



مطالعه بزرگ
هم‌گروهی
(کهورت)
استان گلستان



دانشگاه علوم پزشکی تهران



پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد

سرشناسه	: ملک‌زاده، رضا، ۱۳۳۰ -
عنوان و نام پدیدآور	: مطالعه بزرگ هم‌گروهی (کهپورت) استان گلستان
مشخصات نشر	: تهران : میرماه، ۱۳۹۳.
مشخصات ظاهری	: ۲۰۰ ص: مصور(رنگی)
شابک	: ۹۷۸-۶۰۰-۳۳۳-۱۳۱-۰۰: ۲۵۰۰۰۰ ریال
وضعیت فهرست نویسی	: فیپای مختصر
یادداشت	: فهرستنویسی کامل این اثر در نشانی: http://opac.nlai.ir قابل دسترسی است.
شناسه افزوده	: فضل‌اللهی، نرگس، ۱۳۶۰-
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم پزشکی تهران
شماره کتابشناسی ملی	: ۳۷۸۰۳۴۱

مطالعه بزرگ هم‌گروهی (کهورت) استان گلستان

دکتر رضا ملک‌زاده

استاد دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
مجری مطالعه کهورت استان گلستان

دکتر نرگس فضل‌اللهی

پژوهشگر پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد



دانشگاه علوم پزشکی تهران



پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد

مطالعه بزرگ هم گروهی (کهورت) استان گلستان

تألیف: دکتر رضا ملک‌زاده - دکتر نرگس فضل‌اللهی

ناشر: میرماه

گرافیک جلد و متن: مهدیه ناظم‌زاده

لیتوگرافی و چاپ: قائم چاپ جوربند

صحافی: عطف

نوبت و سال انتشار: نخست / ۱۳۹۴

شمارگان: ۵۰۰ نسخه

قیمت: ۲۵۰۰۰ تومان

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۳۳۳-۱۳۱-۰

عکس زمینه جلد: گنبد کاووس / عکاس: رابرت بایرون (سال ۱۳۱۴ خورشیدی)

تمام حقوق اثر برای ناشر و پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد محفوظ است.

تهران، تجریش، دزاشیب، خیابان شهید احمد رمضان، کوی مرتضی عباسی، پلاک ۳، واحد ۲

تلفن: ۲۲۷۲۲۹۰۱-۲ فکس: ۲۲۷۲۲۴۴۸

www.mirmah.com



فهرست

۱۱	مقدمه
۱۶	تاریخچه
۱۶	آغاز بررسی بر روی سرطان‌های شایع در شمال ایران
۲۱	شروع مطالعات پس از پیروزی انقلاب اسلامی
۲۴	طرح پژوهشی مطالعه سرطان‌های مری و معده در شمال ایران (GEMINI)
۳۲	شروع اجرای طرح GEMINI با استقرار نظام ثبت سرطان در شمال ایران
۳۴	تاسیس کلینیک ارس و شروع مطالعات سرطان مری و معده در اردبیل
۴۱	اولین نتیجه مهم مطالعه GEMINI
۴۲	نتایج مطالعات ثبت سرطان
۴۷	کلینیک اترک
۵۶	مطالعات موردی شاهدهی - مرحله پایلوت
۶۱	نتایج مطالعات موردی شاهد
۶۱	تریاک
۶۲	تنباکو و سیگار:
۶۴	چای:
۶۴	عدم رعایت بهداشت دهان و دندان
۶۶	تغذیه
۶۶	گوشت قرمز و سفید:
۶۸	چاقی:
۷۱	مصرف زیاد غذاهای کبابی برشته
۷۲	مصرف آجیل
۷۳	نقش ویروس HPV در ایجاد سرطان مری
۷۴	بررسی نقش عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد سرطان مری نوع ESCC در گلستان:
۷۵	نقش تماس با حیوانات در ایجاد سرطان مری:
۷۶	علل فامیلی و ژنتیکی
۷۷	مطالعات ژنتیکی در دست اجرا با همکاری NCI/NIH آمریکا:
۷۸	مطالعه بزرگ و آینده نگر (کهپورت) سرطان در گلستان (Golestan Cohort Study)

۸۰	فاز پایلوت کهورت
۸۱	روش نمونه‌گیری
۸۲	روش اجرای طرح
۹۶	فاز اصلی کهورت
۹۶	نحوه انجام کار
۹۶	افراد شرکت‌کننده
۹۸	پرسشنامه تغذیه
۱۰۱	بررسی نحوه مصرف چای
۱۰۲	معاینه فیزیکی و نمونه‌گیری:
۱۰۵	نحوه پیگیری اعضاء کهورت (participants)
۱۰۵	۱- تعریف نتایج (Outcomes definition)
۱۰۸	۲- روش پیگیری و فواصل آنها
۱۱۰	فاز اندازه‌گیری مجدد (Repeated Measurement)
۱۱۳	تشکیل بيو بانك مدرن مواد بيولوژيک در پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد
۱۱۴	چگونگی جمع‌آوری نمونه‌ها
۱۱۷	امنیت فریزرها
۱۱۸	سیستم ردیابی (Tracking System)
۱۱۹	چگونگی دسترسی به نمونه‌ها
۱۱۹	نمونه‌گیری مجدد (Repeated Measurement) بیوبانک
۱۲۲	بیوبانک هیپاتیت B
۱۲۳	تأثیر نتایج مطالعه کهورت گلستان در ارتقاء سلامت جامعه
۱۲۶	هدف نهایی مطالعه بزرگ کهورت آینده نگر
۱۲۷	مطالعات مهم با هدف پیشگیری از بیماری‌های مزمن غیر واگیر در کهورت گلستان
۱۲۷	پیشگیری از سرطان مری و ناحیه کاردیا معده
۱۳۲	نتایج مطالعه کهورت گلستان در مورد سایر بیماری‌های مزمن (غیرسرطانی)
۱۳۴	پیشگیری از سکنه‌های قلبی و مغزی زودرس و سایر بیماری‌های مزمن (NCD)
۱۴۴	بررسی اثر پلی پیل در بیماران با کبد چرب در شهر گنبد
۱۴۷	بیماری‌های مزمن کلیه
۱۴۸	هیپاتیت B

۱۵۱	هیپاتیت C
۱۵۲	نتایج کهورت در مورد مواد مخدر
۱۵۴	دیابت
۱۵۴	فشار خون بالا و بیماری قلبی
۱۵۵	نقش گروه خونی
۱۵۵	میزان غلظت خون (هماتوکریت)
۱۵۷	دستاورد های اقتصادی
۱۵۹	منابع
۱۷۳	تقدیر و تشکر
۱۷۳	قدردانی و تشکر از مردم شرکت کننده در مطالعه GEMINI به خصوص مطالعه کهورت گلستان
۱۷۴	حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران، گلستان و وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
۱۷۵	باتشکر از مراکزی که ما را در این پروژه بزرگ یاری کردند
۱۷۶	همکاران ایرانی شرکت کننده در پروژه کهورت استان گلستان
۱۷۹	محققین همکار از کشورهای مختلف جهان به ترتیب کشور
۱۸۵	ضمیمه ۱ - فعالیت های پژوهشکده گوارش و کبد
۱۸۶	ضمیمه ۲ - تعداد citation مقالات پژوهشکده گوارش و کبد (۲۰۱۴-۲۰۰۳)
۱۸۷	ضمیمه ۳ - افتخارات پژوهشکده گوارش و کبد در مطالعه کهورت گلستان

بسمه تعالی

مطالعه کهورت استان گلستان یکی از مهم ترین و بزرگترین طرح های پژوهشی در حوزه پزشکی در ایران، منطقه خاورمیانه و شمال آفریقا است که تاکنون با موفقیت به اجرا در آمده و تقریباً به تمامی اهداف پیش بینی شده دست یافته است.

مطالعه کهورت استان گلستان بخش مهمی از مطالعه سرطان مری و معده در شمال ایران (GEMINI)^۱ است که طی ۱۵ سال گذشته شروع شده و توسط تیم ۵۰ نفری از محققین با تجربه از دانشگاه های علوم پزشکی تهران و گلستان و همکاری موسسه بین المللی تحقیقات سرطان وابسته به سازمان بهداشت جهانی (IARC/WHO)، موسسه ملی تحقیقات سرطان آمریکا (NCI/NIH)، مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه کمبریج در انگلستان (CRUK/Cambridge)، دانشگاه جانز هاپکینز آمریکا و دانشگاه کارولینسکای سوئد در مدت ۱۵ سال گذشته به انجام رسیده و پیش بینی می شود که حداقل تا ۱۵ سال آینده ادامه داشته باشد.

تجربه اجرای یک طرح بزرگ و دقیق علمی، موضوع بسیار مهم و با ارزشی است که به اشتراک گذاشتن آن هدف اصلی کتاب حاضر می باشد. این طرح نشان می دهد که تلاش و کوشش مستمر، همراه با کار گروهی و برقراری ارتباط علمی بین المللی و تلاش در جهت اخذ بودجه های بین المللی در کشور ما امکان پذیر بوده و باید یکی از اهداف مهم مراکز تحقیقاتی و دانشگاهی در کشور باشد. ایجاد زیر ساخت های پژوهشی قوی و دقیق یکی از مهم ترین اقداماتی است که باید توسط مدیریت پژوهشی در دانشگاه های علوم پزشکی کشور در اولویت قرار گیرد.

1 . GEMINI: Gastro Esophageal Malignancy in North of Iran

نتیجه این طرح برای بیماران و مردم منطقه بسیار سودمند واقع گردیده است. اطلاع و آگاهی مردم از وضعیت سلامتی خویش، ارائه خدمات تشخیصی و تا حدی درمانی رایگان در کلینیک اترک به خصوص برای مبتلایان به سرطان مری و معده، برنامه‌ریزی جهت درمان سریع و موثر بیماران با این نوع سرطان‌ها و اجرای طرح‌های پژوهشی جهت تشخیص زودرس سرطان مری و معده و همچنین برنامه‌پیشگیری از سایر بیماری‌های مزمن شایع مانند سکت قلبی-مغزی و کبد چرب (با استفاده از قرص پلی پیل) و درمان بموقع هیپاتیت نوع B و C، از مهم‌ترین دستاوردهای آن می‌باشد. پیش بینی می‌شود طی سال‌های آینده برنامه‌پیشگیری جامع با تکمیل طرح‌های پژوهشی برای سرطان و سایر بیماری‌های مزمن برای استان گلستان و سایر نقاط کشور تدوین گردد.

دکتر رضا ملک‌زاده

استاد دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

مجری مطالعه کهورت گلستان



تصویر ۱ - یکی از اولین جلسات طرح مطالعه سرطان‌های مری و معده در سال ۱۳۷۵ ش. که در دفتر دبیر فرهنگستان علوم پزشکی (دکتر رضا ملک‌زاده) با حضور آقایان دکتر فرخ سعیدی، دکتر فرین کمانگر، دکتر مسعود ستوده و دکتر محمد فره‌وش برگزار شده است.



GEMINI Meeting (Gastro-Esophageal Malignancies in Northern Iran)
5-6 May 2009, IARC, Lyon



۲



۳



۴

تصویر ۲ - اعضای داخلی و خارجی مطالعه سرطان مری و معده (GEMINI) در شمال ایران، پس از اجلاس مشترک در آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان وابسته به سازمان بهداشت جهانی در شهر لیون فرانسه سال ۱۳۸۸ ش. از چپ به راست ردیف جلو: دکتر فرهاد اسلامی، دکتر داریوش نصرالله زاده، دکتر ساندی داوسی، دکتر اکرم پورشمس. ردیف وسط از چپ به راست: دکتر مسعود ستوده، خانم دکتر بهنوش عابدی اردکانی، دکتر رامین شاکری، دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر آرش اعتمادی، دکتر فیلیپ تیلور و دکتر پیرهینو. ردیف سوم از چپ به راست: دکتر هومن خادمی، دکتر نیل فریدمن، دکتر پائولوبوفتا، دکتر فرین کمانگر، دکتر کریستین آبانت و دکتر ویمین یای

تصویر ۳ - اعضای هیات علمی و تیم پشتیبان اداری و کارشناسان پژوهشی مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران سال ۱۳۸۵ ش.

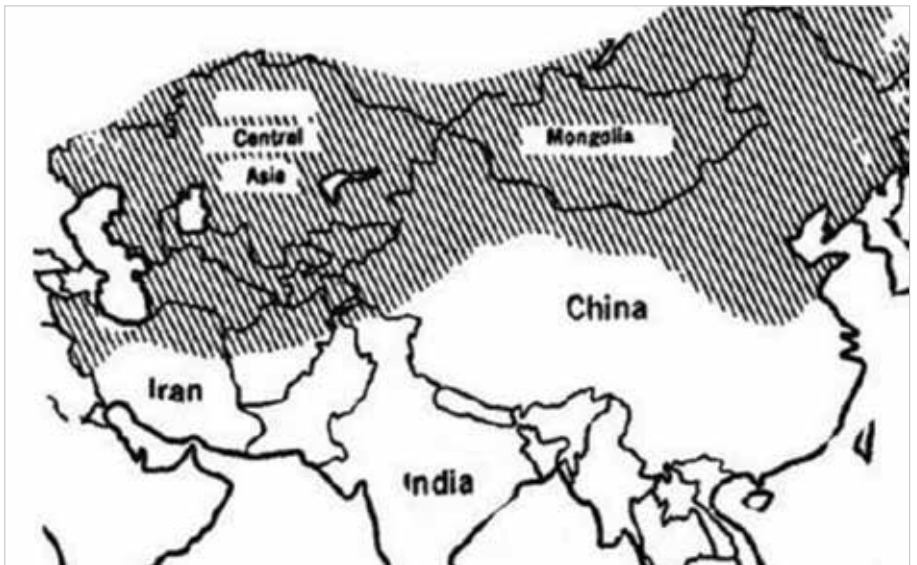
تصویر ۴ - نشست محققان گروه Gemini در آکادمی علوم نیویورک امریکا سال ۱۳۸۹ ش. دکتر فرهاد اسلامی، دکتر داریوش نصرالله زاده، دکتر ساندی داوسی، دکتر اکرم پورشمس، دکتر مسعود ستوده، خانم دکتر بهنوش عابدی اردکانی، دکتر رامین شاکری، دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر آرش اعتمادی، دکتر فیلیپ تیلور، دکتر پیرهینو، دکتر هومن خادمی، دکتر نیل فریدمن، دکتر پائولوبوفتا، دکتر فرین کمانگر، دکتر کریستین آبانت، دکتر ویمین یای، دکتر شاهین مرات، دکتر حسین پوستچی، دکتر سیاوش ناصری مقدم، دکتر پاول برننن، دکتر غلامرضا روشندل، دکتر مهدی محمدنژاد، دکتر آسیه گلعدار

آغاز بررسی بر روی سرطان‌های شایع در شمال ایران

از دهه ۱۳۴۰ شمسی گزارش‌های متعددی از شیوع بالای سرطان مری در شمال ایران مطرح گردید و به همین دلیل دانشکده بهداشت دانشگاه تهران ماموریت یافت از طریق همکاری با IARC/WHO در این مورد بررسی و اقدام نماید. در سال ۱۳۴۸ شمسی (۱۹۶۹ میلادی) با تلاش مشترک دانشکده بهداشت دانشگاه تهران و آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC)، در استان‌های شمالی ایران، مرکزی جهت ثبت سرطان برای اولین بار شروع به کار کرد. بررسی‌های آن زمان، شیوع سرطان مری در منطقه وسیعی از چین تا مغولستان شامل آسیای مرکزی و کناره دریای خزر در ایران (که کمربند آسیایی سرطان مری نام گرفت) را نشان داد. همچنین این افزایش شیوع در نقاط دیگری شامل آفریقای جنوبی، برزیل و جنوب فرانسه نیز مشاهده شد (۱،۲).



تصویر ۵ - مناطق شایع سرطان مری در جهان



تصویر ۶ - کمربند سرطان مری در آسیا سال ۱۳۴۸ شمسی



تصویر ۷ - کمربند سرطان مری در ایران در سال ۱۳۴۸ شمسی

گزارش‌های مرکز ثبت سرطان WHO/IARC در آن زمان در شمال ایران، شیوع سرطان مری را ۱۶۵ مورد در ۱۰۰۰۰۰ مردان و ۱۹۵ مورد در ۱۰۰۰۰۰ در زنان گزارش نمود (۱-۴). این میزان شیوع سرطان مری در شمال ایران از جمله بالاترین شیوع سرطان‌ها در یک منطقه از جهان محسوب می‌شد و به همین دلیل شمال شرق ایران به عنوان منطقه‌ای با بالاترین نرخ شیوع یک نوع سرطان (مری) در جهان معروف و در کتاب‌های پزشکی مکرر وارد گردید (۱،۲). پس از گزارش ثبت سرطان شمال ایران با همکاری دانشکده بهداشت دانشگاه تهران، آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) وابسته به سازمان بهداشت جهانی (WHO)، گروهی از محققین به سرپرستی دکتر دی (Nicholas Edward Day) ماموریت یافتند تا در مورد علل شیوع بالای سرطان مری در شمال شرقی ایران مطالعه نمایند.



تصویر ۸ - دکتر دی (Nicholas Edward Day) و خانم دکتر پور شمس



تصویر ۹ - آقای دکتر فرخ سعیدی، جراح و محقق پیشکسوت ایران که به خصوص در تشویق تیم پژوهشی GEMINI و راهنمایی آنها نقش موثری ایفا نمود.

این مطالعات به مدت ۸ سال (۱۳۴۸-۱۳۵۶) با مشارکت محققین دانشکده بهداشت و انستیتو تغذیه دانشگاه تهران (دکتر قدیریان، دکتر محبوبی، دکتر ارفع، دکتر نیک بین، دکتر آزدگان، دکتر آرامش، دکتر پیرنیا، دکتر مبرهن، دکتر دولتشاهی و دکتر کرپسی از ایتالیا) ادامه یافت و چند مطالعه موردی شاهدهی و اکولوژیک در دهه هفتاد میلادی در مجلات معتبر بین‌المللی به چاپ رسید. با توجه به این واقعیت که این مطالعات در سال ۱۳۵۷ ش. پس از پیروزی انقلاب اسلامی به پایان رسید، محققین فوق الذکر توانستند فقط چندین فرضیه در مورد علل احتمال این سرطان مطرح نمایند که به ترتیب اهمیت در تصویر زیر آمده است (۵-۷).

نمودار ۱: فرضیات اولیه در مورد علل شیوع سرطان مری در استان گلستان



شروع مطالعات پس از پیروزی انقلاب اسلامی

آقای دکتر فرخ سعیدی استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کمک تیم پژوهشی جوان خویش به خصوص آقایان دکتر سامان فهیمی، دکتر علیرضا سپهر و دکتر محمد جعفر فرهوش در سال ۱۳۷۲-۱۳۷۵ مطالعه جدیدی را در منطقه بندر ترکمن شروع نمودند (۸). اما مطالعه اصلی در سال ۱۳۷۶ ش. توسط دکتر رضا ملک‌زاده و تیم پژوهشی بزرگ از مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشگاه علوم پزشکی گلستان با همکاری وسیع بین‌المللی با مرکزیت شهر گنبد کاووس شروع گردید (۹-۱۳).



تصویر ۱۰ - اولین بازدید برای شروع مطالعات جدید در استان گلستان: ردیف بالا از چپ به راست: دکتر محمد یعقوبی، دکتر فرخ سعیدی، دکتر سامان فهیمی، دکتر علی علی مقدم، ردیف پایین از چپ به راست: دکتر مسعود ستوده و همسرشان، دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر کریم آقچلی



۱۱



۱۲



۱۳

تصویر ۱۱ - جلسه توجیهی در دانشگاه علوم پزشکی گلستان با حضور رئیس دانشگاه آقای دکتر شهریار سمنانی و مسئولین مربوطه

تصویر ۱۲ - گروه پژوهشی سرطان‌های معده و مری در DDRC همراه با همکاران تیم از NCI/NIH در تهران، ۱۳۸۴ ش.

تصویر ۱۳ - کمیته اخلاقی پزشکی (IRB) مرکز تحقیقات گوارش و کبد

طرح پژوهشی مطالعه سرطان‌های مری و معده در شمال ایران (GEMINI)

در سال ۱۳۷۳ ش. بحث و بررسی و مشورت دربارهٔ مطالعه جدید در مورد سرطان مری و معده در مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران توسط دکتر رضا ملک‌زاده آغاز گردید. بازدید مکرر از شهرهای مختلف شمال کشور و مذاکره با مقامات سیاسی و سلامت استانی و رهبران مذهبی و مسئولین مربوطه در استان گلستان در مورد همکاری و مساعدت آنها و تشویق مردم و بیماران سرطانی برای شرکت در مطالعات جمعیتی، اقدام مناسبی بود که زمینه اجتماعی را برای مطالعه بزرگ جمعیتی که ممکن است چندین دهه طول بکشد فراهم نمود. همچنین انتخاب تیم پژوهشی از بین نخبگان جوان و اعتماد به آنها از جمله دستاوردهای این طرح بود.



تصویر ۱۴- دعوت از آیت الله نورمغیدی نماینده ولی فقیه در استان گلستان برای بازدید از کلینیک اترک در شهر گنبد کاووس



تصویر ۱۵ - مذاکره با روحانیون و بزرگان ترکمن صحرا در شهر و مناطق روستایی ترکمن صحرای ایران.



۱۶



۱۷



۱۸

تصویر ۱۶ - مذاکره با آقای دکتر فرهاد زرگری مدیر سازمان تامین اجتماعی استان گلستان که موجب حمایت بسیار ارزشمند سازمان تامین اجتماعی از پروژه GEMINI گردید.

تصویر ۱۷ - بحث و بررسی موضوع مطالعه برای پزشکان و مسئولین سلامت منطقه

تصویر ۱۸ - انتخاب تیم پژوهش از بین نخبگان جوان و اعتماد نمودن به آنها. خانم دکتر پور شمس از اعضای هیات علمی بخش گوارش بیمارستان شریعتی دانشگاه تهران از فعال ترین محققین در پروژه GEMINI با پذیرفتن اقامت طولانی مدت در شهر گنبد نقش موثری در اجرای این پروژه ایفا نمودند.

بازدید از مراکز تحقیقات سرطان در چین (تصویر ۱۹)، بازدید و مشورت‌های مکرر با آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) وابسته به سازمان بهداشت جهانی در لیون فرانسه و همچنین بازدید و مشورت با محققین با تجربه مرکز ملی سرطان امریکا (NIH/ NCI) و بالاخره تشکیل سمینار مهمی در سال ۱۳۷۶ ش. در محل آژانس بین‌المللی سرطان (IARC) در شهر لیون فرانسه به مدت ۲ روز با حضور گروهی از محققین سالهای ۱۹۷۰م، محققین برجسته آژانس، محققین برجسته و با تجربه از آژانس ملی تحقیقات سرطان امریکا و گروهی از محققین مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران به سرپرستی دکتر رضا ملک‌زاده و حمایت ویژه به‌خصوص از طرف پائولو بوفتا معاون وقت IARC برگزار گردید (تصویر ۲۰ و ۲۱) و پس از بحث و بررسی کامل نقشه راه (تصویر ۲۲)، جزئیات مهمی از چگونگی اجرای طرح به تصویب رسید.



۱۹



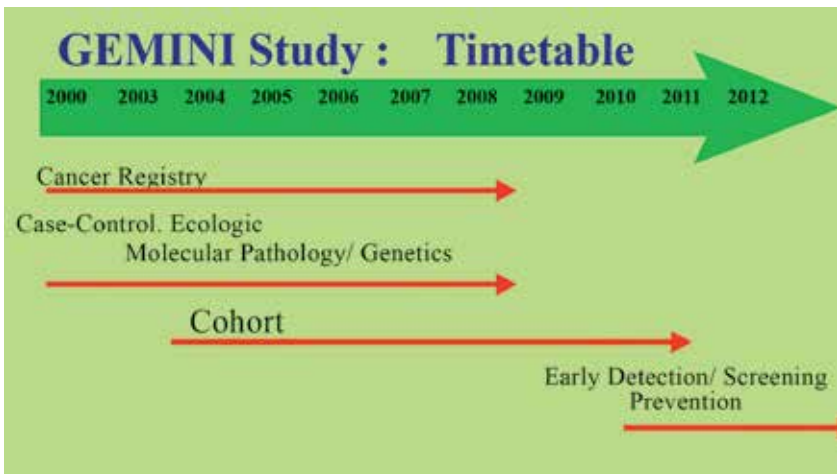
۲۰

تصویر ۱۹ - بازدید از مرکز تحقیقات سرطان در چین

تصویر ۲۰ - بازخوانی افراد شرکت‌کننده در مطالعات سال ۱۳۴۸ ش. در سال ۱۳۷۶ ش. در محل آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان لیون فرانسه



۲۱



۲۲

تصویر ۲۱ - مطالعه GEMINI با ۳ محقق اصلی (Principle investigator) شروع شد: دکتر رضاملک‌زاده از DDRC ایران، دکتر بوفتا از IARC اروپا، دکتر داوسی از NCI آمریکا

تصویر ۲۲ - نقشه اجرای طرح پژوهشی مطالعه سرطان‌های مری و معده در شمال ایران

در این جلسه محققین برجسته ای از IARC، NIH/NCI همکاری خود را با این طرح اعلام نمودند و پس از آن موافقت دانشگاه‌ها و موسسات پژوهشی مهمی چون دانشگاه کارولینسکای سوئد، لیدز، گلاسکو، کینگر کالج لندن، دانشگاه جانز هاپکینز و هاروارد در امریکا، موسسه تحقیقات سرطان در آلمان، ایتالیا، برزیل و افریقای جنوبی نیز جلب گردید. در سال ۱۳۸۴ ش. همایش علمی مهمی با حضور با تجربه‌ترین محققین سرطان مری و معده از سراسر جهان (امریکا، انگلستان، فرانسه، چین، ژاپن، برزیل و افریقای جنوبی) توسط DDRI در تهران برگزار شد و از تجربیات همه کشورهای موفق در زمینه پژوهش سرطان مری و معده در اجرای مطالعه GEMINI استفاده به عمل آمد.





۲۴

تصویر ۲۳ - عکس دسته جمعی همایش سرطان مری
و معده در تهران سال ۱۳۸۴ ش.

تصویر ۲۴ - عکس دسته جمعی همایش سرطان مری
و معده در چین سال ۱۳۸۶ ش.

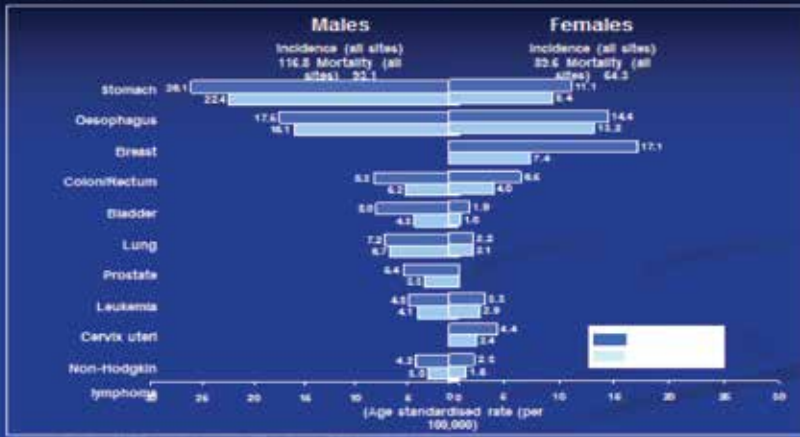
شروع اجرای طرح GEMINI با استقرار نظام ثبت سرطان در شمال ایران

همانطور که در تصویر نقشه راه مشخص گردید، اولین اقدام مهم برقراری نظام ثبت سرطان مبتنی بر جمعیت در استان اردبیل و گلستان بود. با وجود چالش‌های جدی که به خصوص از طرف حوزه معاونت بهداشتی وزارت بهداشت برای استقرار این نظام وجود داشت، با تلاش و کوشش و هماهنگی بسیار خوب با مقامات محلی در استانهای گلستان و اردبیل، طرح ثبت سرطان مبتنی بر جمعیت با راهنمایی و کمک بسیار موثر از طرف جناب دکتر ماکس پارکین رئیس وقت نظام ثبت سرطان WHO (تصویر ۲۵) تحقق یافت و مقالات علمی متعددی در مورد آمار جدید شیوع سرطان‌ها به خصوص سرطان مری و معده به چاپ رسید (۲۹-۹) و به عنوان مرجع اصلی شیوع سرطان در ایران مورد استفاده WHO و محققین و مسئولین ایرانی قرار گرفت. همچنین برنامه ثبت سرطان حداقل در یک دور و با همکاری دانشگاه‌های علوم پزشکی مازندران، بابل، گیلان و کرمان در این استان‌ها به عمل آمد و گزارش‌هایی نسبتاً دقیق از شیوع سرطان در شمال ایران و مقایسه آن با کرمان به چاپ رسید.

برنامه ثبت سرطان مبتنی بر جمعیت قرار است در آینده در ده استان کشور به صورت کامل به اجرا در آید.



The Incidence and Mortality from cancer In Iran



۲۶



۲۷

تصویر ۲۵- ملاقات دکتر ملک‌زاده و دکتر دی مکس
پارکین برای برنامه‌ریزی نظام ثبت سرطان

تصویر ۲۶ - آمار شیوع سرطان‌های مختلف در ایران.
تصویری از جدول مقاله مشترک با دکتر پارکین (۱۵)

تصویر ۲۷- استان‌های شرکت‌کننده در واحد ثبت سرطان

تاسیس کلینیک ارس و شروع مطالعات سرطان مری و معده در اردبیل

مطالعه بزرگ سرطان مری و معده در شمال ایران (GEMINI) در سال ۱۳۷۴ ش. در استان اردبیل آغاز شد. دلیل اصلی آن گزارش شیوع بالای سرطان معده در اردبیل بود که پس از استقرار آقای دکتر عباس یزدان بد به عنوان اولین فوق تخصص گوارش در شهر اردبیل مشخص گردید.

پس از بررسی و مشورت‌های لازم و هماهنگی با مقامات سیاسی، مذهبی و دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، تیم پژوهشی با دعوت از آقای پروفیسور مک کول از محققین طراز اول جهان در زمینه سرطان معده از دانشگاه گلاسکو انگلستان تشکیل گردید. در این تیم آقای دکتر محمد حسن درخشان به عنوان پژوهشگر جوان به صورت تمام وقت نقش مهمی ایفا نمود. آقای دکتر علیرضا سپهر و دکتر فرین کمانگر به عنوان هماهنگ کننده با محققین مرکز ملی سرطان امریکا (NCI) و آقای دکتر علیرضا سجادی به عنوان مسئول ثبت سرطان استان اردبیل تلاش مفیدی به عمل آوردند. همچنین علل سرطان معده به عنوان پایان نامه Ph.D آقای دکتر فرهاد پورفرضی در دانشگاه استرالیا و دکتر نیک سرشت در دانشگاه لیدز انگلستان تعیین گردید.

پس از شروع برنامه ثبت سرطان، مطالعه غربالگری برای بررسی شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری معده و ضایعات پیش سرطانی در معده و مری با همکاری ده نفر از فوق تخصص های گوارش دانشگاه علوم پزشکی تهران و اردبیل و ده نفر از پاتولوژیست‌های همکار در مدت ۲ سال به عمل آمد و تعداد ۱۱۰۰ نفر از جامعه ظاهراً سالم که به صورت تصادفی از اهالی شهرهای اردبیل و مشکین شهر انتخاب شده بودند مورد بررسی از طریق مصاحبه، آزمایش خون و آندوسکوپی فوقانی همراه با ده مورد نمونه‌برداری از مری و معده قرار گرفتند.



۲۸



۲۹

تصویر ۲۸ - دکتر عباس یزدان بد در حال اندوسکوپی در کلینیک ارس

تصویر ۲۹ - اولین جلسه مربوط به طرح GEMINI در مرکز تحقیقات گوارش و کبد که در رابطه با اجرای طرح اردبیل در سال ۱۳۷۹ ش. انجام گرفت.



۳۰



۳۱

تصویر ۳۰ - بازدید دکتر رضا ملک‌زاده و تیم همراه
(دکتر کمانگر، دکتر فهیمی، دکتر عرشی) از اردبیل

تصویر ۳۱ - تیم کلینیک ارس در اردبیل با حضور
پروفسور مک کول و دکتر ملک‌زاده



۳۲



۳۳

تصویر ۳۲ - دکتر محمدحسین درخشان، مسئول اجرایی پروژه اردبیل (سمت راست). دکتر علیرضا سجادی، مسئول ثبت سرطان (سمت چپ بالا). دکتر علیرضا سپهر، اپیدمیولوژیست و طراح مطالعه اردبیل (سمت چپ پایین)

تصویر ۳۳ - دکتر ملکزاده و جمعی از همکاران در راه حرکت از فرودگاه اردبیل به طرف کلینک ارس



۳۴



۳۵



۳۶



۳۷



۳۸

تصویر ۳۷ - آقای دکتر دیوید فلچر استاد دانشگاه میوکلینیک امریکا مشغول اندوسکوپی در کلینیک ارس

تصویر ۳۴ - اساتید و همکاران مطالعه اردبیل

تصویر ۳۵ - دکتر بهروز علیزاده هماهنگ کننده طرح اردبیل در کلینیک ارس

تصویر ۳۸ - دکتر داوسی موضوع پروژه اردبیل را برای دکتر درخشان و دکتر میکائیلی توضیح می دهند.

تصویر ۳۶ - تیم دانشجویی همکار در اردبیل همراه با دکتر ملک زاده، دکتر داوسی و دکتر ستوده



۳۹



۴۰

تصویر ۳۹ - دکتر ستوده و دکتر توانگر با حجم زیاد نمونه برداری اندوسکوپی (برای هر بیمار ۷ شیشه نمونه برداری انجام می شد)

تصویر ۴۰ - اعضای کلینیک ارس در بازدید آقای پروفسور مک کول

نتایج این بررسی به صورت مقالات متعدد علمی در مجلات معتبر بین‌المللی به چاپ رسید. پس از آن کلینیک ارس طی ده سال به کار خود ادامه داد و حداقل ۳ مطالعه مهم مورد-شاهدی (CCS) به انجام رسیده که نتایج آنها نیز در معتبرترین مجلات علمی جهان منتشر گردید (۱۳۵-۱۵۰). پس از ده سال، بررسی مجدد با دعوت از ۱۱۰۰ نفر که در شروع کار مورد بررسی قرار گرفته بودند و مراجعه افرادی که در قید حیات بودند، مشخص شد که ۳۴ نفر آنها از سرطان معده فوت شده‌اند.

بررسی اولیه نتایج این مطالعه ده ساله و مجموع مطالعات موردی-شاهدی، در اردبیل نشان داد که تقریباً تمام جمعیت بالای ۴۰ سال در اردبیل و مشکین شهر، میکروب هلیکوباکتر پیلوری را در معده خود دارند و علل مهم دیگری چون چاقی، رژیم غذایی نامناسب با نمک بالا، سیگار و مصرف تریاک نقش تعیین کننده ای در شیوع بالای سرطان معده در اردبیل دارند. هم اکنون بررسی و مطالعات اولیه در مورد نحوه پیشگیری از این سرطان در استان اردبیل در دست بررسی است.

اولین نتیجه مهم مطالعه GEMINI:

برنامه ثبت سرطان مبتنی بر جمعیت در استان گلستان نشان داد که شیوع سرطان مری در طی ۴۰ سال گذشته در شمال ایران به شدت کاهش یافته و به کمتر از ثلث ۴۰ سال پیش رسیده است. در جدول زیر این میزان کاهش به خوبی نشان داده شده است.

جدول ۱- کاهش سرطان مری و افزایش نسبی سرطان معده در شمال ایران

میزان شیوع (ASR) تعداد موارد جدید سرطان در هر یکصد هزار نفر جمعیت									
نوع سرطان		۱۹۷۰م. (۱۳۴۹ ش.)		۱۹۹۶-۲۰۰۰ م. (۱۳۶۵-۱۳۶۹ ش.)		۲۰۰۳ م. (۱۳۸۲ ش.)		۲۰۱۰ م. (۱۳۸۹ ش.)	
		مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن
مری		۹۳/۱	۱۱۰	۴۳/۴۴	۳۶/۲۷	۳۵/۵۸	۲۹/۲۱	۲۴/۳	۱۹/۱
معده		-	-	۲۷/۸	۸/۳	۲۷/۸۱	۱۵/۷	۳۰/۷	۱۲/۴

نتایج مطالعات ثبت سرطان

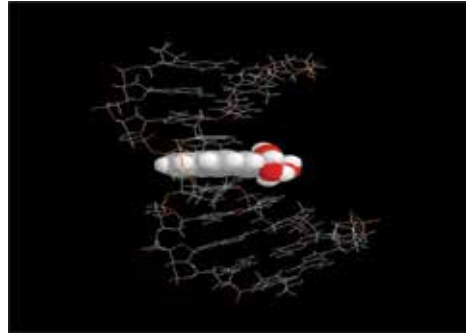
یکی از علل کاهش نرخ سرطان مری و افزایش سرطان معده موضوع اشتباه در شمارش (misclassification) در گذشته بوده است. علت این اشتباه محاسبه سرطان ناحیه کاردیا معده به عنوان سرطان مری بوده است. در دهه ۱۳۴۰ ش. امکان استفاده از دستگاه آندوسکوپی در ایران بسیار محدود بود و تشخیص سرطان مری عمدتاً با علامت بالینی مشکل در بلع (دیسفاژی) و رادیولوژی مری صورت می گرفت. به همین دلیل سرطان ناحیه بالای معده در ناحیه کاردیا را هم به عنوان سرطان مری محسوب می کردند. در حالیکه مطالعات جدید که با دستگاههای آندوسکوپی پیشرفته انجام می گیرد، سرطان معده و کاردیا به خوبی مشخص است، لذا به تعداد سرطانهای معده افزوده شده و از تعداد سرطانهای مری کاسته شده است.

در مورد علل دیگر کاهش سرطان نوع ESCC مری طی ۴۰ سال گذشته بررسی و مطالعات مختلف انجام گردید. مهمترین عامل این کاهش بهبود وضعیت اقتصادی - اجتماعی ساکنین این مناطق می باشد. مردم ترکمن ۴۰ سال قبل در روستاها، عمدتاً در آلاچیق و در کنار حیوانات زندگی می کردند و از فضولات حیوانات و چوب (Biomass) جهت گرمایش و پخت و پز در محیطی بسته استفاده می کردند. این امر باعث ایجاد دوده ای سیاه و غلیظ در محیط می شد که حاوی مقادیر زیاد PAH است. PAH متشکل از مواد سرطان زاست که می تواند به DNA بچسبد و ترکیب PAH-DNA ایجاد کند. این ترکیب می تواند باعث ایجاد جهش در DNA و به خصوص در ژن P53 گردد و زمینه را برای ایجاد بدخیمی فراهم نماید. بررسی های بسیار دقیق انجام شده بر روی ۹۹ نفر از ساکنین این مناطق مشخص کرد که میزان OHPG-1 (Hydroxypirene Glucoronidase 1) که از مشتقات PAH است در ادرار ظاهر می شود و نشان دهنده میزان تماس با PAH در ۲۴-۷۲ ساعت گذشته است، در ادرار این افراد بالاتر از حد نرمال می باشد (۳۱، ۳۰). همچنین در یک بررسی بسیار دقیق که با همکاری آزمایشگاه پاتولوژی در IARC و NCI انجام گردید میزان PAH موجود در بافت مری سرطانی، بافت مری طبیعی در افراد سرطانی و مری طبیعی در افراد بدون سرطان به عنوان کنترل نشان داده شده که غلظت PAH در مری افراد مبتلا به سرطان و به خصوص در بافت سرطانی بیش از ۲۰ برابر غلظت آن در بافت مری افراد بدون سرطان می باشد (۳۰).

به همین دلیل شیوع سرطان در افراد با سن بالای ۶۰ سال که در گذشته و در دوران



۴۲



۴۱



۴۳

تصویر ۴۱ - دیواره منزل از تجمع دود سیاه حاوی PAH سیاه رنگ شده است.

تصویر ۴۲ - PAH از طریق چسبیدن به مولکول DNA با ایجاد تغییرات ژنتیکی زمینه را برای ایجاد سرطان مستعد می‌کند.

تصویر ۴۳ - استفاده از فضولات حیوانات (تاپاله) برای پخت و پز

کودکی و جوانی در مناطق روستایی زندگی کرده‌اند هنوز بالا می‌باشد و پیش بینی می‌شود که در سالهای آینده این روند کاهش در شیوع سرطان مری نوع ESCC به دلیل تغییر فاحش شرایط محیط زندگی ادامه پیدا کند (۳۰).

در طول ۳۰ سال، محل زندگی افراد ترکمن از آلاچیق و چادر به خانه‌ها تغییر پیدا کرده است. در این سال‌ها وضعیت اقتصادی-اجتماعی بهتر شد. به تدریج یخچال وارد منازل شد و



۴۴

تصویر ۴۴ - شهرستان گنبد در سال ۱۳۴۸ شمسی



۴۵



۴۶

تصویر ۴۵- مناطق روستایی منطقه ترکمن صحرا در سال ۱۳۴۸ ش.

تصویر ۴۶- اولین آندوسکوپي‌ها در سال ۱۳۴۸ ش، فردی مسئول نگه داشتن دست و پای بیمار حین آندوسکوپي است.

مواد غذایی و نان در یخچال نگهداری شد. مصرف میوه و سبزیجات تازه افزایش پیدا کرد و در نتیجه میزان بیشتری از آنتی اکسیدانت ها و ویتامین ها به بدن افراد رسید. در راستای این تغییرات، گاز با کپسول یا گاز شهری جایگزین سوخت سنتی شد.

در سالها قبل از دهه ۱۳۵۰ تقریباً کلیه روستاهای مناطق شرق استان گلستان فاقد آب آشامیدنی بهداشتی و لوله کشی بود. مردم در این مناطق از آب باران که در آب انبارهای کوچک (Cystem) جمع‌آوری می‌کردند در طول سال برای آشامیدن و تهیه غذا استفاده می‌کردند. مطالعات روی این آبها نشان داده است که غلظت نیترات‌ها که از جمله موارد سرطان‌زا هستند در این آبها بسیار افزایش می‌یابد و به همین دلیل مردم به‌صورت مستمر در معرض تماس با نیترات با مصرف آب محتوی نیترات بالا قرار داشته‌اند و مطالعات نشان داد که احتمال بروز سرطان مری در افرادی که بخصوص برای سال‌های متمادی آب شرب غیر لوله کشی داشته‌اند به مراتب بیشتر از افرادی بوده که از آب لوله کشی استفاده کرده‌اند (۳۲).

زنان که پیش از این بی سواد بودند به تدریج با سواد شدند و متعاقباً سطح بهداشت بالا رفت. همه این موارد در کاهش میزان سرطان مری در طول ۴۰ سال موثر بوده است. در بررسی شرایط اجتماعی-اقتصادی ۳۰۰ بیمار مبتلا به سرطان مری و ۵۷۱ گروه کنترل سالم، مشخص شد که تحصیلات، وضعیت اقتصادی مناسب، و ازدواج می‌تواند با سرطان مری نسبت معکوس داشته باشد (۳۲). از طرفی دیگر بررسی‌ها نشان داده که بین تعداد زایمان نوزاد زنده در زنان و سرطان مری نسبت معکوس وجود دارد حال آنکه تعداد سقط و یا زایمان نوزاد مرده نسبت مستقیمی با سرطان مری دارد (۳۳).

با وجود این کاهش، در حال حاضر میزان شیوع سرطان مری در این مناطق از سایر مناطق ایران و سطح جهانی بالاتر است. اوج وقوع سرطان مری در افراد با سن بالاتر از ۶۰ سال است و این افراد در طی دوران کودکی و نوجوانی بدلیل تماس با عوامل کارسینوژن در آب، غذا، محیط زندگی، مجاورت با حیوانات و عدم مصرف کافی مواد آنتی اکسیدانت در رژیم غذایی، در سن ۶۰ سالگی استعداد ابتلا به سرطان مری را حفظ کرده‌اند. با توجه به بهبود بسیار چشمگیر وضعیت اقتصادی و اجتماعی و با سواد نسلی جدید دختران و پسران، پیش بینی می‌شود کاهش سرطان مری در آینده در این نسل ادامه یابد. به همین دلیل نیاز به برنامه پیشگیری به‌خصوص برای افراد بالای سن ۶۰ سال کاملاً محسوس است.

جدول ۲ - شیوع سرطان مری در استان گلستان در سال ۱۳۹۰ ش.

منطقه	ASR *
شرق استان گلستان (ترکمن)	۵۵
روستاهای شرق گلستان	۷۵
جمعیت شهری شرق گلستان	۳۰

* موارد سرطان به ازاء هر یکصد هزار نفر جمعیت

جدول ۳ - شیوع سرطان مری در ایران در سال ۱۳۹۰ ش.

استان	ASR
گلستان	۴۵
اردبیل	۲۰
فارس، کرمان	۱۰

کلینیک اترک:



تصویر ۴۷ - بهبود وضعیت اقتصادی و اجتماعی در شهر گنبد در سال ۱۳۸۷ ش.



۴۸



۴۹



۵۰

تصویر ۵۰ - آب انبارها با افزایش طول مدت نگهداری آب موجب افزایش غلظت نیترات در آب می‌گردند.

تصویر ۴۸ - مناطق روستایی ترکمن صحرا در سال ۱۳۷۸ ش. روستاها از آب لوله کشی، برق و منازل مسکونی مناسب برخوردارند.

تصویر ۴۹ - منازل روستایی در سال ۱۳۷۸ ش. هنوز هم آب باران در آب انبار خانوادگی جمع‌آوری می‌شود، ولی مردم از آب آشامیدنی لوله کشی استفاده می‌کنند.



۵۱



۵۲



۵۳

تصویر ۵۳ - چهره افراد محلی در سال ۱۹۷۰ م.
(۱۳۴۹ ش.)

تصویر ۵۱ - زندگی داخل آلاچیق در سال ۱۳۴۸ ش.، در
محیط بسته و بدون تهویه

تصویر ۵۲ - دیدار اعضای کهورت از منازل روستایی در
سال ۱۳۷۸ ش.، اتاق با پنجره‌ها و استفاده از گاز خانگی
و برق



تصویر ۵۴ - افراد محلی در سال ۱۳۷۹ ش. با یکی از اعضای اصلی GEMINI خانم دکتر پور شمس. چهره مردم بسیار شاداب تر از گذشته است.

پس از بررسی‌هایی که در سال ۱۳۷۸ ش. در مورد شیوع سرطان مری و معده انجام گرفت، DDRI با همکاری NCI کلینیک اترک را در سال ۱۳۷۹ ش. در بیمارستان خاتم‌الانبیا استان گلستان تاسیس کرد. کلینیک اترک به عنوان یک کلینیک درمانی و تحقیقاتی تشخیصی و درمانی بسیار مفیدی را برای بیماران با بدخیمی‌های دستگاه گوارش فوقانی در استان گلستان فراهم نمود و زمینه را برای مطالعات بعدی آماده کرد.



۵۵





۵۶



تصویر ۵۶ - مراجعه کنندگان به کلینیک اترک



۵۷



۵۸

تصویر ۵۷ - آندوسکوپی در سال ۱۳۷۹ ش، مرحوم
دکتر کریم آقچلی مشغول آندوسکوپی در کلینیک اترک

تصویر ۵۸ - دکتر مسعود خوش نیا مشغول آندوسکوپی
در کلینیک اترک سال ۱۳۹۲ ش.



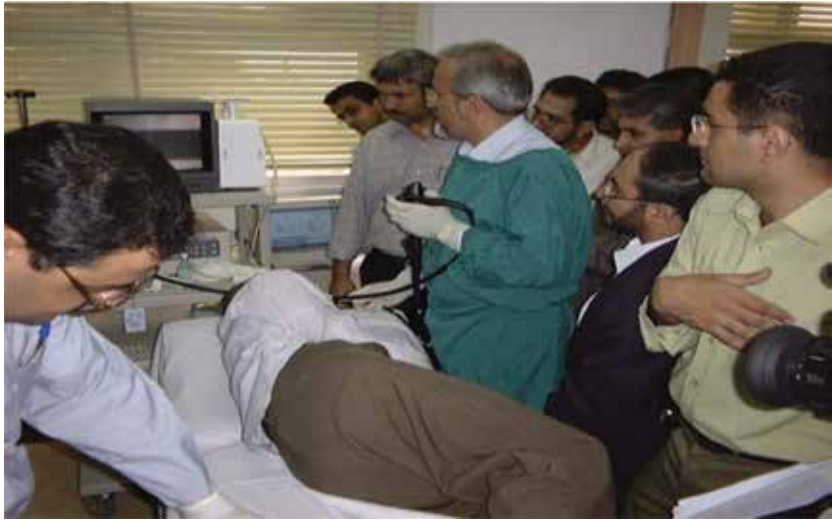
۵۹



۶۰

تصویر ۵۹ - دکتر شهریار سمنانی در حال آندوسکوپی
در کلینیک اترک سال ۱۳۸۴ ش.

تصویر ۶۰ - دکتر شاهین مرات در حال آندوسکوپی
سال ۱۳۸۷ ش.



۶۱



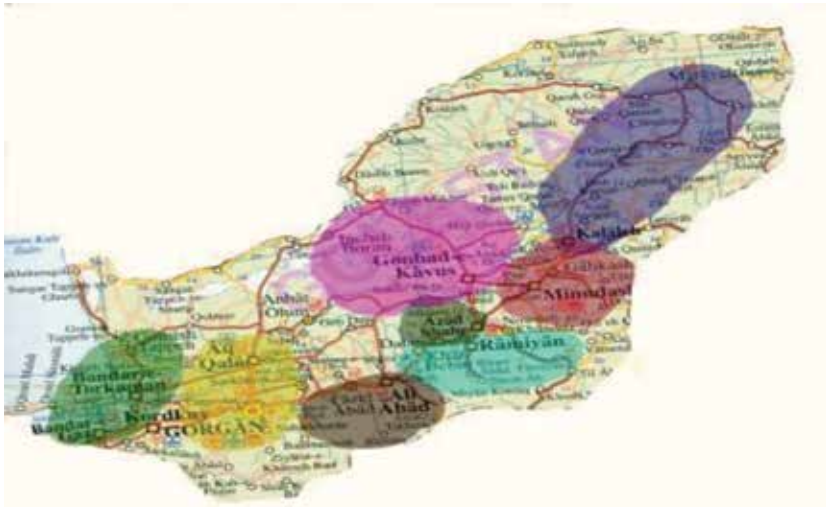
۶۲

تصویر ۶۱- آندوسکوپی دکتر رضا ملک‌زاده در کلینیک اترک

تصویر ۶۲ - دکتر خطیبیان در حال آندوسکوپی در کلینیک اترک

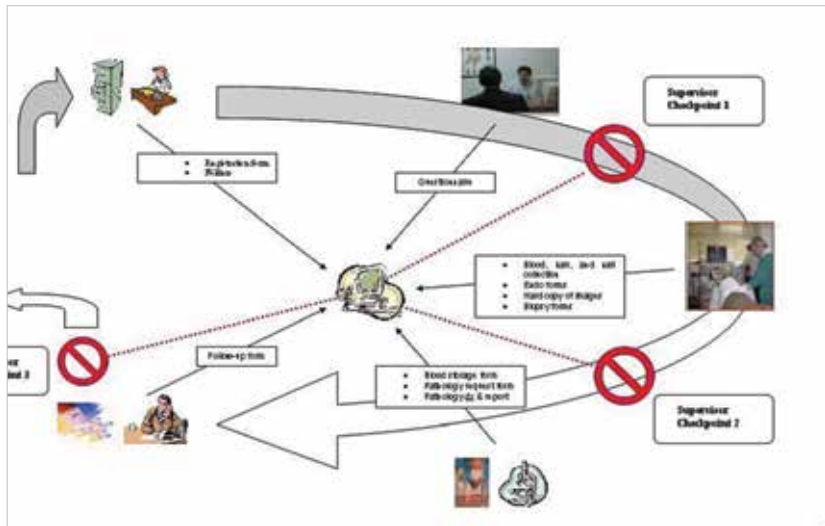
مطالعات موردی شاهدی مرحله پایلوت

در سال ۱۳۸۱ش-۱۳۸۳ش. (۲۰۰۱-۲۰۰۳ م.) مطالعه مقدماتی موردی شاهدی (GCCS Pilot)، به وسیله DDRI (پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران) و NCI (مرکز ملی تحقیقات سرطان امریکا) جهت بررسی امکان انجام یک مطالعه موردی-شاهدی بزرگ سرطان مری و معده در استان گلستان انجام گرفت که هدف آن بهینه‌سازی مراحل اجرایی برای طراحی پرسشنامه، فراخوانی تمام موارد در معرض خطر، جمع‌آوری نمونه‌های زیستی و ذخیره آنها، فراهم نمودن امکان همکاری با پزشکان متخصص در منطقه و جمع‌آوری افراد سالم جهت گروه کنترل و یافتن روش‌های آزمایشگاهی معتبر بود.



تصویر ۶۳- انتخاب کنترل همسایه: مناطق شهری و روستایی در شرق استان گلستان که کنترل‌های همسایه برای مطالعه موردی شاهدی انتخاب گردید.

در طول این مطالعه کلیه متخصصین داخلی و گوارش مشغول خدمت در شهر گنبد کاووس آموزش‌های لازم را برای انجام آندوسکوپی دقیق‌تر در سطح منطقه مورد مطالعه، فرا گرفتند و تیم ده نفری از همکاران، بیماران مشکوک به سرطان مری و معده را جهت بررسی کامل به کلینیک اترک ارجاع دادند. یکی از چالش‌های اصلی این مطالعه انتخاب نوع کنترل بود که پس از بحث و بررسی یکساله بین همکاران اپیدمیولوژیست در دانشگاه علوم پزشکی تهران، آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان در لیون فرانسه و مرکز ملی تحقیقات سرطان امریکا نهایتاً کنترل همسایه (neighborhood control) انتخاب گردید. پژوهشگران DDRI مستقر در کلینیک اترک پس از مشاهده هر مورد سرطان مری با توجه به آدرس منزل به روستا یا شهر مربوطه سفر نموده و یکی از همسایگان را که حاضر بود رضایت کتبی برای شرکت در مطالعه را امضا نماید به عنوان کنترل انتخاب و پرسشنامه را در منزل ایشان تکمیل و نمونه خون، مو و ناخن را جمع‌آوری می‌نمودند و از آنها جهت انجام آندوسکوپی دعوت به عمل می‌آوردند. فقط ده درصد از افراد کنترل برای انجام آندوسکوپی به کلینیک اترک مراجعه نمودند.



تصویر ۶۴ - مطالعات مورد شاهدهی و نحوه ورود و پیگیری افراد



۶۵



۶۶

تصویر ۶۵ - جلسات آموزشی دکتر ملک‌زاده با حضور پزشکان شهرستان گنبد کاووس جهت همکاری با GEMINI. تاکنون نزدیک به ۱۵۰ جلسه آموزشی یک ساعته برای پزشکان متخصص داخلی و گوارش در محل شهر گنبد بیمارستان خاتم الانبیا برگزار شده است.

تصویر ۶۶ - هماهنگی با پاتولوژیست در تهران، اردبیل و گنبد کاووس برای اجرای بهتر نظام ثبت سرطان و بررسی پاتولوژی مطالعه مورد شاهدی در گنبد و اردبیل

برای مدت ۲ سال مرحله پایلوت مطالعه مورد شاهدهی با موفقیت به اجرا درآمد و نتایج آن در مجله BJC (مجله انگلیسی سرطان) به چاپ رسید (۳۴). پس از آن مطالعه اصلی مورد شاهدهی برای سرطان مری و معده در کلینیک اترک شروع گردید. برای اجرای این طرح بودجه‌ای معادل ۷۵۰ هزار از NCI امریکا اختصاص یافت که بخش مهمی از آن صرف آموزش اعضا هیئت علمی در مرکز تحقیقات گوارش و کبد و طی دوره پژوهش در امریکا و اروپا گردید. مطالعه مورد شاهدهی (GCCS) اصلی به طور بسیار دقیق و کامل به اجرا درآمد و طی آن بیش از ۳۰۰ مورد سرطان مری و ۳۰۰ مورد سرطان معده با ۶۰۰ نفر کنترل برای دو نوع سرطان برای مدت ۵ سال مطالعه شد و نتایج آن در معتبرترین مجلات علمی جهان به چاپ رسید (۱۳-۵، ۴۰-۳۰). از مهم‌ترین نتایج این مطالعه مشخص شدن علل مهم زیر برای سرطان مری و ۷ علت برای سرطان معده بود که از آنها به‌عنوان فرضیات اصلی برای طراحی و اجرای مطالعه کهورت گلستان استفاده گردید.

جدول ۴ - عوامل خطر (ریسک فاکتورهای) سرطان مری در مطالعه مورد شاهدهی

ریسک فاکتور	شدت تاثیر (Odds Ratio)
مصرف چای داغ	۸
مصرف آب غیر لوله کشی	۷
تریاک	۳/۵
عفونت با میکروب هلیکوباکتر پیلوری	۲/۷
سیگار	۲/۰
بهداشت پایین دهان و دندان	۲/۰
عدم مصرف سبزیجات و میوه جات	۲/۰
فقر و بیسوادی	۲/۰
استعداد ژنتیک و سابقه خانوادگی	۱/۸

جدول ۵ - عوامل خطر (ریسک فاکتور) شناخته شده ابتلا به سرطان معده در مطالعه مورد شاهدی استان گلستان

شدت تاثیر (oitaR sddO)	ریسک فاکتور
۵	عفونت هلیکوباکتر پیلوری
۳/۷	مصرف تریاک
۳/۱	مصرف سیگار
>۲	مصرف نمک زیاد
>۲	عدم مصرف کافی سبزیجات و میوه جات
۱/۸	مصرف گوشت قرمز
۱/۶	مصرف غذاهای زیاد مانده، برشته و سوخته شده

مطالعه موردی شاهدی سرطان مری و معده گلستان در نوع خود یکی از دقیق ترین و جامع ترین پژوهش‌ها در مورد سرطان مری و معده در شمال شرق ایران بوده و تاکنون بیش از یک هزار بار مورد ارجاع محققین در سطح ایران و جهان قرار گرفته است.



تصویر ۶۷ - دکتر سیاوش ناصری مقدم یکی از اعضای فعال گروه تحقیقات سرطان معده در مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان شریعتی

تریاک

تریاک عصاره خشک استخراج شده از گیاه خشخاش است. این عصاره شامل تعداد زیادی از مولکول‌ها از جمله آلکالوئیدهای مواد مخدر (مورفین و کدئین) و آلکالوئیدهای غیرمخدر (پاپاورین، تبائین و نسکاپین) و غیر آلکالوئیدی مثل قند واسیدمکونیک می‌باشد (۴۱). این ترکیبات می‌توانند بر روی فیزیولوژی افراد و سلامتی آنها از راه‌های متفاوت اثر بگذارند.

یک باور در میان مردم عادی و حتی شاید در میان نسل قدیم پزشکان در آسیای غربی و مرکزی این است که استفاده طولانی مدت از دوز کم مواد مخدر می‌تواند طول عمر افراد را افزایش داده و از ابتلا به بیماری‌های مزمن پیشگیری کند. اما بررسی‌ها در مطالعه موردی شاهدی و پس از آن کهورت گلستان نشان داده که مصرف طولانی مواد مخدر حتی به میزان کم می‌تواند خطر سرطان مری و معده (۳۰، ۷، ۴۰، ۴۶)، سرطان ریه (۴۲)، سرطان مثانه (۴۳، ۴۴) و سرطان پانکراس (۴۵) را افزایش دهد. همچنین مصرف تریاک در طولانی مدت احتمال بروز سیروز کبدی، بیماری مزمن تنفسی، سکته قلبی و مغزی را به شدت افزایش می‌دهد (۴۶).

امروزه در حدود ۰/۳-۰/۵٪ از جمعیت جهان در سنین ۱۵-۶۴ سالگی (۱۲-۲۱ میلیون نفر) مواد مخدر را حداقل روزی یکبار مصرف می‌کنند (۴۷). در این میان در کشورهای آسیای غربی و مرکزی به خصوص در ایران، پاکستان، افغانستان و هند مصرف مواد مخدر سنتی بیشترین شیوع را دارد. در شمال شرق ایران ۱۷٪ از افراد بالای ۴۰ سال مصرف طولانی مدت مواد مخدر داشته‌اند و ۷/۶٪ به طور دائم ناس (ترکیبی از تنباکو، خاکستر و آهک) مصرف می‌کنند (۴۸). مصرف مواد مخدر و تنباکو به صورت کشیدنی و جویدنی در استان گلستان شایع است. در مطالعه موردی-شاهدی گلستان که بر روی ۳۰۰ بیمار مبتلا به سرطان مری و ۵۷۱ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انجام گرفت مشخص شد که مصرف سیگار و ناس در این مناطق خطر سرطان مری را کمی افزایش می‌دهد (۴۰)، اما مصرف مواد مخدر به میزان به مراتب بیشتری احتمال سرطان مری را بالا می‌برد (۳۵).

از طرفی دیگر در بررسی که بر روی ۳۰۹ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم معده (۱۶۱ کاردیا و ۱۱۸ غیر کاردیا) و ۶۱۳ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انجام گرفت مشخص شد

که مصرف مواد مخدر با افزایش خطر سرطان معده در هر دو نوع آن همراه است. در این مطالعه ارتباطی بین سرطان معده و مصرف تنباکو یافت نشد (۴۰). در مجموع مطالعات نشان داده است که مصرف مواد مخدر، احتمال ابتلا به سرطان‌های مری، معده، مثانه، حنجره و ریه را افزایش می‌دهد. نکته قابل توجه در این مطالعات این است که مصرف طولانی مدت مواد مخدر حتی با دوز کم، باعث افزایش احتمال مرگ افراد می‌شود (۴۹، ۴۱، ۴۰).

تنباکو و سیگار

امروزه مصرف سیگار و تنباکو در جهان رو به افزایش است. ساکنین مناطق استان گلستان علاوه بر مصرف سیگار، تنباکو را به صورت کشیدنی (قلیان) و جویدنی (ناس) استفاده می‌کنند. در مطالعه‌ای که بر روی ساکنین این مناطق صورت گرفت، نشان داده شد که مصرف بالای تنباکو و سیگار احتمال سرطان مری را ۳-۵ برابر افزایش می‌دهد. همچنین استفاده مکرر از قلیان، افراد را بیشتر در معرض بروز سگته‌های قلبی و مغزی قرار می‌دهد (۵۰).



چای

چای سیاه نوشیدنی معمول و دلپذیری است که در تمامی استان های ایران مصرف می شود. از آنجا که نوشیدن چای داغ یک عادت معمول در ترکمن های استان گلستان است و میزان شیوع سرطان مری و معده در این منطقه بالا است، لذا بررسی ارتباط نوشیدن چای داغ و سرطان مری امری کاملاً ضروری به نظر می رسد. بر این اساس این ریسک فاکتور در مطالعه موردی-شاهدی گلستان همراه با بررسی دقت مطالعه در کهورت ۵۰ هزار نفری ارزیابی گردید (۳۷).

در این مطالعه در ۳۰۰ بیمار مبتلا به سرطان مری و ۵۷۱ فرد سالم تطبیق شده از نظر سن و جنس و محل زندگی با افراد بیمار و ۴۸/۵۸۲ نفر در کهورت استان گلستان، درجه حرارت چای نوشیدنی اندازه گیری شد. در این بررسی ۳۹٪ از افراد چای خود را در درجه حرارت کمتر از ۶۰°، ۳۸/۹٪ بین ۶۰°-۶۴° و ۲۲٪ در دمای ۶۵° و بالاتر می نوشیدند. بررسی نشان داد که در کسانی که چای خود را ۲-۳ دقیقه یا کمتر پس از سرو کردن می نوشند، در مقایسه با کسانی که چای خود را ۴-۵ دقیقه بعد می نوشند احتمال ابتلا به سرطان مری ده برابر بیشتر است. چندین فرضیه برای بیان علت آن وجود دارد. از همه این فرضیات قابل قبول تر این است که چای بسیار داغ موجب آسیب و در نتیجه افزایش نفوذپذیری مخاط مری گردیده و باعث نفوذ بیشتر موارد سرطانزا در محیط (PAH) و یا غذاها (PAH) و نیتروزآمین) به داخل مجرای مری شده و احتمال سرطان را افزایش می دهد (۵۳-۵۱).



عدم رعایت بهداشت دهان و دندان

رعایت بهداشت دهان و دندان نه تنها در پیشگیری از بسیاری از بیماری‌های دهان و لثه نقش به‌سزایی دارد، بلکه باعث پیشگیری از ابتلا به بسیاری از بیماری‌های دیگر می‌شود.

بررسی‌ها نشان داده است که عدم رعایت بهداشت دهان و دندان زمینه را برای ابتلا به انواع بیماری‌های مزمن از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، سکت (۵۴) و انواع سرطان‌ها از جمله سرطان حفره دهان (۴)، مری و معده (۵۸-۵۶)، پانکراس (۵۹، ۶۰) و ریه (۶۱) فراهم می‌کند. قوی‌ترین فرضیه مربوط به بهداشت نامناسب دهان و دندان این است که فلور دهانی ترکیبات نیترات را که به فراوانی در آب و غذا وجود دارد، به نیتريت تبدیل می‌کنند (۶۲). این نیتريت می‌تواند با آمین‌ها ترکیب شده و نیتروز آمین را که سرطان‌زا است، تشکیل دهد. بهداشت نامناسب دهان و دندان زمینه را برای فعالیت بیشتر انواع فلور میکروبی و تولید نیتروز آمین بیشتر فراهم می‌کند. استالندید و گونه‌های اکسیژن فعال دو متابولیت سرطان‌زای دیگر هستند که توسط باکتری‌های دهانی تشکیل می‌شوند. بر این اساس بررسی بر روی جمعیت استان گلستان که به سرطان مری و معده مبتلا بودند انجام شد و ۲۳۸ بیمار مبتلا به سرطان مری با ۵۶۰ فرد سالم در گروه کنترل با تطابق سن و جنس در استان گلستان مقایسه شدند. نتایج نشان داد که وجود دندان فاسد، پر شده و یا فقدان دندان، خطر سرطان مری را افزایش می‌دهد. همچنین افرادی که از مسواک استفاده نمی‌کنند، نسبت به کسانی که به طور مرتب مسواک می‌زنند در خطر بیشتری هستند. این ریسک فاکتور اگر با آتروفی معده همراه باشد، اثر مضاعف در افزایش احتمال سرطان مری خواهد داشت (۵۵).

همچنین ۳۰۹ بیمار مبتلا به سرطان معده با ۶۱۳ فرد سالم به عنوان گروه کنترل از نظر بهداشت دهان و دندان مقایسه شدند و نتایج مشابه سرطان مری برای آنها نیز به دست آمد و شیوع سرطان معده نیز رابطه مستقیمی با بهداشت پایین دهان و دندان داشت (۶۳).

ابتدا مطالعه بسیار دقیقی جهت پایایی و قابل اعتماد بودن پرسشنامه تغذیه (FFQ) در شرق استان گلستان بر روی ۱۳۱ نفر (۵۱ مرد، ۸۰ زن) از ساکنین مناطق شهری (۵۷ نفر) و روستایی (۸۵ نفر)، انجام گرفت (۶۴). این بررسی‌ها نشان داد که میزان مصرف ویتامین A، C، D و پروتئین در این مناطق نسبت به استاندارد بین‌المللی مقدار پیشنهادی روزانه برای بدن RDAs (Recommended Daily Allowances) و حداقل نیاز بدن LTIs (Lowest Threshold Intakes) کمتر است.

در مقایسه با ساکنین روستایی، ساکنین شهری از سبزیجات، میوه و گوشت بیشتر و نان و غلات کمتری استفاده می‌کنند. در این میان مردان شهری حبوبات بیشتری نسبت به مردان روستایی مصرف می‌کنند. همچنین زنان شهری ماهی، تخم مرغ، لبنیات، و شکر بیشتری نسبت به زنان روستایی مصرف می‌نمایند. در مقایسه ساکنین ترکمن با سایر گروه‌ها، مصرف چای، املاح معدنی و چربی در ترکمن‌ها بیشتر است. مردان ترکمن از میوه، نوشیدنی، و غذاهای چرب بیشتری نسبت به مردان سایر گروه‌ها استفاده می‌کنند. زنان ترکمن نیز گوشت، ماهی، شکر و چربی بیشتر و حبوبات، سبزیجات و نان کمتری نسبت به زنان سایر گروه‌ها مصرف می‌نمایند.

گوشت قرمز و سفید:

همان طور که می‌دانیم مصرف گوشت در جهان افزایش یافته است (۶۵). مصرف بالای گوشت قرمز احتمال سرطان کولورکتال را بالا می‌برد اما تاثیر آن در دیگر سرطان‌های دستگاه گوارش به طور کامل مشخص نشده است (۶۶). با این وجود، تعدادی از مطالعات احتمال افزایش مواد سرطان‌زا مانند هتروسیکلیک آمیناز (HCAs)، ان نیترو کمپاند (NoCs) و هیدرو کربن پلی سیکلیک آروماتیک (PAHs) را با مصرف گوشت مطرح می‌نمایند (۶۷). این ترکیبات در طی پختن غذا و یا در نتیجه واکنش‌های درونی ایجاد می‌شوند. همچنین آهن با ظرفیت بالا در گوشت ممکن است این ترکیبات سرطان‌زا را ایجاد کند (۶۷).

جهت بررسی این فاکتور، در مطالعه موردی و شاهدهی استان گلستان، بررسی مقایسه



افراد بیمار-سالِم انجام شد. ۶۴۷ نفر فرد سالم از کنترل و ۱۹۰ بیمار مبتلا به سرطان مری مراجعه کننده به کلینیک اترک استان گلستان، بررسی شدند. پرسشنامه تغذیه ای برای این افراد تکمیل شد. گوشت به دو گروه گوشت قرمز و سفید تقسیم بندی شد. گوشت قرمز شامل گوشت بره، گوشت گاو، جگر و دیگر احشاء، همبرگر، هات داگ، سوسیس و کالباس در نظر گرفته شد. گوشت سفید شامل مرغ، سایر طیور و ماهی عنوان شد. برای ارزیابی عفونت هلیکوباکتر پیلوری، در کلیه بیماران و افراد شایع آزمایش سرولوژی انجام شد. در نهایت مشخص شد که مصرف روزانه کالری در افراد مبتلا به سرطان معده بیشتر از افراد سالم بوده و همچنین متوسط مصرف گوشت قرمز در آنها به میزان آشکاری بالاتر بوده است. همچنین متوسط مصرف گوشت سفید در افراد سالم بیشتر از افراد مبتلا به سرطان معده بوده است. بر اساس این مطالعه نتیجه گیری شد که استفاده زیاد از گوشت قرمز، احتمال ایجاد سرطان معده را بالا می برد (۳۸).

چاقی

چاقی در دهه های اخیر به عنوان یک مشکل عمده سلامت در بسیاری از کشورهای در حال توسعه آسیا (۶۸)، خاورمیانه و شمال آفریقا (۶۹) به خصوص در بین زنان مطرح گردید. آمار نشان داده که ۲۴٪ از مردان و ۴۲٪ از زنان سندرم متابولیک دارند (۷۰). شیوع چاقی در ایران به ویژه در شمال شرق به خصوص در نواحی روستایی در زنان رو به افزایش است (۷۱). جهت بررسی ارتباط افزایش وزن با شیوع سرطان مری در این مناطق، بررسی هایی بر روی افراد شرکت کننده در طرح موردی شاهدی گلستان انجام شد. ۵۷۱ نفر فرد سالم کنترل و ۳۰۰ فرد مبتلا به سرطان مری مراجعه کننده به کلینیک اترک استان گلستان باهم مقایسه شدند. افراد سالم از نظر سن و جنس در رده افراد مبتلا به سرطان مری انتخاب شدند. در پرسشنامه ساختاری محل زندگی از بدو تولد تاکنون، میزان تحصیلات در سه مقطع بی سواد، تحصیلات ابتدایی، و تحصیلات راهنمایی و بالاتر (۳۲)، مصرف تنباکو، مواد مخدر و الکل در ۶ ماه گذشته و سابقه خانوادگی سرطان در افراد درجه اول خانواده پرسیده شد. برای تخمین سایز بدن در سن ۱۵ و ۳۰ سالگی، تصاویر پیکتوگرام از شماره ۱ تا ۷ برای زنان و ۱ تا ۹ برای مردان فراهم شد (تصویر ۵) و افراد شرکت کننده در مطالعه اندام خود را در سنین ۱۵ و ۳۰ سالگی با استفاده



از اشکال پیکتوگرام که به آنها نشان داده شد، تخمین زدند. از افراد شرکت کننده خواسته شد تا میزان فعالیت بدنی خود را در سن های مختلف عنوان کنند. این فعالیت بدنی از درجه ۱ تا ۴ شامل:

۱: کار بدون تحرک بدنی و بیشتر به فرم نشستن (مانند رانندگی)

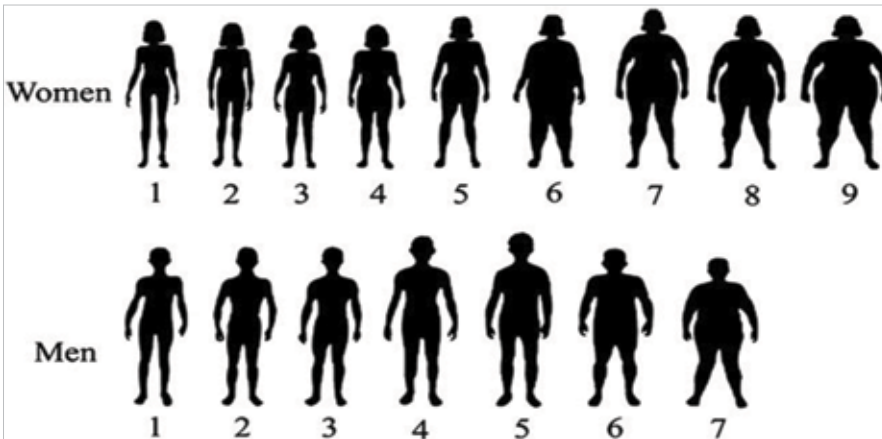
۲: ایستادن و کمی راه رفتن (مانند معلم)

۳: فعالیت بدنی که منجر به افزایش ضربان قلب شود در محیط داخل (مانند کارخانه)

۴: فعالیت بدنی با بالا رفتن ضربان قلب در محیط بیرون (مانند کشاورزی)

در نهایت با بررسی های انجام شده مشخص شد که عدم فعالیت بدنی و چاقی دوران کودکی و نوجوانی به خصوص در زنان، احتمال ابتلا به سرطان مری در بزرگسالی را افزایش می دهد. بنابراین اصلاح الگوی رفتار تغذیه ای و ورزشی کودکان و نوجوانان می تواند به حفظ سلامتی آنها در بزرگسالی کمک شایان توجهی کند.

نمودار ۲ - نمودار پیکتوگرام



مصرف زیاد غذاهای کبابی برشته



احتمال ارتباط سرطان مری با نحوه طبخ غذاها یکی از فرضیات بوده است (۷۵-۷۲). طبق بررسی‌های مرکز سرطان آمریکا، طبخ غذا با حرارت بالا (مانند سرخ کردن) منجر به ایجاد انواع جهش‌های سرطان‌زا در حیوانات شده است (۷۶). طبخ غذا در درجه حرارت بالا باعث ایجاد پلی هیدروسایکلیک آروماتیک آمیناز (PAH) و هتروسایکلیک آمیناز (HCA) می‌شود (۷۷،۷۸) که هر دو این گروه‌ها باعث بالارفتن احتمال سرطان مری می‌شوند (۷۲،۷۹،۸۰). مطالعه‌ای اکولوژیک جهت بررسی این فاکتور در ۲ استان کشور انجام شد (۸۱). به این ترتیب که ۴۰ بیمار مبتلا به سرطان مری، ۴۰ فرد سالم ساکن در مناطق پر خطر سرطان مری (استان گلستان)، و ۴۰ فرد سالم از مناطق کم خطر سرطان مری (استان فارس) مورد بررسی قرار گرفتند. گروه بیمار و کنترل مناطق پر خطر از میان افرادی که به کلینیک تخصصی اترک در استان گلستان مراجعه کرده‌اند، انتخاب شدند. گروه کنترل از مناطق کم خطر نیز از افراد مراجعه کننده به کلینیک گوارش بیمارستان نمازی شهر شیراز، مرکز ارجاع تخصصی در استان فارس انتخاب شدند. از افراد مبتلا به سرطان مری، آنهایی که در ۶ ماه گذشته سرطان مری آنها با آزمایش‌های هیستوپاتولوژی تایید شده بود و از توانایی کافی جهت پاسخ گویی به سوالات برخوردار بودند وارد مطالعه شدند. هر دو گروه کنترل نیز از افراد با آندوسکوپی نرمال، بدون سابقه خانوادگی سرطان مری

در افراد درجه اول فامیل انتخاب شدند و از نظر سن و جنس با گروه بیمار تطبیق داده شدند. تمام ۱۲۰ نفر به وسیله کارشناسان تغذیه آموزش دیده مصاحبه شدند. نحوه طبخ غذاها شامل آب پز، کباب و سرخ کردن در هفته گذشته از افراد توسط یک پرسشنامه آزمایشی پرسیده شد. برای بررسی شیوه‌های طبخ، ۲ شاخص در نظر گرفته شد: درجه سرخ کردن (Frying Score) و شاخص سرخ کردن (Frying Index)

درجه سرخ کردن در ۴ درجه گزارش داده شد: درجه ۰: سرخ نکردن، درجه ۱: قهوه ای شدن سطح غذا توسط روغن سرخ کردنی، درجه ۲: تغییر رنگ کامل غذا، درجه ۳: قهوه ای شدن کامل غذا. شاخص سرخ کردن از حاصل ضرب تعداد دفعات مصرف غذای سرخ کردنی در درجه سرخ کردن به دست می آید. همچنین استفاده بیش از یک بار از یک روغن جهت سرخ کردن نیز ذکر شد.

در این بررسی، متوسط سرخ کردن به جوشاندن در افراد مبتلا به سرطان مری ۱۲/۸ به ۱، در گروه پر خطر و ۲/۶ به ۱ در گروه کم خطر بود ($P < 0.001$). برای اغلب غذاها به خصوص مرغ و پیاز، درجه سرخ کردن در افراد با سرطان مری بیشتر از درجه سرخ کردن در افراد کنترل پر خطر و کم خطر بوده است و این میزان در گروه پرخطر نیز بیشتر از گروه کم خطر بوده است. همچنین تعداد دفعات سرخ کردن و در مجموع شاخص سرخ کردن نیز این تفاوت‌ها را نشان می‌دهد. در مجموع این مطالعه نشان داد که طبخ در درجه حرارت بالا و استفاده مکرر از روغن سرخ کردنی، احتمال ابتلا به سرطان مری را افزایش می‌دهد.

مصرف آجیل

بررسی انجام شده در مطالعه کهورت استان گلستان که آماده چاپ است، نشان داده است که مصرف آجیل به خصوص گردو، بادام و پسته (البته بدون نمک) باعث کاهش قابل توجه مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی و همچنین انواع سرطان‌ها و در نتیجه باعث افزایش طول عمر افراد می‌گردد.

نقش ویروس HPV در ایجاد سرطان مری

با توجه به فرضیاتی که در مورد ارتباط سرطان مری و پاپیلوماویروس انسانی (HPV) مطرح شده بود، بررسی بزرگی با مشارکت مرکز تحقیقات آلمان، آفریقای جنوبی، برزیل، چین و برخی مناطق اروپا که شیوع ESCC نسبتاً بالایی داشتند و ایران با عنوان InterSCOPE انجام شد. در تمام این مناطق با شیوع بالای سرطان مری، نمونه‌های خون گرفته شد و در مجموع ۴۰۶۸ نمونه که شامل ۲۰۶۸ بیمار مبتلا به سرطان و ۲۰۰۰ نمونه سالم بود مورد بررسی سرولوژی قرار گرفت. جهت بررسی سرولوژی از روش مولتی پلکس استفاده شد که همزمان آنتی بادی بر علیه ۲۲ آنتی ژن HPV را اندازه‌گیری می‌کند. در نهایت پس از استخراج نتایج مشخص شد که بین گروه بیمار و سالم تفاوتی از نظر HPV وجود ندارد (۸۲). به همین دلیل نتیجه‌گیری شد که ویروس HPV نقش مهم و قابل توجهی در ایجاد سرطان ESCC مری ندارد.





۶۸

تصویر ۶۸ - دکتر رضا ملک‌زاده همراه با اعضا شرکت‌کننده در مطالعه InterSCOPE در کشور آلمان در سال ۱۳۸۸ ش.

بررسی نقش عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد سرطان مری نوع ESCC در گلستان:

نقش عفونت هلیکوباکتر پیلوری معده در ایجاد سرطان معده ثابت شده و در مورد احتمال نقش این میکروب برای افزایش شانس ابتلا به سرطان مری نوع ESCC در استان گلستان بررسی و مشخص گردید، هلیکوباکتر پیلوری با ایجاد آتروفی معده شانس سرطان مری را بالا می‌برد و اگر به همراه بهداشت نامناسب دهان و دندان باشد این احتمال بالاتر می‌رود. فرضیه اصلی این است که اگر کسی در اثر عفونت هلیکوباکتر به آتروفی شدید مخاط معده مبتلا شود (به‌خصوص در نوع CAGA+) اسید معده به‌طور کلی کاهش می‌یابد و منجر به رشد بیش از حد سایر میکروب‌ها در معده می‌شود و این میکروب‌ها احتمالاً در تولید نیتروزآمین نقش ایفا نموده و این مواد سرطان‌زا در اثر جریان گردش بزاق بین دهان و معده به دهان بازگشته و مجدداً از مری عبور می‌کنند و می‌توانند موجب افزایش شانس ابتلا به سرطان مری گردند.

نقش تماس با حیوانات در ایجاد سرطان مری

بررسی‌ها نشان می‌دهد که در مناطق کمربند سرطان مری در آسیای مرکزی مردم روستایی در طول زندگی تماس مستمر با حیوانات از جمله اسب، نشخوارکنندگان، مرغ و بوقلمون دارند. در مناطق روستایی استان گلستان تا ده سال پیش، مردم در آلاچیق‌های محلی خود با حیوانات بخصوص نشخوارکنندگان زندگی می‌کردند و در تماس مستقیم با فضولات آنها قرار داشتند. از طرفی از شیر این حیوانات به صورت غیر پاستوریزه مصرف می‌کردند. حیوانات میکرو ویروس‌هایی به نام Bovine virus دارند که می‌توانند از حیوان به انسان منتقل شوند و با تغییراتی که ایجاد می‌کنند، احتمال سرطان مری را افزایش دهند. در مطالعه موردی شاهدی گلستان نشان داده شد که افرادی که در تماس و نزدیکی با حیوانات زندگی می‌کنند تا بیشتر از چهار برابر احتمال ابتلا به سرطان مری در آنها افزایش پیدا می‌کند (۸۳).



۶۹

علل فامیلی و ژنتیکی

این بخش از مطالعات ژنتیکی طرح پژوهشی GEMINI با همکاری دانشگاه تورنتو کانادا، آزمایشگاه دکتر استیون ناراد و با کوشش دکتر محمدرضا اکبری دانشجوی Ph.D مشترک با دانشگاه تورنتو به انجام رسید.

مطالعاتی که بر روی ۱۶۷ بیمار مبتلا به سرطان مری و ۲۰۰ فرد سالم از افراد ترکمن ساکن این مناطق انجام گرفت نشان داد که فاکتورهای فامیلی نقش بسیار مهمی در ایجاد سرطان مری در گروه ترکمن دارد (۸۴). همچنین جهش در ژنهای خاصی مانند P53، در سرطان مری نقش دارد (۸۵،۸۶). از طرفی دیگر اگر در ژنهای ALDH2 (آلدئید دهیدروژناز ۲) و ALDH1B جهش رخ دهد، این افراد شانس بیشتری برای ابتلا به سرطان مری دارند و دلیل آن این است که افرادی که این جهش را دارند نمی‌توانند مواد سرطان‌زا را از بین ببرند و احتمالاً ترکیبی از ژنتیک و نحوه زندگی باعث ایجاد سرطان می‌شود (۸۷). لذا برای جلوگیری از این مجموعه می‌توان ژنتیک را در افراد چک کرد و افرادی که این ژن‌ها را داشته باشند، توصیه‌های ویژه‌ای شامل عدم استفاده از سیگار و الکل و مواد مخدر داده شود و از سن ۶۰ سالگی در فواصل کمتری آندوسکوپی چکاپ انجام شود.



۷۰

تصویر ۷۰ - دکتر استیون ناراد و دکتر محمدرضا اکبری
محققین همکار طرح GEMINI از دانشگاه تورنتو کانادا

همکاری با دانشگاه تورنتو کانادا که همراه با اخذ گرانت پژوهش از موسسه تحقیقات سرطان کانادا در دو نوبت و جمعاً به مبلغ چهارصد و پنجاه هزار دلار کانادا بوده علاوه بر فراهم آوردن امکان تحصیل و اخذ Ph.D ژنتیک پزشکی توسط دکتر محمدرضا اکبری، منجر به چاپ مقالات متعدد علمی و با ارزشی گردید (۸۶،۸۷).

پس از آن برخی پژوهش‌های ملکولی نیز توسط خانم دکتر بهنوش عابدی اردکانی پاتولوژیست و از محققین DDRI در آزمایشگاه دکتر هینو در آژانس بین‌المللی سرطان (IARC) در شهر لیون فرانسه ادامه یافت و به‌خصوص مشخص گردید که جهش‌های ژنتیکی در ژن P53 در بیش از ۸۵ درصد از سرطانهای مری در استان گلستان اتفاق می‌افتد و محل موتاسیون در ژن P53 و با محل موتاسیون در همین ژن در سرطان‌های مری در اروپا و چین متفاوت است. این یافته مهم در مطالعات غربالگری برای سرطان مری در گلستان در سالهای بعد مورد استفاده قرار گرفته است. (۸۶)

مطالعات ژنتیکی در دست اجرا با همکاری NCI/NIH آمریکا

مطالعات مهم ژنتیکی با همکاری مراکز تحقیقاتی مهم در سطح جهان از جمله چین، اروپا، امریکای جنوبی و افریقا برای شناخت دقیق تر سرطان مری توسط موسسه ملی تحقیقات سرطان در امریکا در دست انجام است. در این مطالعات بیشترین تعداد نمونه‌های سرطان مری و معده از طرف DDRI اختصاص یافته و پیش بینی می‌شود که این مطالعه بزرگ که با حجم ۳۴۳۱ مورد سرطان مری و ۴۷۶۳ سرطان معده همراه با تعداد مساوی کنترل انجام می‌شود موجب پیشرفت جدی و اساسی در شناخت ژن‌های موثر در ایجاد این دو سرطان گردد. تعیین ژن‌های مربوط به این سرطان‌ها معمولاً مقدمه‌ای برای کشف داروهای موثرتر در درمان آنها می‌گردد و ممکن است به طور موثری در تشخیص زودرس این نوع سرطان‌ها کمک نماید.

مطالعه بزرگ و آینده نگر
(کهورت)
سرطان در گلستان
(Golestan Cohort Study)

همزمان با مطالعه مورد-شاهدی، برنامه ریزی برای مطالعه بزرگ آینده نگر در استان گلستان آغاز گردید. هدف از این مطالعه هم گروهی آینده نگر، شناسایی عوامل خطر برای سرطان‌های دستگاه گوارش فوقانی و سایر بیماری‌های مزمن در نظر گرفته شد. هدف نهایی این پروژه بررسی رژیم غذایی، شیوه زندگی، عوامل جسمی، نژادی، زیست محیطی و ارثی برای سرطان‌های دستگاه گوارش فوقانی در شمال ایران تعیین گردید.

در سال ۱۳۸۳-۱۳۸۴ ش. (۲۰۰۳-۲۰۰۴ م.) با همکاری DDRI و دانشگاه علوم پزشکی گلستان، یکی از ساختمان‌های شبکه بهداشت و درمان شهر گنبد کاووس به عنوان مرکز اصلی مطالعه GCS اختصاص یافت.

در اواسط سال ۱۳۷۹ ش. دکتر پائولو بوفتا با دعوت دکتر ملک‌زاده از DDRI بازدید نمود. در پائیز ۱۳۸۰ ش. با حضور دکتر ملک‌زاده در IARC تفاهم نامه نهایی به امضا رسید. در بهمن سال ۱۳۸۰ ش. دکتر پورشمس با دیدار با دکتر نیک دی و ماسیمو کرپسی و دریافت سوابق پژوهش‌های سال ۱۹۷۰ م. و حضور در IARC، پروپوزال فاز پایلوت را تهیه و طرح پایلوت از اردیبهشت سال ۱۳۸۱ ش. با در اختیار گرفتن یکی از بخش‌های بیمارستان طالقانی شهر گنبد به عنوان مرکز کهورت شروع شد.



۷۱

پس از راه اندازی مرکز، نصب یخچال‌ها و آموزش چهره به چهره حداقل ۳۰ نفر از افراد محلی، اولین افراد در تیر ماه ۱۳۸۱ ش. از روستای اینچه برون نزدیک به مرز ترکمنستان وارد مطالعه شدند. در فاز پایلوت، هدف، امکان اجرای مطالعه اصلی بود؛ لذا سه روستا که از نظر مسافت و به طبع آن نحوه زندگی و شغل افراد متفاوت بودند در نظر گرفته شدند. این روستاها شامل اینچه برون و توابع، حالی آخوند و آق آباد (در مجاورت شهرستان گنبد) بود. در مورد شهر گنبد منطقه ۷ که نژادهای مختلف و سطوح مختلف اقتصادی، اجتماعی را شامل است در نظر گرفتند. حدود هزار نفر از تیرماه تا شهریور ماه ۱۳۸۱ ش. وارد فاز پایلوت شدند. در زمستان ۱۳۸۱ ش. پیگیری فعال و بررسی تکرارپذیری مطالعه انجام شد. در تابستان ۱۳۸۲ ش. پیگیری فعال برای تمامی شرکت‌کنندگان در مطالعه به انجام رسید و فاز پایلوت با موفقیت به پایان رسید و نتیجه آن به صورت یک مقاله علمی در مجله BJC به چاپ رسید (۳۴). با توجه به تجربه فاز پایلوت مطالعه اصلی طراحی گردید.

در زمستان سال ۱۳۸۲ ش. مطالعه کهورت با هدف ورود تمامی ساکنین ۴۰ سال و بالاتر تمام ۳۲۶ پارچه روستاهای گنبد، کلاله و آق آباد و ده هزار نفر از ساکنین شهر گنبد در ۵ منطقه شمال غرب، شمال شرق و جنوب شرق مرکز شهر شروع شد. مرحله ورود تمام ۵۰,۰۰۰ نفر ۳ سال طول کشید و در اول تیرماه ۱۳۸۵ ش. به پایان رسید. مرحله پیگیری مطالعه کهورت پس از بحث و بررسی کامل طراحی و از سال ۱۳۸۶ تاکنون به صورت دقیق و مرتب به انجام رسیده است.

فاز پایلوت کهورت

مکان مطالعه، شهر گنبد، روستاهای اینچه برون، حالی آخوند و آق آباد بود. این مطالعه از اول تیر ماه ۱۳۸۱ ش. شروع شد.

ساکنین منطقه ۷ شهر گنبد، روستاهای اینچه برون و توابع (تنگلی، اوخی تپه، دانشمند)، روستای حالی آخوند و توابع (ساری بخش، یاسی تپه، پتکه، توتال آجیق) و روستای آق آباد و توابع (امان قوجه، توتلی کوچک، آتالر، عرب سرنگ، سارلی مخدوم، تک لر) می باشند.

معیارهای حذف: اطمینان از خروج از منطقه قبل از یک سال، سنین کمتر از ۳۵ یا بیشتر

از ۸۰ سال، ابتلا به سرطان



۷۲

تصویر ۷۲ - استقرار تیم کهپورت در خانه بهداشت سلاقی یاس تپه

روش نمونه گیری:

در این مطالعه خوشه گیری سیستماتیک با استفاده از شماره خانوار صورت گرفت. شماره خانوار سرخوشه با استفاده از جدول اعداد تصادفی انتخاب می شد. هر خوشه ده خانوار داشت. تمامی افرادی که در خانوارهای انتخابی و در فاصله سنی ۳۵ تا ۸۰ سال بودند، وارد مطالعه می شدند.



۷۳

تصویر ۷۳ - تیم اجرایی مرحله پایلوت کهورت

روش اجرای طرح:

از اوایل بهار سال ۱۳۸۱ش. آقای دکتر ملک‌زاده به همراه خانم دکتر پورشمس نشست‌های متعددی را با مسئولین استان گلستان از جمله ریاست دانشگاه علوم پزشکی گلستان، ریاست نظام پزشکی گنبد، رئیس شبکه بهداشت و درمان شهرستان گنبد، مسئول گسترش شبکه بهداشت و درمان گنبد، معاونین بهداشتی، پژوهشی و پشتیبانی دانشگاه علوم پزشکی گلستان، رؤسای بیمارستان‌ها، شهرداری، شورای شهر، فرمانداری و مقامات فرهنگی - مذهبی شهر گنبد داشتند تا زمینه را برای اجرای این طرح فراهم نمایند. با همکاری بسیار خوب و مساعدت تمامی مسئولین و به‌خصوص مردم بسیار خوب و شریف منطقه، مطالعه در نهایت دقت و آرامش شروع و به انجام رسید.

در طی این نشست‌ها اهداف این طرح و چگونگی هماهنگی بین طرفین برای اجرای بهتر

این مطالعه به طور مکرر مورد بحث و ارزیابی قرار گرفت. در اردیبهشت ماه سال ۱۳۸۱ ش. شبکه بهداشت و درمان گنبد یکی از بخش های بیمارستان طالقانی را در اختیار این مطالعه گذاشت و مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران با همکاری رئیس وقت شبکه بهداشت و درمان گنبد و ریاست نظام پزشکی آن شهرستان در طی دو ماه با بازسازی کامل و نصب وسایل و دستگاه های مورد نیاز، آن مرکز را برای شروع به کار آماده نمود.



۷۴

تصویر ۷۴ - از چپ به راست دکتر صلاحی (رئیس شبکه بهداشت و درمان کلاله)، دکتر صفایی (رئیس شبکه بهداشت درمان گنبد)، دکتر ملک‌زاده، خانم گوهر تاج گوگلانی، آقای دکتر ستوده

در خرداد ماه سال ۱۳۸۱ ش. مجری طرح به جذب و تشکیل تیم پژوهشی و آموزش آنان اقدام نمود. در هفته آخر خرداد ماه مجری طرح به همراه پزشک رابطی که از طرف شبکه بهداشت و درمان گنبد به مرکز کهورت معرفی شده بود به اینچه برون رفتند و طی ملاقاتی با مسئول مرکز بهداشتی درمانی اینچه برون، طرح را توضیح داده و خواستار استفاده از بخشی از فضای فیزیکی آن مرکز شدند که مورد قبول واقع شد. آنان سپس به خانه بهداشت اینچه برون رفتند و پرونده خانوارهای انتخابی را با کمک بهورز مورد بررسی قرار داده و از افراد ۳۵ تا ۸۰ سال آن خانوارها لیست برداری کردند. پس از توجیه بهورز خانه بهداشت اینچه برون از وی خواستند که با افراد انتخابی تماس بگیرد و طرح و مزایای آن و نحوه شرکت در طرح را برای روستاییان شرح دهد. بهورز خانه بهداشت اینچه برون با مراجعه به منزل افراد از آنان خواست که در هفته اول تیرماه با در دست داشتن شناسنامه و داروهای مصرفی به مرکز بهداشتی-درمانی اینچه برون مراجعه کنند. همچنین از آنان خواسته شد که از کوتاه کردن ناخن‌ها حداقل یک هفته قبل از ورود به طرح خودداری کنند.

مجریان طرح به خانه بهداشت روستاهای تنگلی، اخی تپه و دانشمند هم رفتند. اما چون فضای فیزیکی برای استقرار تیم تحقیقاتی در آن روستاها وجود نداشت از بهورزان آن روستاها خواسته شد که افراد انتخاب شده برای مطالعه را صبح یک روز معین در خانه بهداشت جمع کنند تا برایشان مینی بوس فرستاده شود و آنان را به مرکز بهداشتی درمانی اینچه برون ببرد و ظهر همان روز آنان را به روستایشان برگرداند.



۷۵

تصویر ۷۵ - سرویس‌های حمل و نقل برای شرکت‌کنندگان در کهورت، تیم کامل کهورت که با مینی بوس به روستای محل مطالعه مراجعه می‌نمودند.

بدین ترتیب ساکنین انتخاب شده روستاهای اینچه برون و توابع در دو هفته اول تیر ماه ۱۳۸۱ش. در مرکز بهداشتی درمانی اینچه برون وارد مطالعه شدند. تیم مطالعاتی شامل یک منشی، یک پزشک عمومی، یک کارشناس آزمایشگاه، یک کاردان بیماری‌های خانواده، چهار کارشناس تغذیه، یک ناظر تغذیه و مجری طرح بود. ابتدا منشی تیم نام شرکت‌کنندگان در طرح را یادداشت می‌نمود و ضمن توضیح مجدد طرح به اخذ رضایت نامه از آنان می‌پرداخت. منشی تیم اطلاعات صفحه اول پرسشنامه شامل اسم، نشانی، محل سکونت، نژاد، وضعیت تاهل و سطح سواد را پرسیده و وارد پرسشنامه می‌کرد. سپس افراد به نوبت به پزشک عمومی تیم معرفی می‌شدند و او در مورد سایر سوالات پرسشنامه (صفحات دوم تا پنجم پرسشنامه ضمیمه) با افراد مصاحبه می‌کرد و پس از انجام معاینه دهان و گرفتن فشار خون، آنان را به واحدهای دیگر معرفی می‌نمود.



۷۶

تصویر ۷۶ - نظارت خانم دکتر پور شمس بر نحوه پرکردن پرسشنامه‌ها

کاردان بهداشت خانواده در اتاق مستقلى با افراد مصاحبه مى کرد و ضمن اندازه گیری قد و وزن در مورد سطح اجتماعى-اقتصادى افراد به مصاحبه مى پرداخت. همچنین دمای چایی افراد را اندازه مى گرفت. وی برای اندازه گیری دمای چایی از فرد مى پرسید که به طور معمول چایی را در چه ظرفى مى نوشد. بنا به پاسخ فرد، وی یک چایی در استکان، فنجان، کاسه، نعلبکی یا لیوان برای فرد و یکی دیگر برای خودش تهیه مى کرد. میزان غلظت چایی و رنگ آن به دلخواه فرد مصاحبه شونده بود. مصاحبه گر ظرف چایی اش را که کاملاً شرایط مشابه فرد مورد مطالعه را داشت در پشت یک پوشه مقوایی که عمودی بر روی میز کارش قرار داده بود مى گذاشت و هر مانوری که فرد مصاحبه شونده قبل از نوشیدن چایی انجام مى دهد روی ظرف چایی خودش در پشت پوشه انجام مى داد مثلاً اگر مصاحبه کننده چایی را دو بار از استکان به نعلبکی مى ریخت او هم همان کار را در همان لحظه بر روی ظرف چایی خودش انجام مى داد و یا اگر فرد مصاحبه کننده چای را فوت مى کرد او هم ظرف چای خود را فوت مى کرد. وقتی فرد



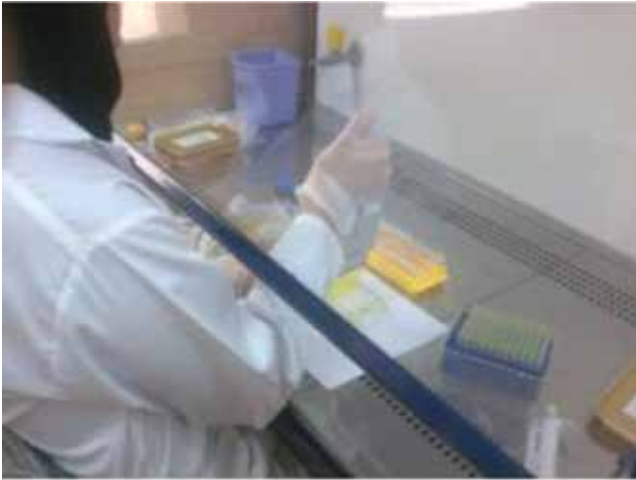
مصاحبه کننده شروع به نوشیدن چایی مى کرد کاردان بهداشت خانواده یک دما سنج الکلی را داخل ظرف چایی پشت مقوا قرار مى داد و دمای چایی پشت مقوا را بر حسب سانتی گراد به عنوان دمای چایی که فرد مصرف مى کند یادداشت مى کرد.

سپس فرد به اتاق پرسشگر تغذیه معرفی مى شد. پرسشگر تغذیه سوالات پرسشنامه را که به صورت Food Frequency طراحی شده بود مى پرسید. سپس فرد به آزمایشگاه جهت نمونه گیری خون، ناخن، ادرار و مو معرفی مى شد. در آزمایشگاه ده میلی لیتر خون وریدی با رعایت اصول علمى از فرد گرفته و داخل یخچال مرکز بهداشتى-درمانى یا کلمن پر از یخ قرار داده مى شد. جواب هماتوکریت و گروه خونی بلافاصله به فرد داده مى شد. همچنین ۲۵ میلی لیتر ادرار و حتى الامکان نمونه های ده ناخن از فرد گرفته مى شد و در حدود مساحت یک در یک سانتی متری از موهای ناحیه پشت سر از محل رویش در یک پاکت جمع آوری مى شد.

پس از نمونه‌گیری به افراد شرکت‌کننده در طرح آب میوه و کیک داده می‌شد. از هفته سوم تیر ماه ۱۳۸۱ ش. هر روز دو تیم مطالعاتی یکی در روستا و یکی در شهر مشغول به کار شدند. کار ورود به مطالعه در مورد ساکنین اینچه برون و توابع در طی دو هفته اول تیر ماه ۱۳۸۱ ش. به پایان رسید و تیم روستایی ابتدا به مرکز بهداشتی-درمانی روستای حالی آخوند و پس از ده روز کاری به خانه بهداشت یاسی تپه مراجعه کردند. ساکنین روستاهای حالی آخوند و ساری بخش در مرکز بهداشتی درمانی حالی آخوند و ساکنین روستاهای یاسی تپه، پتکه و توتال آجیق در خانه بهداشت یاسی تپه وارد مطالعه شدند.

سپس تیم روستایی در بخش‌داری آق آباد مستقر شدند. ساکنین انتخابی روستاهای آق آباد، امان قرجه، توتلی کوچک، آتالر، عرب سرنک، سارلی مخدوم و تک لر طی یک ماه (مرداد ماه ۱۳۸۱ ش.) به وسیله مینی بوس به بخش‌داری حالی آخوند برای شرکت در مطالعه آورده شدند. روند کاری تیم در روستا و شهر یکسان بود. در مورد شهر گنبد منطقه ۷ برای مطالعه انتخاب شد. در آن منطقه نژادهای مختلف از سطوح مختلف اقتصادی و اجتماعی زندگی می‌کنند. از ساکنین انتخابی این منطقه خواسته شده بود با شرایط مشابه به مرکز بررسی سلامت مری و معده (مرکز کهورت) مراجعه کنند. کار ورود به مطالعه در دو ماه تمام شد و حدود ۱۰٪ کل شرکت‌کنندگان در طرح (اعم از روستایی و شهری) با استفاده از جدول اعداد تصادفی برای پرسشگری مجدد پزشک عمومی انتخاب شدند. همچنین ۲۸ نفر از شرکت‌کنندگان شهری برای اجرای مجدد همه مراحل طرح به طور تصادفی انتخاب شدند.

پرسشگری و اجرای مجدد طرح برای افراد مذکور با هدف بررسی تکرارپذیری قسمت‌های مختلف طرح در شهریور، مهرماه و آبان ماه ۱۳۸۱ ش. انجام گرفت. در دی ماه و بهمن ماه ۱۳۸۱ ش. تمامی شرکت‌کنندگان در مطالعه (روستایی و شهری) تحت پیگیری فعال قرار گرفتند. برای پیگیری از یک رابط شبکه استفاده شد. وی با مراجعه به منازل افراد از زنده بودن، موارد مرگ و علت مرگ افراد تحت مطالعه گزارش تهیه می‌کرد و برای تعیین نوع مرگ با خانواده متوفی که با فرد زندگی می‌کردند مصاحبه می‌کرد.



۷۷

تصویر ۷۷ - جداسازی سرم‌ها در تیوپ‌های کوچک

نمونه‌های مو و ناخن به طور جداگانه در پاکت‌هایی در دمای اتاق نگهداری می‌شد. نمونه خون و ادرار در دمای ۲-۸ درجه سانتی‌گراد (با استفاده از کلمن حاوی یخ) توسط کارشناس آزمایشگاه تیم روستایی هر روز به آزمایشگاه کهورت منتقل می‌شد. پس از انتقال نمونه‌های خون، کار جداسازی سرم‌ها در تیوپ‌های کوچک شروع می‌شد و غروب هر روز این نمونه‌های آماده شده در میکروتیوب‌ها و نمونه‌های ادرار که پس از رسیدن به مرکز کهورت حدود ۴ ساعت در دمای ۸- تا ۶- درجه سانتی‌گراد باقی می‌مانند به یخچال ۸۰- درجه کلینیک اترک گنبد برای نگهداری منتقل می‌شد.



تصویر ۷۸ - پرسنل آزمایشگاه کهورت گلستان مستقر در شهر گنبد کاووس

پس از یک ماه یخچال ۸۰- در مرکز کهورت نصب شد و تمامی نمونه‌ها از کلینیک اترک به مرکز منتقل شد. نمونه‌های ادرار، مو و ناخن در آبان ماه ۱۳۸۱ ش. همراه با اپیدمیولوژیست IARC که برای بازدید اجرای طرح به ایران آمده بود با حدود ۵۰ کیلوگرم یخ خشک، ابتدا از گنبد به تهران و سپس از تهران به IARC منتقل شد. ۶ ساعت طول کشید تا نمونه‌های ادرار از گنبد به تهران برسد و این نمونه‌ها که بر روی یخ خشک بودند ۱۱ ساعت در تهران و ۸ ساعت در پرواز تهران-فرانکفورت-لیون بودند. نمونه‌های خون در آذر ماه ۱۳۸۱ ش. توسط یکی از اعضای تیم که به IARC می‌رفت از تهران به میلان و سپس به IARC منتقل شد. انتقال این نمونه‌ها با یخ خشک از گنبد به تهران ۶ ساعت و سپس ۸ ساعت طول کشید تا از تهران به IARC برسد.

یکی از اهداف اصلی مطالعه ارتقاء سطح کیفی خدمات بهداشت اولیه در زمینه سلامت و بهتر کردن بهداشت در مناطق روستایی ایران اعلام گردید (۸۸). مطالعه GCS به عنوان اصلی ترین بخش از مطالعه GEMINI با همکاری بسیار نزدیک و موثر مرکز بهداشت استان و شهرستان و شبکه های بهداشت درمان شهرهای گنبد، کلاله و آق قلا و حمایت کامل رئیس دانشگاه علوم پزشکی گلستان جناب آقای دکتر شهريار سمنانی شروع شد.

مطالعات مقدماتی (Pilot) برای طرح GCS با همکاری NCI و IARC انجام شد. هدف مطالعه، دستیابی به روش با ارزش و قابل اعتمادی برای یافتن افراد بیمار (۳۶،۴۷)، توسعه روش های پیشگیرانه (۸۹)، برآورد تعداد نمونه های مورد نیاز برای طرح و هزینه ها (۱۷) و ارزیابی تدارکات لازم و منابع انسانی بود. نتایج این مطالعات امکان راه اندازی یک مطالعه گسترده (کهورت) آینده نگر را فراهم کرد (۸۸).

در نهایت، در سال ۱۳۸۲ ش. (۲۰۰۴ م.)، مطالعه بزرگ گلستان (کهورت) (Golestan Cohort Study: GCS) راه اندازی شد. تعداد افراد شرکت کننده در مطالعه بر اساس مطالعات قبلی ۵۰۰۰۰ نفر تعیین گردید. روش انتخاب نمونه در GCS به این صورت بود که بر اساس مطالعات ثبت سرطان قدیم و جدید مناطقی از استان گلستان که بیشترین شیوع سرطان مری را داشتند انتخاب شد و این مناطق عبارت بود از ۳۳۳ پارچه روستا از شهرستانهای گنبد کاووس، کلاله و آق قلا. بر همین اساس در جلسه اصلی کهورت قرار شد کلیه افراد بالای ۴۰ سال تا سن ۷۵ سالگی از ۳۳۳ روستا و حدود ده هزار نفر از جمعیت شهری گنبد کاووس که برای سر شماری خانوار و به صورت تصادفی از هر پنج منطقه شهری انتخاب شده بودند، وارد مطالعه شوند.



۷۹

تصویر ۷۹ - تیم پژوهشی کهورت استان گلستان عمدتاً از نژاد ترکمن و مسلط به زبان ترکمن و فارسی بودند.

همچنین مقرر گردید برای کلیه افرادی که قرار است وارد مطالعه شوند توسط بهورز روستا و یا کارشناس بهداشتی در شهر گنبد کاووس، یک هفته قبل اطلاع رسانی گردد و اهداف مطالعه برای آنان توضیح داده شود و همچنین یک روز قبل مجدداً با آنها تماس تلفنی گرفته شود و برای شرکت در مطالعه دعوت شدند تا در صورت آمادگی و امضای رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شوند. در مرحله اول پس از صحبت با افراد و توضیح نحوه انجام کار، افراد علاقمند وارد طرح شدند. خانه‌های بهداشت ۱۹۸ روستا انتخاب شد، بهورزها برای ارتباط با افراد شرکت‌کننده در منازلشان آموزش داده شدند. از افراد ساکن در مناطق شهری دعوت به عمل آمد تا از مرکز مطالعه کهورت گلستان در شهرستان گنبد کاووس دیدن کنند. در نهایت، جمع‌آوری نمونه‌ها آغاز شد. نمونه‌ها در فریزرهای ۸۰- درجه در گنبد و تهران نگهداری شد. به علت احتمال وقوع بلایای طبیعی در ایران مانند زلزله، هر نمونه به دو قسمت تقسیم شده و یک قسمت از آنها به مرکز تانک نیتروژن واقع در مرکز IARC در فرانسه فرستاده شد.



۸۰

تصویر ۸۰ - فریزرهای ۸۰ - درجه

سرانجام، در سال ۱۳۸۷ ش. (۲۰۰۸ م.) ثبت نام در مطالعه گسترده (کهورت) کامل شد. به هر فرد کارت عضویتی جهت تسهیل ویزیت در کلینیک اترک در مواقع بروز علائم گوارشی فوقانی داده شد. همچنین به افراد شرکت کننده آموزش های لازم جهت تماس با مرکز در صورت بروز هر گونه شرایط غیرعادی پزشکی داده شد و تمام شرکت کنندگان هر ۱۲ ماه یکبار به صورت تلفنی پیگیری شدند. هر ماه پایگاه اطلاعات در کلینیک اترک و مرکز ثبت سرطان در استان گلستان بررسی می شد تا موارد سرطان در افراد شرکت کننده شناسایی شود.



تصویر ۸۱ - اطلاعات پرسشنامه به صورت روزانه وارد رایانه می‌گردد.

با توجه به روند طرح انتظار می‌رود پیگیری شرکت کنندگان حداقل تا ۳۵ سال ادامه پیدا کند. به دنبال توسعه ارتباطات و حمل و نقل و دستیابی تعداد زیادی از افراد به تلفن و تلفن همراه، و با وجود آموزش‌های دقیق به شرکت کننده‌ها، تا کنون ۹۸٪ افراد پیگیری و فقط ۲٪ از افراد قابل پیگیری نبوده‌اند (۴۵). همچنین مرگ و میر افراد و علت آنها از طریق اسناد و مدارک پزشکی ثبت گردید و برای کسانی که در منزل فوت شده بودند علت مرگ از طریق مصاحبه با یکی از نزدیکان بررسی شد (۴۵). تا کنون نزدیک به ۵ هزار مرگ گزارش شده و مقالات متعدد مهمی از آن به چاپ رسیده است (۳۴).

برای جلب همکاری پزشکان متخصص در سطح شهرهای گنبد، کلاله و آق قلا جلسات آموزشی ماهی یکبار توسط دکتر ملک‌زاده طی ده سال گذشته برگزار گردیده است و همچنین جلسات متعددی با پزشکان عمومی، کارشناسان بهداشتی و بهورزها در سطح این سه شهرستان برگزار شد و تلاش گردید که کلیه همکاران در مورد اهمیت این مطالعه آگاهی کامل به دست بیاورند. این پروژه توسط دولتمردان کشورمان پشتیبانی شد. با توجه به وسعت زیاد این مطالعه، مراکز بین‌المللی IARC و مرکز تحقیقات سرطان امریکا (NCI) و مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه کمبریج انگلستان (CRUK) نیز با ارائه منابع مالی و علمی جهت ساماندهی و ثبت سرطان‌ها و ارائه خدمات تخصصی مشارکت به عمل آوردند.



۸۲



۸۳



۸۴

تصویر ۸۲ - بازدید پروفسور بروس پاندر، رئیس مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه کمبریج از کهورت استان گلستان.

تصویر ۸۳ - بازدید دکتر داوسی از NIH/NCI امریکا و دکتر برنن (IARC) از مطالعه کهورت استان گلستان.

تصویر ۸۴ - جلسه GEMINI در سال ۲۰۱۲ میلادی در نیویورک.

فاز اصلی کهورت

نحوه انجام کار:

افراد شرکت کننده:

در ابتدا ۳ شهرستان گنبد، کلاله و آق قلا و ۳۳۳ پارچه روستا که بیشترین شیوع سرطان مری از آنها گزارش شده بود انتخاب شده و تمام جمعیت بالای ۴۰ سال در ۳۳۳ روستای آن سه شهرستان و بیش از ده هزار نفر از جمعیت شهری که به صورت تصادفی از شهر گنبد انتخاب شده بودند، وارد طرح شدند. افراد ساکن شهر گنبد توسط متخصصین بهداشت حرفه‌ای در جریان هدف و نحوه انجام کار قرار گرفتند. سپس افرادی که تمایل به همکاری داشتند، با پر کردن فرم رضایت نامه به این مطالعه وارد شدند. برای افراد در مرکز کهورت استان گلستان در شهر گنبد جلسات توجیهی تشکیل شد. در روستاها، بهورزها با تمام افراد بالای ۴۰ سال این منازل صحبت کرده و هدف از طرح و نحوه انجام آن را توضیح دادند. سپس افرادی که تمایل به همکاری داشتند، با پر کردن فرم رضایت نامه وارد این مطالعه شدند. جهت جلسات توجیهی، افراد در ساعت مقرر درخانه بهداشت روستای خود حضور پیدا می‌کردند و توسط سرویس مرکز، به مرکز بهداشت یا مرکز کهورت استان گلستان در شهر گنبد برده می‌شدند. مصاحبه کننده‌ها، بومی (ترکمن) بودند و مصاحبه‌های مربوط به تغذیه توسط متخصصین تغذیه انجام گرفت. مصاحبه‌ها و معاینات توسط پزشک عمومی آموزش دیده کنترل می‌شد. تمامی روستاهای گنبد، کلاله و آق قلا و ۵ منطقه شهری گنبد (شمال غرب و شرق، جنوب غرب و شرق و مرکز شهر) وارد مطالعه شدند.



موارد خروج از مطالعه شامل عدم تمایل به شرکت در هر مرحله از مطالعه به هر دلیلی، سکونت موقت در منطقه مطالعه و تشخیص قبلی سرطان دستگاه گوارش فوقانی بودند. برای هر فرد چندین پرسشنامه جهت بررسی اطلاعات جمعیت‌شناسی و جزئیات اجتماعی-اقتصادی، نوع سوخت مصرفی جهت گرمایش و پخت، اطلاعات سلامت عمومی، سابقه پزشکی، سابقه سرطان در افراد خانواده، سابقه مصرف الکل، سیگار، ناس (توتون و تنباکو، محصولات حاوی خاکستر، آهک و روغن) و مواد مخدر، نشانه‌های اختلال سیستم گوارشی، نمای توده بدنی (پیکتوگرام) در ۱۵ و ۳۰ سالگی و در حال حاضر و بهداشت دهان و دندان تکمیل شد. همچنین پرسشنامه تغذیه ای بسیار کاملی (FFQ) در مورد رژیم غذایی ۲۴ ساعته در دو روز متوالی پرسیده شد.

بررسی میزان مصرف گروه‌های غذایی و کسب انرژی از هر گروه به طور روزانه، طراحی شد (۹۰، ۹۱، ۹۲). برای تنظیم این پرسشنامه بر طبق عادات غذایی استان گلستان، یک مطالعه مقدماتی توسط DDRI انجام گرفت (۹۳). به این صورت که در سال‌های ۱۳۸۱-۱۳۸۲ ش. (۲۰۰۳-۲۰۰۴ م.) تعداد ۱۴۲ شرکت‌کننده به طور راندم از بین ۱۳۴۹ فرد انتخاب شدند. از این افراد ۵۷ نفر جمعیت شهری از شهرستان گنبد (بزرگترین شهر در منطقه مورد مطالعه) و ۸۵ نفر از ۳ روستای اطراف آن (اینچه برون، حالی آخوند و آق آباد) انتخاب شدند. پس از توضیح نحوه کار، فرم رضایت نامه از افراد شرکت‌کننده گرفته شد. از هر فرد شرکت‌کننده ۴ پرسشنامه FFQ، ۱۲ فراخوان رژیم غذایی ۲۴ ساعته، ۴ نمونه ادراری ۲۴ ساعته و ۲ نمونه خون در طول ۱۲ ماه جمع‌آوری شد. مطالعه در ایام مبارک ماه رمضان به دلیل روزه دار بودن شرکت‌کنندگان انجام نشد. در مرحله اول ۱۵۸ غذای ساده بر پایه اطلاعات جمع‌آوری شده توسط متخصصین تغذیه محلی وارد پرسشنامه شد. پس از بررسی، اقلامی که مصرف آنها بسیار کم بود، از پرسشنامه حذف گردید و در نهایت تعداد اقلام غذایی به ۱۵۰ مورد کاهش یافت. برای کاهش خطا، تصاویر ۵۱ مورد از مواد غذایی برای تخمین سایز در اختیار شرکت‌کنندگان قرار گرفت. تمام مواد غذایی و نوشیدنی، از زمان بیدار شدن در صبح تا خوابیدن در شب در یک



۸۵

تصویر ۸۵ - تصاویر نمونه‌های غذایی و سایز آنها جهت تکمیل دقیق پرسشنامه

پرسشنامه باز از تمام روزهای هفته به جز ایام تعطیل پرسیده شد. مصاحبه‌ها در خانه افراد جهت بررسی نحوه پخت و با زبان محلی، توسط ۴ مصاحبه گر آموزش دیده انجام شد و پس از آن توسط متخصص تغذیه برای بررسی پاسخ غیر منطقی و ناقص مجدداً ارزیابی گردید. مصاحبه در روز اول ۴۰-۵۰ دقیقه و در روزهای بعد ۲۰-۳۰ دقیقه طول کشید. شرکت‌کنندگان هر بار توسط مصاحبه گر متفاوت مصاحبه شدند تا احتمال خطای مصاحبه گر کاهش یابد.



۸۶



۸۷



۸۸



تصویر ۸۷ - پر کردن فرم پرسشنامه برای شرکت کنندگان

تصویر ۸۸ - پر کردن پرسشنامه تغذیه ای

بررسی نحوه مصرف چای:

میزان چای مصرفی و نحوه مصرف آن برای هر فرد ثبت شد. جهت اندازه‌گیری درجه حرارت چای نوشیدنی، به افراد در طی مصاحبه یک فنجان چای تازه جهت نوشیدن و یک فنجان چای جهت اندازه‌گیری درجه حرارت توسط مصاحبه‌گر داده شد. در حین نوشیدن چای اول توسط شرکت‌کننده، درجه حرارت چای دوم توسط مصاحبه‌گر با دماسنج الکلی اندازه‌گیری شد. همچنین در روشی دیگر در منزل فرد شرکت‌کننده، درجه حرارت چای نوشیدنی با درجه دیجیتالی اندازه‌گیری شد. در درجه حرارت ۷۵ درجه چای، از فرد خواسته می‌شد اگر می‌تواند چای را بنوشد. اگر نتوانست، چای تا حرارت ۷۰ درجه سرد می‌شد و به همین ترتیب هر ۵ درجه دمای چای پایین می‌آمد تا به حرارت مطلوب فرد شرکت‌کننده رسیده و ثبت شود.



۸۹



معاینه فیزیکی و نمونه‌گیری:

بعد از مصاحبه، معاینه فیزیکی مختصر شامل اندازه‌گیری قد، وزن، دور شکم، دور کمر، تعداد دندان‌های از دست رفته و فشار خون توسط پزشک انجام شده و نمونه‌های خون، ادرار، مو و ناخن گرفته شد.

نمونه‌های خون (۱۰ میلی‌لیتر) در کلمن آب یخ نگهداری و هر روز عصر به مرکز GCS در شهر گنبد کاووس انتقال انتقال داده می‌شد. در آنجا پلاسما و گلبول قرمز جدا و ذخیره می‌شد. نمونه‌های مو نیز از پشت گردن گرفته شد. نمونه مو و ناخن در دمای اطاق نگهداری شد. نمونه ادرار در دمای ۲۰- درجه جهت بررسی میزان اطمینان به گفته افراد در مورد مصرف مواد مخدر، نمونه ادرار، گرفته شده و به دانشگاه جانز هاپکینز آمریکا فرستاده شد تا با استفاده از کیت Nicometer strips بررسی شوند. با جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته، دفع ادراری ازت و میزان دفع پروتئین به وسیله فرمول ایزاکسون (Isakson) بررسی شد. میزان پلاسمایی بتا کاروتن، رتینول، ویتامین C و ویتامین E از جمع‌آوری خون ناشتا محاسبه شد.



۹۰

تصویر ۹۰ - اندازه‌گیری قد و وزن



تصویر ۹۱ - نحوه نمونه‌گیری خون، مو و ناخن از مراجعه‌کنندگان

برای بررسی دقت و پایایی پرسشنامه FFQ از ۱۴۲ نفر نمونه انتخاب شده، لازم بود ادرار ۲۴ ساعته گردآوری شود و به‌همین منظور به این افراد ظرف Prefilled با ۱۰ گرم اسید بوریک داده شود. در صورتی که میزان کراتین نمونه‌ها خارج از حد نرمال بود (۲۰ - ۱۱ mg/kg/day برای زنان و ۲۰-۱۴ mg/kg/day برای مردان) به عنوان نمونه ناقص حذف شد. دفع میزان نیتروژن اوره به‌وسیله اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شده و به این ترتیب دفع پروتئین از فرمول Isakson محاسبه شد. در طی سومین و هشتمین ماه طرح، از هر فرد ۱۰ میلی‌لیتر نمونه خون در لوله‌های بدون مواد اضافی و یا ماده ضد انعقاد گرفته شد. لوله‌ها بلافاصله جهت جلوگیری از تابش نور و از بین رفتن ویتامین C با فویل آلومینیوم پوشیده شد و در جعبه‌های ویژه سرما (Cool box) برای حداکثر ۲ ساعت گذاشته شد. با استفاده از سانتریفیوژ سرم از خون جدا شد و اسید متا فسفوریک ۵٪ برای حفظ ویتامین به آنها اضافه شد. در مجموع ۵ لوله ۲ میلی‌لیتر از هر فرد در دمای ۸۰- ذخیره شد. میزان ویتامین C با استفاده از روش فلورومتتری در واحد آزمایشگاهی بیمارستان ادنبرگ کمبریج انگلیس اندازه‌گیری شد. با استفاده از کروماتوگرافی با فشار بالا در فاز معکوس، میزان کمی کاروتنوئید (لوتئین، گزانتین، کانتاگزانتین، بتاکرایوتوکسانتین، لیکوپن، آلفا کاروتن، و بتا کاروتن)، رتینول و آلفا توکوفرول در آزمایشگاه ادوت هاریوت در لیون فرانسه اندازه‌گیری شد. میزان کلسترول به‌وسیله روش آنزیمی (Bachor) به‌وسیله تجزیه و تحلیل خودکار در آزمایشگاه بیو شیمیایی DDRI محاسبه گردید.

جهت بررسی‌های تغذیه‌ای، ۱۰۰ گرم از نمونه برنج، ذرت و گندم مورد استفاده در تولید نان جمع‌آوری، در دمای ۱۰- درجه نگهداری و در نهایت به مرکز تحقیقات سرطان شناسی در کشور آفریقای جنوبی فرستاده شد. در آنجا پس از پودر کردن نمونه‌ها، میزان ویتامین‌های B_1 ، B_2 و B_3 به روش Sydenhar اندازه‌گیری شد. نمونه‌های پودر شده (۲۰ گرم) پس از گذاشتن در متانول ۷۰٪ (100ml) برای ۳ دقیقه و آنیون قوی (SAX)، با اسید استیک ۱٪ در متانول شسته شده و برای خشک شدن در زیر جریان نیتروژن گذاشته شدند. باقی مانده در متانول حل شده و پس از جفت شدن با 0-phthaldialdehyde برای بررسی زیر فلورسنت قرار گرفتند.

در نهایت از ۱۴۲ فرد شرکت‌کننده ۱۰ نفر به دلیل اطلاعات ناقص و ۱ نفر به علت رژیم غذایی ویژه از مطالعه خارج شدند. ۱۳۱ شرکت‌کننده (۵۱ مرد و ۸۰ زن) وارد طرح شدند. در مجموع نمای توده بدنی در مردان کمتر از زنان بود. بر اساس این مطالعه مقدماتی (پایلوت)، FFQ به عنوان یک پرسشنامه معتبر و قابل اطمینان و بر اساس عادات غذایی آن منطقه و نحوه پخت غذا تنظیم و برای استفاده در مطالعه گسترده (کهورت) آینده نگر آماده شد (۹۳).



۹۲



تصویر ۹۲ - معاینه افراد شرکت‌کننده

نحوه پیگیری اعضای کهورت (Participants)

حفظ و ردیابی هر شرکت کننده تا پایان مطالعه نقش بسیار مهمی در مطالعه بزرگ و دراز مدت کهورت دارد. بر طبق این اصل، بخش عمده ای از زمان و هزینه مالی به پیگیری افراد اختصاص داده می شود. بدیهی است که یک برنامه ریزی دقیق برای پیگیری لازم و ضروری است؛ بنابراین یک تیم پیگیری به همراه یک دستورا العمل راهنما در استان گلستان فراهم شد و جزئیات آن به پرسنل آموزش داده شد. مراحل پیگیری به شرح زیر است:

۱- تعریف نتایج (Outcomes definition)

۱- الف: بدخیمی های دستگاه گوارش: نتیجه اصلی مطالعه کهورت در استان گلستان بررسی سرطان های فوقانی دستگاه گوارش است (شامل مری و معده). هدف اولیه این مطالعه جدا کردن این نوع از سرطان ها بر اساس توپوگرافی و مورفولوژی است. کد نامشخص (NOS: Not Otherwise specified) برای مواردی که تایید مورفولوژی و توپوگرافی نشده باشد، به کار می رود.

۱- ب: سرطان های دیگر: تمام انواع سرطان ها به عنوان نتایج این مطالعه محسوب می شوند و بر اساس توپوگرافی و مورفولوژی تقسیم بندی می شوند.

۱- ج: مرگ: مصاحبه گر باید وقوع هرگونه سرطان در افراد شرکت کننده را ثبت کند. ۲۰ گروه علل مختلف مرگ ثبت می شود. این طبقه بندی نشان داده که ۸۰٪ مرگ ها به خاطر بیماری های قلبی عروقی، تصادف و سرطان و سایر بیماری های مزمن است.

۱- د: مهاجرت: هرگونه تغییری در محل سکونت شرکت کننده که باعث شود در داخل استان یا خارج از استان برود به عنوان مهاجرت در نظر گرفته می شود. به دنبال اهمیت پیگیری ها از شرکت کننده ها در طی مطالعه، هرگونه مهاجرت که باعث از دست دادن پیگیری شود مهم است. بنابراین، تشخیص زودهنگام هرگونه مهاجرت نقش کلیدی در افزایش میزان پاسخ مطالعه دارد. در مورد هرگونه مهاجرت باید مقصد نهایی و شماره تماس جدید شرکت کننده ثبت شود و از آنها درخواست شود که در صورت مراجعه مجدد به استان گلستان برای دیدار دوستان و اقوام، به مرکز کهورت گنبد نیز مراجعه کنند.



۹۳

تصویر ۹۳ - بازدید دکتر ملک‌زاده در سال ۱۳۹۳: آقای دکتر مرجانی یکی از همکاران کهورت استان گلستان مسئول پیگیری شرکت‌کنندگان در روستا همراه با تیم.



۹۴



تصویر ۹۴ - دکتر حاجی امین مرجانی در کنار دکتر ملک زاده: تیم پیگیری مشغول کار

- دکتر ملک زاده در کنار دکتر حاجی امین مرجانی و تیم همکار - ۱۳۹۳ ش.

۲- روش پیگیری و فواصل آنها:

در این مطالعه چندین روش برای پیگیری افراد برای بهتر کردن پوشش پیگیری انجام شد. مهم ترین این روش ها عبارتند از:

۲-الف: تماس تلفنی فعال: این اولین راه برای تماس با شرکت کننده در صورت داشتن شماره تماس است. مصاحبه کننده می تواند موارد پرسشنامه دوره ای را با تماس تلفنی با شرکت کننده کامل کند. با این روش مصاحبه گر از وضعیت حیاتی فرد شرکت کننده، بیماری، بستری در بیمارستان و مرگ در ۱۲ ماه اخیر (از آخرین پیگیری) اطلاع پیدا می کند. همچنین در صورت تصمیم به تعویض محل اقامت، مصاحبه گر مطلع شده و از فرد می خواهد در اولین فرصت آدرس خود را در اختیار مرکز بگذارد. در این روش، فواصل پیگیری ۱۲ ماه است. اگر پس از ۷ بار تماس در روزهای مختلف در ۲ هفته متوالی تماس برقرار نشد، مصاحبه گر باید با شماره محل کار، همسایه ها و یا اقوام در صورت ثبت در پرسشنامه، تماس بگیرد. اگر موفق به تماس نشد باید از روش پیگیری فعال حضور در محل آدرس استفاده کند.

۲-ب: تماس تلفنی به وسیله شرکت کننده. در این روش، مصاحبه گر در زمان ثبت نام از شرکت کننده می خواهد در صورت بروز هرگونه مورد خاص مثل بستری در بیمارستان، آندوسکوپی و بیوپسی مرکز را مطلع سازد و فرم مورد بررسی (Case review form) پر شود.



- ۲-ج: پیگیری به وسیله بهورز: به خاطر تعداد اندک تلفن‌های ثابت و شخصی در مناطق روستایی، بهورزها در این مناطق به منازل شرکت‌کننده‌هایی که تلفن ندارند رفته و ضمن پرسشنامه مروری، از هرگونه بستری در بیمارستان و یا مرگ اطلاع پیدا می‌کنند. این کار هر ۶ ماه یکبار انجام می‌شود و کلیه اطلاعات در مورد وضعیت حیاتی (زنده بودن بدون سرطان، زنده بودن با سرطان، مرگ و محل زندگی از جمله روستا و یا مهاجرت کرده) ثبت می‌شود.
- ۲-د: پیگیری فعال به وسیله تیم: در مواردی که تلفن تماس در دسترس نیست، تیم پیگیری از شرکت‌کننده در منزل یا محل کار دیدن می‌کند. دیگر موارد نیاز به تماس چهره به چهره عبارتند از: ۱- تماس برای کالبدشکافی کلامی (Verbal Autopsy) در موارد مرگ و علت آن، ۲- تماس برای وقوع هرگونه سرطان، ۳- آندوسکوپی یا بیوپسی برای کامل کردن پرسشنامه نتایج و جمع‌آوری گزارش‌های پاراکلینیکی، شامل آزمایش‌ها، رادیولوژی، مدارک بیمارستانی، گزارش پاتولوژی. در هر مورد جمع کردن لام‌ها نیز لازم است.
- ۲-ه: منابع دیگر برای پیگیری: کمبود هرگونه ثبت مرگ لازم و ضروری است. مرکز ثبت در کلینیک اترک، مرکز ثبت سرطان گلستان و مراکز بیمارستانی هر ۶ ماه بررسی می‌شوند تا هرگونه وقوع بیماری یا مرگ در افراد جمع‌آوری شود.
- ۲-و: تایید علت مرگ: ابتدا مدارک پزشکی و پاراکلینیکی بررسی شده و اختصاص کد مربوطه به مطالعه (Study Code) ارزیابی می‌شود. در مرحله اول دو پزشک متخصص مستقل داخلی مدارک را بررسی کرده و نظر خود را جداگانه و بدون اطلاع یکدیگر اعلام می‌کنند. در صورتیکه هر دو متخصص داخلی علت مشابهی برای مرگ اعلام کنند علت مرگ ثبت می‌گردد. در صورت وجود هرگونه اختلاف نظر، متخصص داخلی سوم پرونده و سوابق را بطور کامل بررسی و علت مرگ را تعیین می‌کند و پس از تایید تشخیص، کد

نهایی داده می‌شود. نتایج بررسی‌ها با کدیابی بررسی بین‌المللی (ICO) تایید و هماهنگ می‌شود. در صورتیکه متخصص سوم نتواند تشخیص و علت مرگ را تعیین کند پرونده در یک پانل چند نفری بحث و تصمیم‌گیری می‌شود.

۳: انتخاب پرسشگران و آموزش آنها:

گروه پیگیری شامل ۱ پزشک عمومی و ۲ پرستار مصاحبه‌کننده هستند. پزشک مسئول اداره کردن پیگیری‌ها و بررسی داده‌های آزمایشگاهی و پاراکلینیکی و کالبد شکافی کلامی است. مصاحبه‌گر مسئول مصاحبه تلفنی، تماس با بهورز، تماس چهره‌به‌چهره با افراد در موارد غیر دسترس بودن با تلفن است. پرسنل جهت این مصاحبه‌ها و کالبد شکافی کلامی آموزش می‌بینند. تجربه نشان داده که برای هر ۶۰۰۰ نفر، یک تیم کافی است.

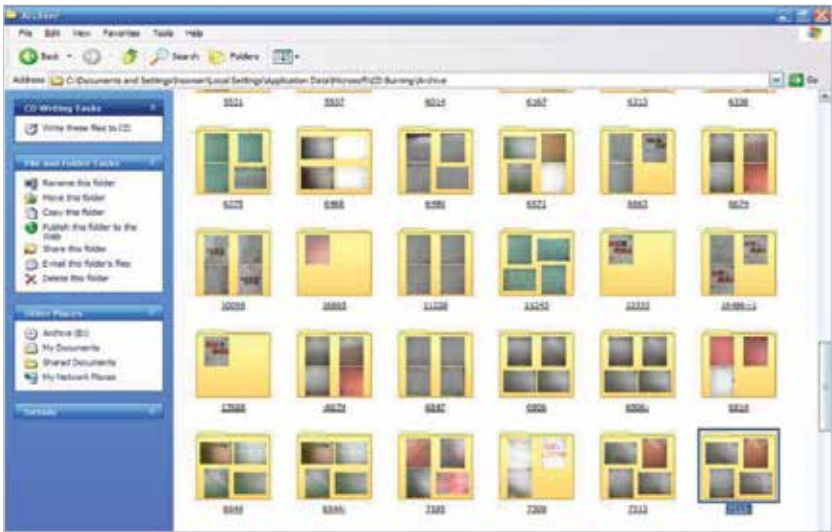
۴: پیگیری‌ها توسط گروه محقق کنترل و بازخوردهای طرح در حین انجام آن و مرور کردن پرسشنامه‌ها و ارزیابی آنها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

فاز اندازه‌گیری مجدد (Repeated Measurement):

در سال ۱۳۹۰، پنج سال پس از شروع پیگیری کهورت استان گلستان، مشاهداتی به دست آمد که احتمال وقوع تغییرات اپیدمیولوژیک در منطقه را پررنگ کرد. این پیگیری‌ها نشان داد که میزان وقوع سرطان مری در افراد این مناطق رو به کاهش و سرطان معده و کولورکتال رو به افزایش است. لذا جهت بررسی تغییرات محیطی و اپیدمیولوژیکی، گروه کهورت استان گلستان تصمیم گرفت که پرسشنامه‌ها و معاینات اولیه را مجدداً در افراد انجام دهد. از آنجا که نمونه‌گیری مجدد کلیه افراد کاملاً غیرممکن بود، تصمیم گرفته شد که ۲۰٪ از کل افراد شرکت‌کننده در کهورت گلستان (حداقل ده هزار نفر) را مجدداً به صورت راندوم انتخاب کنند و کلیه پرسشنامه‌هایی را که در بدو ورود از آنها پرسیده شد، شامل پرسشنامه اصلی، پرسشنامه تغذیه و پرسشنامه فعالیت فیزیکی مجدداً تکمیل گردد..



۹۶



۹۷

تصویر ۹۶- پیگیری شرکت کنندگان در کهورت گلستان با تلفن و تکمیل فرم پیگیری بصورت روزانه (هر روز ۲۰۰ مورد)

تصویر ۹۷- جمع آوری و نگهداری اطلاعات مربوط به شرکت کننده‌ها به صورت یک مجموعه دیجیتالی

همچنین از افراد انتخاب شده مجدداً نمونه‌های ناخن، مو و سی‌سی خون جهت ذخیره و آزمایش جمع‌آوری شد. در این قسمت علاوه بر موارد ذکر شده، آزمایش‌های بیوشیمی شامل FBS، GGT، Cr، BUN، ALP، ALT، AST، CBC/Diff، و در صورت بالا بودن FBS، آزمایش‌های HbA1c و Insulin انجام گرفت. نتایج آزمایش‌ها روز بعد توسط بهورز به مراجعه‌کنندگان تحویل داده می‌شد. با توجه به وسعت منطقه و لزوم وارد کردن کلیه مناطق موجود در فاز کهورت اصلی، فاز اندازه‌گیری مجدد (Repeated Measurement) حدود ۱ سال و ۳ ماه طول کشید. همانند فاز اصلی، افراد آموزش دیده با افراد انتخاب شده تماس گرفته و مکان و زمان حضور را اطلاع دادند. مکان حضور بر اساس امکانات روستای مربوطه، خانه بهداشت، مدارس (در تعطیلات تابستان)، و یا حسینیه‌ها و یا مراکز استیجاری بود. افراد به این مراکز مراجعه می‌کردند و تکمیل پرسشنامه‌ها و نمونه‌گیری انجام می‌گرفت. در محاسبه تعداد افراد لازم جهت بررسی و تماس با آنها، با توجه به در نظر گرفتن احتمال عدم حضور برخی از انتخاب شده‌ها، تعداد افرادی که به‌صورت راندم انتخاب شده بودند چند درصد بیش از تعداد لازم اعلام گردید تا در صورت عدم حضور یک فرد، فرد دیگری توسط مسئول مربوطه جایگزین گردد. این فاز با استقبال گرم ساکنین مواجه شد و تقریباً بیش از ۹۹٪ افراد مورد نظر مراجعه کردند. در نهایت با بیش از ۱۱ هزار نفر در این اندازه‌گیری مجدد شرکت نمودند.

تشکیل بیوبانک مدرن مواد بیولوژیک در پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد

یکی از مهم‌ترین فعالیت‌هایی که پژوهشکده گوارش و کبد بیمارستان شریعتی در طی ۲۰ سال گذشته انجام داده است، تلاش در جهت تشکیل بیوبانک جامع از نمونه‌های بیولوژیک افراد سالم در مطالعه کهورت گلستان و همچنین گروه‌های مختلف بیماری از جمله سرطان‌های مری، معده، روده بزرگ، بیماری التهابی روده، بیماری سلیاک و... بوده است. هدف از تشکیل بیوبانک، افزایش اطلاعاتی است که می‌توانیم از نمونه‌های بیولوژیکی در جهت تشخیص و درمان موثرتر بیماری‌ها انجام دهیم.

بیوبانک کهورت استان گلستان با هدف وارد کردن ۵۰۰۰۰ نفر افراد بین ۴۰-۶۹ سال در ۳ منطقه اصلی استان گلستان شامل گنبد، کلاله و آق قلا آغاز گردید. این گروه سنی در دهه‌های اخیر در معرض خطر طیف وسیعی از بیماری‌های مهم (شامل انواع مختلف سرطان‌ها بخصوص سرطان مری، بیماری قلبی و عروقی، سکته قلبی و مغزی، و دیابت) بوده‌اند. تیم پیگیری کهورت استان گلستان، جزئیات تمامی این افراد از جمله موارد مرگ را ثبت کرده است. بنابراین پیگیری طولانی مدت شرکت کنندگان به یافتن عوامل و موقعیت‌های تهدید کننده حیات و علل ناتوانی‌ها کمک می‌کند. همچنین بیوبانک کهورت گلستان به همراه پرسشنامه جامع و اندازه‌گیری‌های بدنی از جمله قد و وزن، و ذخیره‌سازی نمونه‌های خون و ادرار امکان بررسی‌های مختلف از جمله بررسی ژنتیکی، پروتئینی، متابولیسمی، بیوشیمیایی، و هماتولوژی را فراهم می‌سازد. این اطلاعات به طور خاص و منحصر به فرد منبع ارزشمندی برای محققان در جهت یافتن علل بیماری و راه‌های جدید پیشگیری و درمان بوده و می‌تواند در حل این پرسش که چرا برخی بیماری‌ها در گروهی از افراد ظاهر می‌شوند حال آنکه گروهی دیگر از

این بیماری در امان هستند، محققان را یاری دهد. علاوه بر این، فاکتورهای خطر این بیماری‌ها شناسایی شده و باعث کاهش وقوع بیماری و افزایش سطح سلامت جامعه و در نتیجه کاهش هزینه‌های درمانی جامعه می‌شود.

چگونگی جمع‌آوری نمونه‌ها

مراحل جمع‌آوری نمونه‌ها به این ترتیب بوده است که افراد پس از دریافت دعوتنامه از گروه کهورت با در دست داشتن کارت شناسایی و به صورت ناشتا به محل انجام مصاحبه مراجعه می‌نمودند. با ثبت نام مراجعه‌کننده بارکدی به هر فرد اختصاص داده می‌شد. اولین مرحله پس از ثبت نام خون‌گیری بود. جهت خون‌گیری برای هر فرد با سرنگ مقدار ۱۰ سی‌سی خون محیطی توسط فرد متبحر گرفته شد و در لوله‌های EDTA که بارکد فرد بر روی آن ثبت شده بود، ریخته شد. همچنین ۵ سی‌سی ادرار و نمونه مو و ناخن طبق جدول شماره ۶ از افراد گرفته می‌شد. در فاز اول کهورت، روزانه از ۹۰ تا ۱۰۰ نفر با کمک تیم‌های مستقر در ۳ منطقه خون‌گیری انجام می‌شد. پس از آن نمونه‌های خون در برودت ۴ درجه سانتی‌گراد به آزمایشگاه مرکزی (Central Processing Lab) در شهر گنبد کاووس فرستاده شدند. در این مرحله ابتدا نمونه‌های خون تحت سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ در مدت ۱۵ دقیقه قرار گرفته و سپس مرحله جداسازی انجام می‌شد. در مرحله جداسازی طبق جدول شماره ۷ جمعاً Straw 14 توسط دستگاه اتوماتیک Strawfiller آماده و ذخیره گردید. در مرحله اول علاوه بر Straw، نمونه‌های خون بر روی کاغذهای خشک مخصوص نیز ریخته می‌شدند تا به صورت خشک برای بررسی‌های بعدی ژنتیکی استفاده شوند. علت استفاده از این کاغذها حمل و نگهداری آسانتر آنها می‌باشد. در این مرحله برای هر فرد یک Straw و وکیوتینر (Vacutainer) با بارکد همان فرد آماده می‌شد و جداسازی انجام می‌گرفت (جدول شماره ۷).

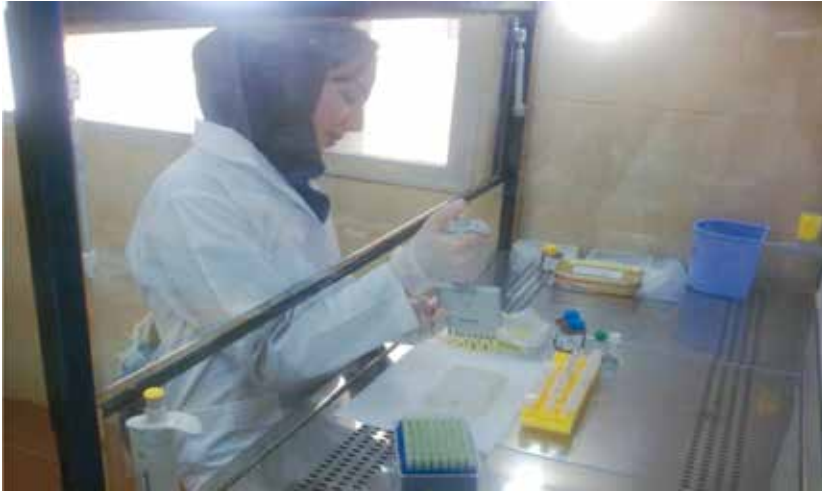
جدول ۶ - میزان جمع‌آوری نمونه

نوع نمونه	حجم
EDTA	۱۰ سی‌سی
Clot	-
ادرار	۴ سی‌سی
مو	میکروگرم
ناخن	میکروگرم

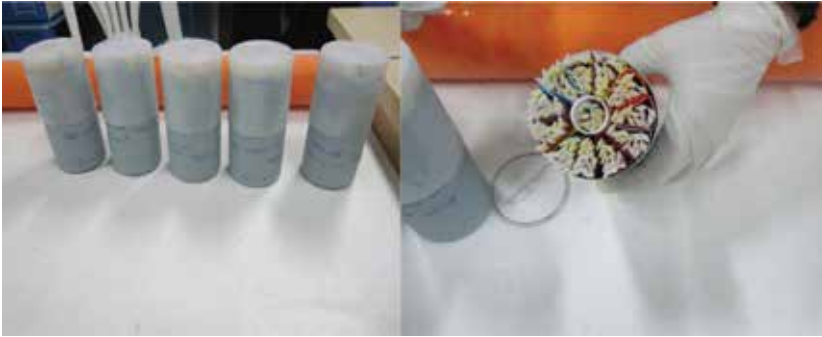
جدول ۷ - جداسازی و نگهداری نمونه‌ها

جداسازی	تعداد	حجم نمونه
پلازما	۸	۴۰۰ لاندا
سلول خونی قرمز (RBC)	۲	۴۰۰ لاندا
Buffy Coat	۴	۴۰۰ لاندا
قطره خون بر روی کاغذ (Blood Spot)	۴	-

در مرحله اصلی کهورت آزمایش‌های هماتوکریت و تعیین گروه خونی بر روی نمونه‌ها انجام شد. در آزمایشگاه مرکزی برای هر فرد تعداد 14 Straw آماده شده و در یک ویزیوتیوب (Visiotube) گذاشته می‌شد و به این ترتیب به طور متوسط در هر روز تعداد 140 Straw آماده می‌شد. هر ۱۲ ویزیوتیوب در یک گابلت استوانه‌ای قرار می‌گرفت و هر ۵ گابلت در یک استوانه بزرگ به نام کنیستر (Canister) قرار داده می‌شد. هر گابلت ظرفیت ۲۴ نفر را داشته و در هر کنیستر نمونه ۱۲۰ نفر قرار داده می‌شد. به طور کل برای فاز اصلی تعداد ۲۱۰۰ گابلت و تعداد ۴۲۰ کنیستر آماده سازی شده است.



۹۸



۹۹



۱۰۰

تصویر ۹۸ - جداسازی نمونه‌های خونی

تصویر ۹۹ - هر ۱۲ ویزیتوب در یک گابلت استوانه‌ای قرار می‌گیرد.

تصویر ۱۰۰ - هر ۵ گابلت در یک کنیستر قرار می‌گیرد.

نمونه‌های ادرار در کرایوبیال‌های ۴ سی‌سی جداسازی و نگهداری می‌شدند. پس از آماده سازی، هر نمونه در داخل کرایوباکس مخصوص قرار می‌گرفت و سپس در گابلت و کنیستر قرار داده می‌شد. نمونه‌های خون در فریزرهای ۷۰- درجه سانتی‌گراد و نمونه‌های ادرار در فریزرهای ۲۰- درجه ذخیره شدند. مو و ناخن در فویل آلومینیومی و در کنار رطوبت‌گیر قرار گرفته و پس از بسته بندی، در محل خشک و خنک نگهداری می‌شدند. هر کدام از نمونه‌های خون، مو، ناخن و ادرار با بارکد مخصوص خود به پرسشنامه اصلی فرد متصل شدند و بدین طریق دستیابی به اطلاعات هر فرد امکان پذیر می‌شود.

امنیت فریزرها

جهت حفظ امنیت فریزرها، هر فریزر مجهز به سیستم CO2 Back up می‌باشد که می‌تواند در شرایط اضطراری و زمان اختلال در برق حداقل تا ۵ ساعت بروودت فریزرها را در ۷۰- (برای فریزر ۷۰-) و ۲۰- (برای فریزر ۲۰-) نگه دارد. همچنین تمام فریزرها به برق اضطراری وصل هستند و در صورتی که به هر دلیلی برق منطقه قطع شود ژنراتور برق اضطراری روشن شده و فریزرها مجدداً شروع به کار می‌کنند. روی هر فریزر یک مانیتور برای حفظ بیشتر امنیت متصل شده است که بروودت لحظه‌ای هر فریزر را در یک سرور مرکزی ثبت می‌کند و در صورتی که بروودت هر فریزر به بالاتر از ۶۰- در فریزر ۷۰- و ۱۷- در فریزر ۲۰- برسد، برای یک نفر از افراد محقق اصلی کهپورت و ۲ نفر از مسئولین محلی آزمایشگاه، SMS های

جداگانه‌ای ارسال می‌شود که بلافاصله جهت بررسی مشکل، نزدیکترین فرد به محل یخچال‌ها مراجعه می‌کند. نکته مهم اینکه برای بروز اشکالات احتمالی در فریزرها، همیشه یک فریزر ۷۰- و یک فریزر ۲۰- به صورت خالی و ذخیره جهت تعویض با فریزرهای اصلی وجود دارد. جهت امنیت فیزیکی فریزرها و نمونه‌های موجود در آنها، فریزرها در اتاق مخصوصی (Cold Room) بودند که دسترسی افراد به آنها صرفاً توسط تعداد محدودی از کارشناسان محلی و محققین مسئول‌ها امکان پذیر است. با توجه به وضعیت جغرافیایی ایران که از لحاظ زمین لرزه روی گسل زلزله قرار دارد و همچنین جهت محفوظ نگه داشتن نمونه‌ها از گزند آتش‌سوزی، سیل و هر نوع بلایای طبیعی دیگر، ۵۰٪ از کل نمونه‌ها جهت نگهداری و ذخیره‌سازی به بیوبانک IARC در شهر لیون در فرانسه منتقل شد و در آنجا در تانک نیتروژنی مخصوص نگهداری می‌شود.

سیستم ردیابی (Tracking System)

هر کدام از این نمونه‌ها توسط نرم افزار Progeny به مرکز داده‌ها (Data Center) متصل بوده‌اند و موقعیت هر کدام از این نمونه‌ها در هر فریزر کاملاً مشخص است، تا در صورت نیاز به هر کدام از این نمونه‌ها، کارشناسان بتوانند آنها را از فریزر خارج کنند.



۱۰۱

تصویر ۱۰۱ - Cold Room

چگونگی دسترسی به نمونه‌ها

در صورتی که هر پژوهشگر قصد استفاده از نمونه‌ها را داشته باشد، در ابتدا یک پروپوزال اولیه ارائه می‌دهد که توسط محققین مسئول بررسی شده و در صورت پذیرفته شدن طرح، نمونه‌های مربوطه توسط کارشناس کامپیوتر شناسایی و کدها به کارشناس آزمایشگاه داده می‌شود تا نمونه‌های مربوطه در اختیار پژوهشگر قرار گیرد.

پس از گذشت ۱۰ سال از فاز اصلی کهورت، در حال حاضر تعداد ۱۴۰۰ نفر از افرادی که در فاز اصلی وارد شدند دچار سرطان‌های قسمت‌های مختلف بدن شده‌اند که جهت تسهیل در نگهداری نمونه‌ها و دسترسی محققین، کلیه نمونه‌های خون این افراد جدا شده و DNA این موارد نیز به تدریج در حال استخراج می‌باشد.

نمونه‌گیری مجدد (Repeated Measurement) بیوبانک

پس از گذشت ۵ سال از فاز اصلی مطالعه، مرحله نمونه‌گیری مجدد (Repeated Measurement) با نمونه‌گیری راندم از ۲۰٪ کل افراد مطالعه ابتدایی انجام شد. در این مرحله میزان نمونه خون که از افراد گرفته شد به ۴۰ سی‌سی افزایش یافت و طبق مراحل قبل به‌وسیله ونوجکت خون‌گیری انجام شد و طبق جدول شماره ۸، ۳۰ سی‌سی خون در ونوجکت EDTA و ۹ سی‌سی خون در ونوجکت Clot از شرکت کنندگان گرفته شد. جمع‌آوری ادرار و آزمایشات مربوط انجام پذیرفت.

جدول ۸: نمونه‌های فاز اندازه‌گیری مجدد

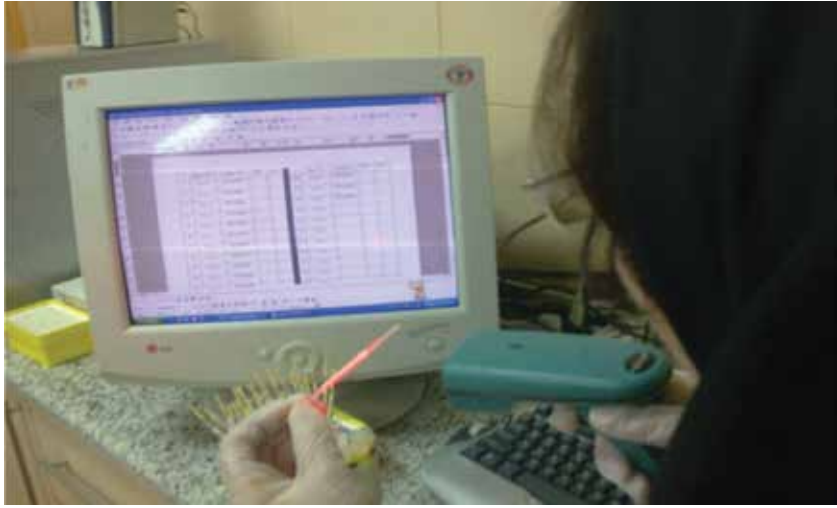
نوع نمونه	حجم
EDTA	۳۰ سی‌سی
Clot (لخته)	۹ سی‌سی
ادرار	۲ سی‌سی
مو	-
ناخن	-

جدول ۹: نحوه ذخیره‌سازی نمونه‌ها

نوع نمونه	حجم	تقسیمات
Whole Blood	۹ سی‌سی	۶ لوله ۱/۵ سی‌سی
پلاسما	۹ سی‌سی	۶ لوله ۱/۵ سی‌سی
Buffy Coat	۳ سی‌سی	۳ لوله ۱ سی‌سی
گلبول قرمز (CBR)	۳ سی‌سی	۳ لوله ۱ سی‌سی
سرم	۳ سی‌سی	۳ لوله ۱ سی‌سی

بر اساس تجربه گذشته، نمونه خون‌ها در برودت ۴ درجه سانتی‌گراد بلافاصله به آزمایشگاه مرکزی در شهر گنبد کاووس منتقل شده و در آنجا توسط کارشناسان آزمایشگاه، نمونه‌های خون تحت مرحله جداسازی قرار می‌گیرند. به این ترتیب که ابتدا ۶ میکروتیوب Whole Blood جدا شده و بقیه لوله‌ها در دور ۳۰۰۰ تا ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند و طبق جدول شماره ۹، ذخیره‌سازی صورت گرفت. نکته مهم اینکه در این مرحله آزمایش‌های CBC، Plt، آزمایش‌های بیوشیمی و آزمایش ادرار انجام گرفت. کلیه این آزمایش‌های وارد سیستم داده‌های اصلی (Data Base) شده و پرسشنامه، جواب آزمایش و نمونه‌های خون توسط کد یکسان با هم مرتبط می‌شوند.

در این مرحله به جای Straw از کرایویال‌های ۲ سی‌سی استفاده شد. همچنین جهت تسهیل در جداسازی نمونه‌ها، هر نمونه در کرایویال‌ها به وسیله تکه رنگی که روی درب هر کرایویال متصل است جدا می‌شوند به این ترتیب که رنگ سفید نمایانگر سرم، قرمز برای Whole Blood، زرد نشانگر پلاسما، بنفش مربوط به گلبول‌های قرمز (RBC) و آبی مشخص کننده Buffy Coat می‌باشد (تصویر ۱۰۱).



۱۰۲



۱۰۳

تصویر ۱۰۲ - اتصال آزمایش‌ها و اطلاعات هر فرد با استفاده از کد درج شده بر روی نمونه‌ها

تصویر ۱۰۳ - کرایوبیال با تکه های رنگی در یک جعبه (Box)



۱۰۴

تصویر ۱۰۴ - نحوه نگهداری کرایوباکس‌ها در فریزر ۷۰-
درجه سانتی‌گراد

بیوبانک هیپاتیت B

در مرحله اندازه‌گیری مجدد، از کلیه افرادی که در مرحله اصلی هیپاتیت B برای آنها تشخیص داده شده (حدود ۳۰۰۰ نفر) مجدداً دعوت به عمل آمده و نمونه‌گیری خون مجدد انجام شد. از این افراد ۴۰ سی‌سی خون طبق روش ذکر شده جمع‌آوری گردید که مشابه جدول ۹ ذخیره‌سازی به عمل آمد و در مطالعات مختلف از آنها استفاده می‌شود.

تأثیر نتایج مطالعه کهورت گلستان در ارتقاء سلامت جامعه

مطالعه GCS نشان داد که علل نزدیک به ۵۸ درصد از بیماری، ناتوانی و مرگ و میر در منطقه شمال شرق ایران بیماری‌های مزمن است (به‌خصوص سکته قلبی و مغزی که به تنهایی بیش از ۸۵ درصد علل مرگ و میر را تشکیل می‌دهند). سرطان‌ها بخصوص سرطان‌های مری و معده، نارسایی ریوی (COPD)، کلیوی (CKD) و کبدی (CLD) علل مهم بعدی هستند. مطالعه موردشاهدی گلستان همراه با نتایج اولیه کهورت گلستان عوامل مهم مستعدکننده مردم این منطقه را به این بیماری‌ها بخوبی نشان داده است و عمدتاً با تجربیات علمی سایر مطالعات جهانی منطبق است. موضوع بسیار مهم در مورد بیماری‌های مزمن غیر واگیر این واقعیت است که عوامل مهم و مؤثر در ایجاد پیشرفت این بیماری‌ها اکثراً مشترک بوده و قابل پیشگیری است. برخی از مهمترین این عوامل قابل پیشگیری که علل عمده بیماری‌های غیرواگیر در استان گلستان محسوب می‌شوند عبارتند از:

۱. تنباکو - مصرف سیگار، قلیان و ناس
۲. مواد مخدر - مصرف تریاک، شیره و ...
۳. چاقی و اضافه وزن
۴. رژیم نامناسب غذایی (میزان چربی و قند بیش از نیاز)
۵. عدم تحرک کافی بدنی
۶. بهداشت پائین دهان و دندان
۷. مصرف نمک زیاد
۸. عفونت‌های مزمن (هلیکوباکتر، هپاتیت B و ...)

۹. نوشیدنی غیر مناسب (الکل، چای داغ و ...)
۱۰. آلودگی هوا (در محیط زندگی و خانه و در سطح جامعه)
۱۱. آلودگی آب و مواد غذایی با عوامل بیماری زا
۱۲. استعداد ژنتیکی و سابقه فامیلی

این عوامل بیماری‌زا به خصوص در افرادی که استعداد ژنتیکی مناسب را داشته باشند در طول زندگی باعث بوجود آمدن برخی علائم و نشانه‌ها و یا یافته‌های آزمایشگاهی مثل چاقی، قند خون، فشار خون، افزایش چربی‌های نامطلوب در خون، کبد چرب، کاهش خفیف توانایی کلیه‌ها، تغییرات نامطلوب رشد و نمو سلولی بخصوص در مخاط دستگاه گوارش و ... که بفاصله یک تا سه دهه موجب ابتلاء به یکی از بیماری‌های مزمن می‌گردند و علاوه بر خطر مرگ زودرس موجب ناتوانی و بیماری و تحمل هزینه‌های سنگین درمان در بقیه عمر می‌گردد.

اگر به عوامل ۱۲ گانه فوق که مهمترین عوامل شناخته شده بیماری‌های مزمن و غیر واگیر است به دقت توجه نمائید ملاحظه خواهید نمود که غیر از استعداد ژنتیکی و سابقه فامیلی که قابل پیشگیری و تغییر نمی‌باشد، ۱۱ عامل خطر دیگر (Risk Factors) قابل تغییر و پیشگیری است. بخصوص وقتی اقدامات پیشگیری از دروان کودکی و نوجوانی) مهد کودک، دبستان و دبیرستان شروع شود. اگر به افراد میانسال در سطح جامعه کنونی نگاه کنیم بیش از نیمی از افراد جامعه یک یا چند موارد از علائم و نشانه‌های بیماری‌های مزمن و غیر واگیر چون چاقی، فشار خون، بالا بودن چربی‌های نامطلوب خون، کبد چرب و بالا رفتن قند خون را مبتلا هستند. پیشگیری از وقوع بیماری‌های غیر واگیر و ناتوانی و مرگ و میر ناشی از آنها حتی پس از ظهور علائم و نشانه‌ها در دوران میانسالی در بیش از ۵۵ درصد مواقع امکان پذیر بوده و به مراتب ارزان تر و راحت تر از درمان بیماری‌های غیر واگیر می‌باشد.

در کشور ما ایران مشابه اغلب کشورهای در حال رشد برنامه مدون و جدی برای پیشگیری اولیه (دوران کودکی) و پیشگیری ثانویه (دوران میانسالی) از بیماری‌های غیر واگیر وجود ندارد و بخش عمده بودجه اعتبارات بخش سلامت (بیش از ۵۵ درصد) برای درمان بیماری‌های غیر واگیر صرف می‌شود. بدیهی است که وجود بیمارستان، کلینیک‌های تخصصی و فوق تخصص

و تعداد کافی پزشک و کادر پرستاری و پیراپزشکی و انواع تخصص و مهارت های پزشکی در هر کشور ضروری و نقش مهمی در امنیت اجتماعی دارد. حتی اگر کلیه خدمات پیشگیری اولیه و ثانویه به بهترین وجه اجرا شود امید به زندگی در بدو تولد از ۷۲ سال کنونی ممکن است به بالای ۸۰ سال در جامعه ما افزایش پیدا نماید و نیاز به خدمات درمانی پیشرفته همچنان برقرار خواهد بود و در برخی موارد ممکن است افزایش هم پیدا نماید ولی افراد جامعه در میانسالی و سالمندی افرادی سالم و توانا و تولید کننده باقی خواهند ماند. به همین دلیل ما باید ضمن حفظ، توسعه و تقویت امکانات و نیروی انسانی افرادی سالم و توانا و تولید کننده باقی خواهند ماند. به همین دلیل ما باید ضمن حفظ، توسعه و تقویت امکانات و نیروی انسانی درمانی تلاش کنیم سهم قابل قبول از اعتبارات بخش سلامت را به بخش پیش گیری از بیماری های غیر واگیر و حتی بیماری ها نو ظهور واگیر که باید برای آن آماده باشیم اختصاص دهیم.

هم اکنون بخش قابل توجهی از بودجه های درمانی صرف اقدامات تشخیصی و بعضاً اقدامات درمانی غیر ضروری که در بعضی مواقع برای سلامت بیماران نیز غیر مفید است می گردد. نظام درمان کشور باید تلاش نماید تا این نوع هزینه ها را به حداقل ممکن برساند و همراه با فراهم آوردن دسترسی سریع تر و ساده تر به خدمات درمانی کیفیت این خدمات را بهبود بخشد. نگاهی به تجربیات کشورهای جهان بخصوص انگلستان، کانادا و سوئد در این مورد بسیار مفید است.

هدف نهایی مطالعه بزرگ کهورت آینده نگر

مطالعه کهورت استان گلستان ضمن فراهم آوردن شواهد علمی کافی برای پیشگیری اولیه از بیماری های مزمن غیر واگیردار بخصوص سرطان های دستگاه گوارش و سکتی های قلبی و مغزی، نارسایی کلیه و کبد زمینه مناسبی جهت انجام پژوهش های کاربردی برای پیشگیری ثانویه از بیماری های غیرواگیر در جمعیت میانسال کشور ایجاد کرده است. تاکنون مطالعات علمی زیر در بستر کهورت گلستان برنامه ریزی و شروع گردیده است. پیش بینی می شود که این نوع پژوهش های مداخله ای برای پیشگیری از بیمارهای واگیر الگوی مناسبی برای سایر محققین کشور ارائه دهد و اقدامات لازم برای پیشگیری از این بیماری ها در استان های دیگر در سطح کشور شروع گردد.

از دانشگاه های علوم پزشکی کشور انتظار می رود علاوه بر ارتقاء خدمات آموزشی، بهداشتی و درمانی، در جهت کاهش بار بیماری های غیرواگیر که سلامت آینده جامعه و اقتصاد درمان را تهدید می کند، پژوهش نمایند و روش های کم هزینه و مؤثرتر را برای ارتقاء سلامت جامعه بعنوان یکی از مهمترین اهداف محسوب نمایند. قرار نیست گروه و یا موسسه دیگری این پژوهش ها را انجام دهند و اشتغال به امور بهداشت و درمان بصورت روزمره و با حجم زیاد نباید رسالت اصلی « دانشگاه » که نوآوری و خلاقیت در جهت ارتقاء سلامت است را به فراموشی سپارد.

مطالعات مهم با هدف پیشگیری از بیماری های مزمن غیر واگیر در کهورت گلستان

پیشگیری از سرطان مری و ناحیه کاردیا معده

مرحله پایلوت این مطالعه به پایان رسیده (۱۵۱) و هم اکنون طرح اصلی در دست اجرا است در این طرح بجای استفاده از اندوسکوپی در تشخیص ضایعات پیش سرطانی از یک کپسول معمولی که در درون آن یک اسفنج قرار گرفته است استفاده می شود. فرد مورد مطالعه کپسول را که نخ به آن متصل است بدون هیچ مشکلی می بلعد و کپسول در داخل معده بسرعت باز می شود و یک اسفنج، که می تواند تا دویست هزار سلول مخاطی را از دهانه معده و طول مری برداشت نماید، آزاد شده و توسط نخ از معده بیرون کشیده می شود و سلول های بدست آمده پس از فرآیند آماده سازی از نظر تغییرات سلولی بطرف بدخیمی و مارکرهای مولکولی و ژنتیکی که مشخصه مراحل قبل از وقوع سرطان است مورد بررسی قرار می گیرد و افرادی که احتمال ابتلا به سرطان در آنها بیش از معمول است می توانند مورد مراقبت و نیز تشخیص زودرس و درمان کامل قرار گیرند.

در نهایت، هدفی که در این مطالعه بزرگ دنبال می شود:

۱- پیشگیری اولیه از سرطان: گروه هدف در این مورد کودکان و نوجوانان هستند. در راستای این هدف، باید در مدارس به کودکان آموزش داد که جهت افزایش بهداشت دهان و دندان مرتب مسواک بزنند، از میوه جات و سبزیجات تازه استفاده کنند، غذای چرب و سوخته نخورند و از مصرف سیگار، ناس، تریاک و الکل خودداری کنند.



۲- پیشگیری ثانویه: گروه هدف در این مورد افراد بزرگسال و مسنی هستند که سالها در معرض عوامل خطر قرار گرفته اند، چای داغ نوشیده‌اند و در معرض PAH بوده‌اند. برای این گروه آموزش‌های لازم جهت تغییر عادات نادرست مانند نوشیدن چای داغ، مصرف کم میوه‌جات و سبزیجات، در معرض PAH بودن، مصرف تریاک و ناس داده شود. برای این افراد آندوسکوپی‌های دوره‌ای با فواصل کمتر انجام شود.





از آنجایی که آندوسکوپي روشي تهاجمي محسوب مي‌شود و براي افراد دشوار است، اقداماتي در جهت تسهيل آن صورت گرفت. به اين ترتيب که کپسول Cytosponge فراهم شد که به صورت کپسولي است که توسط فرد بلعيده شده و در دستگاه گوارش باز مي‌شود و پس از بررسي، هر فردي که

ديس پلازي داشت مورد آندوسکوپي قرار مي‌گيرد. همچنين زن‌ها چک مي‌شود و هر کسي جهش ژنتيکي به خصوص در ژن P53 داشت، مورد بررسي بيشتري قرار مي‌گيرد. جهت تايد ميزان ارزش اين روش، در عده‌اي از افراد همزمان آندوسکوپي انجام گرفت تا درصد اطمينان مشخص شود.

در نهايت با افزايش سطح بهداشت و سلامت جامعه، افزايش سطح اقتصادي و اجتماعي و سطح تحصيلات افراد جامعه به خصوص زنان، آموزش به کودکان و نوجوانان در مورد رعايت بهداشت دهان و دندان و بهبود رژيم غذايي خانواده و آموزش به زنان جامعه در جهت استفاده از مواد غذايي سالم و کم ضررتر مي‌تواند به بهبود وضعيت سلامت جامعه و افزايش طول عمر افراد کمک شاياني داشته باشد.

مطالعه بزرگ کهورت با ياري خداوند متعال و همت استادان محترم و همکاري ساکنين گرامي استان گلستان در راستاي ارتقاي سطح سلامت جامعه ادامه مي‌يابد. اميد است در آينده نزديک بتوان طول عمر افراد را افزايش داد و اين برنامه در تمامي استان‌هاي کشور اجرا گردد.



۱۰۵



۱۰۶



۱۰۷



۱۰۸



۱۰۹

تصویر ۱۰۵ - خوردن کپسول Cytosponge توسط شرکت کننده

تصویر ۱۰۶ - آقای دکتر روشندل به همراه مراجعه کنندگان به کلینیک جهت مقایسه آندوسکوپی با کپسول Cytosponge

تصویر ۱۰۷ - خانم دکتر ربکا فیتز جرالده و خانم دکتر پور شمس در کلینیک اترک به همراه مراجعه کنندگان

تصویر ۱۰۸ - خانم دکتر پور شمس مشغول آندوسکوپی برای بررسی دقت کپسول Cytosponge با

آندوسکوپی

تصویر ۱۰۹ - خانم دکتر اسلامی و آقای دکتر مرات

نتایج مطالعه کهورت گلستان در مورد سایر بیماری‌های مزمن (غیر سرطانی)

تاکنون با پیگیری‌های انجام شده، حدود ۴۵۰۰ مرگ با علت تعیین شده در بین جمعیت کهورت استان گلستان داشته‌ایم که حدود ۳۵٪ به علت سکته قلبی، ۱۶٪ سکته مغزی، ۲۲٪ به علت انواع سرطان‌ها، ۵٪ بیماری‌های عفونی، ۴٪ بیماری کلیوی، ۴٪ بیماری کبدی و ۴٪ بیماری ریوی بوده است (نمودار ۳). از بین سرطان‌ها ۲۰٪ مربوط به سرطان مری بوده است (نمودار ۴).

نمودار ۳ - علل مرگ



نمودار ۴ - علل مرگ بر اثر سرطانها



پیشگیری از سکته های قلبی و مغزی در جمعیت میانسال کهورت گلستان

این مطالعه اکنون بیش از ۶ سال است که شروع شده پس از تکمیل مرحله پایلوت (۹۴) اکنون ۲/۵ سال از شروع فاز اصلی مطالعه گذشته است و نتایج بسیار امیدوارکننده است (۱۴۸).

پیشگیری از سکته های قلبی و مغزی زودرس و سایر بیماری های مزمن (NCD)

با وجودیکه هدف اصلی مطالعه کهورت گلستان بررسی علل و سپس پیشگیری از سرطان مری و معده تعیین شده بود، اما ۶ سال پس از پیگیری مشخص گردید که ۵۰ درصد مردم این منطقه از سکته زودرس قلبی و مغزی فوت می کنند. پس از بررسی عوامل خطر سکته قلبی و مغزی مشخص گردید که بیش از ۵۰ درصد مردم در سن ۵۰ سالگی فشار خون دارند، حداقل ده درصد قند خون و بیش از ۶۰ درصد اضافه وزن و چاقی دارند. همچنین ۷۰٪ یک ریسک فاکتور، ۵۰٪ دو ریسک فاکتور و ۲۰٪ سه ریسک فاکتور برای حوادث قلبی عروقی دارند. تحرک بدنی بسیار کاهش یافته است و فاکتورهای تغذیه به خصوص مصرف زیاد قند و چربی همگی عوامل قابل پیشگیری هستند. با توجه به درصد بالای مرگ در اثر حوادث قلبی عروقی و مغزی، در راستای یافتن راهکارهای ساده و کاربردی در جهت کاهش آن، بر آن شدیم تا مطالعاتی در زمینه کاهش آن بر روی جمعیت کهورت استان گلستان انجام دهیم. بر این اساس در طی مطالعاتی که دو دانشمند انگلیسی به نام والد و لوو انجام دادند، دارویی به نام Polypill را پیشنهاد دادند که در ۸۸٪ افراد از وقوع سکته قلبی و مغزی زودرس پیشگیری و تا ده سال طول عمر افراد را افزایش می دهد.



پس از بررسی کامل این موضوع، جلسات و مشاوره‌هایی با محققین برجسته جهانی و WHO و بخش بهداشت عمومی دانشگاه بیرمنگام انگلستان انجام شد و با بررسی تمام زوایا و مشورت‌های علمی و جلسات متعدد با متخصصین قلب، غدد و داخلی دانشگاه تهران و دانشگاه گلستان و پزشکان شهر کلاله، و تصویب کمیته اخلاق پزشکی، پایه‌های انجام مطالعه پایلوت پلی پیل در راستای ارزیابی امکان پذیر بودن مطالعه بزرگتر پلی پیل در کهورت گلستان آغاز گردید.





۱۱۰



تصویر ۱۱۰ - مذاکره و مشورت با متخصصین قلب و داخلی جهت جلب همکاری آنها در انجام طرح پلی پیل



مطالعه پایلوت در شهر کلاله با همکاری نزدیک شبکه بهداشت و درمان این شهر به مدت یک سال و با دعوت از ۴۷۵ نفر از مردم سالم بین ۴۰ تا ۷۰ سال، بدون هرگونه سابقه بیماری قلبی، فشار خون و هیپرلیپیدمی آغاز شد. از کلیه افراد آزمایش‌های مربوط به کبد، قند و چربی انجام گرفت. به نیمی از این افراد روزانه یک قرص پلی پیل Aspirin 81 mg, Atorvastatin 20 mg, Enalapril 2.5 mg, Hydrochlorothiazide 12.5 mg داده شد و نیم دیگر از شرکت کنندگان روزانه یک قرص پلاسبو که از نظر ظاهر مشابه پلی پیل تهیه شده بود تجویز گردید. هر دو گروه مطالعه علاوه بر دریافت قرص، تحت آموزش چهره به چهره جهت بهبود شیوه زندگی و همچنین اندازه‌گیری فشار خون قرار گرفتند.





۱۱۳



۱۱۴

تصویر ۱۱۲ - خانم دکتر پورشمس، خانم دکتر جعفری و خانم گوگلانی
به همراه مراجعه کنندگان در شروع طرح پلی پیل در کلاله

تصویر ۱۱۳ - خانم دکتر ملک‌زاده در حال معاینه و اندازه‌گیری فشار خون
مراجعه کنندگان طرح پایلوت پلی پیل

تصویر ۱۱۴ - دکتر ملک‌زاده در حال توضیح نحوه کار پایلوت پلی پیل
برای اعضای گروه



۱۱۵

تصویر ۱۱۵ - تیم پایلوت پلی پیل

نتیجه این مطالعه پایلوت نشان داد که قرص پلی پیل به خوبی تحمل می‌شود و عوارض مهمی ندارد و مردم با علاقمندی قرص را مصرف می‌کنند و دارو در پایین آوردن فشار خون و چربی خون موثر واقع گردیده است (۹۴). پس از این مطالعه پایلوت، طراحی مطالعه بزرگ پلی پیل گلستان تحت عنوان "PolyIran" شروع گردید. این مطالعه با همکاری بخش بهداشت عمومی دانشگاه بیرمنگام انگلستان طراحی و شروع شد.

مطالعه "پلی ایران" همراه با فاز اندازه‌گیری مجدد در کهورت گلستان انجام شد، در نمونه‌های راندم انتخاب شده "اندازه‌گیری مجدد" کهورت گلستان، تعداد ۷۰۰۰ نفر با سن بالای ۵۰ سال انتخاب و به‌صورت راندم به دو گروه پلی پیل و کنترل تقسیم شدند و مطالعه بزرگ پلی پیل ایران شروع گردید (۱۴۸).



۱۱۶



تصویر ۱۱۶ - پروفیسور کی کی چنگ، نماینده مرکز تحقیقات سرطان انگلستان که از پروژه پلی ایران بازدید کرده و مشوق گروه در انجام این پروژه بودند.



۱۱۷



۱۱۸



۱۱۹

تصویر ۱۱۷ - گروه پایلوت پلی پیل در شهر کلاله
با حضور رئیس دانشگاه و ۲ تن از استادان دانشگاه
بیرمنگام انگلستان

تصویر ۱۱۸ - بازدید دکتر ملک‌زاده، خانم دکتر پور
شمس و خانم دکتر فاطمه ملک‌زاده از دانشگاه بیرمنگام
انگلستان

تصویر ۱۱۹ - اعضای گروه پلی پیل

بررسی اولیه از نتایج این طرح بسیار امید بخش است و ممکن است به یک روش ساده و قابل استفاده در سطح کشور برای پیشگیری از سگته‌های قلبی و مغزی منجر شود.



۱۲۰

تصویر ۱۲۰- از چپ به راست: خانم شایان راد، آقای دکتر استوانه، آقای دکتر روشندل، آقای طاطاری، از اعضای طرح پلی پیل

پیشگیری از بیماری های مزمن کلیه (CDK) و بیماری های مزمن کبد (CLD)

این مطالعات بموازات مطالعه ردیف دوم از ۵ سال پیش در دست اجرا است.

بررسی اثر پلی پیل در بیماران با کبد چرب در شهر گنبد

همزمان با انجام پروژه پلی پیل در استان گلستان، بررسی اثر این دارو بر روی کبد افراد نیز آغاز گردید. در این بررسی ۱۵۰۰ نفر افراد بالای ۵۰ سال ساکن شهر گنبد در مطالعه همگروهی

استان گلستان شرکت کرده‌اند وارد مطالعه می‌شوند. در ابتدا برای کلیه افراد آزمایش‌های کبدی، سونوگرافی کبد، فیبرواسکن کبد انجام گرفت. اطلاعات مربوط به بیماری‌های کبدی، داخلی و حوادث قلبی و عروقی جهت بررسی استئوهپاتیت غیرالکلی (NASH) جمع‌آوری گردید. تمام افراد به مدت ۵ سال پیگیری می‌شوند به این ترتیب که معاینه بالینی و اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی هر ۶ ماه در سال اول و سپس سالیانه انجام می‌شود. سونوگرافی و فیبرواسکن نیز در ابتدای مراجعه و سپس ۲ سال بعد و نهایتاً ۵ سال بعد انجام می‌شود تا تغییرات کبدی در سونوگرافی و درجه سفتی کبدی در فیبرواسکن ارزیابی شود. همچنین گروهی از افرادی که دارای کبد چرب بودند تحت MRI کبدی قرار گرفتند که میزان چربی و درصد آن براساس معیارهای رادیولوژی محاسبه شد. تاکنون حدود ۲۰۰ نفر از افرادی که در سونوگرافی کبد چرب داشته‌اند MRI شده‌اند و کبد چرب آنها تایید شده است. تمام این بررسی‌ها برای مشخص کردن اثر پلی پیل بر روی افراد و ارزیابی اثرات مثبت آن بر روی کبد انجام می‌گیرد. تا کنون پس از گذشت ۲/۵ سال از شروع طرح اثرات قابل توجهی داشته است اما نتایج نهایی پس از گذشت ۵ سال مشخص می‌شود.



۱۲۱



۱۲۲



۱۲۳

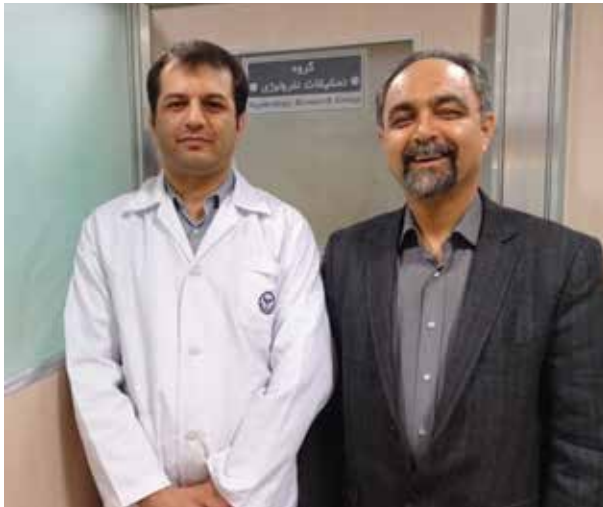
تصویر ۱۲۲ - گروه NASH استان گلستان. از چپ به راست: خانم دکتر جعفری، آقای دکتر مرآت (رئیس گروه)، آقای دکتر پوستچی، آقای دکتر ناطقی

تصویر ۱۲۳ - سونوگرافی و تصویربرداری از کبد: آقای دکتر رادمرد، خانم دکتر بشارت

بیماری‌های مزمن کلیه

بروز بیماری‌های مزمن کلیه به عنوان یکی از عوامل مرگ و میر در دنیا به شدت رو به افزایش است (۱۲۹). شروع تخریب کلیه می‌تواند بدون علامت باشد و متأسفانه با توجه به ظهور دیر هنگام علائم بیماری مزمن کلیوی اغلب بیماران در مراحل پیشرفته بیماری به پزشک مراجعه می‌کنند. از آنجایی که پیشرفت بیماری کلیوی به سمت مرحله از کارافتادگی کلیه می‌تواند با تشخیص زودهنگام و درمان مناسب متوقف شود، لذا یافتن راهی در جهت شناسایی این افراد بسیار حائز اهمیت است. در مراحل اولیه بیماری تغییراتی مانند وجود آلبومینوری (پروتئین در ادرار)، همآچوری (خون در ادرار) و یا کاهش عملکرد تصفیه ادرار (GFR) را می‌توان با آزمایش‌های ساده ادرار و خون تشخیص داد (۱۳۰).

چاقی و فشار خون دو عامل اساسی ایجاد بیماری‌های کلیوی بوده و افزایش بروز این بیماری‌ها از علل اصلی افزایش بروز بیماری مزمن کلیوی می‌باشد (۱۲۶). در بررسی که بر روی جمعیت کهورت استان گلستان انجام گرفته است نیز بالا رفتن سن، جنس زن، کاهش فعالیت فیزیکی (۱۳۱)، چاقی، دیابت و فشار خون بالا از عوامل موثر در بروز بیماری‌های کلیوی بوده‌اند



۱۲۴

(۱۳۲). یکی از یافته‌های مهم در بررسی جمعیت کهورت استان گلستان در میزان آگاهی افراد از بیماری کلیوی، فشار خون و دیابت نشان می‌دهد که افراد آگاهی بیشتری از بیماری دیابت و فشار خون خود در مقایسه با بیماری کلیوی دارند و این تاثیر آموزش‌های طولانی مدت در مورد بیماری دیابت و فشار خون را نشان می‌دهد (۱۳۳).

بر اساس مطالعاتی که در ایران انجام شده است، بروز بیماری‌های کلیوی در استان‌های مختلف بین ۶ تا ۱۵٪ بوده است (۱۳۰). بررسی بر روی ساکنین استان گلستان نشان داده است که حدود ۴/۶٪ افراد بالای ۵۰ سال بیماری مزمن کلیوی متوسط تا پیشرفته مراحل ۳ تا ۵، یعنی میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) کمتر از ($1/173 \text{ m}^2 / 60 \text{ ml/min}$) دارند. این مطالعه نشان داده است که بیماری مزمن کلیوی و عوامل خطر اصلی آن (دیابت و فشار خون) از شیوع نسبتاً بالایی در این منطقه برخوردار است و لزوم اطلاع‌رسانی و انجام تست‌های غربالگری ساده و کم‌هزینه مثل آزمایش ساده ادرار و اندازه‌گیری کراتینین، برای تشخیص زود هنگام بیماری کلیوی در مراحل مقدماتی و انجام اقدامات پیشگیرانه را خاطر نشان نموده است.

پیشگیری از نارسائی کبدی ناشی از HCV و HBV

این مطالعه نیز طی پنج سال گذشته در دست اجرا است و نتایج آن بسیار امیدوارکننده است (۱۵۲).

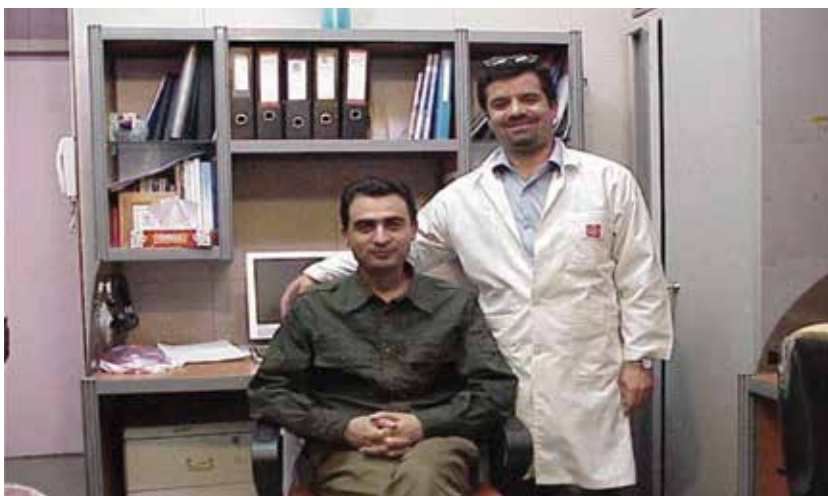
هیپاتیت B

عفونت با ویروس هیپاتیت B دهمین علت مرگ و میر در جهان به دنبال ایجاد سیروز کبدی و سرطان کبدی می‌باشد (۱۱۸). ایران در حال حاضر به عنوان منطقه‌ای با ریسک متوسط این ویروس شناخته می‌شود. تخمین اولیه‌ای که انجام گرفته مشخص شده که ۳۵٪ از ایرانیان با ویروس هیپاتیت B مواجهه هستند و ۳٪ به عنوان حامل مزمن این ویروس شناخته شده‌اند (۱۱۹، ۱۲۰). در ایران به طور تقریبی ۲ میلیون نفر با HBsAg مثبت وجود دارند و یافتن استراتژی مناسب جهت درمان این بیماران و هیپاتیت B در ایران و کشورهای همسایه آن بسیار حائز اهمیت است. در بررسی که بر روی ۶۵۸۳ نفر از ساکنین ۳ استان گلستان، تهران و هرمزگان انجام گرفت، ۲/۶٪ افراد در استان هرمزگان و ۲/۱٪ در استان تهران HBsAg مثبت داشته‌اند حال آنکه در استان گلستان ۵/۵٪ از افراد HBsAg مثبت بوده‌اند (۱۲۱).

این میزان بروز نشان می‌دهد که برنامه کشوری واکسیناسیون علیه ویروس هپاتیت B باید با حمایت‌های دولتی به طور گسترده‌ای ادامه یابد و برنامه‌هایی جهت شناسایی افراد آلوده به این ویروس و اقدامات حمایتی از آنان و آموزش گسترده افراد در راستای جلوگیری از آلودگی به این ویروس انجام گیرد.



۱۲۵



۱۲۶

تصویر ۱۲۵ - اعضای کهورت هپاتیت بی

تصویر ۱۲۶ - دکتر سعید اسماعیلی و دکتر حسین پوستچی
سال ۱۳۸۷ش. در شروع طرح هپاتیت B

مطالعه کهورت استان گلستان فرصتی را برای بررسی و ارزیابی این بیماری و انواع آن در این منطقه فراهم نمود. مطالعه این جمعیت جهت بررسی هیپاتیت B در سه فاز صورت گرفت (۹۳). فاز اول در بین سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۸ م. (۱۳۸۴-۱۳۸۷ ش.) انجام گرفت. در این فاز که با مسئولیت آقای دکتر حسین پوستچی و کمک موثر آقای دکتر سعید اسماعیلی و خانم دکتر اشرف محمدخانی انجام شد، تمامی ۵۰۰۴۵ نفر شرکت کننده در کهورت گلستان در طرح کهورت مورد آزمایش هیپاتیت B قرار گرفتند. پرسشنامه‌های لازم توسط افراد آموزش دیده از کلیه افراد پرسیده شد، معاینات لازم توسط پزشک انجام گرفت. شرکت کنندگان به صورت سالیانه توسط افراد آموزش دیده با تلفن پیگیری می‌شدند و هرگونه بیماری و اتفاقی ثبت . نتایج آزمایشات این مرحله نشان داد که ۳۵۰۵ نفر HBsAg مثبت داشتند. بدون اینکه از مثبت بودن HBsAg خود مطلع شوند به مرکز ویژه ای در بیمارستان خاتم الانبیاء تحت عنوان مرکز بررسی سلامت کبد دعوت شدند و آزمایش خون کامل و همچنین تکرار HBsAg برای مراجعه کنندگان انجام گرفت. در صورتیکه فرد احتیاج به درمان داشته، مورد معالجه و درمان قرار می‌گرفت. در فاز دوم بین سالهای ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۲ م. (۱۳۸۷-۱۳۹۱ ش.) که شامل ورود به مطالعه کهورت هیپاتیت و آزمایش مجدد (Repeated Measurement) بود پس از ۵ سال از مطالعه کهورت گلستان، کلیه افراد HBsAg مثبت و خانواده‌های آنها (فرزند ان و همسران) تحت آزمایش مجدد قرار گرفتند. در این مرحله آزمایش‌های HBsAg ، HBsAb و HbCAb برای تمام افراد مجدداً به عمل آمد و توانستیم ۲۵۹۰ نمونه خون از ۳۵۰۵ مورد قبلی بدست بیاوریم. از تعداد ۳۵۰۵ نفر بیمار HBsAg در مطالعه اولیه تعداد ۳۰۳ نفر فوت کرده بودند، ۷۵ نفر بیماری‌های همراه داشتند، ۷۲ نفر نقل مکان کرده بودند، ۳۶۵ نفر تمایل به همکاری مجدد نداشتند و ۱۰۰ نفر غیر قابل دسترسی بودند. با بررسی مجدد مشخص شد که ۲۲۶۹ (۸۷٪) از افراد هنوز HBsAg مثبت بودند. از بین ۳۵۰۵ نمونه HBsAg مثبت اولیه، ۱۳ نفر (۷٪) به سرطان کبد (HCC) مبتلا شده بودند. در این فاز ابتدایی از کهورت، خانواده درجه یک افراد مبتلا به هیپاتیت نیز مجدداً بررسی شدند. ۵۶۴۴ نمونه از ۵۳۸۸ نفر (۳۹۳۴) فرزند و ۱۴۵۴ همسر (۳۴۲ نفر) (۶٪) تمام افراد خانواده که تست HBsAg آنها منفی بود جهت واکسیناسیون هیپاتیت ارجاع داده شدند. در این جمعیت بررسی شده، شیوع هیپاتیت B در کلیه مردان در تمام سنین یکسان بود و بقیه افراد جهت درمان به

کلینیک معرفی شدند. حال آنکه در زنان در سن ۵۰-۵۹ سال شیوع بیشتری از هپاتیت B نسبت به سنین دیگر مشاهده شده است.

از آنجا که برنامه سراسری واکسیناسیون هپاتیت B از سال ۱۳۷۴ ش. برای تمامی زنان باردار و کودکان متولد ۱۳۷۰-۱۳۷۳ انجام گرفت، لذا میزان عفونت با هپاتیت B به طرز چشمگیری کاهش پیدا کرد. اما مطالعه گلستان در بین افراد ۴۰ تا ۷۰ سال انجام شد که شامل گروهی که تحت واکسیناسیون بودند نمی‌شد.

در فاز ۳ که از سال ۲۰۱۲-۲۰۲۰ م. (۱۳۹۱-۱۴۰۱ ش.) ادامه می‌یابد، تمام افراد به صورت سالیانه پیگیری می‌شوند. کسانی که نیاز به درمان دارند به کلینیک ویژه HBV در کلینیک اترک واقع در بیمارستان خاتم در شهرستان گنبد ارجاع داده می‌شوند و در آن مرکز کلیه آزمایش‌های خون، تست‌های کبدی، سونوگرافی شکم و الاستوگرافی کبد به صورت رایگان انجام می‌شود. هدف آینده این مطالعه و این کلینیک ارائه روش‌های درمانی موثر مانند داروی Tenofovir در تمامی کسانی است که نیاز به درمان دارند.

هپاتیت C

عفونت هپاتیت C مشکلی عمده در جهان امروز است و بر اساس آمار ۱۷۰ میلیون نفر در جهان با این ویروس آلوده شده‌اند (۹۶،۹۷). در ایران بر اساس بررسی‌ها میزان بروز هپاتیت C در ۶ تا ۳۰ استان ایران ۰/۱۶٪ بوده است (۹۸). در بسیاری از افراد که با ویروس HCV مواجهه می‌شوند، بیماری مزمن ایجاد می‌شود. اما در ۱۴ تا ۴۵٪ افراد، ویروس به طور خود به خودی پاک می‌شود و تست PCR منفی می‌شود (۱۰۶-۹۹). چندین فاکتور به عنوان عامل باقی ماندن ویروس در بدن در نظر گرفته می‌شود که از جمله خصوصیات دموگرافیک، جنس مرد (۱۰۷-۱۱۱)، سن بالا (۱۰۵،۱۱۱) و نژاد (۱۰۳،۱۰۹،۱۱۲)، برخی از رفتارهای پر خطر (مصرف مواد مخدر تزریقی و غیر تزریقی) (۱۰۹،۱۱۳)، مصرف الکل (۱۰۳،۱۰۵) و روابط جنسی محافظت نشده (۱۰۵-۱۱۵) مطرح شده است.

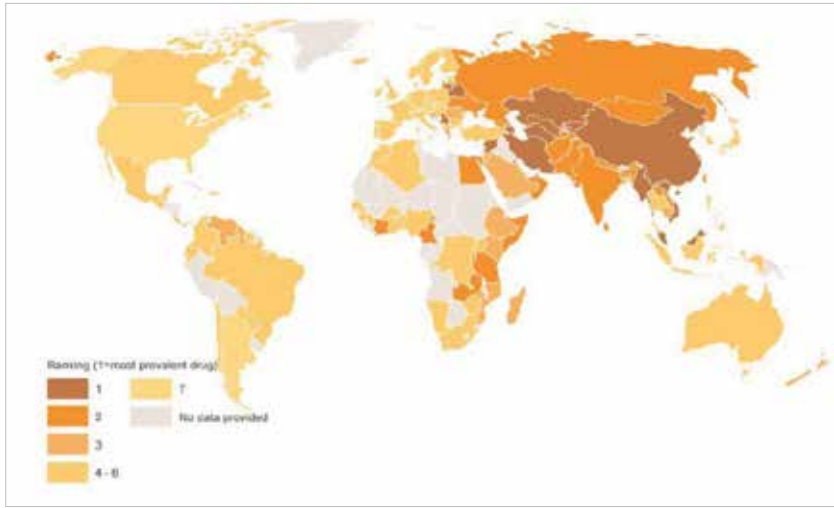
در بررسی که بر روی ۴۹۳۳۸ نمونه سرم افراد ساکن استان گلستان انجام گرفت، میزان شیوع هپاتیت C که بوسیله تست Riba تأیید گردید ۵٪ بود. از این تعداد پس از بررسی مجدد

که انجام پذیرفت (در فاز ۲ مطالعه) ۳۸/۵٪ بطور خودبخود عفونت با هیپاتیت C را پاک کرده بودند. این بررسی نشان داد که مصرف مواد مخدر چه به صورت تزریقی و چه غیر تزریقی میزان آلودگی با ویروس هیپاتیت C را افزایش داده و شانس از بین رفتن خود به خودی این ویروس را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد (۱۱۷).

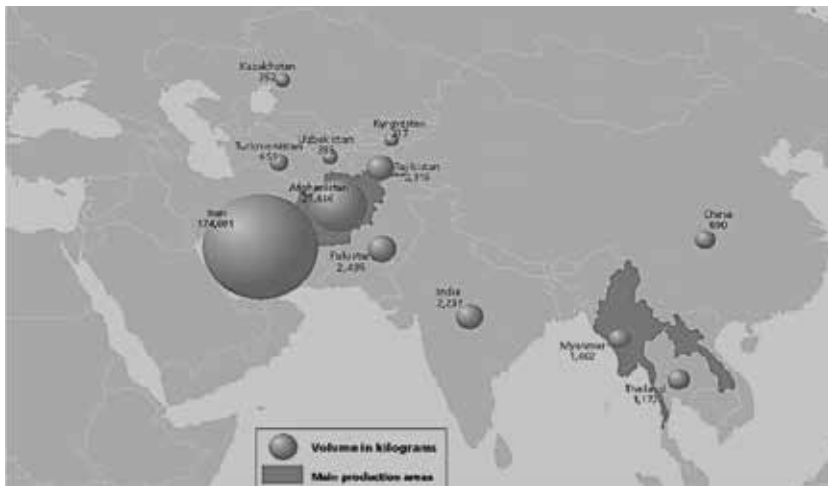
بر این اساس راهنمایی‌هایی در جهت کاهش عوامل خطر از جمله استفاده از سرنگ استریل یکبار مصرف در معتادین تزریقی که قادر به ترک نیستند، باید کلیه بیماران با هیپاتیت C برای درمان به کلینیک اترک دعوت شدند و افرادی که مراجعه نمودند مجدداً تست‌های آزمایشگاهی معمول از قبیل چربی خون، قند، تست‌های کبدی، PCR کمی و کیفی از آنها بصورت رایگان بعمل آمد. تمام این افراد به صورت رایگان سونوگرافی و فیبرواسکن شدند و در صورت نیاز به درمان به کلینیک اترک معرفی شدند. همچنین برای اطلاع‌رسانی خانواده‌های آنها، کتابچه‌های راهنما در اختیار آنها قرار داده شد و توضیحات لازم در مورد چگونگی انتشار بیماری و جلوگیری از آن به بیماران و خانواده‌های آنها آموزش داده شد.

نتایج کهورت در مورد مواد مخدر

تریاک و مشتقات آن در گذشته به عنوان مسکن جهت کاهش درد در بین افراد استفاده می‌شد اما مطالعه کهورت گلستان برای اولین بار مشخص نمود که میزان ضرر آن از سیگار بیشتر است. با بررسی بیشتر کمر بند سرطان مری مشخص می‌شود که شیوع سرطان مری دقیقاً در مناطقی است که کاشت، برداشت و مصرف تریاک در آن از همه نقاط جهان بیشتر بوده است. به همین دلیل مصرف طولانی مدت تریاک یکی از فرضیات مهم به‌عنوان علت سرطان مری مطرح گردیده است. در مطالعاتی که بر روی ۵۰۰۴۵ نفر شرکت‌کننده سنین ۴۰-۷۵ سال در مطالعه بزرگ کهورت گلستان انجام گرفت، ۸۴۸۷ نفر (۱۷٪) مصرف طولانی مدت مواد مخدر (متوسط ۱۲/۷ سال) را گزارش کردند. در طول دوران پیگیری ۲۱۴۵ مرگ گزارش شد و نتایج مشخص کرد که مصرف مواد مخدر ۱/۸۶ برابر احتمال مرگ را افزایش می‌دهد. همچنین علل ۱۵٪ مرگ و میر در این مناطق مصرف تریاک است که باعث تشدید آسم، سل، بیماری‌های مزمن ریوی، سکتة قلبی، دیابت، سرطان حنجره، سرطان مری و معده می‌شود (۹۵).



۱۲۷



دیابت

امروزه با پیشرفت جوامع، بیماری‌های مزمن شامل دیابت جایگزینی برای مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عفونی در گذشته شده است (۱۲۳، ۱۲۲). در ایران شیوع دیابت نسبت به آمار جهان ۸٪ گزارش شده است (۱۲۴). از طرفی دیگر چاقی مهم‌ترین عامل خطر برای دیابت در ایران بوده است (۱۲۶، ۱۲۵). بروز چاقی در استان گلستان نسبت به بسیاری از مناطق ایران بیشتر بوده است (۱۲۷). در بررسی‌هایی که بر روی ۵۰۰۴۴ نفر از ساکنین شهری و روستایی استان گلستان انجام گرفته است، ۵/۷٪ دیابت داشتند. بررسی‌ها نشان داد که سطح پایین وضعیت اجتماعی-اقتصادی و تحصیلات پایین میزان دیابت را افزایش می‌دهد. همچنین مصرف زیاد چای سبز، مواد مخدر، چاقی در هر دوره‌ای از زندگی و لاغری مفرط در دوران کودکی احتمال بروز دیابت را بالا می‌برد. (۱۲۳)

بر اساس این بررسی‌ها، تلاش مسئولان در جهت افزایش سطح اقتصادی و اجتماعی جامعه و فراهم نمودن امکانات در جهت افزایش سطح تحصیلات افراد و آموزش همگانی در جهت کاهش وزن و بهبود وضعیت تغذیه‌ای می‌تواند نقش بسزایی در کاهش میزان بروز دیابت داشته باشد (۱۲۸).

فشار خون بالا و بیماری قلبی

همان‌گونه که ذکر شد، فشار خون به عنوان یکی از علل شایع مرگ و میر در ساکنین استان گلستان شناخته شده است. در بررسی که بر روی ۵۰۰۴۵ نفر از افراد شرکت‌کننده در مطالعه بزرگ استان گلستان انجام گرفت. متوسط فشار خون بالای ۱۴۰/۹۰ پس از دو بار اندازه‌گیری، تشخیص قبلی فشار خون و یا استفاده از داروهای فشار خون به عنوان بیماری فشار خون بالا (HTN) در نظر گرفته شد. از این تعداد ۲۱۳۵۰ نفر (۴۲/۷٪) فشار خون داشتند که حدود نیمی از آنها از بیماری خود اطلاع نداشتند و فشار خون در زنان، افرادی با BMI بالا و فعالیت بدنی کم (۱۲۶) و نژاد ترکمن بیشتر بود. همچنین در افراد با نوشیدن چای سیاه و افزایش سطح اقتصادی کاهش می‌یابد (۱۳۴). بنابراین بیماری فشار خون بالا، بیماری خطرناک و مزمنی است که بسیاری از افراد از آن آگاه نیستند و افزایش سطح آگاهی افراد و افزایش

خدمات سلامتی و بهداشتی به افراد در راستای کنترل مرتب فشار خون آنها می‌تواند به کاهش چشمگیر مرگ و میر ناشی از آن کمک شایانی کند.

از این تعداد ۳۰۵۱ (۶/۱٪) سابقه بیماری قلبی را ذکر کردند که در میان آنها ۵۲۵ (۱/۱٪) نفر مصرف زیاد قلیان و ۳۷۲۶ (۷/۵٪) مصرف ناس را عنوان کردند. مطالعه نشان داد که ارتباط بالایی بین مصرف قلیان و بیماری‌های قلبی وجود دارد (۴۹). لذا قدم دیگر در کاهش بیماری‌های قلبی و فشار خون، آگاهی افراد از مضرات تنباکو و استفاده‌های مختلف از آن است.

نقش گروه خونی

در جریان مطالعه کهورت گلستان گروه خونی کلیه شرکت کنندگان در مطالعه تعیین شد و پس از ۷ سال با وقوع حدود ۳۵۰۰ مرگ و میر در جمعیت مورد مطالعه، بررسی بسیار مهمی نشان داد که در افراد با گروه خونی غیر از "O" یعنی گروه‌های خونی AB و A،B شانس ابتلا به سرطان معده ۵۰٪ بیشتر از افراد با گروه خونی "O" می‌باشد. همچنین داشتن گروه خونی غیر "O" احتمال خطر مرگ و میر را حدود ۹٪ و احتمال خطر ابتلا به سکت‌های قلبی و مغز را تا ۱۵٪ افزایش می‌دهد (۱۴۹).

میزان غلظت خون (هماتوکریت)

اندازه‌گیری هماتوکریت خون تمامی بیش از ۵۰۰۰۰ هزار نفر شرکت کننده در مطالعه کهورت گلستان و بررسی رابطه آن با مرگ و میر نشان داد که هم هماتوکریت پایین‌تر از طبیعی و هم بالاتر از حد طبیعی ارتباط معنی داری با افزایش میزان مرگ و میر دارند (۱۵۰). علاوه بر این مطالعات امکان انجام پژوهشی‌های متعدد برای کاهش خطر ریسک فاکتورهای مهم دیگر در بستر مطالعه کهورت استان گلستان فراهم است و می‌توان با توجه به نیاز و امکانات موجود مطالعات جدید را برنامه ریزی نمود.

با توجه به این واقعیت که مطالعه کهورت گلستان عمده‌تاً نژاد ترکمن و ایرانی را شامل می‌شود و با وجودیکه حجم مطالعه پنجاه هزار نفری در سطح ایران و خاورمیانه و شمال آفریقا کم نظیر است ولی در مقیاس جهانی برای مطالعه برخی عوامل خطر کافی نمی‌باشد. بهمین

دلیل امیدواریم با راه اندازی کهورت پارس (Persian Cohort) در ده استان دیگر کشور که جمعاً حداقل یکصد هزار نفر شرکت کننده را شامل می شود و همه نژاد های ایرانی از جمله آذری، عرب، کرد، گیلان، فارس و مازندران را دربر می گیرد. امکان انجام مطالعات وسیع تری Observational و سپس مداخله ای در جهت پیشگیری از بیماری های مزمن غیرواگیر بنحو بهتر و کامل تری فراهم گردد.

[/http://www.ddri.ir](http://www.ddri.ir)

[/http://persiancohort.com](http://persiancohort.com)

دستاوردهای اقتصادی

اجرای این طرح بزرگ که تاکنون هزینه‌ای بالغ بر ۷/۵ میلیارد تومان داشته است باعث ایجاد زیر ساخت‌های بسیار مهمی چون Database بزرگ و بسیار کامل همراه با بیوبانک از نمونه‌های بیولوژیک برای انجام مطالعات دقیق علمی در آینده گردیده است. در جریان اجرای این طرح بیش از ۷۰ مورد شغل برای افراد لیسانس به بالا ایجاد گردیده و تاکنون بیش از ۲۰ نفر از دانشجویان فوق لیسانس و دکتری، پایان نامه خود را با استفاده از این طرح انجام داده و مقالات آن را در معتبرترین مجلات علمی جهان به چاپ رسانیده اند. همچنین با استفاده از امکانات بین المللی فراهم شده، بیش از ۳۰ مورد فرصت مطالعاتی رایگان در اختیار محققین ایرانی قرار گرفته تا بتوانند در معتبرترین دانشگاه های اروپا و آمریکا دوره‌های آموزشی را طی نمایند.

استفاده از نتایج این پژوهش برای پیشگیری اولیه از سرطان و سایر بیماری های مزمن در سطح کشور موجب کاهش شیوع این بیماری ها و صرفه جویی در خدمات درمانی و افزایش طول عمر با کیفیت بهتر برای افراد می شود.

اقدامات پیشگیری ثانویه به استفاده از روش های پیشنهادی منتج از این مطالعه موجب تشخیص زودتر سرطان مری و معده و سایر بیماری های مزمن گردیده و هزینه های درمانی را کاهش می دهد.

مطالعه کهورت استان گلستان همچنین توانسته نزدیک به یک میلیون پوند انگلستان از موسسه CRUK، بیش از یک میلیون دلار آمریکا از موسسه NCI/NIH، بیش از هفتصد هزار دلار از موسسه ملی تحقیقات سرطان کانادا و پانصد هزار پوند از IARC/WHO بودجه تحقیقاتی دریافت نماید.

مطالعه GEMINI همچنین به عنوان یک الگو ثابت نمود که می توان با کوشش و تلاش و تقویت کار گروهی، استفاده از نخبگان جوان و بهره برداری از امکانات موجود در سیستم سلامت کشور، مطالعات مهم پژوهشی طولانی مدت را که در جهت ارتقاء سلامت جامعه ایران در آینده نقش بسزائی ایفا می کند، به انجام رساند.



۱۲۸

تصویر ۱۲۸ - نمای دماوند از دشت گرگان

منابع

1. Mahboubi E KJ, Cook PJ, Day NE, Ghadirian P, Salmasizadeh S: Esophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran: the Caspian cancer registry. Br J Cancer 1973, 3(Sep;28):197-214.
2. Kmet J, Mahboubi E: Esophageal cancer in the Caspian littoral of Iran: initial studies. Science 1972, 175(4024):846-853.
3. Munoz N DN: Esophageal Cancer, in Cancer Epidemiology and Prevention. D. Schottenfeld and J. F. Fraumeni, Eds. Oxford University Press: New York 1996:681 – 706.
4. Mahboubi E: Epidemiologic study of esophageal carcinoma in Iran. International surgery 1971, 56(2):68-71.
5. Cook-Mozaffari PJ, Azordegan F, Day NE, Ressicaud A, Sabai C, Aramesh B: Oesophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran: results of a case-control study. Br J Cancer 1979, 39(3):293-309.
6. Hormozdiari H, Day NE, Aramesh B, Mahboubi E: Dietary factors and esophageal cancer in the Caspian Littoral of Iran. Cancer research 1975, 35(11 Pt. 2):3493-3498.
7. Ghadirian P, Stein GF, Gorodetzky C, Roberfroid MB, Mahon GA, Bartsch H, Day NE: Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: some residual results, including opium use as a risk factor. International journal of cancer Journal international du cancer 1985, 35(5):593-597.
8. Saidi F, Sepehr A, Fahimi S, Farahvash MJ, Salehian P, Esmailzadeh A, Keshoofy M, Pirmoazen N, Yazdanbod M, Roshan MK: Oesophageal cancer among the Turkomans of northeast Iran. Br J Cancer 2000, 83(9):1249-1254.
9. Roshandel G, Sadjadi A, Aarabi M, Keshtkar A, Sedaghat SM, Nourai SM, Semnani S, Malekzadeh R: Cancer incidence in Golestan Province: report of an ongoing population-based cancer registry in Iran between 2004 and 2008. Archives of Iranian medicine 2012, 15(4):196-200.
10. Sepanlou SG, Etemadi A, Kamangar F, Sepehr A, Pourshams A, Poustchi H, Is-

- lami F, Sadjadi A, Nasrollahzadeh D, Semnani S et al: The gastro-esophageal malignancies in Northern Iran research project: impact on the health research and health care systems in Iran. *Archives of Iranian medicine* 2013, 16(1):46-53.
11. Kamangar F, Malekzadeh R, Dawsey SM, Saidi F: Esophageal cancer in North-eastern Iran: a review. *Archives of Iranian medicine* 2007, 10(1):70-82.
 12. Islami F, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Moller H, Boffetta P, Malekzadeh R: Oesophageal cancer in Golestan Province, a high-incidence area in northern Iran - a review. *Eur J Cancer* 2009, 45(18):3156-3165.
 13. Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, Fahimi S, Semnani S, Taghavi N, Marjani HA, Merat S, Nasseri-Moghaddam S, Pourshams A et al: Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancers in Northeastern Iran. *Br J Cancer* 2004, 90(7):1402-1406.
 14. Etemadi A, Sadjadi A, Semnani S, Nouraei SM, Khademi H, Bahadori M: Cancer registry in Iran: a brief overview. *Archives of Iranian medicine* 2008, 11(5):577-580.
 15. Sadjadi A, Nouraei M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekezadeh R, Parkin DM: Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2005, 6(3):359-363.
 16. Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepehr A, Nouraei M, Sotoudeh M, Yazdanbod A, Shokoohi B, Mashayekhi A, Arshi S et al: Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2003, 107(1):113-118.
 17. Semnani S, Sadjadi A, Fahimi S, Nouraei M, Naeimi M, Kabir J, Fakheri H, Saadatnia H, Ghavamnasiri MR, Malekzadeh R: Declining incidence of esophageal cancer in the Turkmen Plain, eastern part of the Caspian Littoral of Iran: a retrospective cancer surveillance. *Cancer detection and prevention* 2006, 30(1):14-19.
 18. Derakhshan MH, Yazdanbod A, Sadjadi AR, Shokoohi B, McColl KE, Malekzadeh R: High incidence of adenocarcinoma arising from the right side of the gastric cardia in NW Iran. *Gut* 2004, 53(9):1262-1266.
 19. Bashash M, Yavari P, Hislop TG, Shah A, Sadjadi A, Babaei M, Le N, Brooks-Wilson A, Malekzadeh R, Bajdik C: Comparison of two diverse populations, British Columbia, Canada, and Ardabil, Iran, indicates several variables associated with gastric and esophageal cancer survival. *Journal of gastrointestinal cancer* 2011, 42(1):40-45.
 20. Sadjadi A, Nouraei M, Ghorbani A, Alimohammadian M, Malekzadeh R: Epidemiology of breast cancer in the Islamic Republic of Iran: first results from a population-based cancer registry. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit* 2009, 15(6):1426-1431.
 21. Sadjadi A, Nooraie M, Ghorbani A, Alimohammadian M, Zahedi MJ, Darvish-

- Moghadam S, Fakheri H, Babai M, Semnani S, Mansour-Ghanaei F et al: The incidence of prostate cancer in Iran: results of a population-based cancer registry. *Archives of Iranian medicine* 2007, 10(4):481-485.
22. Sadjadi A, Hislop TG, Bajdik C, Bashash M, Ghorbani A, Nouraie M, Babaei M, Malekzadeh R, Yavari P: Comparison of breast cancer survival in two populations: Ardabil, Iran and British Columbia, Canada. *BMC cancer* 2009, 9:381.
 23. Kolahdoozan S, Sadjadi A, Radmard AR, Khademi H: Five common cancers in Iran. *Archives of Iranian medicine* 2010, 13(2):143-146.
 24. Samadi F, Babaei M, Yazdanbod A, Fallah M, Nouraie M, Nasrollahzadeh D, Sadjadi A, Derakhshan MH, Shokuhi B, Fuladi R et al: Survival rate of gastric and esophageal cancers in Ardabil province, North-West of Iran. *Archives of Iranian medicine* 2007, 10(1):32-37.
 25. Mohagheghi MA, Mosavi-Jarrahi A, Malekzadeh R, Parkin M: Cancer incidence in Tehran metropolis: the first report from the Tehran Population-based Cancer Registry, 1998-2001. *Archives of Iranian medicine* 2009, 12(1):15-23.
 26. Haghpanah V, Soliemanpour B, Heshmat R, Mosavi-Jarrahi AR, Tavangar SM, Malekzadeh R, Larijani B: Endocrine cancer in Iran: based on cancer registry system. *Indian journal of cancer* 2006, 43(2):80-85.
 27. Yavari P, Hislop TG, Bajdik C, Sadjadi A, Nouraie M, Babai M, Malekzadeh R: Comparison of cancer incidence in Iran and Iranian immigrants to British Columbia, Canada. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2006, 7(1):86-90.
 28. Ansari R, Mahdavinia M, Sadjadi A, Nouraie M, Kamangar F, Bishehsari F, Fakheri H, Semnani S, Arshi S, Zahedi MJ et al: Incidence and age distribution of colorectal cancer in Iran: results of a population-based cancer registry. *Cancer letters* 2006, 240(1):143-147.
 29. Ghasemi-Kebria F, Roshandel G, Semnani S, Shakeri R, Khoshnia M, Naeimi-Tabiei M, Merat S, Malekzadeh R: Marked increase in the incidence rate of esophageal adenocarcinoma in a high-risk area for esophageal cancer. *Archives of Iranian medicine* 2013, 16(6):320-323.
 30. Abedi-Ardekani B, Kamangar F, Hewitt SM, Hainaut P, Sotoudeh M, Abnet CC, Taylor PR, Boffetta P, Malekzadeh R, Dawsey SM: Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in oesophageal tissue and risk of oesophageal squamous cell carcinoma in north-eastern Iran. *Gut* 2010, 59(9):1178-1183.
 31. Etemadi A, Islami F, Phillips DH, Godschalk R, Golozar A, Kamangar F, Malekshah AF, Pourshams A, Elahi S, Ghoghghi F et al: Variation in PAH-related DNA adduct levels among non-smokers: the role of multiple genetic polymorphisms and nucleotide excision repair phenotype. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2013, 132(12):2738-2747.
 32. Islami F, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Aghcheli K, Sotoudeh M, Abedi-Ardekani B, Merat S, Nasseri-Moghaddam S, Semnani S, Sepehr A et al: Socio-

- economic status and oesophageal cancer: results from a population-based case-control study in a high-risk area. *International journal of epidemiology* 2009, 38(4):978-988.
33. Islami F, Cao Y, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Marjani HA, Shakeri R, Fahimi S, Sotoudeh M, Dawsey SM, Abnet CC et al: Reproductive factors and risk of esophageal squamous cell carcinoma in northern Iran: a case-control study in a high-risk area and literature review. *Eur J Cancer Prev* 2013, 22(5):461-466.
 34. Pourshams A, Saadatian-Elahi M, Nouraei M, Malekshah AF, Rakhshani N, Salehi R, Yoonessi A, Semnani S, Islami F, Sotoudeh M et al: Golestan cohort study of oesophageal cancer: feasibility and first results. *Br J Cancer* 2005, 92(1):176-181.
 35. Shakeri R, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Nouraei M, Khademi H, Etemadi A, Islami F, Marjani H, Fahimi S, Sepehr A et al: Is opium a real risk factor for esophageal cancer or just a methodological artifact? Hospital and neighborhood controls in case-control studies. *PloS one* 2012, 7(3):e32711.
 36. Marjani HA, Biramijamal F, Rakhshani N, Hossein-Nezhad A, Malekzadeh R: Investigation of NQO1 genetic polymorphism, NQO1 gene expression and PAH-DNA adducts in ESCC. A case-control study from Iran. *Genetics and molecular research : GMR* 2010, 9(1):239-249.
 37. Islami F, Pourshams A, Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Fahimi S, Shakeri R, Abedi-Ardekani B, Merat S, Vahedi H, Semnani S et al: Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high risk area in northern Iran: population based case-control study. *BMJ* 2009, 338:b929.
 38. Zamani N, Hajifaraji M, Fazel-tabar Malekshah A, Keshtkar AA, Esmailzadeh A, Malekzadeh R: A case-control study of the relationship between gastric cancer and meat consumption in Iran. *Archives of Iranian medicine* 2013, 16(6):324-329.
 39. Etemadi A, Golozar A, Kamangar F, Freedman ND, Shakeri R, Matthews C, Islami F, Boffetta P, Brennan P, Abnet CC et al: Large body size and sedentary lifestyle during childhood and early adulthood and esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk population. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2012, 23(6):1593-1600.
 40. Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Aghcheli K, Sotoudeh M, Islami F, Abnet CC, Shakeri R, Pourshams A, Marjani HA, Nouraei M et al: Opium, tobacco, and alcohol use in relation to oesophageal squamous cell carcinoma in a high-risk area of Iran. *Br J Cancer* 2008, 98(11):1857-1863.
 41. PL S: Opium and its alkaloids. *Am J Pharm* 2002(66):186-194.
 42. Da Costa JL, Tock EP, Boey HK: Lung disease with chronic obstruction in opium smokers in Singapore. Clinical, electrocardiographic, radiological, functional and pathological features. *Thorax* 1971, 26(5):555-571.
 43. Aliasgari MA, Kaviani A, Gachkar L, Hosseini-Nassab SR: Is bladder cancer more common among opium addicts? *Urology journal* 2004, 1(4):253-255.

44. Shakhssalim N, Hosseini SY, Basiri A, Eshrati B, Mazaheri M, Soleimanirahbar A: Prominent bladder cancer risk factors in Iran. *Asian Pacific journal of cancer prevention* : APJCP 2010, 11(3):601-606.
45. Khademi H, Etemadi A, Kamangar F, Nouraie M, Shakeri R, Abaie B, Pourshams A, Bagheri M, Hooshyar A, Islami F et al: Verbal autopsy: reliability and validity estimates for causes of death in the Golestan Cohort Study in Iran. *PloS one* 2010, 5(6):e11183.
46. Masoomi M, Ramezani MA, Shahriari S, Shahesmaeeli A, Mirzaeepour F: Is opium addiction a risk factor for deep vein thrombosis? A case-control study. *Blood coagulation & fibrinolysis* : an international journal in haemostasis and thrombosis 2010, 21(2):109-112.
47. Abnet CC, Saadatian-Elahi M, Pourshams A, Boffetta P, Feizzadeh A, Brennan P, Taylor PR, Kamangar F, Dawsey SM, Malekzadeh R: Reliability and validity of opiate use self-report in a population at high risk for esophageal cancer in Golestan, Iran. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2004, 13(6):1068-1070.
48. UNODC, World Drug Report 2010. United Nations Publication 2010.
49. Mousavi MR, Damghani MA, Haghdoost AA, Khamesipour A: Opium and risk of laryngeal cancer. *The Laryngoscope* 2003, 113(11):1939-1943.
50. Islami F, Pourshams A, Vedanthan R, Poustchi H, Kamangar F, Golozar A, Etemadi A, Khademi H, Freedman ND, Merat S et al: Smoking water-pipe, chewing nass and prevalence of heart disease: a cross-sectional analysis of baseline data from the Golestan Cohort Study, Iran. *Heart* 2013, 99(4):272-278.
51. Yioris N, Ivankovic S, Lehnert T: Effect of thermal injury and oral administration of N-methyl-N'-Nitro-N-nitrosoguanidine on the development of esophageal tumors in Wistar rats. *Oncology* 1984, 41(1):36-38.
52. Li ZG, Shimada Y, Sato F, Maeda M, Itami A, Kaganoi J, Komoto I, Kawabe A, Imamura M: Promotion effects of hot water on N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal tumorigenesis in F344 rats. *Oncology reports* 2003, 10(2):421-426.
53. Tobey NA, Sikka D, Marten E, Caymaz-Bor C, Hosseini SS, Orlando RC: Effect of heat stress on rabbit esophageal epithelium. *The American journal of physiology* 1999, 276(6 Pt 1):G1322-1330.
54. Ramirez JH, Arce RM, Contreras A: Periodontal treatment effects on endothelial function and cardiovascular disease biomarkers in subjects with chronic periodontitis: protocol for a randomized clinical trial. *Trials* 2011, 12:46.
55. Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, Goran Hansson B, Andersson G: Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-con-

- trol study in southern Sweden. *Acta oto-laryngologica* 2005, 125(12):1327-1336.
56. Abnet CC, Kamangar F, Islami F, Nasrollahzadeh D, Brennan P, Aghcheli K, Merat S, Pourshams A, Marjani HA, Ebadati A et al: Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2008, 17(11):3062-3068.
 57. Abnet CC, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SM: Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China. *Cancer causes & control : CCC* 2001, 12(9):847-854.
 58. Nasrollahzadeh D, Malekzadeh R, Aghcheli K, Sotoudeh M, Merat S, Islami F, Kamangar F, Abnet CC, Shakeri R, Pourshams A et al: Gastric atrophy and oesophageal squamous cell carcinoma: possible interaction with dental health and oral hygiene habit. *Br J Cancer* 2012, 107(5):888-894.
 59. Michaud DS, Joshipura K, Giovannucci E, Fuchs CS: A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male health professionals. *Journal of the National Cancer Institute* 2007, 99(2):171-175.
 60. Stolzenberg-Solomon RZ, Dodd KW, Blaser MJ, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D: Tooth loss, pancreatic cancer, and *Helicobacter pylori*. *The American journal of clinical nutrition* 2003, 78(1):176-181.
 61. Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K: Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *The Lancet Oncology* 2008, 9(6):550-558.
 62. Shapiro KB, Hotchkiss JH, Roe DA: Quantitative relationship between oral nitrate-reducing activity and the endogenous formation of N-nitrosoamino acids in humans. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 1991, 29(11):751-755.
 63. Shakeri R, Malekzadeh R, Etemadi A, Nasrollahzadeh D, Abedi-Ardekani B, Khoshnia M, Islami F, Pourshams A, Pawlita M, Boffetta P et al: Association of tooth loss and oral hygiene with risk of gastric adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013, 6(5):477-482.
 64. Islami F, Malekshah AF, Kimiagar M, Pourshams A, Wakefield J, Gogiani G, Rakhshani N, Nasrollahzadeh D, Salahi R, Semnani S et al: Patterns of food and nutrient consumption in northern Iran, a high-risk area for esophageal cancer. *Nutrition and cancer* 2009, 61(4):475-483.
 65. Kearney J: Food consumption trends and drivers. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 2010, 365(1554):2793-2807.
 66. Glade MJ: Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American

- Institute for Cancer Research, 1997. *Nutrition* 1999, 15(6):523-526.
67. Ferguson LR: Meat and cancer. *Meat science* 2010, 84(2):308-313.
 68. The burden of overweight and obesity in the Asia-Pacific region. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2007, 8(3):191-196.
 69. Mehio Sibai A, Nasreddine L, Mokdad AH, Adra N, Tabet M, Hwalla N: Nutrition transition and cardiovascular disease risk factors in Middle East and North Africa countries: reviewing the evidence. *Annals of nutrition & metabolism* 2010, 57(3-4):193-203.
 70. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S: Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes research and clinical practice* 2003, 61(1):29-37.
 71. Malekzadeh R MM, Merat S et al: Obesity pandemic: an Iranian perspective. *Archives of Iranian medicine* 2005, 1(8):1-7.
 72. Terry PD, Lagergren J, Wolk A, Steineck G, Nyren O: Dietary intake of heterocyclic amines and cancers of the esophagus and gastric cardia. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2003, 12(9):940-944.
 73. Galeone C, Pelucchi C, Talamini R, Levi F, Bosetti C, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C: Role of fried foods and oral/pharyngeal and oesophageal cancers. *Br J Cancer* 2005, 92(11):2065-2069.
 74. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Boffetta P, Brennan P, Munoz N, Castellsague X, Correa P, Mendilaharsu M: Food groups and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus: a case-control study in Uruguay. *Br J Cancer* 2003, 89(7):1209-1214.
 75. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Boffetta P, Correa P, Aune D, Mendilaharsu M, Acosta G, Silva C, Lando G et al: Meat consumption, cooking methods, mutagens, and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus: a case-control study in Uruguay. *Nutrition and cancer* 2012, 64(2):294-299.
 76. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective* 2007. Washington, DC: American Institute for Cancer Research.
 77. Knize MG, Salmon CP, Pais P, Felton JS: Food heating and the formation of heterocyclic aromatic amine and polycyclic aromatic hydrocarbon mutagens/carcinogens. *Advances in experimental medicine and biology* 1999, 459:179-193.
 78. Sinha R, Rothman N: Role of well-done, grilled red meat, heterocyclic amines (HCAs) in the etiology of human cancer. *Cancer letters* 1999, 143(2):189-194.
 79. Kamangar F, Strickland PT, Pourshams A, Malekzadeh R, Boffetta P, Roth MJ, Abnet CC, Saadatian-Elahi M, Rakhshani N, Brennan P et al: High exposure to

- polycyclic aromatic hydrocarbons may contribute to high risk of esophageal cancer in northeastern Iran. *Anticancer research* 2005, 25(1B):425-428.
80. Hakami R, Mohtadinia J, Etemadi A, Kamangar F, Nemati M, Pourshams A, Islami F, Nasrollahzadeh D, Saberi-Firoozi M, Birkett N et al: Dietary intake of benzo(a)pyrene and risk of esophageal cancer in north of Iran. *Nutrition and cancer* 2008, 60(2):216-221.
 81. Hakami R, Etemadi A, Kamangar F, Pourshams A, Mohtadinia J, Firoozi MS, Birkett N, Boffetta P, Dawsey SM, Malekzadeh R: Cooking methods and esophageal squamous cell carcinoma in high-risk areas of Iran. *Nutrition and cancer* 2014, 66(3):500-505.
 82. Sitas F, Egger S, Urban MI, Taylor PR, Abnet CC, Boffetta P, O'Connell DL, Whitman DC, Brennan P, Malekzadeh R et al: InterSCOPE study: Associations between esophageal squamous cell carcinoma and human papillomavirus serological markers. *Journal of the National Cancer Institute* 2012, 104(2):147-158.
 83. Nasrollahzadeh D, Ye W, Shakeri R, Sotoudeh M, Merat S, Kamangar F, Abnet CC, Islami F, Boffetta P, Dawsey SM et al: Contact with ruminants is associated with esophageal squamous cell carcinoma risk. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2014.
 84. Akbari MR, Malekzadeh R, Nasrollahzadeh D, Amanian D, Sun P, Islami F, Sotoudeh M, Semnani S, Boffeta P, Dawsey SM et al: Familial risks of esophageal cancer among the Turkmen population of the Caspian littoral of Iran. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2006, 119(5):1047-1051.
 85. Taghavi N, Biramijamal F, Sotoudeh M, Khademi H, Malekzadeh R, Moaven O, Memar B, A'Rabi A, Abbaszadegan MR: p16INK4a hypermethylation and p53, p16 and MDM2 protein expression in esophageal squamous cell carcinoma. *BMC cancer* 2010, 10:138.
 86. Abedi-Ardekani B, Kamangar F, Sotoudeh M, Villar S, Islami F, Aghcheli K, Nasrollahzadeh D, Taghavi N, Dawsey SM, Abnet CC et al: Extremely high Tp53 mutation load in esophageal squamous cell carcinoma in Golestan Province, Iran. *PloS one* 2011, 6(12):e29488.
 87. Akbari MR, Malekzadeh R, Shakeri R, Nasrollahzadeh D, Foumani M, Sun Y, Pourshams A, Sadjadi A, Jafari E, Sotoudeh M et al: Candidate gene association study of esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk region in Iran. *Cancer research* 2009, 69(20):7994-8000.
 88. Malekafzali H: Population control and reproductive health in the Islamic Republic of Iran.. *Archives of Iranian medicine* 2004, 7(4):247-250.
 89. Malekshah AF, Kimiagar M, Saadatian-Elahi M, Pourshams A, Nourai M, Goglani G, Hoshiarrad A, Sadatsafavi M, Golestan B, Yoonesi A et al: Validity and reliability of a new food frequency questionnaire compared to 24 h recalls and biochemical measurements: pilot phase of Golestan cohort study of esophageal

- cancer. *European journal of clinical nutrition* 2006, 60(8):971-977.
90. Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Voss S, Moseneder J, Thielecke F, Noack R, Boeing H: Validation of a self-administered food-frequency questionnaire administered in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: comparison of energy, protein, and macronutrient intakes estimated with the doubly labeled water, urinary nitrogen, and repeated 24-h dietary recall methods. *The American journal of clinical nutrition* 1999, 70(4):439-447.
 91. Boeing H, Bohlscheid-Thomas S, Voss S, Schneeweiss S, Wahrendorf J: The relative validity of vitamin intakes derived from a food frequency questionnaire compared to 24-hour recalls and biological measurements: results from the EPIC pilot study in Germany. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. International journal of epidemiology* 1997, 26 Suppl 1:S82-90.
 92. Bohlscheid-Thomas S, Hoting I, Boeing H, Wahrendorf J: Reproducibility and relative validity of food group intake in a food frequency questionnaire developed for the German part of the EPIC project. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. International journal of epidemiology* 1997, 26 Suppl 1:S59-70.
 93. Poustchi H, Katoonizadeh A, Ostovaneh MR, Moossavi S, Sharafkhan M, Esmaili S, Pourshams A, Mohamadkhani A, Besharat S, Merat S et al: Cohort profile: golestan hepatitis B cohort study- a prospective long term study in northern iran. *Middle East journal of digestive diseases* 2014, 6(4):186-194.
 94. Malekzadeh F, Marshall T, Pourshams A, Gharravi M, Aslani A, Nateghi A, Ras-tegarpanah M, Khoshnia M, Semnani S, Salahi R et al: A pilot double-blind randomised placebo-controlled trial of the effects of fixed-dose combination therapy ('polypill') on cardiovascular risk factors. *International journal of clinical practice* 2010, 64(9):1220-1227.
 95. Khademi H, Malekzadeh R, Pourshams A, Jafari E, Salahi R, Semnani S, Abaie B, Islami F, Nasseri-Moghaddam S, Etemadi A et al: Opium use and mortality in Golestan Cohort Study: prospective cohort study of 50,000 adults in Iran. *BMJ* 2012, 344:e2502.
 96. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control* 1998, 47(RR-19):1-39.
 97. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *Journal of viral hepatitis* 1999, 6(1):35-47.
 98. Alavian SM A-AM, Lankarani KB, Shahbabaie MA, Bahrami- Ahmadi A, et al. : Hepatitis C infection in the general population of Iran: A systematic review. *Hep*

Mon 2009, 9 211–223.

99. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut WW, Schirren CA, Waechtler M, Backmund M et al: Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003, 125(1):80-88.
100. Kamal SM: Acute hepatitis C: a systematic review. *The American journal of gastroenterology* 2008, 103(5):1283-1297; quiz 1298.
101. Kondili LA, Chionne P, Costantino A, Villano U, Lo Noce C, PannoZZo F, Mele A, Giampaoli S, Rapicetta M: Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002, 50(5):693-696.
102. Mazzeo C, Azzaroli F, Giovanelli S, Dormi A, Festi D, Colecchia A, Miracolo A, Natale P, Nigro G, Alberti A et al: Ten year incidence of HCV infection in northern Italy and frequency of spontaneous viral clearance. *Gut* 2003, 52(7):1030-1034.
103. Piasecki BA, Lewis JD, Reddy KR, Bellamy SL, Porter SB, Weinrieb RM, Stieritz DD, Chang KM: Influence of alcohol use, race, and viral coinfections on spontaneous HCV clearance in a US veteran population. *Hepatology* 2004, 40(4):892-899.
104. Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, Gentile A, Leandro G, Pastore G: Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2003, 35(2):104-113.
105. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L et al: The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *Jama* 2000, 284(4):450-456.
106. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL: Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999, 29(3):908-914.
107. Wang CC, Krantz E, Klarquist J, Krows M, McBride L, Scott EP, Shaw-Stiffel T, Weston SJ, Thiede H, Wald A et al: Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *The Journal of infectious diseases* 2007, 196(10):1474-1482.
108. Bakr I, Rekacewicz C, El Hosseiny M, Ismail S, El Daly M, El-Kafrawy S, Esmat G, Hamid MA, Mohamed MK, Fontanet A: Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males. *Gut* 2006, 55(8):1183-1187.
109. Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kraiden M, Conway B, Tyndall MW: Factors associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus among illicit drug users. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2007, 21(7):447-451.

110. Kenny-Walsh E: Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. The New England journal of medicine 1999, 340(16):1228-1233.
111. Wietzke-Braun P, Manhardt LB, Rosenberger A, Uy A, Ramadori G, Mihm S: Spontaneous elimination of hepatitis C virus infection: a retrospective study on demographic, clinical, and serological correlates. World journal of gastroenterology : WJG 2007, 13(31):4224-4229.
112. Aborsangaya KB, Dembinski I, Khatkar S, Alphonse MP, Nickerson P, Rempel JD: Impact of aboriginal ethnicity on HCV core-induced IL-10 synthesis: interaction with IL-10 gene polymorphisms. Hepatology 2007, 45(3):623-630.
113. Page K, Hahn JA, Evans J, Shiboski S, Lum P, Delwart E, Tobler L, Andrews W, Avanesyan L, Cooper S et al: Acute hepatitis C virus infection in young adult injection drug users: a prospective study of incident infection, resolution, and re-infection. The Journal of infectious diseases 2009, 200(8):1216-1226.
114. Alter MJ: Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. Journal of hepatology 2006, 44(1 Suppl):S6-9.
115. Mehta SH, Cox A, Hoover DR, Wang XH, Mao Q, Ray S, Strathdee SA, Vlahov D, Thomas DL: Protection against persistence of hepatitis C. Lancet 2002, 359(9316):1478-1483.
116. Shores NJ, Maida I, Soriano V, Nunez M: Sexual transmission is associated with spontaneous HCV clearance in HIV-infected patients. Journal of hepatology 2008, 49(3):323-328.
117. Poustchi H, Esmaili S, Mohamadkhani A, Nikmahzar A, Pourshams A, Sepanlou SG, Merat S, Malekzadeh R: The impact of illicit drug use on spontaneous hepatitis C clearance: experience from a large cohort population study. PloS one 2011, 6(8):e23830.
118. Lavanchy D: Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. Journal of viral hepatitis 2004, 11(2):97-107.
119. Farzadegan H, Shamszad M, Noori-Arya K: Epidemiology of viral hepatitis among Iranian population--a viral marker study. Annals of the Academy of Medicine, Singapore 1980, 9(2):144-148.
120. Farzadegan H, Harbour C, Ala F: The prevalence of hepatitis B surface antigen and its antibody in blood donors and high risk groups in Iran. Vox sanguinis 1979, 37(3):182-186.
121. Merat S, Rezvan H, Nouraie M, Jamali A, Assari S, Abolghasemi H, Radmard AR, Zaer-Rezaii H, Zeid-Abadi-Nejhad M, Hosseini MR et al: The prevalence of hepatitis B surface antigen and anti-hepatitis B core antibody in Iran: a population-based study. Archives of Iranian medicine 2009, 12(3):225-231.
122. Preventing chronic diseases: A vital investment. WHO global report World Health

- Organization 2005.
123. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, Connolly V, King H: The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes care* 2005, 28(9):2130-2135.
 124. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice* 2010, 87(1):4-14.
 125. Sajjadi F, Mohammadifard N, Kelishadi R, Ghaderian N, Alikhasi H, Maghrun M: Clustering of coronary artery disease risk factors in patients with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit* 2008, 14(5):1080-1089.
 126. Harati H, Hadaegh F, Saadat N, Azizi F: Population-based incidence of Type 2 diabetes and its associated risk factors: results from a six-year cohort study in Iran. *BMC public health* 2009, 9:186.
 127. Bahrami H, Sadatsafavi M, Pourshams A, Kamangar F, Nouraei M, Semnani S, Brennan P, Boffetta P, Malekzadeh R: Obesity and hypertension in an Iranian cohort study; Iranian women experience higher rates of obesity and hypertension than American women. *BMC public health* 2006, 6:158.
 128. Golozar A, Khademi H, Kamangar F, Poutschi H, Islami F, Abnet CC, Freedman ND, Taylor PR, Pharoah P, Boffetta P et al: Diabetes mellitus and its correlates in an Iranian adult population. *PloS one* 2011, 6(10):e26725.
 129. Minino AM, Smith BL: Deaths: preliminary data for 2000. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System* 2001, 49(12):1-40.
 130. Safarinejad MR: The epidemiology of adult chronic kidney disease in a population-based study in Iran: prevalence and associated risk factors. *Journal of nephrology* 2009, 22(1):99-108.
 131. Singh RB, Suh IL, Singh VP, Chaithiraphan S, Laothavorn P, Sy RG, Babilonia NA, Rahman AR, Sheikh S, Tomlinson B et al: Hypertension and stroke in Asia: prevalence, control and strategies in developing countries for prevention. *Journal of human hypertension* 2000, 14(10-11):749-763.
 132. Brosnahan G, Fraer M: Chronic kidney disease: whom to screen and how to treat, part 1: definition, epidemiology, and laboratory testing. *Southern medical journal* 2010, 103(2):140-146.
 133. Najafi I, Attari F, Islami F, Shakeri R, Malekzadeh F, Salahi R, Gharavi MY, Hosseini M, Broumand B, Haghghi AN et al: Renal function and risk factors of moderate to severe chronic kidney disease in Golestan Province, northeast of Iran. *PloS one* 2010, 5(12):e14216.
 134. Malekzadeh MM, Etemadi A, Kamangar F, Khademi H, Golozar A, Islami F, Pourshams A, Poustchi H, Navabakhsh B, Naemi M et al: Prevalence, awareness

- and risk factors of hypertension in a large cohort of Iranian adult population. *Journal of hypertension* 2013, 31(7):1364-1371; discussion 1371.
135. Babaei M, Pourfarzi F, Yazdanbod A, Chiniforush MM, Derakhshan MH, Mousavi SM, Samadi F, Rahimi G: Gastric cancer in Ardabil, Iran--a review and update on cancer registry data. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2010, 11(3):595-599.
 136. Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Mikaeli J, Yazdanbod A, Merat S, Yoonessi A, Tavangar M, Abedi BA, Sotoudehmanesh R et al: Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil, a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the northwest of Iran. *Journal of clinical pathology* 2004, 57(1):37-42.
 137. Saidi F, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Farahvash MJ, Yazdanbod A, Merat S, Mikaeli J, Sotoudehmanesh R, Nasseri-Moghadam S et al: Endoscopic esophageal cancer survey in the western part of the Caspian Littoral. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE* 2002, 15(3):214-218.
 138. Malekzadeh R, Merat S, Derakhshan MH, Siavoshi F, Yazdanbod A, Mikaeli J, Sotoudehmanesh R, Sotoudeh M, Farahvash MJ, Nasseri-Moghaddam S et al: Low *Helicobacter pylori* eradication rates with 4- and 7-day regimens in an Iranian population. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2003, 18(1):13-17.
 139. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, Yazdanbod A, Fyfe V, Kazemi A, Rakhshani N, Didevar R, Sotoudeh M, Zolfeghari AA et al: Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut* 2008, 57(3):298-305.
 140. Pourfarzi F, Whelan A, Kaldor J, Malekzadeh R: The role of diet and other environmental factors in the causation of gastric cancer in Iran--a population based study. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2009, 125(8):1953-1960.
 141. Pakseresht M, Forman D, Malekzadeh R, Yazdanbod A, West RM, Greenwood DC, Crabtree JE, Cade JE: Dietary habits and gastric cancer risk in north-west Iran. *Cancer causes & control : CCC* 2011, 22(5):725-736.
 142. Taghavi N, Nasrollahzadeh D, Merat S, Yazdanbod A, Hormazdi M, Sotoudeh M, Semnani S, Eslami F, Marjani HA, Fahimi S et al: Epidemiology of upper gastrointestinal cancers in Iran: a sub site analysis of 761 cases. *World journal of gastroenterology : WJG* 2007, 13(40):5367-5370.
 143. Nouarie M, Pourshams A, Kamangar F, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Akbari MR, Fakheri H, Zahedi MJ, Caldwell K, Abnet CC et al: Ecologic study of serum selenium and upper gastrointestinal cancers in Iran. *World journal of gastroenterology : WJG* 2004, 10(17):2544-2546.
 144. Barazandeh F, Yazdanbod A, Pourfarzi F, Sepanlou SG, Derakhshan MH, Male-

- kzadeh R: Epidemiology of peptic ulcer disease: endoscopic results of a systematic investigation in iran. *Middle East journal of digestive diseases* 2012, 4(2):90-96.
145. Boreiri M, Samadi F, Etemadi A, Babaei M, Ahmadi E, Sharifi AH, Nikmanesh A, Houshiar A, Pourfarzai F, Yazdanbod A et al: Gastric cancer mortality in a high incidence area: long-term follow-up of Helicobacter pylori-related precancerous lesions in the general population. *Archives of Iranian medicine* 2013, 16(6):343-347.
 146. Sadjadi A, Derakhshan MH, Yazdanbod A, Boreiri M, Parsaeian M, Babaei M, Alimohammadian M, Samadi F, Etemadi A, Pourfarzi F et al: Neglected role of hookah and opium in gastric carcinogenesis: a cohort study on risk factors and attributable fractions. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2014, 134(1):181-188.
 147. Pelucchi C, Lunet N, Boccia S, Zhang ZF, Praud D, Boffetta P, Levi F, Matsuo K, Ito H, Hu J et al: The stomach cancer pooling (StoP) project: study design and presentation. *Eur J Cancer Prev* 2015, 24(1):16-23.
 148. Ostovaneh MR PH, Hemming K, Marjani H, Pourshams A, Nateghi A, Majed M, Navabakhsh B, Khoshnia M, Jaafari E, Mohammadifard N, Malekzadeh F, Merat S, Sadeghi M, Naemi M, Etemadi A, Thomas GN, Sarrafzadegan N, Cheng K, Marshall T, Malekzadeh R.: Polypill for the prevention of cardiovascular disease (PolyIran): study design and rationale for a pragmatic cluster randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol* 2014 Sep 17.
 149. Etemadi A, Kamangar F, Islami F, Poustchi H, Pourshams A, Brennan P, Boffetta P, Malekzadeh R, Dawsey SM, Abnet CC et al: Mortality and cancer in relation to ABO blood group phenotypes in the Golestan Cohort Study. *BMC medicine* 2015, 13(1):8.
 150. Paolo Boffetta FI, Rajesh Vedanthan, Akram Pourshams, Farin Kamangar, Hooman Khademi, Arash Etemadi, Rasool Salahi, Shahryar Semnani, Ashkan Emadi, Christian C Abnet, Paul Brennan, Paul D Pharoah, Sanford M Dawsey and Reza Malekzadeh: A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. *International Journal of Epidemiology* 2013, 42:601-661.
 151. Roshandel G, Merat S, Sotoudeh M, Khoshnia M, Poustchi H, Lao-Sirieix P, Malhotra S, O'Donovan M, Etemadi A, Nickmanesh A, et al. Pilot study of cytological testing for oesophageal squamous cell dysplasia in a high-risk area in Northern Iran. *Br J Cancer*. 2014 Dec 9;111(12):2235-41.
 152. Poustchi H, A Katoonizadeh, M R Ostovaneh, S Moossavi, M Sharafkhah, S Esmaili, A Pourshams et al: Cohort Profile: Golestan Hepatitis B Cohort Study-A Prospective Long Term Study in Northern Iran. *Middle East journal of digestive diseases*. 2014 ;6(4): 186

تقدیر و تشکر

قدردانی و تشکر از مردم شرکت کننده در مطالعه GEMINI به خصوص مطالعه کهورت گلستان

یکی از دلایل بسیار مهم موفقیت طرح GEMINI و مطالعه کهورت استان گلستان، همکاری و حمایت ساکنین و جمعیت بالای ۴۰ سال از ۳۳۳ روستا از شهرستان‌های گنبدکاووس، آق قلا و کلالة که با نهایت لطف و صبر در این مطالعه شرکت نموده و علاوه بر اهدا نزدیک به ۲۰ سی سی خون طی دهسال گذشته، اطلاعات لازم را در اختیار تیم پژوهشی قرار دادند. همچنین نزدیک به یکهزار بیمار مبتلا به سرطان مری و یکهزار بیمار سرطان معده که با شرکت در مطالعات موردی شاهدهی با طرح GEMINI همکاری نزدیک نمودند.

لازم است از همکاری مردم عزیز و بیماران ارجمند با این پروژه تشکر و تقدیر به عمل آوریم.

تقدیر و تشکر

حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران و وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

یکی از دلایل اصلی موفقیت این مطالعه، حمایت کامل معاون پژوهشی شورای پژوهش و روسای دانشگاه علوم پزشکی تهران و گلستان در طول مدت ۱۵ سال گذشته بوده است که لازم است از تمامی مسئولین مربوطه تشکر و سپاسگزاری به عمل آید. همچنین سازمان برنامه و بودجه و کمیسیون آموزش عالی و تحقیقات مجلس شورای اسلامی در تامین بودجه این مطالعه اقدام مناسبی به انجام رساندند که لازم است از حمایت سازمان و معاونت راهبردی ریاست جمهوری و همچنین نمایندگان محترم مجلس شورای اسلامی سپاسگزاری نمائیم.

در طی ۱۵ سال گذشته این پژوهش مورد تشویق و حمایت جشنواره های علمی پژوهشی در سطح ملی و بین المللی گردید. از جمله کسب جایزه اول پژوهش برتر در جشنواره ابن سینا (دانشگاه علوم پزشکی تهران)، جشنواره رازی (وزارت بهداشت)، هادوی (فرهنگستان علوم پزشکی) و جایزه اول سازمان کنفرانس کشورهای اسلامی.

تقدیر و تشکر

باتشکر از مراکزی که ما را در این پروژه بزرگ یاری کردند:

دانشگاه علوم پزشکی تهران
دانشگاه علوم پزشکی گلستان
نظام پزشکی شهرستان گنبد کاووس
شبکه بهداشت و درمان شهرستان گنبد کاووس
شورای شهر شهرستان گنبد کاووس
فرمانداری گنبد کاووس
بیمارستان شهید طالقانی شهرستان گنبد کاووس
شبکه بهداشت و درمان شهرهای گنبد، آق قلا و کلاله
کلیه کارکنان و به خصوص بهورزان مستقر در ۳۲۶ روستا و شهرستان های گنبد، کلاله و آق قلا
موسسه بین المللی تحقیقات سرطان وابسته به سازمان بهداشت جهانی (WHO/IARC)
موسسه ملی تحقیقات سرطان امریکا (NIH/NCI)
مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه کمبریج در انگلستان (CRUK/Cambridge)
دانشگاه لیدز
دانشگاه گلاسکو
دانشگاه جانز هاپکینز امریکا
دانشگاه کارولینسکای سوئد
کینگر کالج لندن
دانشگاه هاروارد امریکا
موسسه تحقیقات سرطان آلمان
موسسه بین المللی تحقیقات لیون فرانسه
دانشگاه لیون فرانسه
موسسه تحقیقات سرطان افریقای جنوبی

همکاران ایرانی شرکت کننده در پروژه کهورت استان گلستان

پژوهشکده گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی
تهران بیمارستان دکتر شریعتی (DDRI):

مرحوم دکتر کریم آقچلی
دکتر فاطمه ملک زاده
دکتر محمد مسعود ملک زاده
دکتر زینب ملک زاده
دکتر هومن خادمی
دکتر مسعود خوش نیا
دکتر امیررضا رادمرد
دکتر ناصر رخشانی
دکتر غلامرضا روشندل
دکتر صدف سپانلو
دکتر بهروز عبایی
دکتر اشرف محمدخانی
دکتر داریوش نصرالله زاده
دکتر مینا یاپان غراوی
دکتر الیاس خلیل پور
دکتر بهروز زیاد علیزاده
دکتر محمد جعفر فره وش
دکتر مجید بریری
دکتر میترا سعادتیان الهی
دکتر آرش اعتمادی
دکتر محمدرضا کبری

دکتر رضا ملک زاده
دکتر اکرم پور شمس
دکتر حسین پوستچی
دکتر شاهین مرات
دکتر سیاوش ناصری مقدم
دکتر مسعود ستوده
دکتر مرتضی خطیبیان
دکتر جواد میکاییلی
دکتر فرخ سعیدی
دکتر فرهاد اسلامی
دکتر سامان فهیمی
دکتر علیرضا سجادی
دکتر رامین شاکری
دکتر اکبر فاضل تبار ملک شاه
خانم دکتر بهنوش عابدی اردکانی
دکتر حاجی امین مرجانی
دکتر الهام جعفری
دکتر امیر هوشنگ شریفی
دکتر سعید اسماعیلی

همکاران مرکز کهورت در شهر گنبد:

خانم گوهرشاد گوگلانی
داریوش طاطاری
بهرروز آبایی
حاجی قربان شیخ
نورمحمد فاتح
فرحناز جاوید
اشرف هلاکو
آیلر شایان راد
مهم عجمی
مارال علمی
آنیتا رامیار
مهرنازگری نورانی
سمیه کلامی
فاطمه جاوید
منیره یوسفی
فاطمه دولتخواه
نازیخت مرگانپور
آنه بخت کنگری
سلمه قربان زاده
گل لر شایان راد
جمیله پایدار
مینا بهرامی
جرن زرگر قرنچیک
صفیه پاک روان
صفوره کر
شیوامقصودی
مینا سعیدی
سمیرا انصاری

دکتر محسن سعادت صفوی
دکتر محمدرضا پاک سرشت
دکتر رویا حکیمی
دکتر مهدی نورایی
دکتر نوشین تقوی
دکتر رابعه رجب زاده
دکتر محمدحسن درخشان

دانشگاه علوم پزشکی گلستان :

دکتر شهریار سمنانی (رئیس وقت دانشگاه)
دکتر عبدالرحیم صاحب جمعی
دکتر محمد نعیمی
دکتر رسول صلاحی
دکتر عبدالعظیم عبادتی (کلینیک اترک)
دکتر ناصر کرامت (کلینیک اترک)
دکتر عبدالصمد غراوی
دکتر لیلی اسلامی
محمد حسن برازنده (کلینیک اترک)
رحمت قاضیانی (کلینیک اترک)
عبدالعظیم خزینی (کلینیک اترک)
دکتر نورلی رادگهر (کلینیک اترک)
دکتر علیرضا صفایی (رئیس اسبق شبکه
بهداشت و درمان گنبد)
دکتر رضا صابری (رئیس شبکه بهداشت و
درمان گنبد)
احمد نصرتی (رئیس سازمان تامین اجتماعی)
دکتر فرهاد بدیعی (رئیس مرکز بهداشت)

مرکز تحقیقات تغذیه شهید بهشتی:

دکتر مسعود کیمیاگر
دکتر آریتا حکمت دوست
دکتر مجید حاجی فرجی

ماریه عوض خواجه
حاجیه بی بی آتش افروز
اسفند مرادی
ابوالقاسم محمد علیخانی

مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه تهران:

دکتر علیرضا موسوی
دکتر محمد علی محقق
دکتر کاظم زنده دل

دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی
تهران:

دکتر اکبر فتوحی
دکتر رضا مجدزاده

موسسه ملی تحقیقات ژنتیک و بیوتکنولوژی:

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل:

دکتر عباس یزدانبد
مسعود بابایی
بهروز شکوهی
شهنام عرشی

علی مجید پور
فرهاد پورفرضی
میرمهدی چینی فروش
گیتی رحیمی
رضا دیده ور
عباس ذوالفقاری

دکتر فردوس رستگار جزی
خانم دکتر فیروزه بیرامی جمال
خانم دکتر زهرا نجفی
دکتر علی اصغر کارخانه

مرکز تحقیقات نفرولوژی بیمارستان شریعتی
تهران:

دکتر منیرسادات حاکمی
دکتر ایرج نجفی
دکتر فاطمه عطاری
دکتر سودابه اعلا تاب

دپارتمان انکولوژی دانشگاه مشهد:

دکتر محمدرضا قوام نصیری
دکتر عزت الله رضیعی
دکتر سمیرا محتشمی
دکتر یاشا مخدومی

محققین همکار
از کشورهای مختلف
جهان به ترتیب کشور:

آلمان:

دکتر تیم واتربور (Tim Waterboer): طرح Interscope
دکتر مایکل پاولیتا (Michael Pawlita): طرح Interscope

استرالیا:

دکتر فردی سیتاس (Freddy Sitas): مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی استرالیا
دکتر سام اِگر (Sam Egger): طرح Interscope
دکتر جاکوب جورج (Jacob George): (Storr Liver Unit)
دکتر دیان کانل (Dianne L. O'Connell): طرح Interscope
دکتر دیوید ویتمن (David C. Whiteman): طرح Interscope
دکتر پنلپه وب (Penelope M. Webb): طرح Interscope
دکتر آدله گرین (Adèle C. Green): طرح Interscope
دکتر نیکلاس هاوارد (Nicholas K. Hayward): طرح Interscope

افریقا:

دکتر سورام (V Sewram): مرکز تحقیقات جنوب افریقا
دکتر مارگارت اوربان (Margaret I Urban): طرح Interscope

• آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) وابسته به سازمان بهداشت جهانی (WHO)

مستقر در لیون فرانسه

دکتر پائولو بوفتا (Paolo Boffetta): موسسه تحقیقات کنسر لیون فرانسه

دکتر پاول برنن (Brennan.. Paul J)

دکتر استفانی ویلر (Stephanie Villar)

دکتر گراهام بیرنس (Graham Byrnes)

دکتر پیر هینو (Pierre Hainaut)

دکتر کورت استریف (Kurt Straif)

دکتر جوچیم شووز (Joachim Schüz)

گیلس فررو (Gilles Ferro): طرح Interscope

• مرکز بین‌المللی سرطان مریلند امریکا (NCI/NIH):

دکتر ساندی داوسی (Sanford M. Dawsey)

دکتر فیلیپ تیلور (Philip R. Taylor)

دکتر کریستین آبانت (Christian C. Abnet)

دکتر نیل فریدمن (Neal D. Freedman)

دکتر کریستینا پرسون (E. Christina Persson)

دکتر استفان هویت (Stephen M. Hewitt)

دکتر مارک جی روت (Mark J. Roth)

• دانشگاه جانز هاپکینز:

دکتر پل استریکلند (Paul Strickland)

دکتر حسین بهرامی

دکتر فرین کمانگر

دکتر آسیه گلعدار

• دانشگاه ہاروارد
دکتر علی رضا سپہر
دکتر گوردز دانایی

• دانشگاه های دیگر امریکا
دکتر کاتلین کالد ول (Kathleen Caldwell): مرکز کنترل بیماریها، آتلانتا امریکا
دکتر جان ویکفیلد (Jon Wakefield): دپارتمان آمار دانشگاه واشنگتن، سیاتل امریکا
دکتر ولنتاین فوستر (Valentin Fuster)، دانشگاه لس آنجلس
دکتر دیوید فلچر (David Fleischer): دانشگاه میوکلینیک

انگلستان:

• بیرمنگھام:
دکتر کی کی چنگ (K. K. Cheng): مرکز اپیدمیولوژی
دکتر مارشال (T. Marshall): مرکز اپیدمیولوژی
دکتر نیل توماس

• دانشگاه کمبریج:
دکتر ربکا فیتزجرالد
دکتر نیک دی (Nicolas Edward Day)
دکتر بروس پاوندر (Bruce Ponder)،
دکتر پاول فارو (Paul Pharoah): موسسه تحقیقات سرطان

• دانشگاه آکسفورد
دکتر دی مکس پارکین (D Maxwell Parkin): دپارتمان اپیدمیولوژی

• دانشگاه گلاسکو:
پروفیسور مک کول (McColl KE)

• دیگر دانشگاه های انگلستان

دکتر دیوید فیلیپس (David H. Phillips): مرکز بررسی مولکولار کارسینوژن ساتون
دکتر هرینیک مولر (Henrik Møller): کینگز کالج لندن
دکتر دیوید فورمن (Divide Forman): دانشگاه لیدز

ایتالیا:

کلادیو پلاچی (Claudio Pelucchi): دپارتمان اپیدمیولوژی موسسه تحقیقاتی ماریونگری
استفانی بوسیا (Stefania Boccia)
دکتر دلپین پراد (Delphine Praud)

برزیل:

دکتر متیوز (C. Matthews)

پرتغال:

نونو لونت (Nuno Lunet): دپارتمان اپیدمیولوژی دانشگاه پرتغال

چک:

دکتر ایواناهول کاتووا (Ivana Holcatova): طرح Interscope
دکتر ولادیمیر جانوت (Vladimir Janout): طرح Interscope

روسیه:

دکتر دیوید زاریدز (David Zaridze): موسسه سرطان شناسی مسکو، همکار طرح Interscope

رومانی:

دکتر دانا متس (Dana Mates) NIPH، طرح Interscope

کانادا:

• دانشگاه مک گیل:

دکتر لپیچ (P. Lepage): مرکز تحقیقات ژنتیک
دکتر روکیس (D. Roquis): مرکز تحقیقات ژنتیک

• دانشگاه تورونتو:

دکتر استیون ناراد (Steven A. Narod)
دکتر پینگ سان (Ping Sun)
دکتر یولونگ سان (Yulong Sun)

• دانشگاه اتاوا:

دکتر نیکلاس بیرکت (Nicholas Birkett): دپارتمان اپیدمیولوژی

• دانشگاه ونکوور

دکتر آنجلا بروکس ویلسون (Angela Brooks-Wilson): مرکز تحقیقات سرطان

سوئد:

دکتر لارس انگ استرند (Lars Engstrand): انسیتو بیمارهای عفونی سوئد
دکتر ویمین یای (Weimin Ye): موسسه تحقیقات کارولینسکای سوئد

سوئیس:

دکتر فابیو لوی (Fabio Levi): موسسه تحقیقات IUMSP

مجارستان:

دکتر نفونیا سزژنیا دابروسکا (, Neonila Szeszenia-Dabrowska) طرح Interscope

هلند:

- دپارتمان سم شناسی ماستریخت هلند:
دکتر راجر گاد اسکالک (Roger Godschalk)
دکتر فردریک وان شووتن (Frederik J. van Schooten)

ضمیمه ۱

فعالیت های پژوهشگرانه گوارش و کبد



Digestive Diseases Research Institute

Dr. Shariati Hospital
Tehran University of Medical Sciences
Founded 1976



About the Digestive Diseases Research Institute



Did you know the Digestive Diseases Research Institute is the first research institute in Iran specializing in gastroenterology?

The Digestive Diseases Research Center (DDRC) was originally founded in 1976 at the same time the Gastroenterology ward was established at the Dr. Shariati Hospital, called "The Liver Care" Hospital at that time. DDRC was the first research center of gastroenterology disease established in Iran aiming to provide a scientific infrastructure for research in the field of gastroenterology. Scientific research, education was a priority of DDRC founders, who also set up a fellowship program in gastroenterology.

In 2005, DDRC was approved as the Digestive Diseases Research Institute (DDRRI) by the Council of Higher University of Medical Sciences, Iran. DDRRI aims at producing, promoting, and disseminating the knowledge that the scientific workers, patients, and the public need for health promotion in the society. DDRC actively participates in large scale research projects such as the Colorectal Cancer Study (with over 60,000 of patients), and local research such as Prospective Epidemiological Study of the Iranian Adults (PESIAN Cohort), a nationwide cohort surveying individuals from many of Iran's provinces. Research activities at DDRRI are divided among three research centers:

DDRRI

The Parasitology and Hepatology Diseases Research Center

The Gastrointestinal and Hepato Biliary Research Center

The Gastrointestinal and Motility Disorders Research Center

DDRRI collaborations with the IARC, WHO, NIH, and ACS

DDRRI officially collaborates with the International Agency for Research on Cancer (IARC) as well as many other collaborations such as the World Health Organization (WHO), the National Institute of Health (NIH) and the American Cancer Society (ACS). The strategic interest to research has allowed DDRRI to collaborate with some of the best experts in the field from various countries.

DDRRI Research Laboratory

The DDRRI research laboratory was established in 2009 to support of the Institute's investigational and research projects. The lab is equipped with state-of-the-art equipment needed for the Institute's research activities. Expansion of the space, equipment, and knowledge capacities is part of DDRRI future priorities. Currently, the DDRRI research laboratory is divided into the following three sections:

- Histopathology
- Molecular Genetics and Cellular Biology
- Quantitative Proteomics and Metabolomics

DDRRI has also the intention to benefit from the use of state-of-the-art in the management of hepato disorders. As a first step, from the first stage in many cell biology projects, DDRRI has designed an animal facility to ease the access to lab animals and to improve the quality of its research projects.

Did you know that DDRRI has its own animal facility where many lab procedures such as stem cell therapy, occur?

The animal facility is a specially set-up consisting of 4 separate spaces for keeping four different types of animals, in such as a surgical space, a breeding area, and a storage room. The entire facility is equipped with heat regulation system, automatic light adjustment, and ventilation for an optimal environment supporting with standards of providing laboratory animals.

The DDRRI BioBank

The DDRRI BioBank is the most recent addition to DDRRI. It has three specific units around Iran. This unit facility was established in DDRRI as a convenient and superior the intensive biological samples collected in different investigations by the DDRRI researchers.

The BioBank encourages systematic and standard storage conditions for various blood, body fluid, and fecally extracted DNA samples. Storage and organization of the samples is performed using the specific coding system implemented in DDRRI.

Did you know the DDRRI BioBank holds biological samples from over 10 types of chronic disorders?

The BioBank currently stores different biological samples by the following disorders:

- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Liver Cirrhosis
- Inflammatory Bowel Diseases
- Esophageal Cancer
- Colon Cancer
- Gallstones
- Bile Acid Synthesis
- Acute

The DDRRI Endoscopy Unit

DDRRI follows performs a variety of diagnostic procedures as part of their training.

The DDRRI Endoscopy Unit is a fully equipped team, where specialists perform various procedures such as:

- Colonoscopy
- Endoscopy
- Endo-sonography
- High resolution endoscopic microscopy
- Esophageal pH monitoring
- Achalasia balloon dilatation
- Endoscopic ultrasonography (EUS)
- Double Balloon Enteroscopy

The Endoscopy Unit performs on average 30 patients each day. Besides patient care, it is where many gastroenterology fellows are trained and where they receive their hands-on experience in the field. If a procedure is needed to be performed as part of a research project, that will also be done at the Endoscopy Unit. Several research laboratories are also located within the Endoscopy Unit where pathological findings are examined and many third years are performed for patients or for research purposes.

Top Research Studies and Publications

Did you know that DDRRI has been running a cohort of 50,000 individuals in southern Iran for over 10 years?

Today, more case control, genetic, in vitro, or epidemiological studies are going on at each of the three centers at DDRRI on various topics. For probably the most well known research project currently going on at DDRRI is the Colorectal Cancer Study (CCS) with over 60,000 of data from 60,000 individuals in southern Iran.

CCS started out as a cancer study, due to the high prevalence of colorectal cancer in the region. Over time, it began to collect data on various chronic diseases such as hepatitis, cardiovascular disease, non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis, diabetes, kidney disease, and other cancers. Each year, about 100 articles are published from DDRRI in many international journals, 25% of which belong to the CCS. A list of these are listed below:

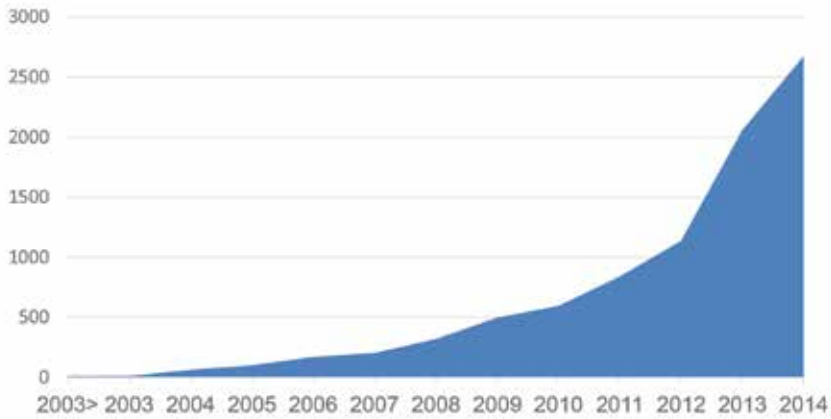
- Epstein et al. *Emerging risk factors for colorectal cancer: the CCS*
- Tavakoli et al. *Endo and esophageal cancer in high-risk area in southern Iran: prevalence, clinical, and genetic study. British Medical Journal*
- Ghahremani, and Akbari et al. *Colorectal cancer and other cancers in high-risk area of Iran. Journal of Cancer*
- High incidence of adenomatous polyps from the right side of the gastro-intest in PERSIAN Study

The quality of DDRRI's research has won the national best awards over the years, such as:

- 2010 Best Research Paper Award by University National Institute for Publishing the Best Research Paper
- 2010 International Research Award (Iranian Publishing Society and Publishing)
- 2010 Best Award for Best Research Paper
- 2010 Best Paper Award for the National Research Council of Iran
- 2010 Best Paper Award for the National Research Council of Iran

مطالعه بزرگ
هم گروهی
استان گلستان

ضمیمہ ۲
تعداد citation مقالات پژوهشکده
گوارش و کبد (2014-2003)



ضمیمه ۳

افتخارات پژوهشکده گوارش و کبد در مطالعه کهورت گلستان





چهارم، دکتر علوم پزشکی رانده



وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

تاریخ: ۱۳۹۴/۰۲/۲۳

مرکز تحقیقات سرطان های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

بیشترت و تعالی ایران اسلامی مرهون تلاش‌هایی است که در جهت تحقق آرمان‌های بلند ملت و برای دفع وابستگی کشور صورت می‌گیرد. نقش پژوهش در عرصه‌های گوناگون علمی سوژه در این برهه حساس نیز چنان برجسته است که بدون تردید می‌توان آن را نیروی محرکه توسعه در همه حوزه‌ها دانست.

حرکت بالنده پژوهشگران متعهد و برجسته کشورمان در مسیر دستیابی به علوم و فنون جدید سوژه در عرصه علوم پزشکی، همگام با توسعه، موجب ارتقای سلامت افزاین امید به زندگی در کشور و اعتلای نام ایران و ایرانی در جهان شده است.

موفقیت آن مرکز را در کسب عنوان مرکز تحقیقاتی برکزیده در بیستین جشنواره تحقیقاتی علوم پزشکی رازی تبریک گفته و توفیق روزافزون و تداوم حضور پرساز جنابعالی را در راستای دستیابی به اهداف عالیه ارتقای علمی ایران ۱۴۰۴ و خدمت به مردم از درگاه خداوند بزرگ مستلت می‌نمایم.

دکتر سید جمن هاشمی

وزیر

باسمه تعالی




مدیریت بزرگوار و پژوهشگران محترم مرکز تحقیقات کوارش و کبد

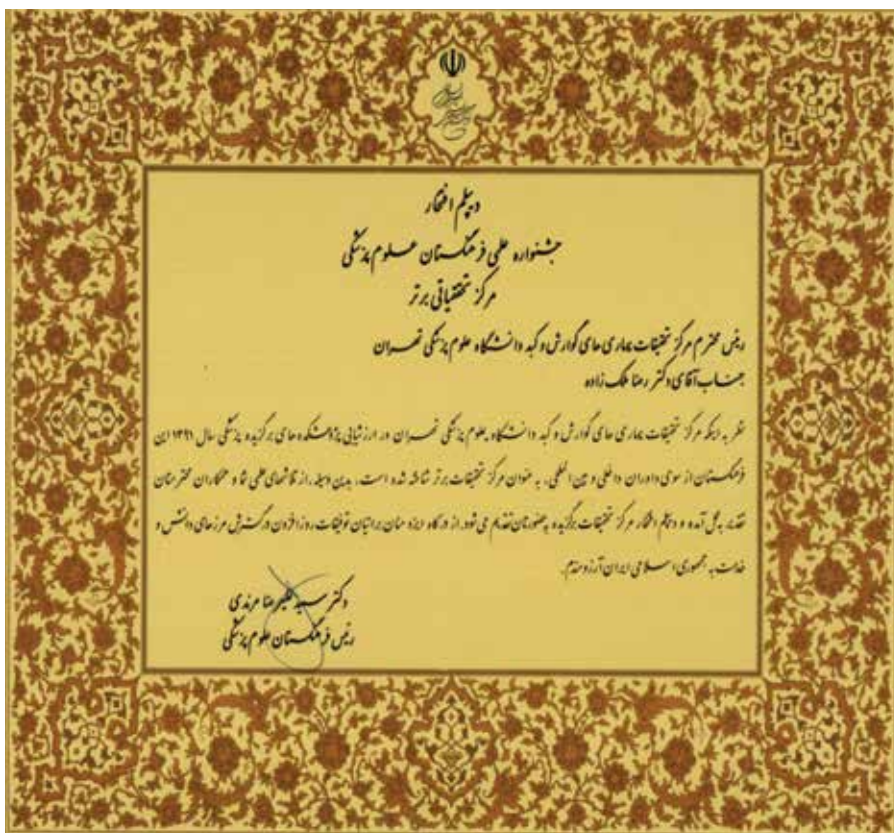
دانی و فریختگی هر ملت ضامن بقا آن است و استعداده سرشار ملت ایران،
این قدرت را به فرزندان این مرز و بوم بخشیده که با نیروی ایمان و بهره‌گیری
از فرصتی که انقلاب اسلامی پدید آورده است، نقش ساینده‌ای در پیشرفت و
شکوفایی علمی فراسنگی سین عزیزان ایفا کنند. افتخار داریم که تدریس
کوشش‌های بی‌دریغ شما در این سیر مقدس باشیم.

کب رتبه اول مرکز تحقیقاتی کل کشور در ارزشیابی سال ۱۳۸۳

(در زمینه تولید دانش و انتشار علم و علوم بالینی)

را به شما تبریک گفته و موفقیت روزافزون شما را از خداوند متعال خواستاریم


دکتر باقر لاریجانی
رئیس دانشکده



لوح تقدیر

شماره: ۱۰۰/۱۳۰۱
تاریخ: ۱۳۹۳/۱۰/۱۳

وزیر

سرطان قابل پیشگیری و درمان است؛ با خود مراقبتی و امید

گرانمایه در خدمت؛ جناب آقای دکتر رضا ملک زاده

ایک همزمان با هفته ملی مبارزه با سرطان، فرصت مناسبی میبایست تا ضمن تیسیم موضوع سرطان و
ایست پیشگیری و کنترل آن در جامعه، از فعالان و دست اندرکاران حوزه پژوهش، آموزش و
مراقبت در زمینه سرطان تجلیل شود.

پس روحیه والای نوع دوستی و همت و تلاش ارزشمندتان در این زمینه، «جایزه ملی مبارزه با سرطان»
را به جناب عالی اهداء نموده و از درگاه ایزد منان، توفیق هر چه بیشتر خدمت به مردم عزیز کشور و دستیابی به
اهداف مسالی نظام سلامت را برایتان مسکت می نمایم.

دکتر سید حسن باهنی
وزیر



جمهوری اسلامی ایران

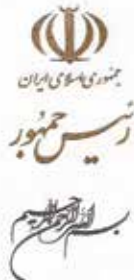
رئیس جمهور

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

جناب آقای دکتر شاکل زاده

توفیق جماعتی را در کسب عنوان «پژوهشگر برتر» وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در نسیم
بشواته بجلیل از پژوهشگران برتر کشور تبریک می گویم.
امید است در پرتو الطاف بیکران خداوند و کوشش های روز افزون و مستر شایسته های مستقران، متفحصان و
پژوهشگران عزیز، شاهد شگوفایی و باندگی سین اسلامی در بر عرصه های علمی و پژوهشی باشیم.

محمود احمدی نژاد

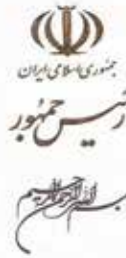


«بدان که زینج دانی چون حسن سلامت است و زینج سلامتی چون سلامت دل»
 امام مرتضی

کرانه‌ی ارجمند جناب آقای دکتر رضا ملک زاده

سلامتی، میوه‌ای است که حاصل تلاش و مسان بسیار، حسدوم و مستعد است. این میوه لازم و ضرورتی است برای رشد و کمال و هر چه زیر بنا مستحکم تر، رشد و کمال بالاتر و والاتر.
 سلامت روح و جان از سلامت جسم و تن جدا نیست و آن‌گاه خادم سلامت و بهداشت جسم و محیط باشد بستند. تعالی روح آمادگی نقش و ایلی دارند. سلامتی نعمتی است که زمین و ملت ایران است، طمعی که هم برای زینت سالم می‌گویند و هم سالم زینت را در افق خود دارد.
 در سی این سال پیسروزی سکوهند انقلاب اسلامی ایران و در سال نوآوری و سکوفاینی به پاس خدمات ارزشمند شما در بار نشستن باغ سلامت از جناب عالی به عنوان برگزیده سی سال سلامت، قدردانی می‌نمایم. از خداوند جسدان توفیق بیشتر شما را در خدمتگزاری به ایران اسلامی سکت دارم.

محمود احمدی نژاد



«بدان که ز بیج دانش چون بستن سلامت است و ز بیج سلامت چون سلامت دل»
محمد باقر

جناب آقای دکتر ضاحک زاده

عیب حقّی اسم شانی خداوند است که در عالم ملک خور کرده است و علوم پزشکی در حوزه علوم بشری ممتاز است چرا که فلسفه پیر علوم برودری انسان از موابب الهی است و این بدت جزو پروتوسلامت جسم و جان یسرنست. حرکت بانده پژوهشگران متعهد و برجسته کشورمان در مسیر دستیابی به علوم و فنون جدید پیوسته در حوضه علوم پزشکی موجب افزایش امید به زندگی در کشور و احتمالی نام ایران و ایرانی در جهان شده است. ویجانب در سال نوآوری و تکنوفانی از تلاش ارزنده و کلام عوژی که حضرتعالی در توسعه علمی عیسن اسلامی برداشتاید قدردانی نموده و کسب عنوان صحت برکنزیده و رتبه اول کرده علوم بایستی داخلی در چهاردهمین جشنواره تحقیقاتی علوم پزشکی رازی را ارج نهاده و صیلازه تبریک می گویم. امید است در پروتوالات بیکران خداوند و در سایه توجهات حضرت ولی عصر(عج) و کوشش های سترشاهای متعنتان ایران عزیز اسلامی شاهد بانندی روز افزون دانشگاهها و مراکز پژوهشی کشور و توسعه خدمت رسانی به ملت بزرگوار و جاسد بشری باشیم.

محمد باقر محمدزاده

OIC MINISTERIAL STANDING COMMITTEE ON
SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL COOPERATION
DURING FOURTEENTH GENERAL ASSEMBLY MEETING OF

COMSTECH

has Awarded this Certificate of Excellence to

Fahad Islami

in recognition of his distinguished achievement in publishing
Best Research Paper in 2006 - 2009

Signed and sealed in Islamabad, Pakistan

The President Islamic Republic of Pakistan
and
Chairman COMSTECH

Date: January 2011

جناب آقای دکتر رضا ملک زاده

رئیس محترم پژوهشکده بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران

موضوع: داروی پلی پیل

سلام علیکم

با احترام، بازگشت به نامه شماره ۴۱۶/۵۸۹ بتاريخ ۹۴/۹/۱۷ مسمی بر ورود داروهای پلی پیل به فهرست داروهای ایران ضمن بازگرداندن پرونده به اطلاع میرساند موضوع در جلسه شماره ۴۹۸ مورخ ۹۳/۱۰/۰۷ شورای بررسی و تدوین داروهای ایران مطرح و با افزودن شدن داروهای مذکور به فهرست به اشکال ذیل موافقت گردید. بدیهی است تولید یا واردات داروهای مذکور منوط به اخذ مجوزهای جداگانه از اداره کل نظارت و گزینش دارو سی باشد. مقرر شد جهت دریافت پرونده (حداکثر تا ۱۰ روز) به دبیرخانه شورای بررسی و تدوین داروهای ایران مراجعه نمایند.

نام دارو	شکل دارو	قدرت دارو
ASA (Acetylsalicylic Acid)/ Atorvastatin Calcium/ Enalapril Maleate/ Hydrochlorothiazide	TABLET	ASA (Acetylsalicylic Acid) 81 mg+ Atorvastatin (As Calcium) 20 mg+ Enalapril Maleate 5 mg)+Hydrochlorothiazide 12.5 mg (Polypill E)
ASA (Acetylsalicylic Acid)/ Atorvastatin Calcium/ Hydrochlorothiazide/ Valsartan	TABLET	ASA (Acetylsalicylic Acid) 81 mg+ Atorvastatin (As Calcium) 20 mg+ Hydrochlorothiazide 12.5 mg+Valsartan 40 mg (Polypill V)

دکتر شکوفه بیگلو
مقرر شورای بررسی و تدوین داروهای ایران



شماره ثبت اختراع: ۶۸-۶۱
 تاریخ ثبت اختراع: ۱۳۸۹/۹/۲۱ سازمان ثبت اسناد و مالک کور

شماره ثبت اختراع: ۳۸۹-۹-۴۹۵
 تاریخ ثبت اختراع: ۱۳۸۹/۰۹/۱۹

اداره کل ثبت شرکتها و مالکیت منستی

۶۰۰
 پیل

۰۰۶۱۰۰
 (سری الف/۸۷)

کد (۳۰) الف (۱-۸۵) ت

کواهی نامه ثبت اختراع

طبق قانون ثبت اختراعات کواهی می شود اختراع راجع به:

فرایند ساخت فراورده (چندارویی) فیکس دوز با نام قرص پلی پیل ۴.

کود تاریخ: در کشور: شماره: تانهای ثبت: شده است

بنام: علیرضا ناطقی بابگی - منصور رستگاریناه - شوکت الیز دارو - مرکز تحقیقات بیماری های کوارش و کبد تابعیت: جمهوری اسلامی ایران

تهران کارگر شمالی بیمارستان شریعی مرکز تحقیقات بیماریهای کوارش

میک کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران

که شنائی خود را در ایران به شرح فوق تعیین نمود

برای مدت: بیست سال ماه: روز:

ثبت رسیده است این درود که یک نمره از تو میت و نقش اختراع را به پست دارد

رئیس اداره مالکیت منستی

۱۳۸۹/۹/۲۱



Golestan **Cohort** **Study**

by:

Reza Malekzadeh, MD

Narges Fazlollahi MD
