

## برآورد میزان مولد پایه بیماری سرخک در استان فارس با استفاده از اندازه شیوع در فرآیند شاخه‌ای با توزیع تولد پواسن و هندسی

غلامعلی پرهام و محسن حسینی

گروه آمار - دانشگاه شهید چمران اهواز

پست الکترونیکی: [parham\\_g@scu.ac.ir](mailto:parham_g@scu.ac.ir)

### چکیده

هدف از برنامه‌های واکسیناسیون عمومی کاهش گسترش بیماری‌های عفونی می‌باشد. در مطالعات پزشکی، میزان مولد پایه بیماری عفونی  $R$  از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و همواره سعی بر آن است که این مقدار از یک کم‌تر باشد، اگر این مقدار به یک نزدیک یا از آن بیش‌تر شد به معنی شیوع بیماری بوده و باید دوباره واکسیناسیون صورت گیرد. در این مقاله روشی را برای بازبینی مقدار  $R$  با استفاده از داده‌های نظارتی شرح می‌دهیم. روش بر اساس فرآیند شاخه‌ای با میزان مولد پایه  $R$  است. تابع درستنمایی غیر شرطی را برای برآورد میزان مولد پایه بر اساس داده‌های اندازه شیوع هنگامی که توزیع تولدها پواسن یا هندسی باشد به دست می‌آوریم و به کمک آن، میزان مولد پایه بیماری سرخک را در استان فارس برآورد می‌کنیم.

واژه‌های کلیدی: فرآیند شاخه‌ای، درستنمایی‌های غیر شرطی، بیماری‌های عفونی، توزیع پواسن و هندسی

### مقدمه

دلیل گستردگی بیماری بدیهی است که برای مهار آن باید به صورت منطقه‌ای عمل کرد. از جمله این برنامه‌ها می‌توان واکسیناسیون سرخک و سرخچه را نام برد. پس از انجام چنین طرح‌هایی معمولاً به دلیل مقاوم شدن افراد در برابر عامل بیماری‌زا روند گسترش بیماری مختل شده و بیماری حذف می‌گردد. در شرایط حذف، عفونت ممکن است در بین افراد حساس یعنی افرادی که بیش‌تر در معرض ابتلا هستند و

بدون شک یکی از مشکلات انسان بیماری‌ها و مبارزه با آنها می‌باشد. در این میان بیماری‌های عفونی به دلیل همه‌گیر شدنشان، سهم عمده‌ای را به خود اختصاص داده‌اند. یکی از اقداماتی که در جهت مبارزه با این نوع بیماری‌ها صورت گرفته واکسیناسیون می‌باشد.

برنامه‌های واکسیناسیون عمومی یکی از راه‌های مؤثر برای کنترل شیوع بیماری‌های عفونی می‌باشد. به

روشی که در این جا ارائه می‌دهیم استفاده از مدل فرآیندهای شاخه‌ای می‌باشد. این مدل شباهت زیادی به نحوه گسترش بیماری عفونی دارد و تنها به اطلاعات مربوط به افراد مبتلا به بیماری نیاز دارد. برآورد میزان مولد پایه را با استفاده از اندازه زنجیر با ماکزیمم کردن تابع درستی‌نمایی غیرشرطی به دست می‌آوریم. این روش را در فرآیند شاخه‌ای با توزیع‌های فرزند هندسی یا پواسن به کار می‌بریم، سپس با استفاده از این روش میزان مولد پایه سرخک در استان فارس را با استفاده از فرم‌های گزارش شده طی سال‌های ۱۳۸۲-۱۳۸۰ برآورد می‌کنیم.

#### مدل فرآیند شاخه‌ای و درست‌نمایی‌های غیرشرطی

نحوه گسترش بیماری عفونی را با فرآیند شاخه‌ای همگن تقریب می‌زنیم. فرض کنید متغیر تصادفی  $Z$  نشان دهنده تعداد افرادی باشند که توسط یک فرد به بیماری عفونی دچار شده‌اند یعنی هر فرد به تصادف  $Z$  نفر را مبتلا می‌کند. توزیع  $Z$  "توزیع فرزند" نامیده می‌شود و از خانواده سری‌های توانی می‌باشد.

$$P(Z = z) = a_z \frac{\theta^z}{A(\theta)}$$

که در آن  $\theta$  پارامتر و  $A(\theta) = \sum a_z \theta^z$  و  $a_z \geq 0$  می‌باشد. در این مقاله به طور خاص از توزیع فرزند پواسن با

$$A(\theta) = e^\theta \quad a_z = \frac{1}{z!}$$

و توزیع فرزند هندسی با  $A(\theta) = (1-\theta)^{-1}$  و  $a_z = 1 - \theta$  استفاده خواهیم کرد. میانگین توزیع فرزند از رابطه زیر به دست می‌آید

$$R = \frac{\theta A'(\theta)}{A(\theta)}$$

شرایط بیماری را دارند، رخ دهد. اما گسترش بیماری به این شکل نمی‌تواند ایجاد کننده همه‌گیری در سطح وسیع شود.

در مطالعات اپیدمیولوژیکی، میزان مولد پایه بیماری را با " $R$ " نمایش می‌دهند و هدف این است که این مقدار کم‌تر از یک باشد. بدیهی است که در این حالت می‌توان بیماری را حذف شده دانست. همچنین مطالعاتی تحت عنوان مطالعات نظارتی - مراقبتی صورت می‌پذیرد که روند گسترش بیماری‌های عفونی را به منظور تشخیص شیوع دوباره بیماری، بررسی می‌کند و در هر لحظه مقدار " $R$ " را گزارش می‌دهند و هر گاه این مقدار به یک نزدیک یا از آن بیش تر شود برای کاهش آن مداخله صورت می‌گیرد که این امر معمولاً به صورت واکسیناسیون می‌باشد.

به عنوان مثال به دنبال این چنین خطاری در سال ۱۹۹۴ عملیات واکسیناسیون گسترده‌ای در انگلستان صورت پذیرفت [۱]. در مطالعات نظارتی روش‌های آماری گوناگونی مورد استفاده قرار می‌گیرد که از جمله دقیق‌ترین آن‌ها می‌توان زنجیر دو جمله‌ای را نام برد [۲]. در این روش با استفاده از اطلاعات مربوط به تعداد افراد حساس در معرض بیماری، در مورد شیوع بیماری اظهار نظر می‌شود، اما این چنین اطلاعاتی در محیط‌های نظارتی معمولاً قابل دسترس نمی‌باشند. از طرف دیگر این‌گونه اطلاعات را زمانی که بیماری شایع شده باشد می‌توان جمع‌آوری کرد؛ بنابراین نیاز ما را در جهت تشخیص شیوع بیماری برآورده نمی‌کند. روش‌ها و کاربردهایی در زمینه اپیدمیولوژی در [۳] مورد بحث قرار گرفته است. روش نسبت موارد ورودی یکی از آن‌ها است که توزیع فرزند در آن نقشی ندارد.

تصادفی از شیوع‌ها را در فاصله زمانی  $[0, \tau]$  مشاهده می‌کنیم، فرض می‌شود  $R$  نرخ مولد پایه تقریباً ثابت باشد. مشاهده هر زنجیر را به صورت  $(S, T, Z, U)$  می‌نویسیم که  $S \geq 1$  تعداد افراد حاضر در نسل اولیه یا صفر فرآیند است.  $T$  عددی است متعلق به  $[0, \tau]$ ، لحظه‌ای است که فرآیند شروع می‌شود.  $Z \geq S$  تعداد افراد حاضر در کل زنجیر و  $U \geq 0$  مدت زمان بین تولد اولین و آخرین فرد زنجیر می‌باشد. پس  $Z$  عددی متعلق به  $\{0, S, S+1, \dots\} \cup \{\infty\}$  و  $U$  عددی در  $[0, \infty]$  است که در این جا بی‌نهایت به معنی عدم حذف فرآیند است که در محاسبات وجود دارد ولی در عمل هیچ‌گاه مشاهده نخواهد شد. بدین ترتیب هر زمان که از مشاهده‌ای صحبت می‌شود منظور زنجیری به صورت  $(S, T, Z, U)$  است. هر زنجیر خود یک فرآیند شاخه‌ای مستقل از سایر زنجیرهاست. در مجموعه مشاهدات ممکن است سانسور صورت پذیرد. به عنوان مثال ممکن است مشاهدات بعد از زمانی خاص مانند  $\tau \geq v$  را سانسور کنیم. بنابراین هر کدام از زنجیرها اگر در زمان  $t$  شروع و بعد از زمان  $v$  به پایان رسیده باشد را می‌توان به صورت  $(S = s, T = t, Z \geq z_v, U \geq v - t)$  بنویسیم. در این صورت اگر زنجیر قبل از زمان  $v$  به پایان نرسیده باشد قطعاً یک فرد که با  $z_v$  نمایش داده می‌شود بعد از آن زمان متولد می‌شود.

سانسور می‌تواند به شکل دیگری نیز رخ دهد. فرض کنید همه افراد شرکت کننده در یک زنجیر تا مورد  $k$  قابل مشاهده باشند. در این حالت مشاهدات سانسور شده به صورت  $(S = s, T = t, Z \geq k, U \geq v - t)$  هستند که در آن  $v$  لحظه‌ای است که مورد  $k$  متولد شده است [۶]. پس با این وجود با دو نوع سانسور مواجه هستیم که اولی در مدت زمانی است که زنجیر در حال گسترش

که در آن  $A'(\theta)$  مشتق تابع  $A(\theta)$  نسبت به  $\theta$  است. بنابراین برای توزیع پواسن و هندسی داریم  $R_p = \theta$  و  $R_G = \theta(1-\theta)^{-1}$ . اگر فرآیند شاخه‌ای با یک نفر شروع شده باشد، احتمال حذف را با  $q(R)$  نشان می‌دهیم.

$q(R)$  کوچک‌ترین ریشه مثبت معادله  $A(q\theta) = qA(\theta)$  می‌باشد. اگر  $R \leq 1$ ؛  $q(R) < 1$  و اگر  $R > 1$ ؛  $q(R) = 1$  خواهد شد. به عنوان مثال برای توزیع هندسی داریم:  $q(R) = \min\{1, 1/R\}$ .

وقتی از روش‌های استاندارد درست‌نمایی برای برآورد  $R$  استفاده می‌کنیم باید داده‌های فرآیند تا نسل  $k$  مشخص شده باشد. فرض کنید  $x_k$  نشان‌دهنده تعداد مبتلایان به بیماری تا نسل  $k$  ام و  $x_0 = 0$  باشد در نتیجه برآورد درست‌نمایی می‌شود:

$$\hat{R} = MLE(R) = \frac{x_k - s}{x_{k-1}}$$

این برآورد، زمانی که  $s \rightarrow \infty$  سازگار و به طور مجانبی ناریب است از طرف دیگر زمانی که  $k \rightarrow \infty$  برآورد درست‌نمایی سازگار نخواهد بود [۴].

در عمل نسل‌های مختلف گسترش بیماری به درستی و به صورت کامل قابل رؤیت نیستند. بنابراین تعداد دقیق افراد نسل  $k$  ام  $(x_k)$  و نسل  $k-1$  ام  $(x_{k-1})$  را نداریم مگر این که گسترش بیماری در نسل  $k-1$  خاتمه یابد، در این حالت اندازه شیوع می‌شود  $x_k = x_{k-1} = x$ . پس استنباط بر پایه  $x$  هایی که قابل مشاهده هستند می‌تواند صورت پذیرد. مشکل عمده موجود این است، زمانی که  $R > 1$ ، یعنی همه موارد انتقال بیماری از بین نرفته است؛ توزیع نامناسب می‌شود به همین خاطر معمولاً شرط را روی حذف می‌گذارند تا توزیع بهتری به دست آید [۵].

در این مقاله از توابع درست‌نمایی غیرشرطی روی مشاهدات اندازه زنجیر استفاده می‌کنیم. یک نمونه

است و مورد دوم در تعداد افراد حاضر در یک زنجیر است. با توجه به این که اطلاعات در مورد مدت زمان گسترش یک زنجیر و تعداد افرادی که در زنجیر متولد می‌شوند معمولاً در عمل قابل دسترس است، برآورد حداکثر درست‌نمایی را در مورد دوم به دست می‌آوریم.

فرض کنید  $Z$  اندازه شیوع با  $s$  فرد در نسل صفر باشد. توزیع  $Z$  متعلق به خانواده سری‌های توانی و به صورت زیر است

$$P(Z = z; s) = b(z, s) \frac{\theta^{z-s}}{A(\theta)^z} \quad (1)$$

که  $b(z, s)$  مقداری ثابت است. به عنوان مثال اگر توزیع فرزند پواسن باشد، اندازه نهایی تعداد متولدین از خانواده توزیع‌های برل-تائر [۷] است که به صورت زیر مشخص می‌شود.

$$P(Z = z; s) = \frac{s z^{z-s-1} R^{z-s} e^{-Rz}}{(z-s)!} \quad (2)$$

اگر توزیع فرزند هندسی باشد آن‌گاه توزیع  $Z$  به صورت زیر است.

$$p(Z = z; S) = \frac{s}{z-s} \left( \frac{z-s}{z-s} \right) \frac{R^{z-s}}{(1+R)^{z-s}} \quad (3)$$

;  $z = s, s+1, \dots$

در این حالت  $(z-s)$  دارای توزیع لاگرانژ دو جمله‌ای تعمیم یافته است [۸].

توزیع‌های فوق برای زمانی که  $Z < \infty$  است قابل استفاده است و اگر  $R > 1$  این توزیع‌ها نامناسب می‌شوند. با تعریف  $P(Z = \infty; s) = 1 - q(R)^s$  این توزیع‌ها را روی همه دامنه  $Z$  یعنی  $\{s, s+1, \dots\} \cup \{\infty\}$  بسط می‌دهیم تا یک توزیع مناسب به دست آید.

فرض می‌کنیم  $Z^*$  نشان دهنده اندازه زنجیری باشد که روی مشاهدات آن سانسور صورت گرفته است. بنابراین

$$c = \begin{cases} 1 & z < z^* \\ 0 & z \geq z^* \end{cases}$$

یعنی اگر سانسور صورت نگرفته باشد مقدار  $c$  برابر صفر و اگر سانسور صورت گرفته باشد مقدار  $c$  برابر با یک خواهد بود. پس همواره  $\min\{z, z^*\}$  و  $c$  را مشاهده خواهیم کرد. نهایتاً با مشاهدات جمع‌آوری شده به صورت  $(s_1, z_1, c_1), (s_2, z_2, c_2), \dots, (s_n, z_n, c_n)$  در یک نمونه  $n$  تایی از زنجیرها، تابع درست‌نمایی برای  $R$  به صورت زیر به دست خواهد آمد:

$$L(R; s, z, c) = \prod_{i=1}^n \left\{ P(Z = z_i; s_i)^{c_i} \left( 1 - \sum_{j=s_i}^{z_i-1} P(Z = j; s_i) \right)^{1-c_i} \right\} \quad (4)$$

تابع فوق شامل دو قسمت است. قسمت اول برای زمانی است که سانسور صورت نگرفته و قسمت دوم موارد سانسور شده را در نظر می‌گیرد. اگر تولد با توزیع پواسن صورت بگیرد، با استفاده از (۲) و (۴) به آسانی می‌توان تابع درست‌نمایی را به دست آورد. اگر سانسور وجود نداشته باشد با استفاده از تابع درست‌نمایی برآورد  $R$  می‌شود.

$$\hat{R} = MLE(R) = \frac{\sum_{i=1}^n z_i - \sum_{i=1}^n s_i}{\sum_{i=1}^n z_i} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n s_i}{\sum_{i=1}^n z_i} \quad (5)$$

که  $\sum_{i=1}^n z_i$  آماره‌ای بسنده برای  $R$  است [۵]. در عمل برای بهتر شدن برآورد معمولاً از زنجیرهایی استفاده می‌کنیم که حداقل شامل  $a$  عضو هستند. به عبارتی دیگر می‌توان گفت که در همه زنجیرها  $a$  عضو اول را کنار گذاشته یا به نوعی سانسور می‌کنیم. در این

$$\begin{aligned} \text{Ln}(L(R, z, s)) = \sum_{i=1}^n \text{Ln} \left( \frac{s_i z_i^{z_i - s_i - 1} R^{z_i - s_i} e^{-R z_i}}{(z_i - s_i)!} \right) \\ - \sum_{i=1}^n \text{Ln}(1 - P(Z < a)) \end{aligned} \quad (10)$$

با حذف توابعی که با  $R$  در ارتباط نیستند تابع حداکثر درستنمایی به صورت زیر نوشته می شود:

$$\begin{aligned} \text{Ln}(L(R; s, z)) \propto \left( \sum_{i=1}^n z_i - \sum_{i=1}^n s_i \right) \text{Ln}(R) \\ - R \sum_{i=1}^n z_i - \sum_{i=1}^n \text{Ln}(1 - P(Z < a)) \end{aligned} \quad (11)$$

اگر توزیع فرزند را هندسی در نظر بگیریم آن گاه مشابه حالت قبل با استفاده از (۳) و (۹) و با فرض بررسی زنجیره‌هایی با حداقل  $a$  عضو و با حذف جملاتی که با  $R$  در ارتباط نیستند تابع حداکثر درستنمایی به صورت زیر نوشته می شود:

$$\begin{aligned} \text{Ln}(L(R; s, z)) \propto \left( \sum_{i=1}^n z_i - \sum_{i=1}^n s_i \right) \text{Ln}(R) - \\ \left( \sum_{i=1}^n z_i - \sum_{i=1}^n s_i \right) \text{Ln}(1 + R) - \sum_{i=1}^n \text{Ln}(1 - P(Z < a)) \end{aligned} \quad (12)$$

در هر دو رابطه (۱۱) و (۱۲) با محاسبه مقدار  $1 - P(Z < a)$  به راحتی می توان برآورد حداکثر درستنمایی  $R$  را به دست آورد.

### برآورد نرخ شیوع بیماری سرخک در استان فارس

در این بخش نرخ شیوع بیماری سرخک یا میزان مولد پایه را در استان فارس با استفاده از اطلاعات فرم‌های گزارش شده طی سال‌های ۱۳۸۲-۱۳۸۰ برآورد می کنیم. سرخک، بیماری حاد بثور، بسیار مسری و با قدرت انتشار زیاد است و علائم مقدماتی آن تب، احتقان، آبریزش از بینی، سرفه و ایجاد نقاط سفید در زمینه قرمز بر روی سطح مخاط دهان است. معمولاً در روز سوم تا هفتم بعد از شروع بیماری، بثورات ابتدا در صورت (ناحیه خط مو) ظاهر می شوند، سپس به تمام بدن

حالت تابع درستنمایی را به این صورت می توان توجیه کرد که قسمت دوم رابطه (۴) احتمال این است که یک زنجیر حداقل  $a$  عضو را دربرگیرد که برابر است با  $1 - P(Z < a)$ . پس تابع درستنمایی را می توان به صورت زیر بازنویسی کرد.

$$L(R, z, c, s) = \prod_{i=1}^n \left\{ P(Z = z_i; s_i)^{c_i} (1 - P(Z \leq a))^{1 - c_i} \right\} \quad (6)$$

اگر تابع فوق را روی زنجیره‌هایی که شامل حداقل  $a$  عضو هستند شرطی کنیم داریم:

$$\begin{aligned} L(R, z, c, s) = \\ \prod_{i=1}^n \left\{ \left( \frac{P(Z = z_i; s_i)}{1 - P(Z < a)} \right)^{c_i} (1 - P(Z < a))^{1 - c_i} \right\} \end{aligned} \quad (7)$$

اکنون اگر از طرفین (۷) لگاریتم بگیریم و ساده کنیم

$$\begin{aligned} \text{Ln}(L(R, z, c, s)) = \sum_{i=1}^n c_i \text{Ln}(P(Z = z_i; s_i)) - \\ \sum_{i=1}^n c_i \text{Ln}(1 - P(Z < a)) + \sum_{i=1}^n \text{Ln}(1 - P(Z < a)) \end{aligned} \quad (8)$$

اگر سانسور وجود نداشته باشد یعنی در همه زنجیرها مقدار  $c$  برابر با یک باشد، آن گاه

$$\begin{aligned} \text{Ln}(L(R, z, c, s)) = \sum_{i=1}^n \text{Ln}(P(Z = z_i; s_i)) \\ - \sum_{i=1}^n \text{Ln}(1 - P(Z < a)) \end{aligned} \quad (9)$$

در این حالت نیز برآورد حداکثر درستنمایی به طور مجانبی ناریب و سازگار است و هر مقداری در  $(0, \infty)$  می تواند اختیار کند. هر اندازه اطلاع از تعداد افراد حاضر در فرآیند بیش تر باشد یا به عبارتی سانسور در مقاطع بالاتری صورت بگیرد مقدار  $z$  افزایش یافته و در نتیجه میزان اطلاع از پارامتر مجهول جامعه بیش تر شده و برآورد دقیق تری می توان به دست آورد [۵]. بنابراین اگر توزیع تولد فرزندان پواسن باشد (۹) می شود:

سرخک در سطح جهان در مقایسه با میانگین سالیانه پنج سال قبل، افزایش سیزده درصدی پیدا کرد که پس از انجام بسیج‌های واکسیناسیون، تعداد موارد گزارش شده سرخک به شدت کاهش یافت که این کاهش در میزان ابتلا تقریباً نود و نه درصد بود. در سال ۲۰۰۰ سرخک، عامل نیمی از موارد مرگ ناشی از بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن بود. البته میزان مرگ و میر جهانی سرخک تا سال ۲۰۰۰ در مقایسه با دوران قبل از مصرف واکسن، هفتاد و هشت درصد کاهش یافته است. در سال ۲۰۰۱، سازمان جهانی بهداشت و یونسف با توجه به بار جهانی بیماری سرخک، برنامه استراتژیک مشترکی را برای سال‌های ۲۰۰۵-۲۰۰۱ منتشر کردند. اهداف برنامه، کاهش میزان ابتلا به سرخک تا پنجاه درصد در مقایسه با سال ۱۹۹۹ و حذف سرخک می‌باشد. هرگاه تعداد موارد مشاهده شده نسبت به موارد مورد انتظار (در یک ناحیه جغرافیایی و دوره زمانی مشابه) افزایش یابد اصطلاحاً طغیان گفته می‌شود. تعریف طغیان بستگی به مرحله مراقبت سرخک دارد. برای مثال کشور ما که در مرحله حذف قرار دارد حتی یک مورد ابتلاء به سرخک با ویروس بومی به عنوان طغیان تلقی می‌گردد. به دلیل خطرناک بودن این بیماری، گزارش‌دهی موارد بیماری الزامی است و باید با سریع‌ترین راه ممکن صورت پذیرد. به طور معمول از ۳-۵ روز قبل از بروز بثورات سرخکی، تا ۴ روز پس از آن، بیماری، مسری تلقی می‌شود. این دوره را دوره قابلیت سرایت بیماری می‌نامند. هر شخصی که طبق نظر پزشک از لحاظ بالینی به عفونت سرخک مشکوک باشد یا هر شخصی که دارای نشانه‌های تب و بثورات و سرفه باشد را مورد بالینی بیماری می‌نامند. در کشور ما برای حذف بیماری سرخک تلاش می‌شود که از طبقه‌بندی آزمایشگاهی بیماری استفاده شود. یعنی موارد پس از این که از لحاظ بالینی به عنوان بیمار تشخیص داده

گسترش می‌یابند و ۷-۴ روز نیز باقی می‌مانند. دوره نهفتگی بیماری ۱۴-۷ روز (معمولاً ۱۰ روز تا زمان بروز علائم اولیه و ۱۴ روز تا ظهور بثورات) است و انسان تنها مخزن ویروس محسوب می‌شود. سرخک یکی از بیماری‌های کشنده در کشورهای در حال توسعه است که میزان کشندگی آن در حدود یک تا پنج درصد است و در بعضی مناطق در حدود ده تا سی درصد تخمین زده شده است. این گونه به نظر می‌رسد که بهبود پوشش جاری واکسیناسیون، باعث کاهش موارد ابتلا به سرخک و در نتیجه کاهش موارد مرگ ناشی از آن شود. طی دهه ۱۹۸۰ میلادی به دنبال بسیج جهانی واکسیناسیون کودکان، پوشش ایمن‌سازی افزایش چشمگیری پیدا کرد و در سال ۱۹۸۹ میلادی، کاهش میزان ابتلا به سرخک تا نود درصد و کاهش میزان مرگ و میر ناشی از آن تا نود و پنج درصد برنامه کار مجمع جهانی بهداشت قرار گرفت. در گردهمایی جهانی سال ۱۹۹۰، رسیدن به پوشش نود درصدی تا سال ۲۰۰۰ به عنوان هدف برای واکسن سرخک و سایر واکسن‌های برنامه توسعه ایمن‌سازی مطرح گردید و به دنبال آن حذف سرخک در سه منطقه از شش منطقه سازمان جهانی بهداشت (منطقه آمریکا تا سال ۲۰۰۰، منطقه اروپا و منطقه مدیترانه شرقی تا سال ۲۰۱۰) به عنوان هدف در نظر گرفته شد. مناطق آفریقایی و آسیای جنوب شرقی و غرب اقیانوس آرام، هدف قبلی مجمع جهانی بهداشت مبنی بر کاستن میزان ابتلا و مرگ را حفظ نمودند. در سال ۲۰۰۰، سازمان جهانی بهداشت و یونسف توصیه کرده‌اند که کشورها باید علاوه بر پوشش گسترده دوز اول واکسن سرخک، فرصت دومی را نیز برای تمامی کودکان به منظور ایمن‌سازی علیه سرخک، فراهم نمایند. موارد گزارش شده سرخک، طی دهه ۱۹۸۰ و اوایل دهه ۱۹۹۰، کاهش یافته و در اواسط دهه ۹۹۰، ثابت باقی ماند. در سال ۲۰۰۰ میزان موارد

شوند، باید نتیجه توسط آزمایشگاه مورد تأیید قرار گیرد. در مرحله حذف، مراقبت بر مبنای مورد بیماری باید مورد توجه قرار گیرد و هر مورد در عرض کم‌تر از ۴۸ ساعت، گزارش و بررسی شود. از هر مورد مشکوک باید نمونه‌های آزمایشگاهی جمع‌آوری شود. سیستم گزارش‌دهی باید به صورت فوری و تلفنی و یا گزارش ماهیانه باشد. گزارش‌دهی از تمامی سطوح بهداشتی و درمانی (بخش دولتی و بخش خصوصی) انجام می‌گیرد. یعنی گزارش‌دهی باید از خانه بهداشت به مرکز بهداشتی درمانی مربوطه؛ از مرکز بهداشتی درمانی (شهری و روستایی) به مرکز بهداشت شهرستان؛ از مرکز بهداشت شهرستان به مرکز بهداشت استان (معاونت بهداشتی دانشگاه)؛ و از مرکز بهداشت استان به مرکز مدیریت بیماری‌ها صورت پذیرد. مراکز بخش خصوصی نظیر بیمارستان‌ها، درمانگاه، مرکز بهداشتی درمانی، مطب و کلینیک و ... نیز باید بر اساس برنامه عملیاتی تدوین شده، بنا به امکانات هر دانشگاه و شهرستان، اطلاعات خود را به مرکز بهداشتی-درمانی محدوده فعالیت‌شان یا به مرکز بهداشت شهرستان ارسال نمایند. گزارش ماهیانه از طریق تکمیل فرم‌های بررسی اپیدمیولوژیک انجام می‌پذیرد. فرم بررسی اپیدمیولوژیک موارد برای هر بیمار تکمیل می‌شود و هر ماه به مرکز مدیریت بیماری‌ها ارسال می‌گردد. فرم گزارش‌دهی حاوی تمامی اطلاعات مورد نیاز مربوط به سرخک و ارتباط با موارد دیگر است، و هر ماه به مرکز مدیریت بیماری‌ها ارسال می‌گردد. فرم گزارش ماهانه موارد بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن به وسیله کارشناس مبارزه با بیماری‌های مسئول برنامه سرخک در دو برگه تکمیل می‌گردد و یک برگه در مرکز بهداشت شهرستان نگهداری می‌شود و برگه دوم، به مرکز بهداشت استان ارسال می‌گردد و در سطح استان نیز به همین روش اقدام می‌شود و یک برگه به مرکز مدیریت

بیماری‌ها، ارسال می‌گردد. تیم بررسی شامل پزشک، کارشناس یا کارداران مبارزه با بیماری‌ها و تکنسین آزمایشگاه است که تعداد موارد و میزان بروز بر حسب ماه و سال و منطقه جغرافیایی (شهرستان، دانشگاه یا کشور) و میزان بروز بر حسب سن و جنس و همچنین پوشش واکسن سرخک بر حسب سال و منطقه جغرافیایی را مشخص می‌کنند. برای بررسی وضعیت بیماری سرخک در جامعه روش‌های متفاوتی وجود دارد. یکی از این روش‌ها استفاده از مقدار  $R$  است. هدف از بررسی وضعیت یک بیماری در جامعه، رسیدن به حذف آن بیماری است. شرط لازم برای دستیابی به این امر این است که مقدار  $R$  از یک کم‌تر شود. در طول سال‌های ۱۳۸۲-۱۳۸۰ به مرکز بهداشت استان فارس ۵۷۵ مورد بیماری سرخک گزارش شده است. با مراجعه به فرم‌های گزارش شده ظرف حدود چهار ماه اول سال ۸۳ اطلاعات مورد نیاز از این فرم‌ها استخراج گردید. در ۱۸۵ مورد اتصال با یک مورد ورودی قابل تعریف نبود. بنابراین این سوال پیش می‌آید که آیا به هدف حذف بیماری سرخک دست یافته‌ایم؟ برای رسیدن به این امر انتقالات بومی بیماری که همگی با موارد ورودی در ارتباطند، نباید پایدار بمانند. بیشتر سیستم‌های مراقبتی قادر به مشخص کردن این چنین اتصالات‌هایی نیستند. پس روشی برای ارزیابی حذف بیماری احتیاج داریم که نیاز به این پیوندها نداشته باشد. عدم وقوع سرخک در حضور موارد ورودی، امری غیر ممکن است. ورودی‌ها مدام در حال وارد شدن هستند مگر این که بیماری به صورت کلی و جهانی حذف شده باشد. به همین دلیل در روش‌هایی که به کار می‌بریم حذف بیماری را به عنوان شرایطی در نظر می‌گیریم که انتقالات بومی بیماری متوقف شده باشند و همچنین حملات ثانویه از ورودی‌ها به صورت طبیعی و بدون هیچ‌گونه مداخله‌ای به پایان رسیده باشد. موارد

ورودی نیست بلکه گسترشی از مورد اول است. به عنوان مثال اگر یک خانواده پس از تعطیلات از خارج از استان برگردد و یکی از اعضای آن پنج روز و دیگری پانزده روز بعد از بازگشت به بیماری مبتلا شود، اولی را به عنوان ورودی و دومی را به عنوان گسترشی از آن در نظر می‌گیریم. تعریف فوق به نوعی از تعریف مرکز مدیریت بیماری‌ها که هر دوی این موارد را به عنوان ورودی در نظر می‌گیرد محافظه‌کارانه‌تر است.

برای برآورد باید زنجیر انتقال را تعریف کنیم. یک سری از موارد یا مبتلایان که می‌توان آن‌ها را به یک منبع مشابه پیوند داد را یک زنجیر می‌نامیم. این زنجیر می‌تواند شامل تنها یک مورد باشد که با موارد دیگر پیوند ندارد. دوره هر زنجیر را با استفاده از تفاضل بین زمان شروع اولین علائم بیماری در اولین و آخرین فرد در نظر می‌گیریم. اگر دوره یا زمان بین صفر تا شش روز باشد، موارد در یک نسل مشابه قرار می‌گیرند. اگر بین هفت تا چهارده روز باشد در یک نسل و اگر بین پانزده تا بیست و چهار روز باشد در دو نسل و به همین ترتیب هر ده روز یک نسل را تشکیل می‌دهند.

نکته‌ای که باید در نظر گرفته شود این است که بعضی از زنجیرها به خصوص آن‌هایی که تنها شامل یک مورد هستند، شانس کم‌تری دارند که به وسیله مطالعات مراقبتی شناخته شوند و حتی بیش‌تر آن‌ها ممکن است به اشتباه تشخیص داده شده باشند. بنابراین این‌گونه به نظر می‌رسد که بهتر است زنجیرهایی که تنها یک مورد را دربرمی‌گیرند و آن‌هایی که فقط شامل یک نسل هستند را از مطالعه حذف کنیم. اما این کار ممکن است سبب از دست رفتن مقداری از اطلاعات و در نتیجه ارزیابی برآوردها شود. برای این منظور کار را بر روی زنجیرهایی که دارای حداقل دو مورد هستند دنبال می‌کنیم. یکی دیگر از مسائلی که باید در نظر گرفته شود زنجیرهایی هستند

تأیید شده سرخک همراه با اطلاعات اپیدمیولوژیکی به مرکز مدیریت بیماری‌های عفونی گزارش داده شده است. این مرکز بیماری‌ها را از نظر ورودی بودن یا نبودن آن‌ها طبقه‌بندی می‌کند. همچنین زنجیرهای انتقال بیماری را بر اساس این که پیوندی در طول بررسی شناخته شده شود و موقعیت جغرافیایی گروه‌بندی می‌کند.

### برآورد $R$

زمانی که انتقال بومی سرخک متوقف شود، موارد ورودی ایجاد همه‌گیری می‌کنند. وسعت این گسترش به تعداد مبتلایان ثانویه بیماری یا به عبارتی دیگر به  $R$ ، بستگی دارد. اگر  $R$  از یک کم‌تر باشد گسترش همواره محدود شده و انتقالات بومی بیماری نمی‌تواند دوباره برقرار شود. زمانی که انتقالات بیماری متوقف شد از داده‌های مربوط به موارد سرخک می‌توان برای برآورد مقدار  $R$  از روش‌های بخش قبل استفاده کرد. اگر این روش برای داده‌ها در یک دوره، زمانی که انتقالات بومی بیماری در حال رخ دادن است اشتباهاً به کار برده شوند مقدار  $R$  ممکن است همواره کم‌تر از یک به دست آید. برآورد  $R$  با استفاده از این روش نیاز به یک تعریف محافظه‌کارانه از "ورودی" دارد به طوری که با کوچک‌ترین تغییر در تعریف مقادیر گوناگونی به دست می‌آید. بنابراین یک ورودی را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

همان‌طور که گفته شد دوره نهفتگی بیماری سرخک ۷-۱۴ روز است و بین سه تا هفت روز طول می‌کشد تا علائم بیماری ظاهر شوند. بنابراین هر فردی که هجده روز قبل از شروع بیماری به خارج از استان مسافرت کرده باشد را به عنوان یک ورودی محسوب می‌کنیم. ولی اگر در خانواده او فرد دیگری بعد از هفت روز پس از بازگشت به سرخک مبتلا شود دیگر یک



### برآورد $R$ با استفاده از تعداد موردها در زنجیرها

همان‌طور که قبلاً گفته شد برای بررسی بهتر داده‌ها و کم کردن میزان اریبی برآوردها از زنجیرهایی استفاده می‌کنیم که دارای حداقل دو مورد باشند. از طرفی در هشت زنجیر که بیش‌تر از دو نفر را شامل می‌شوند، فاصله بین شروع علائم بیماری در اولین و آخرین فرد کم‌تر از هفت روز بوده. بنابراین در نسل‌های مشابه قرار می‌گیرند و در محاسبات وارد نمی‌شوند. بدین ترتیب تعداد کل زنجیرهایی که مطالعه می‌شوند برابر با ۷۱ و تعداد کل موارد ۴۴۰ می‌باشد. که در جدول ۱ به صورت کامل آمده و توزیع فراوانی آن در شکل ۱ آمده (حداقل ۲ مورد و حداکثر ۲۹ مورد) است.

برای به‌دست آوردن میزان مولد پایه، تابع حداکثر درستیابی رابطه (۹) را روی شیوع‌هایی که در بر گیرنده حداقل دو مورد هستند شرطی می‌کنیم. اگر تابع توزیع فرزند را پواسن در نظر بگیریم احتمال این که یک شیوع حداقل دو مورد را دربرگیرد با استفاده از (۲) می‌شود:

$$P(Z \geq 2; S=1) = 1 - P(Z \leq 1; S=1) \quad (13)$$

$$= 1 - P(Z=1; S=1) = 1 - e^{-R}$$

از آن‌جا که زنجیرها از هم مستقلند پس احتمال این که همه شیوع‌ها حداقل دو مورد را در بر گیرند برابر است با  $(1 - e^{-R})^{71}$ . اگر توزیع فرزند هندسی باشد با استفاده از (۳) احتمال این که یک شیوع حداقل دو مورد را دربرگیرد برابر است با

$$P(Z \geq 2; S=1) = 1 - P(Z=1; S=1) =$$

$$1 - \frac{1}{2-1} \binom{2-1}{0} \left( \frac{R}{1+R} \right) = 1 - \frac{1}{1+R} = R(1+R)^{-1} \quad (14)$$

از آن‌جا که زنجیرها از هم مستقلند پس احتمال این که همه شیوع‌ها حداقل دو مورد را دربرگیرند برابر است با  $R^{71}(1+R)^{-71}$ .

که منبع نامشخص دارند. این چنین زنجیرها ممکن است با یک ورودی نامشخص پیوند داشته باشند، پیوندی نامشخص با یک ورودی مشخص داشته باشند و یا مخصوصاً برای زنجیره‌های تک موردی ممکن است نتیجه یک اشتباه آزمایشگاهی باشند. به هر حال این چنین مشکلاتی را می‌توان با کار بر روی داده‌ها و بررسی بیش‌تر آن‌ها کاهش داد.

### وضعیت داده‌ها

همان‌طور که اشاره شد طی سال‌های ۱۳۸۰-۱۳۸۲ تعداد ۵۷۵ مورد تأیید شده سرخک به مرکز کنترل بیماری‌های استان فارس گزارش شده است. ۲۴۹ مورد در سال ۱۳۸۰ و ۲۱۱ مورد در سال ۱۳۸۱ و ۱۱۵ مورد در سال ۱۳۸۲، که از این تعداد به ترتیب ۵۴ و ۳۹ و ۳۵ مورد در هر سال به عنوان ورودی در جدول ۱ طبقه‌بندی شده‌اند. همچنین نسبت موارد وارد شده به ترتیب برابر است با ۰.۱۸٪ و ۰.۳۰٪ و در کل ۰.۲۲٪ از مورد در این سه سال ورودی هستند.

از مجموع ۱۹۱ زنجیر انتقال، ۱۱۲ زنجیر تک موردی هستند که از آن‌ها تعداد ۷۵ زنجیر با ورودی پیوند و ۳۷ مورد پیوند ندارند. ۷۹ زنجیر بیش‌تر از یک مورد را شامل می‌شوند که در این میان ۶۱ زنجیر حداقل سه مورد را شامل می‌شود و تنها ۸ زنجیر بیش‌تر از ۱۰ مورد را دربرمی‌گیرد (جدول ۱). از ۷۹ زنجیر با بیش‌تر از یک مورد، ۴۱ زنجیر حداقل ۲ نسل را شامل می‌شوند و تنها ۱۸ زنجیر بیش‌تر از ۴ نسل هستند (جدول ۲). در ۸ زنجیر فاصله بین اولین و آخرین مورد از ۷ روز کم‌تر است بنابراین موارد در نسل‌های مشابه طبقه‌بندی شده‌اند. در این میان ۴ زنجیر با ورودی پیوند و ۴ زنجیر با ورودی پیوند ندارد.

$$\frac{\partial l(R)}{\partial R} \propto \frac{369}{R} - 440 - \frac{71e^{-R}}{(1-e^{-R})} = 0$$

با حل عددی این تساوی مقدار تقریبی  $R$  برابر با ۰/۷۲۸ می‌شود.

اگر توزیع فرزند را هندسی در نظر بگیریم با استفاده از رابطه (۱۲) داریم:

$$L(R) \propto 298 \ln(R) - 738 \ln(1+R)$$

برای به دست آوردن برآورد ماکسیمم درستنمایی مشتق این تابع را برابر با صفر قرار می‌دهیم.

$$\frac{\partial L(R)}{\partial R} \propto \frac{298}{R} - \frac{738}{1+R} = 0$$

با حل این تساوی تقریباً مقدار ۰/۶۷۷ برای  $R$  به دست می‌آید.

جدول ۲- طبقه‌بندی داده‌های گزارش شده سرخک در استان فارس طی سال‌های ۱۳۸۰-۱۳۸۲ بر حسب تعداد نسل‌ها در زنجیر

تعداد نسل‌ها	۱۳۸۰		۱۳۸۱		۱۳۸۲		۱۳۸۰-۱۳۸۲	
	با پیوند	بدون پیوند	با پیوند	بدون پیوند	با پیوند	بدون پیوند	با پیوند	بدون پیوند
۰	۳	۲	۱	۱	۰	۱	۴	۴
۱	۱۱	۳	۵	۳	۵	۳	۲۱	۹
۲	۴	۱	۳	۱	۲	۲	۹	۴
۳	۲	۱	۱	۱	۰	۱	۳	۳
۴	۲	۰	۱	۰	۱	۱	۴	۱
۵	۰	۱	۱	۰	۰	۱	۱	۲
۶	۱	۱	۰	۱	۱	۰	۲	۲
۸	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۲	۱
۹	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۲	۰
۱۰	۱	۰	۰	۰	۱	۰	۲	۰
۱۳	۱	۰	۱	۰	۱	۰	۳	۱
کل	۲۷	۱۰	۱۴	۷	۱۲	۹	۵۳	۲۶

رابطه (۱۱) با توزیع فرزند پواسن را می‌توان به صورت زیر بازنویسی کرد.

$$L(R) \propto (440 - 71) \ln(R) - 440R - 71 \ln(1 - e^{-R}) \quad (15)$$

جدول ۱- طبقه‌بندی داده‌های گزارش شده سرخک در استان فارس طی سال‌های ۱۳۸۰-۱۳۸۲ بر حسب موردها در زنجیر

تعداد موارد در هر زنجیر	۱۳۸۰		۱۳۸۱		۱۳۸۲		۱۳۸۰-۱۳۸۲	
	با پیوند	بدون پیوند	با پیوند	بدون پیوند	با پیوند	بدون پیوند	با پیوند	بدون پیوند
۱	۳۰	۱۲	۲۲	۱۳	۲۳	۱۲	۷۵	۳۷
۲	۸	۳	۲	۱	۳	۱	۱۳	۵
۳	۵	۱	۳	۰	۲	۱	۱۰	۲
۴	۴	۲	۴	۳	۲	۰	۱۰	۵
۵	۰	۳	۳	۲	۰	۱	۳	۶
۶	۱	۰	۲	۲	۳	۰	۶	۲
۷	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۱
۸	۱	۰	۰	۱	۱	۱	۲	۲
۹	۰	۱	۱	۰	۱	۰	۲	۱
۱۳	۱	۰	۰	۰	۰	۰	۱	۰
۱۵	۰	۱	۱	۰	۰	۰	۱	۱
۱۸	۱	۰	۰	۰	۰	۰	۱	۰
۲۳	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۱	۱
۲۹	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۲	۰
کل زنجیرها	۵۴	۲۳	۳۹	۲۳	۳۵	۱۷	۱۲۸	۶۳
کل موارد	۱۸۱	۶۸	۱۳۱	۸۰	۷۸	۳۷	۳۹۰	۱۸۵

برای ماکسیمم کردن تابع مشتق آن را برابر با صفر قرار می‌دهیم.

- [2] Becker, N.G., Analysis of Infectious Data. London: Chapman and Hall, (1989).
- [3] De Serres, G., Gay, N.J. and Farrington, C.P., Epidemiology of Transmissible Disease after elimination, American Journal of Epidemiology, 151 (2000) 1039-1048.
- [4] Yanev, N.M., On the statistics of branching processes, Theory of Probability and its Applications 20 (1975) 612-622.
- [5] Becker, N., On parametric estimation for mortal branching processes, Biometrika, 61 (1974) 393-399.
- [6] Farrington, C.P., Kanaan, M.N. and Gay, N.J., Branching process model for surveillance of infectious disease controlled by mass vaccination, Biostatistics, 4, 2 (2003) 279-295.
- [7] Haight, F. and Breuer, M.A., The Borel-Tanner distribution, Biometrika 47 (1960) 143-150.
- [8] Johnson, N.L., Kotz, S. and Kemp, A.W., Univariate Discrete Distributions, 2th edn. Chichester: Wiley, (1992).

[۹] دکتر حمید سوری و همکاران، تألیف: یوهان جیسک، انتشارات مرکز مدیریت بیماری‌های وزارت بهداشت،

۱۳۸۰.

## بحث و نتیجه‌گیری

بعد از این که انتقالات بومی متوقف شد، روش آماری ذکر شده در بخش ۲ روشی مناسب برای آنالیز داده‌های بیماری‌های عفونی می‌باشد. هر چند که فرآیند شاخه‌ای سابقه‌ای طولانی در زمینه بیماری‌های عفونی واگیردار دارد، اما به ندرت به طور مستقیم از آن استفاده می‌شود. در این مقاله به طور خاص از اندازه‌های شیوع به عنوان فرآیند شاخه‌ای استفاده شده است. روش نسبت موارد ورودی برآورد میزان مولد پایه با استفاده از داده‌های جمع‌آوری شده در استان فارس برابر  $0/78$  می‌باشد. در حالی که این برآورد با استفاده از اندازه زنجیر با توزیع فرزند پواسن حدود  $0/73$  و با توزیع فرزند هندسی تقریباً  $0/68$  می‌باشد.

همان‌طور که از برآورد  $R$  به کمک داده‌های اندازه زنجیر در استان فارس مشاهده می‌شود، چه از روش نسبت موارد ورودی و روش بیان شده در مقاله تحت هر یک از دو توزیع فرزند پواسن و هندسی  $R$  کم‌تر از یک برآورد شده است، بنابراین احتیاج به هیچ‌گونه اقدام جدی جز پیش‌گیری معمول لازم نیست. حتی می‌توان گفت که بیماری سرخک بومی هم نشده زیرا  $R$  یک هم نیست. از آن‌جا که میزان مولد پایه کم‌تر از یک است حذف این بیماری در فارس حتمی است.

## مراجع

- [1] Gay, N.J. and Hesketh, L.M., Morgan-Capner, P. and Miller, E., Interpretation of serological surveillance data for measles using mathematical models: Implications for vaccine strategy, Epidemiology and Infection, 115 (1995) 139-156.