

# تحلیل تجمع و تجمع توام فامیلی و همبستگی درون فردی نزدیک بینی و چهار فنوتیپ آستیگماتیسم مبتنی بر یک مدل شرطی: مطالعه چشم تهران

محمد حسن رخشانی<sup>۱</sup>، کاظم محمد<sup>۲</sup>، حجت زراعتی<sup>۳</sup>، کرامت نوری جلیانی<sup>۳</sup>، حسن هاشمی<sup>۴</sup>، اکبر فتوحی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دکترای آمار زیستی، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

<sup>۲</sup> استاد گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

<sup>۳</sup> دانشیار گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

<sup>۴</sup> دانشیار مرکز تحقیقات چشم پزشکی نور، بیمارستان چشم نور، تهران، ایران

نشانی نویسنده مسؤول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دکتر اکبر فتوحی

E-mail: afotouhi@tums.ac.ir

وصول: ۹۱/۵/۱۵، اصلاح: ۹۱/۷/۱۷، پذیرش: ۹۱/۸/۲۷

## چکیده

زمینه و هدف: این مطالعه به منظور تحلیل تجمع و تجمع توأم فامیلی و همبستگی درون فردی نزدیک بینی و چهار فنوتیپ آستیگماتیسم بر اساس مطالعه چشم تهران و مبتنی بر یک مدل شرطی انجام شده است.

**مواد و روش‌ها:** آستیگماتیسم کل (Total)، موافق قاعده (with the rule)، خلاف قاعده (against the rule)، مایل (oblique) و نزدیک بینی در یک مطالعه مقطعی مبتنی بر جمعیت بر روی ۱۳۲۶ خواهر و برادر ۵ سال به بالا از اعضای ۵۳۱ خانواده ۴-۲ نفری در مطالعه چشم تهران بین مرداد ماه تا آذر ماه ۱۳۸۲ و بر اساس یک نمونه گیری خوشه‌ای طبقه‌بندی شده تصادفی در شهر تهران مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

**یافته‌ها:** بر مبنای مدل شرطی، و به وسیله نرم‌افزار SAS ۹/۱، نسبت شانس (OR) شرطی (بازه اطمینان ۹۵ درصد)، که نشان‌دهنده تجمع فامیلی است، برای آستیگماتیسم کل ۱/۱۶ (۱/۳۳-۱/۰۱) برای موافق قاعده ۱/۵۹ (۲/۱۶-۱/۱۷) و خلاف قاعده ۱/۷۷ (۲/۲۶-۱/۳۹) و مایل ۲/۱۲ (۳/۱۹-۱/۴۱) و نزدیک بینی ۱/۹۶ (۲/۲۴-۱/۷۲) به دست آمده است. از سوی دیگر نسبت شانس شرطی که نشان‌دهنده همبستگی درون فردی دو بیماری است برای موافق قاعده و نزدیک بینی ۵/۷۴ (۸/۱۷-۳/۹۹) برای خلاف قاعده و نزدیک بینی ۳/۴۱ (۵/۸۲-۲/۰۱) و برای مایل و نزدیک بینی ۴/۶۰ (۹/۸۶-۲/۱۵) و در نهایت برای آستیگماتیسم کل و نزدیک بینی ۶/۱۰ (۷/۸۲-۴/۷۶) می‌باشد. هیچ‌گونه رابطه معناداری برای تجمع توأم فامیلی یافت نشد.

**نتیجه‌گیری:** مبتنی بر مدل شرطی و پس از کنترل مخدوش‌کننده‌ها، تحلیل یک تجمع فامیلی معنی‌دار برای چهار فنوتیپ آستیگماتیسم و نزدیک بینی، یک همبستگی درون فردی شدید و یک تجمع توأم فامیلی متوسط ولی غیر معنی‌دار بین آنها را نشان داده است.

**واژه‌های کلیدی:** تجمع فامیلی، تجمع توأم فامیلی، همبستگی درون فردی، آستیگماتیسم، نزدیک بینی.

**مقدمه**

عیوب انکساری از جمله بیماریهای چشم انسان است که عوامل پیچیده با اثراتی ناهمگون در ایجاد آن دخیل هستند (۱). مطالعات مشاهده‌ای و تجربی حکایت از این طبیعت پیچیده دارند. اثرات متقابل بین ژنها و/یا عوامل محیطی می‌تواند در تعیین ریسک فردی ابتلا به این عوارض موثر و خود بیانگر الگوی پیچیده این عوارض در جامعه بشری باشند. ژنتیک به‌عنوان یکی از عوامل احتمالی ابتلا به عیوب انکساری از جمله آستیگماتیسم و نزدیک بینی مورد علاقه چشم پزشکان و اپیدمیولوژیستها بوده و آنها در مورد این دو بیماری با سوالاتی به شکل زیر روبرو بوده‌اند:

آیا نزدیک بینی (آستیگماتیسم) درون خانواده‌ها وقایعی مستقل (Independent events) هستند؟ اگر نه مخاطره ابتلا به این بیماری‌ها با داشتن برادر/ خواهر مبتلا (تجمع فامیلی) چه تغییری می‌کند؟ مخاطره ابتلا به نزدیک بینی (آستیگماتیسم) در فردی که مبتلا به آستیگماتیسم (نزدیک بینی) است (همبستگی درون فردی) و یا فردی از اعضای خانواده اش مبتلا به عارضه دوم است (تجمع توام فامیلی)، چقدر است؟

این سؤالات در قالب بخشی از علمی نوظهور به نام ژنتیک اپیدمیولوژی جواب داده می‌شوند علمی که به مطالعه همزمان تأثیر ژنتیک و/یا محیط مشترک و اثر متقابل این دو در ایجاد بیماریها در جوامع بشری می‌پردازد (۲).

نتایج مطالعات گذشته در مورد تأثیر ژنتیک بر آستیگماتیسم متفاوت است. در حالی که در مطالعه بر روی دوقلوها (۳،۴)، مطالعه به‌صورت پروبند شاهد-مورد (Proband Case-Control) (۵)، مطالعه مقطعی مبتنی بر جمعیت (۶) و در یک مطالعه کوهورت مبتنی بر جمعیت (۷) تأثیر ژنتیک تأیید نشده است، در مطالعات دیگری بر روی دوقلوها (۸،۹)، در یک مطالعه مقطعی (۱۰) و در یک مطالعه اپیدمیولوژیک (۱۱) و همچنین در

مطالعه پروبند شاهد - مورد (۱۲) بر تأثیر ژنتیک (و/یا محیط مشترک) در ایجاد آستیگماتیسم تأکید شده است. در زمینه نزدیک بینی مطالعات متعددی بر وجود تجمع فامیلی تأکید داشته‌اند (۱۸-۱۳). از جمله یاپ و سایرین (۱۴) نشان داده‌اند که میزان شیوع نزدیک بینی در بین کودکان ۷ ساله هنگامی که هر دوی والدین آنها مبتلا به نزدیک بینی هستند، ۴۵ درصد است حال اینکه این میزان برای آنهایی که والدین مبتلا ندارند ۷/۳ درصد و برای آنهایی که یک والد مبتلا دارند ۲۶/۲ درصد است. برخی از این مطالعات بر نقش ژنتیک در ایجاد نزدیک بینی تأکید داشته‌اند (۲۲-۱۹) مطالعات مربوط به دو قلوها، به شکل دیگری بر این نقش تأکید کرده‌اند (۸، ۱۹، ۲۳، ۲۵).

نتایج حاصل از مطالعات بر روی آستیگماتیسم و نزدیک بینی به شکل همزمان، به اشکال مختلف به وجود همبستگی بین نزدیک بینی یا مدت زمان ابتلا به آن و یا داشتن سابقه فامیلی ابتلا به آن با اشکال مختلف آستیگماتیسم اعم از مایل، موافق قاعده و آستیگماتیسم قرینه‌ای و کل تأکید دارند (۳۶-۲۶).

بررسی مطالعات گذشته حاکی از آن است که در آنها از مدل جامعی که بتواند تجمع فامیلی، همبستگی درون فردی و تجمع توأم فامیلی را به شکل همزمان محاسبه نماید، استفاده نشده است. همچنین در تمام مواردی که به محاسبه تجمع فامیلی پرداخته شده، از مدل‌های حاشیه‌ای بهره گرفته شده و برای همبستگی درون فردی نیز از ضرایب همبستگی استفاده گردیده است. نواقصی مانند وجود آریبی در نتایج برخی مطالعات، حجم نمونه کم، نوع مطالعه، عدم تفکیک آستیگماتیسم به فنوتیپ‌های موافق قاعده، خلاف قاعده و مایل، مطالعه انحصاری بر روی نزدیک بینی شدید از نقاط ضعف دیگر این مطالعات است. مطالعه بر روی دو قلوها که یکی از طرح‌های متداول برای به‌دست آوردن تجمع فامیلی است نیز در کنار مزایای خوبی که از لحاظ تشابه شرایط ژنتیکی و/یا محیطی دارند، اکثراً با مشکل حجم نمونه روبرو

هستند. مشکلی که منجر به کاهش توان آزمون می‌گردد. در این مطالعه برای نشان دادن راه حل مناسب‌تری در تحلیل اطلاعات از مدل‌های شرطی استفاده شده است. مدل‌های شرطی به‌خاطر تفسیر متمایزی که از پارامترهای مدل‌های غیر خطی نسبت به مدل‌های حاشیه‌ای به‌دست می‌دهند، مورد توجه هستند. ما از میان این مدل‌ها مدل نمایی درجه دو (Quadratic Exponential Model (QEM را برگزیده‌ایم زیرا ۱- برآورد پارامترهای مدل با اصطلاح-های اپیدمیولوژی همخوانی دارد. ۲- از لحاظ محاسباتی مقرون به صرفه است و با نرم‌افزارهای معمول قابل اجرا است. ۳- قابل استفاده در نمونه‌گیری‌های غیر احتمالی نیز هست. (یکی از این نمونه‌گیری‌های غیر احتمالی پروبند شاهد - مورد است. پروبند به فرد سالم یا بیماری گفته می‌شود که بعد از تشخیص وی اعضای خانواده‌اش در طرح تحقیقاتی وارد و اطلاعات لازم از آنها اخذ می‌گردد) ۴- قابل استفاده برای تحلیل تجمع با حجم خانواده‌های متفاوت و بررسی همزمان تجمع و تجمع توأم فامیلی در خانواده‌هایی با حجم معمولی است.

نگاه مطالعاتی که به شکل خوشه‌ای انجام می‌شوند به همبستگی درون خوشه‌ای (درون خانواده‌ها) و وقایعی است که در درون خوشه‌ها رخ می‌دهد حال آنکه نگاه مدل‌های حاشیه‌ای به بین خوشه‌ها (بین خانواده‌ها) معطوف است. تنها مطالعاتی که تا کنون توانسته‌اند بر مشکل حجم متغیر خانواده‌ها تا حدودی فائق آیند (۴۷، ۴۳-۳۹) می‌باشند. کاربرد این روشها در چشم‌پزشکی نیز تاکنون مرسوم نبوده است.

## مواد و روش‌ها

مطالعه چشم تهران یک مطالعه مقطعی مبتنی بر جمعیت در شهر تهران است که طراحی، اجرا و پروتکل آن قبلاً گزارش گردیده است (۳۷). به‌طور خلاصه، مبتنی بر اطلاعات سرشماری سال ۱۳۷۵ که حاکی از وجود ۱۶۶۰۲۱۹ خانواده با متوسط بعد ۳/۶ نفر می‌باشد، ۵۳۰۰

نفر از شهروندان تهرانی از ۱۶۰ خوشه از ۲۲ منطقه شهر تهران به روش نمونه‌گیری خوشه‌های تصادفی طبقه-بندی شده به روش مراجعه به در منازل جهت انجام معاینات به مرکز چشم پزشکی نور تهران دعوت شده‌اند. دعوت از تمام اعضای خانواده صورت پذیرفته است. با توجه به محدودیت‌های مدل در تجزیه و تحلیل از ۱۳۲۶ خواهر و برادر ۵ سال به بالا از اعضای ۵۳۱ خانواده ۴-۲ نفری استفاده شده است. از لحاظ اصول اخلاقی این مطالعه مبتنی بر بیانیه هلسینکی اجرا گردیده و توسط کمیته اخلاق مرکز ملی مطالعات علوم پزشکی ایران مورد تأیید قرار گرفته است.

### معاینه:

حدت بینایی با استفاده از حروف E متنوع در فاصله ۴ متری تعیین شد. انکسار چشم برای همه شرکت-کنندگان بیش از پنج سال سن با استفاده از اتورفرکشن Topcon (KR Topcon ۸۰۰۰، شرکت Topcon، توکیو، ژاپن) اندازه‌گیری شد. نتایج حاصل از اتورفرکشن به-عنوان یک نقطه شروع برای انکسار منیفست مورد استفاده قرار گرفت. به‌منظور افزایش دقت معاینات انکسار درونی، تست قرمز-سبز مورد استفاده قرار گرفت. اگر بر اساس تشخیص چشم پزشک، منعی وجود نداشته باشد، انکسار سیکلوپلژیک cycloplegic (فلج عضلات مژگانی) انجام می‌شود. در این مورد، ۲ قطره از سیکلوپنتولات (۱ درصد) ۳۰ و ۲۵ دقیقه قبل از انکسار چکانده می‌شود.

تعاریف: میزان آستیگماتیسم بدتر یا مساوی ۰/۵- دیوپتر تعریف می‌شود. آستیگماتیسم موافق قاعده را هنگامی که محورها دارای زاویه  $19 \pm 0$  درجه هستند، خلاف قاعده وقتی زاویه به  $90 \pm 19$  درجه می‌رسد و مایل هنگامی که زاویه به  $70 \pm 20$  و  $160 \pm 110$  درجه است، تعریف گردید. هنگامی که اسفر کمتر مساوی ۰/۵- دیوپتر است فرد مبتلا به نزدیک‌بینی تعریف می‌گردد. پس از معاینه، درجه کدورت عدسی با توجه به دستورالعمل-های درجه‌بندی کدورت عدسی سیستم طبقه بندی

(III LOCS)، درجه بندی می‌شود. کاتاراکت قابل درجه بندی به‌عنوان III LOCS درجه ۳ یا بیشتر در کاتاراکت تحت کپسولی خلفی C و یا N و یا یک درجه بیشتر تعریف می‌شود.

### روش آماری:

پنج فنوتیپ آستیگماتیسم کل، موافق قاعده، خلاف قاعده، مایل و نزدیک‌بینی به شکل متغیرهای دو حالتی مبتلا/ سالم تعریف گردیده است. توجه به این نکته ضروری است که داده‌های به‌کار رفته در این مطالعه، داده‌های مستقل از هم نیستند بلکه به علت شرایط ژنتیکی و/یا محیطی مشابهی که بین اعضای هر خانواده وجود دارد، داده‌های درون هر خانواده دارای درجاتی از همبستگی می‌باشند. ما اطلاعات حاصل از خانواده‌های مختلف را مستقل انگاشته‌ایم و اصطلاح خوشه (cluster) را برای هر خانواده به‌کار می‌بریم تا بیانگر مطلب فوق باشد.

برای نشان دادن تجمع و تجمع توأم فامیلی و همچنین همبستگی درون فردی از مدل‌های درجه دو که به رگرسیون لجستیک چند متغیره تبدیل می‌شود، استفاده کرده‌ایم. از آنجا که مدل رگرسیون لجستیک یک مدل غیر خطی است، تفسیر پارامترها در آن در حالت شرطی (مدل مورد نظر در این تحقیق) با حاشیه‌ای (مدل-های به‌کار رفته تا کنون) تفاوت دارد. برای یک متغیر دو حالتی  $X_{ij}$  (مثل جنسیت) تفسیر پارامتر رگرسیون لجستیکی که به روش حاشیه‌ای برازش شده است، عبارت است از لگاریتم بخت (odds) ابتلا به بیماری در آنهایی که در جامعه دارای کد  $X_{ij}=1$  هستند (مثلاً آقایان) به آنهایی که در جامعه مقدار این متغیر در آنها برابر صفر است (مثلاً خانمها) این در حالی است که اگر به این داده‌ها مدلی شرطی برازش شود تفسیر این پارامتر عبارت است از لگاریتم بخت در فرد  $i$ ام خانواده  $i$ ام که برای وی  $X_{ij}=1$  نسبت به فرد دیگر همین خانواده که مقدار این متغیر برای وی صفر است.

مدل‌های شرطی هنگامی که محقق علاقمند به بررسی همبستگی‌های درون خوشه‌ای و اثر این خوشه‌بندی است (یعنی مطالبی که مورد توجه اولیه در تجمع و تجمع توأم فامیلی است) بر مدل‌های حاشیه‌ای برتری دارند.

مدل رگرسیون به‌کار گرفته شده که مبتنی بر مدل‌های درجه دو است، برای اولین بار در سال ۱۹۹۰ توسط ژائو و پرنایس (۳۸) معرفی گردید و توسط بتینسکی و وایتمور (۳۹) برای مطالعات تجمع خانوادگی توسعه یافت. ماتیوس و سایرین (۴۰) به تعمیم مدل فوق برای خانواده‌هایی با حجم متفاوت نمودند. هادسن و سایرین (۴۲) و ماتیوس و همکارانش (۴۳) نیز از آن برای بررسی تجمع توأم فامیلی دو بیماری استفاده نمودند. این مدل در برگیرنده دو معادله رگرسیون لجستیک به قرار زیر است.

$$\text{logit}P(Y_{Aj}=1|Y_{Bj}, \mathbf{Y}_{-j}, \mathbf{Z}) = \alpha_1 + \delta Y_{Bj} + \gamma_A S_{A,-j} + \gamma_{AB} S_{B,-j} + \theta_1^T \mathbf{Z}_j$$

$$\text{logit}P(Y_{Bj}=1|Y_{Aj}, \mathbf{Y}_{-j}, \mathbf{Z}) = \alpha_2 + \delta Y_{Aj} + \gamma_B S_{B,-j} + \gamma_{AB} S_{A,-j} + \theta_2^T \mathbf{Z}_j$$

که در آن  $(Y_{Bj})$  پاسخ فرد  $i$ ام در بیماری A (B)،  $S_{A,-j}$   $S_{B,-j}$  تعداد افراد مبتلا به بیماری A (B) در خانواده فرد  $i$ ام به غیر از خود وی است و  $\mathbf{Z}_j$  بردار متغیرهای کمکی فرد  $i$ ام است. تفسیر این پارامترها در مطالعه ما در جدول شماره ۱ آمده است.

تفسیر پارامترها در حالتی که نمونه‌گیری به روش پروبند شاهد-مورد می‌باشد و همچنین نحوه ورود اطلاعات نیز در (۴۱) ذکر گردیده است. داده‌ها به‌وسیله Proc GENMOD نرم‌افزار SAS 9.1 مورد تحلیل قرار گرفته‌اند.

### یافته‌ها

اطلاعات حاصل از ۱۳۲۶ خواهر و برادر ۵ سال به بالا از اعضای ۵۳۱ خانواده ۴-۲ نفری در تجزیه و تحلیل مدل وارد گردیده است. مدل شرطی با لحاظ مخدوش-کننده‌ها بالقوه از جمله سن، جنس، BMI، مدت زمان تحصیل، شغل، ابتلا به کاتاراکت برازش گردیده‌اند.

نتایج حاصل از مدل برای تجمع فامیلی در جدول

جدول ۱: تفسیر پارامترهای مدل در حالت نمونه گیری مقطعی

پارامتر	توصیف	تفسیر
$\delta$	همبستگی درون فردی دو بیماری	لگاریتم نسبت شانس، افزایش در لگ بخت ابتلا به یک بیماری را در فردی که مبتلا به بیماری دوم است در مقایسه با فردی که مبتلا به بیماری دوم نیست، اندازه می گیرد.
$\gamma_A$	تجمع فامیلی بیماری A در خانواده	افزایش در لگ بخت ابتلا به بیماری A در فردی با k+1 خویشاوند مبتلا به بیماری A در مقایسه با فردی با k خویشاوند مبتلا به بیماری A
$\gamma_B$	تجمع فامیلی بیماری B	مانند عارضه A اما برای بیماری B
$\gamma_{A*B}$	تجمع همزمان بیماری A و B در اعضای مختلف یک خانواده	افزایش در لگ بخت بیماری A (یا B) در فردی با k+1 خویشاوند مبتلا به B (یا A) در مقایسه با فردی با k خویشاوند مبتلا به B (یا A)

جدول ۲: برآورد تجمع فامیلی بر حسب مدل شرطی

فنوتیپ	نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵٪
آستیگماتیسم کل	*۱/۱۶	۱/۰۱ - ۱/۳۳
موافق قاعده	*۱/۵۹	۱/۱۷ - ۲/۱۶
خلاف قاعده	*۱/۷۷	۱/۳۹ - ۲/۲۶
مایل	*۲/۱۲	۱/۴۱ - ۳/۱۹
نزدیک بینی	*۱/۹۶	۱/۷۲ - ۲/۲۴

\* در سطح اطمینان ۹۵٪ معنی دار

جدول ۳: برآورد همبستگی درون فردی

فنوتیپ	نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵٪
آستیگماتیسم کل و نزدیک بینی	*۶/۱۰	۴/۷۶ - ۷/۸۲
موافق قاعده و نزدیک بینی	*۵/۷۴	۳/۹۹ - ۸/۱۷
خلاف قاعده و نزدیک بینی	*۳/۴۱	۲/۰۱ - ۵/۸۲
مایل و نزدیک بینی	*۴/۶	۲/۱۵ - ۹/۸۶

\* در سطح اطمینان ۹۵٪ معنی دار

جدول ۴: برآورد تجمع توام فامیلی

فنوتیپ	نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵٪
آستیگماتیسم کل و نزدیک بینی	۰/۷۹	۰/۶۳ - ۱/۰۲
موافق قاعده و نزدیک بینی	۰/۹۰	۰/۶۹ - ۱/۱۶
خلاف قاعده و نزدیک بینی	۱/۱۹	۰/۹۲ - ۱/۵۲
مایل و نزدیک بینی	۰/۹۷	۰/۷۹ - ۱/۲۰

شماره ۲ لحاظ گردیده است. بر اساس این جدول، تفکیک آستیگماتیسم به سه فنوتیپ باعث افزایش نسبت شانس شرطی گردیده است. در این میان گویا اضافه شدن یک نفر به افراد مبتلا در خواهران یا برادران فرد شانس ابتلا به مایل را بیشتر از دو فنوتیپ دیگر افزایش می دهد هر چند که بازه اطمینان آن نیز نسبت به سایر فنوتیپ های آستیگماتیسم عریض تر است. همچنین اضافه شدن یک

فرد مبتلا به نزدیک بینی در خانواده شانس ابتلا به این بیماری را برای سایر افراد خانواده ۹۶ درصد افزایش داده است. ترکیب های مختلف از ابتلا به نزدیک بینی و چهار فنوتیپ دیگر در جدول شماره ۳ آورده شده است. با توجه به اینکه نوع مطالعه ما مقطعی است و در آن تقدم و تأخر ابتلا به دو عارضه مشخص نیست، ملاحظه می شود

که ابتلا به نزدیک بینی یا یکی از چهار فنوتیپ آستیگماتیسم شانس ابتلا به عارضه دیگر را در همان فرد به شدت افزایش می دهد. به عنوان مثال شانس ابتلا به نزدیک بینی (خلاف قاعده) برای فردی که مبتلا به خلاف قاعده (نزدیک بینی) است نزدیک به  $3/5$  برابر فردی است که به عارضه دوم مبتلا نیست. بررسی جدول نشان می دهد که تفکیک آستیگماتیسم به سه فنوتیپ باعث بدست آمده نسبت شانس کوچکتری نسبت به آستیگماتیسم کل گردیده است. این کاهش برای رابطه نزدیک بینی و خلاف قاعده بیشتر از سایر موارد است. مبتنی بر اطلاعات جدول ۴، ما نتیجه معنی داری برای تجمع توام فامیلی دو عارضه بدست نیاوردیم.

## بحث

دو استراتژی متمایز از سایر مطالعات مشابه، در این مطالعه به کار گرفته شده است. اول بکارگیری مدل های شرطی به جای مدل های حاشیه ای که تفسیر بهتری در اختیار محقق قرار می دهد. دوم به کارگیری مدلی که توانایی تعیین همزمان تجمع و تجمع توأم فامیلی و همچنین همبستگی درون فردی دو عارضه را دارد. ما به این دو مزیت، تفکیک آستیگماتیسم به چهار فنوتیپ را نیز اضافه نمودیم تا وجه تمایز بهتری با سایر مطالعات به دست آید.

هر چند تفسیر پارامترها در مدل شرطی با تمام مطالعات گذشته متفاوت است، اما نتایج به دست آمده از این مطالعه حاکی از وجود تجمع فامیلی متوسطی در میان فنوتیپ های آستیگماتیسم و همچنین نزدیک بینی است. این افزایش شانس ابتلا برای افرادی که خواهر/ برادر مبتلا به آستیگماتیسم کل دارند در حدود ۱۶ درصد است ولی تفکیک آستیگماتیسم به سه فنوتیپ، شانس ابتلا را از نزدیک به ۶۰ درصد تا بیش از دو برابر افزایش می دهد. این افزایش شانس برای نزدیک بینی اندکی کمتر از ۲ برابر است.

در این مطالعه، بر خلاف مطالعات گذشته که در آن فقط همبستگی بین نزدیک بینی و آستیگماتیسم موافق قاعده (۲۷،۳۱،۳۵) یا نزدیک بینی و آستیگماتیسم مایل (۲۶) و یا آستیگماتیسم کل و نزدیک بینی (۳۴) معنی دار گردیده بود، ارتباط تمام این فنوتیپها بعلاوه خلاف قاعده با نزدیک بینی معنی دار شده است. گویا تفکیکها در این قسمت اثر معکوس بر روی نسبت شانس شرطی داشته است. بدین صورت که بر خلاف جدول شماره ۲ که تفکیک آستیگماتیسم به سه فنوتیپ باعث افزایش نسبت شانس شرطی شده است، در این قسمت تفکیک اثر معکوس بر روی نسبت شانس شرطی که حاکی از همبستگی درون فردی است، داشته ست. این تغییرات در مطالعه ما، با در نظر گرفتن اینکه در جدول ۲ نسبت شانس بدست آمده از زوجهای خواهر/ برادر است و تفکیک باعث کاهش تعداد موارد مثبت و افزایش تعداد موارد منفی می گردد ولی در جدول ۳ بعد از تفکیک، فقط موارد مثبت آستیگماتیسم تنزل کرده است و موارد مثبت و منفی نزدیک بینی ثابت مانده و با در نظر گرفتن فرمول نسبت شانس بدیبهی به نظر می رسد. لذا به نظر می رسد که عدم تفکیک آستیگماتیسم به فنوتیپهای مد نظر می تواند در نتیجه آزمون تأثیرگذار باشد. تغییرات جدول ۴ که مربوط به تجمع توأم فامیلی بین آستیگماتیسم و نزدیک بینی است نیز از الگوی تغییرات جدول ۲ پیروی می کند. هر چند بر خلاف جدول ۲ هیچ کدام از روابط معنی دار نشده اند.

یکی از نکات بارز این مطالعه بر خلاف برخی مطالعات گذشته (۲۷،۳۴،۳۵) پرهیز از محاسبه ضریب همبستگی بین آستیگماتیسم و نزدیک بینی است. محاسبه ضرائب همبستگی از جهت سادگی محاسبه و تفسیر می تواند مقبول واقع گردد ولی نظر به اینکه در محاسبه آن متغیرهای تأثیرگذار احتمالی دیگر مانند سن، ابتلا به کاتاراکت و ... به شکل همزمان دخالتی ندارند، می تواند نتایج آن گمراه کننده باشند. این مشکل برای زمانی است

نیازمند برآورد تغییرات در سطح خانواده‌ها است تا کل جامعه و این امر بوسیله مدل‌های حاشیه‌ای امکان پذیر نیست.

نتایج حاصل از این مطالعه مقطعی با حجم نمونه مناسب و با بکارگیری مدلی شرطی با قابلیت‌های مناسب، نشان می‌دهد که در جمعیت تهران پس از تعدیل اثر جنس، سن، ابتلا به کاتاراکت، شغل، مدت زمان تحصیل و BMI، همبستگی درون فردی شدیدی بین فنوتیپ‌های آستیگماتیسم از یک سو و نزدیک بینی از سوی دیگر وجود دارد. اضافه شدن یک برادر/ خواهر بیمار به اعضای خانواده شانس ابتلا به این بیماریها را به شکل معنی‌داری افزایش می‌دهد که این خود حاکی از وجود تجمع فامیلی متوسطی از این بیماریها در این جمعیت است. تجمع توأم فامیلی بین این عوارض معنی دار نیست که شاید علت این عدم معنی‌داری، کاهش توان آزمون به علت برآورد همزمان ۴ پارامتر در هر دفعه از برازش باشد. در کنار مزایای خوبی که این مدل دارد نمی‌توان در محاسبه همزمان تجمع و تجمع توأم فامیلی و همبستگی درون فردی، آنرا بر روی خانواده‌هایی با حجم متغیر زیاد، برازش نمود شاید این یکی دیگر از دلایل عدم معنی‌داری تجمع توأم فامیلی باشد. تفکیک آستیگماتیسم به فنوتیپ‌های مد نظر می‌تواند در نتیجه آزمون تاثیر گذار باشد.

### تقدیر و تشکر

این مطالعه به عنوان بخشی از رساله دکترای آمار زیستی مصوب ۸۸/۸/۲۵ و به شماره ۲۴۰/۴۳۳۳ در معاونت آموزشی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تأیید قرار گرفته است.

که از ضریب همبستگی برای همبستگی درون فردی استفاده می‌شود. اما اگر از آن برای محاسبه تجمع و همبستگی خانوادگی استفاده شود کار بغرنج‌تر می‌گردد. یک مطالعه بر روی دوقلوها را در نظر بگیرید. اگر از ضریب همبستگی برای تجمع فامیلی استفاده شود معلوم نیست که کدام یک از این دوقلوها را باید به‌عنوان نفر اول و کدام یک را به‌عنوان نفر دوم در نظر گرفت. حال آنکه مثلاً در بررسی همین همبستگی در رابطه والد-فرزند تقدم و تأخر طبیعی وجود دارد (۴۴). از سوی دیگر مطالعه‌ای مانند مطالعه ما بر روی خواهر و برادران را در نظر بگیرید. اگر خانواده، به‌عنوان مثال، دارای ۴ خواهر و برادر باشد ۶ زوج دو تایی از این افراد تشکیل می‌شود که بدیهی است این زوج‌ها مستقل از هم نیستند و به کارگیری ضریب همبستگی بین آنها نمی‌تواند کار درستی باشد (۴۴).

یکی دیگر از نقاط ضعف برخی از مطالعات قبلی، نوع مطالعه بکار گرفته شده است. مطالعات شاهد موردی حاوی پروبند با درجاتی از اریبی همراه هستند (۴۵،۴۶). از سوی دیگر در این نوع مطالعات اگر بیش از یک فرد مبتلا در خانواده‌ها وجود داشته باشد و ما نحوه انتخاب آنها و اینکه کدام فرد را به‌عنوان پروبند انتخاب نموده‌ایم را در مدل لحاظ نکنیم، حتی در غیاب یک تجمع فامیلی واقعی، یک نوع همبستگی فامیلی بخاطر نوع مطالعه مشاهده خواهد شد (۴۷) این در حالی است که در مطالعات مشابه قبلی هیچ اشاره‌ای به این مطلب نشده است. در برخی مطالعات انجام شده، مانند (۳۰۸). حجم نمونه اندکی به‌کار گرفته شده است. این حجم نمونه کم می‌تواند باعث کاهش توان آزمون و در نتیجه عدم معنی‌داری نتایج گردد.

در تمام مطالعات قبلی که در آن از رگرسیون لجستیک برای تحلیل داده‌ها استفاده شده است، این مدل به شکل حاشیه‌ای برازش گردیده است. گاهی اوقات محقق

## References

1. Young TL, Metlapally R, Shay A. Complex trait genetics of refractive error. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:38-48.
2. Muin J. Khoury, Terri H. Beaty and Bernice H. Cohen, *Fundamentals of genetic epidemiology*. Oxford university press, New York, 1993.
3. Teikari J, O'Donnell J, Kaprio J, Koskenvuo M. Genetic and environmental effects on oculometric traits. *Optom Vis Sci*. 1980;66:594-9.
4. Valluri S, Minkovitz JB, Budak K, Essary LR, Walker RS, Chansue E. Comparative corneal topography and refractive variables in monozygotic and dizygotic twins. *Am J Ophthalmol*. 1999; 127(2):158-63.
5. Cagrigoriu A, Gregori D, Cortassa F, Catena F, Marra A. Heritability of corneal curvature and astigmatism: a videokeratographic child-parent comparison study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1470-76.
6. Jenny M. Ip, Annette K, Kathryn AR, Paul M. Refractive Findings in Children with Astigmatic Parents: The Sydney Myopia Study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:304-6.
7. Lee KE, Klein BE, Klein R, et al. Aggregation of refractive error and 5-year changes in refractive error among families in the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1679-85.
8. Hammond CJ, Snieder H, Gilbert CE, Spector TD. Genes and environment in refractive error: the twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:1232-36.
9. Dirani M, Islam A, Sbekar SR, Baird PN. Dominant genetic effects on corneal astigmatism: the genes in myopia (GEM) twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1339-44.
10. Hashemi H, Hafez E, Fotouhi A, Mohammad K. Astigmatism and its determinants in the Tehran population: the Tehran eye study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2005; 12:373-81.
11. Grjibovski AM, Magnus P, Midelfart A, Harris JR. Epidemiology and heritability of astigmatism in Norwegian twins: an analysis of self-reported data. *Ophthalmic Epidemiol* 2006;13:245-52.
12. Clementi M, Angi M, Forabosco P, Gianantonio ED, Tenconi R. Inheritance of astigmatism: evidence for a major autosomal dominant locus. *Am J Hum Genet*. 1998;63(3):825-830.
13. Fotouhi A, Etemadi A, Hashemi H, Zeraati H, Bailey-Wilson JE, Mohammad K. Familial aggregation of myopia in the Tehran Eye Study: estimation of the sibling and parent-offspring recurrence risk ratios. *Br J Ophthalmol*. 2007 November; 91(11): 1440-44.
14. Yap M, Wu M, Liu ZM, Lee FL, Wang SH. Role of heredity in the genesis of myopia. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1993;13:316-9.
15. Pacella R, McLellan J, Grice K, Del Bono EA, Wiggs JL, Gwiazda JE. Role of genetic factors in the etiology of juvenile-onset myopia based on a longitudinal study of refractive error. *Optom Vis Sci*. 1999 Jun;76(6):381-6.
16. Zadnik K. The Glenn A. Fry Award Lecture (1995). Myopia development in childhood. *Optom Vis Sci*. 1997;74:603-8.
17. Zadnik K, Satariano WA, Mutti DO, Sholtz RI, Adams AJ. The effect of parental history of myopia on children's eye size. *JAMA*. 1994;271:1323-7.
18. Goss DA, Jackson TW. Clinical finding before the onset of myopia in youth. I. Ocular optical components. *Optom Vis Sci*. 1995;72: 870-8.
19. Teikari JM, O'Donnell J, Kaprio J, Koskenvuo M. Impact of heredity in myopia. *Hum Hered*. 1991;41(3):151-6.
20. Goss DA, Hampton MJ, Wickham MG. Selected review on genetic factors in myopia. *J Am Optom Assoc*. 1988;59:875-84.
21. Goldschmidt E. On the etiology of myopia: an epidemiological study. *Acta Ophthalmol*. 1968;98(suppl):1-172
22. Ashton GC. Segregation analysis of ocular refraction and myopia. *Hum Hered*. 1985;35:232-9.
23. Hammond CJ, Andrew T, Mak YT, Spector TD. A susceptibility for myopia in the normal population is linked to the PAX6 gene region on chromosome 11: a genome wide scan of dizygotic twins. *Am J Hum Genet*. 2004;75:294-304.
24. Lyhne N, Sjolie AK, Kyvik KO, Green A. The importance of genes and environment for ocular refraction and its determinants: a population based study among 20-45 year old twins. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:1470-75.
25. Sorsby A, Sgeridan M, Leary GA. Refraction and its components in twins. London: Her Majesty's Stationery Office 1962:1-43.
26. Fulton A.B., Hansen R.M., Petersen R.A. The relation of myopia and astigmatism in developing eyes. *Ophthalmology* 1982;89:298-302.
27. Heidary, G., Ying, G. S., Maguire, M. G. and Young, T. L. (2005) The Association of astigmatism and spherical refractive error in a high myopia cohort. *Optom Vis Sci*. 2005; 82(4):244-7.



28. Gwiazda J, Grice K, Held R, McLellan J, Thorn F. Astigmatism and the development of myopia in children. *Vision Res.* 2000;40:1019-26.
29. Tong L, Saw SM, Carkeet A, Chan WY, Wu HM, Tan D. Prevalence rates and epidemiological risk factors for astigmatism in Singapore school children. *Optom Vis Sci.* 2002;79:606-13.
30. Huynh, A. Kifley, K.A. Rose, I. Morgan, G.Z. Heller and P. Mitchell, Astigmatism and its components in 6-year-old children, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:55-64.
31. Fairbrother JA, Welsby JW, Guggenheim JA. Astigmatic axis is related to the level of spherical ametropia. *Optom Vis Sci* 2004; 81: 18-26.
32. Fan DS, Rao SK, Cheung EY, Islam M, Chew S, Lam DS. Astigmatism in Chinese preschool children: prevalence, change and effect on refractive development. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 938-41.
33. Kaye SB, Patterson A. Association between total astigmatism and myopia. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:1496-502.
34. Czepita D, Filipiak D. [Role of astigmatism in the creation of myopia]. *Klin Oczna.* 2003 ; 105 : 385-6.
35. Czepita D, Filipiak D. [The effect of the type of astigmatism on the incidence of myopia]. *Klin Oczna.* 2005 ; 107: 73-4.
36. Peet JA, Cotch MF, Wojciechowski R, Bailey-Wilson JE, Stambolian D. Heritability and familial aggregation of refractive error in the Old Order Amish. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, 48:4002-6.
37. Hashemi H, Fotouhi A, Mohammad K. The Tehran Eye Study: research design and eye examination protocol. *BMC Ophthalmol.* 2003; 3-8.
38. Zhao, L. P.; Prentice, R. L. Correlated Binary Regression using a quadratic exponential model. *Biometrika,* 1990, 77, 642-8.
39. Betensky RA and Whittemore AS. An analysis of correlated multivariate binary data: application to familial cancers of the ovary and breast. *Appl Stat-J Roy St C,* 1996; 45:411.
40. Matthews AG, Finkelstein DM, Betensky RA. Analysis of familial aggregation in the presence of varying family size. *Applied Stat,* 2005; 54:847- 62.
41. Hudson JI, Laird NM, Betensky RA. Multivariate logistic regression for familial aggregation of two disorders: I. Development of models and methods. *Am J Epidemiol.* 2001;153: 500-5.
42. Hudson JI, Laird NM, Betensky RA. Multivariate logistic regression for familial aggregation of two disorders: II. Analysis of studies of eating and mood disorders. *Am J Epidemiol.* 2001; 153:506-14.
43. Matthews AG, Betensky RA, Anton-Culver H, Bowen D, Griffin C, Isaacs C, Kasten C, Mineau G, Nayfield S, Schildkraut J, Strong L, Weber B, Finkelstein DM. Analysis of co-aggregation of cancer based on registry data. *Community Genet.* 2006;9(2):87-92.
44. Duncan T. *Statistical methods in genetic epidemiology.* Oxford University Press, 2004
45. Khoury MJ, Flanders WD. Bias in using family history as a risk factor in case-control studies of disease. *Epidemiology.* 1995;6:511-519.
46. Zimmerman R , Pal DK, Tin A, Ashan H, Greenberg DA. Method of assessing familial aggregation: family history measures and confounding in the standard cohort, reconstructed cohort and case-control designs. *Human Heredity.* 2009;68(3):201-8.
47. Matthews AG, Finkelstein DM , Betensky RA. Analysis of familial aggregation studies with complex ascertainment schemes. *Stat. Med.* 2008;27:5076-92.

# Analysis of Familial Aggregation, Co-Aggregation and Association within Person of Myopia and Four Phenotypes of Astigmatism Based on a Conditional model: Tehran Eye Study

**Rakhshani MH., PhD**

PhD student Biostatistics, Department of Biostatistics and Epidemiology, University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Mohammad K., PhD**

Department of Epidemiology and Biostatistics, University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Zera'ti H., PhD**

Department of Epidemiology and Biostatistics, University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Nori Jalani K., PhD**

Department of Epidemiology and Biostatistics, University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Hashemi H., PhD**

Associate Professor of Ophthalmology Research Center, Noor, Noor Eye Hospital, Tehran, Iran

**Fotouhi A., PhD**

Department of Epidemiology and Biostatistics, University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Received:05/08/2012, Revised:08/10/2012, Accepted:17/11/2012**

## Corresponding author:

Tehran, Tehran University of Medical Sciences, School of Public Health, Department of Biostatistics and Epidemiology, doctor Akbar Fotouhi  
E-mail: afotouhi@tums.ac.ir

## Abstract

**Background:** To determine the familial aggregation, Co-aggregation and within person association of myopia and four phenotypes of astigmatism by a conditional model in Tehran Eye Study.

**Materials and Methods:** Myopia, Total, ATR, WTR and oblique astigmatism were studied through a population based, cross sectional study in 1326 siblings older than 5 years from 531 families with 2-4 siblings using stratified cluster random sampling from August to December 2002 in Tehran Eye Study.

**Results:** Based on the conditional model and via Proc GENMOD SAS 9.1, the conditional odds ratios (95% confidence interval), that indicates conditional familial aggregation, for the total, WTR, ATR and oblique astigmatism and myopia were 1.16(1.01-1.33), 1.59(1.17-2.16), 1.77(1.39-2.26), 2.12(1.41-3.19) and 1.96(1.72-2.24), respectively. On the other hand, conditional odds ratios that indicates within person association of two disease, for myopia and WTR, myopia and ATR, myopia and Oblique and at last myopia and total astigmatism were 5.74(3.99-8.17), 3.41(2.01-5.82), 4.6(2.15-9.86) and 6.10(4.76-7.82), respectively. Although no significant familial co-aggregation has been identified.

**Conclusion:** Based on conditional model and after controlling for the confounders, this analysis yielded, a significant aggregation of four phenotypes of astigmatism and myopia, a large within person association and moderate but non-significant co-aggregation of these disorders.

**key words:** *Familial aggregation, Familial co-aggregation, Within person association, Astigmatism, Myopia*