2 \quad (3)$$

که در آن $\alpha = 1/\Gamma$ پارامتر بیش‌پراکنش یا ناهمگنی بوده و وقتی این پارامتر به سمت صفر می‌رود توزیع دو جمله‌ای منفی به توزیع پواسون نزدیک می‌شود.

داده‌های شمارشی به صورت حالتی خاص از مدل‌های خطی تعمیم‌یافته (GLM) و با استفاده از یک تابع پیوند لگاریتمی مدل‌بندی می‌شوند. این مدل‌ها برای اولین بار توسط دربورن و نلدر (۱۹۷۲) به عنوان تعمیمی از مدل خطی معرفی شد. بنابراین میانگین توزیع پواسون را می‌توان به صورت تابعی نمایی از متغیرهای توضیحی نوشت [۱۵]:

$$\mu_{ij} = \exp(x_{ij}\beta_k) \quad (4)$$

که k تعداد متغیرهای توضیحی را نشان می‌دهد. میانگین توزیع دو جمله‌ای نیز همانند توزیع پواسون می‌تواند به صورت تابعی نمایی با متغیرهای توضیحی مرتبط باشد. این مدل‌ها می‌توانند برای وارد کردن هر هم‌بستگی یا پراکنش اضافی در داده‌ها که منجر به برقرار نبودن ویژگی‌های توزیعی می‌شوند تعمیم یابد [۱۵-۱۷]. با توجه به این که پاسخ مورد نظر برای هر استان چندین بار و به صورت سالانه جمع‌آوری شده بود، شرط استقلال داده‌ها برقرار نمی‌باشد. به منظور مدل‌بندی این ویژگی، از مدل اثرات تصادفی استفاده شد. مدل‌های خطی تعمیم‌یافته با اثرات آمیخته پرکاربردترین مدل‌ها در تحلیل مطالعات طولی با پاسخ گسسته می‌باشند. این دسته از مدل‌ها با اضافه کردن اثرات تصادفی به مدل خطی تعمیم‌یافته ایجاد می‌شوند [۱۸]. در این مدل‌ها، فرض هم‌بستگی در میان پاسخ‌های مکرر برای یک فرد به وسیله ضرایب رگرسیونی ویژه فردی نشان داده می‌شود و فرض می‌شود پاسخ به عنوان تابعی از متغیرهای کمکی با ضرایب رگرسیونی، از یک فرد به فرد دیگر متفاوت است. این تفاوت‌ها به دلیل عوامل اندازه‌گیری نشده‌ای است که منتج از

مرکز آمار ایران استخراج و مورد تحلیل قرار گرفت. از آنجا که بعضی از استان‌ها در محدوده زمانی مورد مطالعه به دو یا چند استان تقسیم شده‌اند؛ تعداد سال‌های پیگیری همه استان‌ها یکسان نبود.

متغیرهای پژوهش: برای تمام استان‌ها و برای همه سال‌های مورد بررسی تعداد موارد تب و راش سالانه به عنوان متغیر پاسخ و درصد پوشش واکسیناسیون سالانه (%) و انجام واکسیناسیون همگانی (۰=خیر، ۱=بله) به عنوان متغیرهای پیشگو و برآوردهای میانه سال جمعیت به عنوان مقدار تعدیل‌کننده در نظر گرفته شد.

روش آماری. برای مجموعه داده‌ها شامل i استان که در z زمان پیگیری می‌شوند، بردار مشاهدات به صورت y_{ij} تعریف می‌شود که در آن y_{ij} تعداد موارد تب و راش در i مین استان در j امین سال است. تعداد موارد تب و راش در استان‌ها از یک‌دیگر مستقل و در یک استان در طول زمان وابسته فرض شد. با توجه به [۱۵] توزیع y_{ij} ‌ها با استفاده از توزیع پواسون به صورت زیر است.

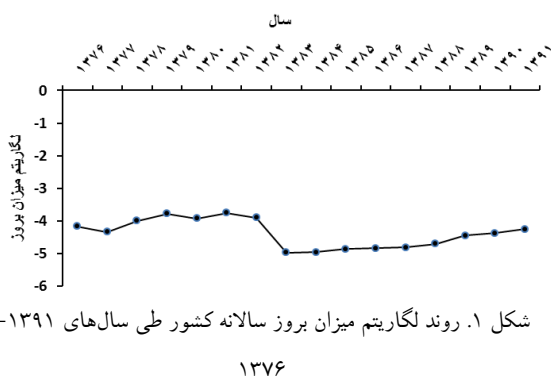
$$f(y_{ij}) = \frac{e^{-\mu_{ij}}(\mu_{ij})^{y_{ij}}}{y_{ij}!} \quad (i = 1, \dots, 31, j = 1, \dots, n_i) \quad (1)$$

ویژگی منحصر به فرد توزیع پواسون یکسان بودن میانگین و واریانس این توزیع است. شمارش‌های پواسون مثال‌هایی از فرآیند پواسون می‌باشند که بر اساس دو فرض پایه‌ای استقلال رخ داده‌ها در یک دوره زمانی یا ناحیه مشخص از یک‌دیگر و هم توزیع بودن آن‌ها استوار است. برقرار نبودن این مفروضات معمولاً به صورت بیش پراکنش ظاهر می‌شوند (پراکندگی بیش‌تر از انتظار)، به طوری که واریانس مدل از مقدار میانگین بیش‌تر است. توزیع دو جمله‌ای منفی معمولاً برای مدل‌بندی داده‌های پواسون بیش‌کنش‌دار منتج از ناهمگنی مشاهدات استفاده می‌شود. این توزیع با وارد کردن یک جمله خطای تصادفی با یک توزیع گاما برای میانگین توزیع پواسون یک پارامتر بیش پراکنش در مدل به دست می‌دهد و محدودیت برابری میانگین با واریانس را ندارد

$\Gamma(.01, .01)$ [۲۰] فرض شد و دو زنجیره موازی با مقادیر اولیه بیش پراکنده برای پارامترهای مدل، اجرا شد. جهت استقلال نمونه تولید شده و اطمینان از رسیدن به یک توزیع ایستا ۱۰۰۰۰ نمونه تولید شده اولیه دور ریخته شد. سپس ۵۰۰۰ نمونه با تأخیر نمونه‌گیری ۲۰ برای به دست آوردن برآورد پارامترها تولید و هم‌گرایی زنجیره با استفاده از نمودارهای اثر و آزمون‌های گلن-رابین [۲۱] و آماره آزمون گوک [۲۲] بررسی شد. بعد از حصول هم‌گرایی بر اساس محاسبه میانگین، انحراف معیار و فواصل باورمند ۹۵٪، استنباط بیزی انجام و برای مقایسه مدل‌ها از آماره‌های نیکویی برازش دویانس (DIC) و خی-دو پیرسون (χ^2) استفاده شد. جهت انجام تحلیل‌های لازم، نرم‌افزار [۲۳] R3.0.2 و [۲۴] OpenBUGS3.2.2 مورد استفاده قرار گرفت.

نتایج

میانگین و واریانس موارد گزارش شده سندروم تب و راش برای کل کشور طی سال‌های مورد بررسی ۱۴۵۶/۸۲۹ و ۶۴۸۸۵/۲۶۰ برآورد شد. کم‌ترین میزان بروز ۱۱ در یک میلیون نفر مربوط به سال ۱۳۸۳ و بیش‌ترین میزان بروز ۱۷۷ در یک میلیون نفر مربوط به سال ۱۳۸۱ بود. شکل ۱ چگونگی روند این میزان را در کشور طی سال‌های مورد بررسی نشان می‌دهد.



شکل ۱. روند لگاریتم میزان بروز سالانه کشور طی سال‌های ۱۳۹۱-

شکل ۲ میزان تب و راش سالانه را در طول ۱۶ سال به تفکیک استان‌ها نشان می‌دهد. کم‌ترین و بیش‌ترین میزان بروز با مقادیر ۶ در یک میلیون نفر و ۵۰۷ در یک میلیون نفر به

عوامل تأثیرگذار ناشناخته فردی روی پاسخ می‌باشد. اثر تصادفی می‌تواند به دو صورت در مدل ظاهر شود. نوع ساده این مدل که به مدل با عرض از مبدأ تصادفی معروف است عبارت است از:

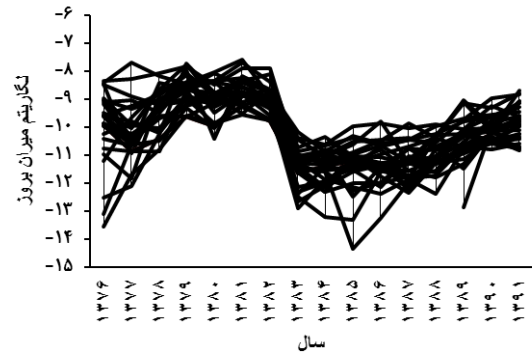
$$\log(\mu_{ij}) = \beta x_{ij} + u_i \quad (5)$$

که در آن x_{ij} ماتریس طرح $n \times k$ بعدی متغیرهای کمکی و β بردارهای ضرایب رگرسیونی متناظر با آن هستند، u_i بردار $n \times 1$ بعدی اثرات تصادفی می‌باشند که به دلیل هم‌بسته بودن مشاهدات درون هر فرد به صورت عرض از مبدأ تصادفی در مدل ظاهر می‌شود. در این مطالعه مدل پواسون و دو جمله‌ای منفی با عرض از مبدأ تصادفی استفاده شد و فرض شد که $u_i \sim N(0, \sigma^2)$ و مستقل از یکدیگرند.

روش‌های کلاسیک در تحلیل داده‌های غیر نرمال مبتنی بر فرض نرمال بودن مجانبی آماره‌ها می‌باشند که این فرض همیشه برقرار نیست، در مقابل، میانگین‌ها و برآوردهای فاصله‌ای پایایی را می‌توان برای پارامترها از روش‌های بیزی، به دست آورد و عدم حتمیت فضای پارامتر را بر اساس تعریف توزیع پیشین در نظر گرفت [۱۹]. به این دلیل روش برآورد بیزی در بسیاری موارد به عنوان گزینه مناسبی در مقابل روش‌های کلاسیک به کار برده می‌شوند. در این مطالعه از روش‌های شبیه‌سازی زنجیره مارکوفی مونت-کارلویی در قالب بیزی جهت برآورد پارامترهای مدل و استنباط‌ها استفاده شد. روش نمونه‌گیر گیبز که مبتنی بر این زنجیره است، از توزیع‌های پسین شرطی کامل پارامترها نمونه‌های تصادفی تولید می‌کند؛ طوری که این نمونه‌گیری به صورت متوالی انجام می‌گیرد و توزیع نمونه گرفته شده فقط به مقدار نمونه قبلی بستگی دارد تا سرانجام به توزیع‌های پسین پارامترها همگرا شود. با توجه به موجود نبودن اطلاعات پیشین در مورد پارامترهای مدل؛ در این مطالعه پیشین‌های ناآگاهی بخش سره به کار گرفته شد؛ برای ضرایب ثابت توزیع چند متغیره نرمال $N_{\beta|\beta} \sim N_k(0, 1000I_k)$ [۱۷، ۲۰] و برای بیش‌پراکنش توزیع گامای $\Gamma(.01, .01)$ [۱۷] و برای واریانس توزیع نرمال اثر تصادفی، توزیع گامای-معکوس

داده‌ها، برازش یک مدل دوجمله‌ای منفی آماره‌های $DIC=4960$ و $\chi^2=1/14$ و خی-دو با درجه آزادی 461 را به دست داد. از آن جا که علت بیش پراکنش در داده‌ها می‌تواند اثرات اختصاصی استان‌ها باشد یک مدل پواسون با عرض از مبدأ تصادفی [5] به منظور مهار بیش پراکنش ناشی از هم‌بستگی مشاهدات برازش داده شد که در آن هر استان یک عرض از مبدأ مجزا دارد و نتایج در جدول ۱ (قسمت مدل رگرسیون پواسون) خلاصه شده است. میزان زیادی از بیش پراکنش موجود در مدل پواسون استاندارد کنترل شد، اما بر اساس آماره‌های DIC و χ^2 دو، مدل دوجمله‌ای منفی بیش پراکنش را بهتر از یک مدل پواسون با عرض از مبدأ تصادفی برازش داد؛ به طوری که این آماره‌ها به طور معنی‌داری برای مدل پواسون با عرض از مبدأ تصادفی کم‌تر از مدل پواسون اولیه به دست آمد و اما نه به اندازه مدل دوجمله‌ای منفی. با در نظر گرفتن یک مدل دوجمله‌ای منفی با عرض از مبدأ تصادفی به عنوان گزینه‌ای جهت مهار بیش پراکنش اضافی ناشی از ناهمگنی و هم‌بستگی مشاهدات، نتایج خلاصه شده در جدول ۱ (قسمت مدل دو جمله‌ای منفی) برآورد شده است. آماره‌های DIC و χ^2 دو این مدل به طور معنی‌داری از سه مدل برازش شده قبلی کم‌تر است.

ترتیب مربوط به استان همدان در سال 1385 و قزوین در سال 1381 بود. به وضوح دیده می‌شود که بعد از انجام واکسیناسیون همگانی سال 1382 میزان بروز در همه استان‌ها کاهش یافته است.



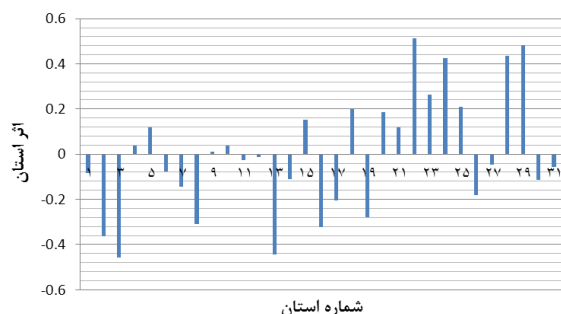
شکل ۲. پروفایل میزان بروز موارد مشکوک به سرخک استان‌های ایران طی سال‌های ۱۳۷۶-۱۳۹۱

با در نظر گرفتن لگاریتم طبیعی جمعیت‌های برآورد شده برای هر استان در سال‌های مورد مطالعه به عنوان مقدار تعدیل‌کننده یک مدل پواسون استاندارد [4] به داده‌ها برازش شد. به دلیل نادیده گرفتن هم‌بستگی و ناهمگنی موجود در داده‌ها مدل برازش شده به وضوح دارای بیش پراکنش بوده و مقادیر نیکویی برازش بالایی را برآورد کرد ($DIC=27970$ و $\chi^2=107/38$, $df=462$). به منظور کنترل ناهمگنی موجود در

جدول ۱. میانگین‌های پسین و فواصل باورمند ۹۵٪ پارامترهای مدل رگرسیونی پواسون و دو جمله‌ای منفی با عرض از مبدأ تصادفی

برآورد(فاصله باورمند ۹۵٪)		پارامتر
دوجمله‌ای منفی	پواسون	
$(-1/952, 1/847) - 0/040$	$(-7/401, -4/126) - 5/771$	مقدار ثابت
$(-1/285, -0/375) - 0/834$	$(0/553, 1/271) 0/91$	لگاریتم درصد پوشش واکسیناسیون
$(-1/301, -0/487) - 0/893$	$(-1/910, -1/715) - 1/810$	لگاریتم زمان(سال)
$(1/083, 1/737) 1/411$	$(2/235, 2/414) 2/320$	لگاریتم زمان(سال) * واکسیناسیون همگانی(بله)
$(-6/579, -4/995) - 5/780$	$(-8/292, -7/833) - 8/506$	واکسیناسیون همگانی(بله)
$(0/345, 0/451) 0/394$	-	شاخص بیش پراکنش
$(0/219, 0/430) 0/310$	$(0/314, 0/528) 0/403$	مولفه واریانس اثر تصادفی استان‌ها
$1/064$	$41/390$	خی-دو پیرسون
4889	2080	DIC

وضوح بین استان‌ها از نظر متغیر پاسخ، اختلاف قابل ملاحظه‌ای وجود دارد و به عبارتی ناهمگنی نسبی بین استان‌ها دیده می‌شود.



شکل ۳. نمودار پیش‌بینی اثرات تصادفی مدل دوجمله‌ای منفی آمیخته

به عبارتی ویژگی‌های خاص استان‌ها در میزان موارد تب و راش نیز مؤثر هستند؛ که منجر به رفتارهای متفاوت استان‌های مختلف با شرایط محیطی، جغرافیایی و بهداشتی متفاوت می‌شود. معنی دار شدن بیش‌پراکنش مدل دو جمله‌ای منفی (۳۴۴/۴۵۱، $CI: ۰/۰۹۵$) نیز حاکی از وجود ناهمگنی در داده‌های هر استان طی سال‌های مورد بررسی بود که می‌تواند به دلایل مختلف از جمله بهبود شرایط بهداشتی و ثبت داده‌ها طی سال‌های مورد بررسی ایجاد شده باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به تحلیل انجام شده یک مدل دوجمله‌ای منفی برازش بهتری را به داده‌ها نشان داد و بیش‌تر بیش‌پراکنش موجود در داده‌ها با برازش این مدل کنترل شده است به طوری که بر اساس آماره نیکویی برازش مقادیر آماره دویانس برای مدل‌های دوجمله‌ای منفی به طور معنی‌داری کم‌تر از مدل‌های پواسون است. همان‌طور که در نمودار ۲ مشاهده می‌شود؛ میزان بروز طی سال‌های تحت بررسی تغییرات زیادی داشته و ناهمگنی زیادی را در داده‌ها نشان می‌دهد. هال و وانگ (۲۰۰۵) در بررسی اپیدمیولوژی داده‌های سرخک ۱۵ ایالت آمریکا طی سال‌های ۱۹۹۱-۱۹۸۵ از مدل‌های ترکیبی پواسون استفاده کرده و ناهمگنی موجود در داده‌ها را با استفاده از این مدل‌ها پوشش داده و به مطالعه

مقادیر آماره‌های آزمون گوک برای پارامترها در مدل‌های برازش شده بین ۲-۲- قرار گرفت. هم‌چنین مقدار آماره آزمون گلمن-رابین برای تمام پارامترها تقریباً برابر یک برآورد شد و بر مبنای آزمون رافتری-لوئیس، فاکتور وابستگی برای تمام پارامترها کم‌تر از ۲ به دست آمد. نمودار اثر پارامترها نیز از آمیختگی مطلوبی برخوردار بود. بر اساس شاخص‌های مذکور مسئله‌ای مبنی بر عدم همگرایی مدل‌ها بر اساس این آماره‌ها مشاهده نشد. بر اساس فواصل باورمند بیزی به دست آمده برای متغیرهای کمکی، درصد پوشش واکسیناسیون و واکسیناسیون همگانی سال ۱۳۸۲ اثر معنی‌داری از نظر آماری بر میزان موارد تب و راش نشان داد (فواصل باورمند ۹۵٪ برای درصد پوشش واکسیناسیون و واکسیناسیون همگانی صفر را در بر نگرفت). به این صورت که اگر در ۱۰۰ نفر یک نفر بیش‌تر واکسیناسیون شود؛ به طور متوسط تعداد موارد تب و راش ۷۳ نفر کاهش می‌یابد. این میزان، بعد از واکسیناسیون همگانی کاهش چشمگیری نشان داد؛ به طوری که بعد از انجام واکسیناسیون همگانی، میزان موارد مشکوک به طور متوسط به اندازه ۳۱۸۰ نفر در یک میلیون نفر کاهش داشت ($e^{-۵/۷۸۰} = ۰/۰۰۳۱۸$). روند کلی کاهش معنی‌داری برای میزان بروز برآورد شد، اما معنی‌دار بودن اثر متقابل واکسیناسیون همگانی و زمان و مثبت بودن ضریب آن دلالت بر این دارد که هر چه از زمان واکسیناسیون همگانی می‌گذرد، این میزان با شیب خطی تندتر از قبل از انجام واکسیناسیون همگانی افزایش می‌یابد ($e^{1.411} = 4.055$). به عبارت دیگر با افزایش یک سال، میزان بروز تب و راش در سال‌های بعد از انجام واکسیناسیون به اندازه‌ای تقریباً ۴ برابر این میزان در سال‌های قبل از انجام واکسیناسیون افزایش می‌یابد. با توجه به این مدل مقدار واریانس جزء تصادفی ۰/۳۰۹ برآورد شد که از نظر آماری نیز معنی‌دار بود (۰/۲۱۷، $CI: ۰/۰۹۵$)، به طوری که برای استان‌هایی مانند سیستان-بلوچستان این میزان همواره بالاتر از بعضی استان‌های دیگر مانند آذربایجان شرقی است و پیش‌بینی اثرات تصادفی مدل در شکل ۳ نمایش داده شد. به

چگونگی روند داده‌ها پرداختند [۲۵]، در حالی که ناهمگنی موجود در داده‌های این مطالعه با استفاده از یک مدل دوجمله‌ای منفی بهتر از مدل‌های ترکیبی پواسون برازش داده شد. با استفاده از مدل رگرسیونی دوجمله‌ای منفی با اثرات تصادفی، افزایش میزان درصد واکسیناسیون و انجام واکسیناسیون همگانی از عوامل تأثیرگذار در کاهش موارد مشکوک به سرخک می‌باشد. این نتیجه با نتایج به دست آمده در مطالعات [۶،۲۶] توافقی دارد. با گذشت زمان از انجام واکسیناسیون همگانی موارد تب و راش افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. زهرایی و همکاران (۲۰۱۱) با بررسی اپیدمیولوژی سرخک در ایران استنباط کردند که بعد از برنامه واکسیناسیون تکمیلی نسبت موارد تاییده شده سرخک کاهش یافته است [۶]. این میزان پس از آن سال با شیب مثبت معنی‌داری افزایش یافته است، به طوری که طغیان‌هایی در سال‌های ۲۰۰۹-۲۰۱۲ در بعضی مناطق رخ داده است، نجاتی و همکاران (۲۰۱۳) نیز به روند افزایشی موارد مشکوک به سرخک در استان سیستان و بلوچستان اشاره کردند [۸] افزایش تدریجی افراد حساس به بیماری به دلیل فقدان واکسیناسیون صحیح یا عدم پاسخ به واکسیناسیون، ممکن است علت طغیان‌ها باشد [۲۷]. بنابراین بهبود درصد پوشش واکسیناسیون می‌تواند در پیشگیری از طغیان‌های احتمالی پیشگیری‌کننده باشد. مختاری و همکاران (۲۰۰۴) استدلال کرده‌اند که علت اثربخشی کم واکسن سرخک می‌تواند با محتویات ناکافی و فقدان یک حلال مناسب یا ناکافی بودن زنجیره سرد یا مواجهه واکسن با نور و گرما مرتبط باشد [۲۸].

علاوه بر موارد ذکر شده در مقاله حاضر به علت حضور بخش تصادفی در مدل رگرسیونی برازش شده، تأثیر عوامل ویژه استانی نیز در تعداد موارد مورد بررسی قرار گرفته است که با توجه به معناداری بخش تصادفی مدل می‌توان استنباط کرد که علاوه بر عوامل در نظر گرفته شده، ویژگی هر استان نیز می‌تواند عامل مؤثری در تعداد موارد مشکوک به سرخک باشد. به عبارت دیگر ممکن است استان‌ها با درصد پوشش

واکسیناسیون یکسان، تحت تأثیر شرایط اقلیمی و جغرافیایی خاصی تعداد موارد بروز کاملاً متفاوتی داشته باشند. با توجه به شکل ۳ و مدل برازش شده میانگین میزان بروز در طی سال‌های مورد مطالعه برای استان‌هایی مانند آذربایجان شرقی همواره کم‌تر از استان‌هایی مانند قم بوده است. به رغم اقلیم سرد آذربایجان شرقی، اقلیم قم گرم است که می‌تواند دلیلی بر نقص در زنجیره سرد و کاهش کارایی واکسن در استان‌هایی مانند قم شود. در مطالعه زهرایی و همکاران (۲۰۰۹) پراکندگی جغرافیایی موارد مشکوک به سرخک نیز نشان می‌دهد؛ استان‌های فارس و قم و خراسان رضوی و سیستان و بلوچستان دارای بیش‌ترین موارد مشکوک به سرخک می‌باشند [۲۷]. بنابراین در استان‌ها با شرایط اقلیمی گرم و مرطوب کنترل دقیق‌تر زنجیره سرد ضروری است. از طرفی بالا بودن این میزان برای استان‌هایی مانند سیستان و بلوچستان نسبت به بعضی استان‌های دیگر، می‌تواند به دلیل مرز طولانی این استان با کشورهای افغانستان و پاکستان و سفرهای بین مرزی کنترل نشده باشد [۲۶]. آکووری و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که ۴۰٪ از موارد سرخک در قطر بین کودکان پاکستانی رخ داده است که در مقابل سرخک واکسینه نشده بودند [۲۹]. دیارتمان بهداشت و خدمات انسانی ایالات متحده، قبل از هر سفر بین‌المللی، واکسیناسیون مسافران ۱۱-۶ ماهه با یک دوز واکسن سرخک و سرخجه را توصیه کرده و برای مسافران ۱۲ ماه به بالا دریافت ۲ دوز از این واکسن با حداقل فاصله زمانی ۲۸ روز [۳۰].

از مهم‌ترین محدودیت‌های این مطالعه این است که داده‌ها به صورت استانی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است، در حالی که بعضی شهرستان‌ها یا بخش‌های یک استان در معرض خطر بیش‌تری قرار دارند. لازم است این موضوع مورد توجه قرار گرفته و داده‌ها به صورت جزئی‌تر بررسی شوند. نکته مهم دیگر این که، در این تحقیق فرض استقلال استان‌ها در نظر گرفته شده است در حالی که ممکن است استان‌های هم‌جوار متأثر از یک‌دیگر باشند.

[9] WHO. The work of WHO in the eastern mediterranean region: annual report of the regional director 1 January–31 December 2008 world health organization; [cited 1 April 2014]; Available from: <http://www.who.int>

[10] Chen H, Zeng D, Yan P. Infectious disease informatics syndromic surveillance for public health and bio defense. 1st ed. New York: Sprin Sci Busin Med 2010.

[11] Mostashari F, Hartman J. Syndromic surveillance: A local perspective. *J Urban Health* 2003; 80: 11-17.

[12] Izadi S, Zahraie SM, Sartipi M. An investigation into a measles outbreak in southeast Iran. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65: 45-51.

[13] Karami M, Soori H, Mehrabi Y, Haghdoost A, Gouya M. Detecting and removing the explainable patterns of the daily counts of suspected cases of measles as a prediagnostic data source in Iran. *Iran J Epidemiol* 2012; 8: 12-21. (Persian).

[14] Moghadami M, Afsarkazerooni P, Ebrahimi M, Soltani M, Razmpoor A, Pirasteh E, Mirahmad izadeh A. Measles outbreak in south of Iran, where vaccine coverage was high: a case-series study. *Iran J Public Health* 2014; 43: 375-380.

[15] Agresti A. An introduction to categorical data analysis. 2nd ed. New Jersey: wiley & sons; 2007.

[16] McLachlan G, Peel D. Finite mixture models, wiley series in probability and statistics: John Wiley & Sons, New York; 2000.

[17] Hilbe JM. Negative binomial regression: Cambridge University Press; 2011.

[18] Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. Applied longitudinal analysis. 1st ed: Wiley; 2011.

[19] Gelman A, Meng XL, Stern HS, Rubin DB. Bayesian data analysis. 2nd, editor. Boca Raton, Florida: Chapman and Hall; 2004.

[20] Natarajan R, Kass RE. Reference bayesian methods for generalized linear mixed models. *J Am Stat Assoc* 2000; 95: 227-237.

[21] Gelman A, Meng X-L, Stern H. Posterior predictive assessment of model fitness via realized discrepancies. *Stat Sinica* 1996; 6: 733-807.

[22] Geweke J. Evaluating the accuracy of sampling-based approaches to calculating posterior moments. In: Bernardo JM, Berger J, Dawid AP, Smith JFM, editors. *Bayesian Statistics 4*: Oxford University Press 1992; P: 169-93.

[23] Team RC. R: A language and environment for statistical computing. 2012.

[24] Spiegelhalter DJ, Lunn D, Thomas A, Bes N. OpenBUGS User Manual, Version 3.0.2. 2007; Available from: <http://mathstat.helsinki.fi/openbugs/ManualsFrames.html>.

[25] Hall DB, Wang L. Two-component mixtures of generalized linear mixed effects models for cluster correlated data. *Stat Modell* 2005; 5: 21-37.

[26] Allam FM. Measles vaccination. *J Prev Med Hyg* 2009; 50: 201-205.

[27] Zahraei SM, Gouya MM, Mokhtari Azad T. Descriptive epidemiology of measles in Iran in 1384 - 1387. *Iran J Infect Dis Trop Med* 2009; 14: 1-5. (Persian).

[28] Mokhtari Azad T, Alavi Moghadam M, Yadegari D, Salehi M, Shahim F, Zareban I. Epidemiologic survey of documented measles outbreak in Tehran. *Tabib-e-shargh J* 2004; 6: 123-128. (Persian).

[29] Alkuwari MG, Nazzal ZA, Alkhenji AA. Epidemiology of measles outbreaks in Qatar in 2007. *East Mediterr Health J* 2011; 17: 186-190.

[30] Roper W, Moran J, Robert A. Measles imported by returning U.S travelers aged 6-23 months, 2001-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 397-400.

با توجه به یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت روند افزایشی میزان موارد تب و راش حاکی از نیاز به کنترل دقیق‌تر و بهبود کیفیت واکسیناسیون می‌باشد. علاوه بر فاکتورهای شناخته شده درصد پوشش واکسیناسیون و انجام واکسیناسیون تکمیلی، ویژگی‌های ناشناخته استان‌ها مانند خدمات بهداشتی و شرایط اقلیمی و محیطی در میزان بروز تب و راش مؤثر است. کنترل دقیق‌تر زنجیره سرد در مناطق گرمسیر و گسترده‌تر کردن خدمات بهداشتی در مرزهای کشور به خصوص مرزهای جنوبی می‌تواند در کاهش موارد تب و راش مؤثر واقع شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از کارکنان نظام مراقبت سرخک در کشور و به ویژه مدیریت این نظام در اداره بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن و قرنطینه جناب آقای دکتر محسن زهرایی برای در اختیار گذاشتن داده‌ها و نظرهای علمی و ارزنده ایشان تشکر و قدردانی نمایند.

منابع

- [1] Masom WH. measles. In: Kliegman RM, Behrman RE, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders 2011; p: 1069-1075.
- [2] Moss WJ, Griffin DE. Global measles elimination. *Nat Rev Micro* 2006; 4: 900-908.
- [3] Halsey NA. Measles in developing countries. *BMJ* 2006; 333: 1234.
- [4] Schoub BD. Lessons from the 2009 measles epidemic in South Africa. *S Afr Med J* 2011; 101: 519.
- [5] WHO. measles; [cited 1 April 2014]; Available from: <http://www.who.int/immunization/topics/measles/en/>
- [6] Zahraei SM, Gouya MM, Azad TM, Soltanshahi R, Sabouri A, Naouri B, Alexander JP, Jr. Successful control and impending elimination of measles in the Islamic Republic of Iran. *J Infect Dis* 2011; 204: S305-311.
- [7] Zahraei SM, Dadras MN, Saborio A. National guideline for measles surveillance (Elimination Phase). 1st ed. Tehran: Arvij 2009. (Persian).
- [8] Nejati J, Sargolzaie N, Kiani M, Mahjoob M, Hashemi A. Measles epidemiology in sistan and baluchistan province during April 2006-March 2011. *Health Scope* 2013; 2: 58-62.

Evaluation of suspected measles incidence rate trend in Iran and the affecting factors: Negative-Binomial mixed model

Nasrin Shirmohammadia (M.Sc)¹, Abbas Moghimbeigib (Ph.D)^{*2}, Manoochehr Karamib (Ph.D)³, Hossein Mahjubc (Ph.D)², Azam Sabourid (M.Sc)⁴

1 - Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

2 - Modeling of Noncommunicable Disease Research Center, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

3 - Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health and Research Center for Health Sciences, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

4 - Vaccine Preventable Diseases Department, Center for Communicable Diseases Control, Ministry of Health and Medical Education

(Received: 28 Jun 2014; Accepted: 14 Jan 2015)

Introduction: The identifying incidence rate trend of disease and its changes lead to update response of surveillance system. Syndromic surveillance system is based on the suspected cases, so it has high speed in detecting outbreaks. This study aimed to evaluate trend of fever and rash incidence rates and detect affecting factors.

Materials and Methods: This study was a retrospective cohort study and the data included the suspected measles cases in provinces of Iran in 1977-2012, which extracted from surveillance system of vaccine preventable diseases. We fitted Poisson and Negative-Binomial regression models with random effect. Modeling and inferences were based on a Bayesian algorithm. We used R and OpenBUGS software. The fitted models were compared based on Deviance and Chi-square goodness of fit statistics.

Results: Interaction effect between year and immunization campaign was statistically significant (95% CrI:1.083,1.737), after immunization campaign, trend was increasing. The variance of random component in model was statistically significant (95% CrI: 0.219,0.430). On the other hand, province-specific characterizes found affecting factor on suspected incidence rate.

Conclusion: In attention to increasing trend of this incidence in Iran, especially in recently years, and affecting of province-specific characterizes on suspected incidence rate, We found that more accurate control and improvement of quality vaccination is essential.

Keywords: Communicable Disease control, Measles, Regression analysis, Bayes Theorem

* Corresponding author. Tel: +98 811 8380090
moghimb@yahoo.com