

تعیین عوامل مؤثر در ایجاد سرطان خون با منشاء لنفوبلاست حاد در کودکان زیر

۱۵ سال استان فارس در سال ۱۳۷۹

فرزانه ذوالعلی^{۱*}، سیدعلیرضا آیت‌اللهی^۲، سیدمحمدتقی آیت‌اللهی^۳، مهدی شهریاری^۴

دریافت: ۱۳۸۳/۶/۱۶ بازنگری: ۱۳۸۳/۹/۱۵ پذیرش: ۱۳۸۳/۹/۳۰

خلاصه

سابقه و هدف: در کشورهای صنعتی سرطان‌ها مهم‌ترین علت مرگ و میر ناشی از بیماری شناخته می‌شود و سرطان خون دسته‌ای از اختلالات نئوپلاستیک است علت ایجاد دقیق سرطان مشخص نیست ولی در بعضی تحقیقات ارتباط برخی از عوامل با ایجاد بیماری نشان داده شده است. در این مطالعه بعضی عوامل مؤثر در ایجاد سرطان خون در کودکان و علت ایجاد کننده آن را در استان فارس مورد بررسی قرار داده‌ایم.

مواد و روش‌ها: با توجه به این که این بیماری یک بیماری نادر به شمار می‌رود، روش پیشنهادی مطالعه مورد - شاهدهی است. پس از تعیین حجم نمونه ۹۳ بیمار و ۱۸۶ شاهد که از لحاظ سن و جنس و محل سکونت جور شده‌اند در نظر گرفته شد. روش جمع‌آوری اطلاعات، مصاحبه رو در رو با مادران بیماران و پر کردن پرسش‌نامه توسط پژوهش‌گر بود. پس از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها با استفاده از روش رگرسیون لجستیک و نرم‌افزار EGRET و SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: بر اساس این مطالعه متغیرهای سابقه مصرف دارو در حین بارداری، سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان، سابقه برخورد کودک با اشعه، تغذیه از شیر مادر با ایجاد سرطان ارتباط داشتند ($p < 0/05$) و در نهایت پس از انجام آزمون چند متغیره، دو متغیر سابقه مصرف دارو در حین بارداری ($p < 0/01$) و سابقه خانوادگی از بیماری ($p < 0/01$) رابطه معنی‌داری نشان دادند.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج بالا به نظر می‌رسد عوامل مؤثر در ایجاد بیماری می‌تواند عوامل ژنتیکی و محیطی باشد و آگاهی بر این امر در پیشگیری می‌تواند مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان خون لنفوبلاستیک، کودکان، استان فارس

مقدمه

می‌شوند و بر این اساس سرطان‌های خون بر اساس سلول به میلوئید و لنفوئید و بر اساس سیر بیماری به مزمن و حاد تقسیم‌بندی می‌شود. در سرطان لنفوبلاستیک حاد، لنفوبلاست‌ها تکثیر می‌شوند و سلول‌های خونی نابالغ بدون

سرطان خون یا لوسمی دسته‌ای از اختلالات نئوپلاستیک هستند که با پرولیفراسیون کلونال غیرطبیعی سلول‌های خونسازی که از یک سلول مادر منشاء گرفته‌اند مشخص

*- مری و عضو هیأت علمی، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان (نویسنده مسئول)

تلفن: ۰۳۴۱-۳۲۲۰۰۸۲، فاکس: ۰۳۴۱-۳۲۲۳۰۲۹، پست الکترونیکی: Farzanehzolala@Yahoo.com

۲- استادیار اپیدمیولوژی، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۳- استاد آمار، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۴- استاد یار گروه اطفال (سرطان شناس)، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

بیماری کلیوی مادر، وزن بیش از ۴۵۰۰ گرم در هنگام تولد افزایش پیدا می‌کند [۶].

سوراهان و همکارانش در سال ۱۹۹۷ ارتباط بین مصرف سیگار در والدین و ایجاد سرطان در کودکان را مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند. به این منظور با انجام یک مطالعه مورد-شاهدی نتیجه گرفتند که یک روند مثبت معنی‌داری بین الگوی مصرف روزانه سیگار در والدین و خطر ایجاد سرطان در بچه‌ها مشاهده کردند [۱۵].

پتریدو و همکارانش به منظور تعیین ارتباط عوامل خطر با ایجاد سرطان خون در کودکان در سال ۱۹۹۷، با انجام یک مطالعه مورد-شاهدی به این نتایج رسیدند: تحصیلات مادر، وزن هنگام تولد کودکان مبتلا به سرطان بیش از گروه کنترل بود و همچنین در این مطالعه بین رتبه تولد، تعداد افراد خانواده و سابقه قبلی بستری شدن با بیماری‌های حساسیتی ارتباط معکوس و با یرقان نوزادی و ابتلای مادر به دیابت ملیتوس در حین حاملگی ارتباط مستقیم مشاهده کردند [۱۲].

بررسی‌های اپیدمیولوژیک سرطان ضمن اینکه اطلاعات زمینه‌ای از علل سرطان به دست می‌دهد با تعیین الگوی وقوع بر حسب عوامل وراثتی، جمعیت شناختی و محیطی می‌تواند افراد در معرض خطر را شناسایی کند و بنابراین می‌توان با شناسایی عوامل خطر آن دسته از عواملی را که قابل پیشگیری هستند تغییر داد و آن دسته از گروه‌هایی که دارای عوامل خطر غیر قابل تغییر هستند را شناسایی نمود و تحت نظر قرار داد و به محض مشکوک شدن به سرطان آزمایش‌های تشخیصی و درمانی لازم را به آن‌ها ارایه کرد و در نتیجه با درمان به موقع شانس بقا را افزایش و عوارض بیماری را کاهش داد. لازم به ذکر است علی‌رغم اهمیت مساله و جوان بودن جمعیت کشور که حدود ۳۹/۵٪ از جمعیت کشور ما زیر ۱۵ سال هستند، بررسی‌های اپیدمی شناختی در زمینه تعیین عوامل مؤثر در ایجاد بیماری انجام نشده است. بنابراین در مطالعه حاضر عواملی که می‌توانند در ایجاد سرطان خون در کودکان در استان فارس مؤثر باشد تعیین شده‌اند.

این که به سلول‌های خونی طبیعی تبدیل شوند تکثیر می‌یابند. این سلول‌های در حال تکثیر چه میلوبلاست باشند و چه لنفوبلاست مانع از تولید طبیعی گویچه‌های سرخ، گرانولوسیت‌ها و پلاکت می‌شوند و این مساله منجر به بروز عوارض بالینی اصلی این بیماری‌ها یعنی کم‌خونی و استعداد ابتلا به عفونت‌ها و خونریزی می‌شود. تشخیص سرطان خون لنفوبلاستیک حاد یک اورژانس پزشکی محسوب می‌شود [۱]. در جوامع صنعتی سرطان‌ها مهم‌ترین علت مرگ و میر ناشی از بیماری شناخته شده‌اند. شایع‌ترین سرطان در اطفال سرطان خون می‌باشد و به لحاظ آماری و اپیدمیولوژیک سرطان‌های پیش از سن پانزده سالگی سرطان اطفال نام گرفته است [۱۳]. علت دقیق ایجاد سرطان شناخته شده نیست ولی در تحقیقاتی که در سایر کشورها انجام شده است همبستگی روابط بعضی از این عوامل در ایجاد سرطان، معنی‌دار اعلام شده است از جمله: دلیینگ و همکارانش در یک بررسی ارتباط بین وزن هنگام تولد و ایجاد سرطان را بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که نسبت کودکان زیر دو سال مبتلا به سرطان و دارای وزن هنگام تولد بیش از ۴۰۰۰ گرم بیش از بقیه موارد بود [۷]. در یک بررسی دیگر که هاروی و همکارانش انجام دادند تاثیر اشعه x در ایجاد سرطان در اطفال را مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که دوز پایین اشعه در قبل از تولد خطر سرطان را در کودکان افزایش می‌دهد [۹]. همچنین در مطالعه‌ای که کاتچ و همکارانش انجام دادند به این نتیجه رسیدند که بین سرطان خون کودکان و سن پایین مادر در هنگام تولد کودک، وزن بالای کودک هنگام تولد، برداشتن لوزه و استفاده از حشره‌کش‌ها ارتباط مستقیمی وجود دارد [۱۰]. جهت بررسی تأثیر مصرف دارو در زمان بارداری و ایجاد سرطان خون در کودکان تاپا و همکارانش در سال ۱۹۹۸ در یک بررسی به این نتیجه رسیدند که بین مصرف مترونیدازول در هنگام بارداری و ایجاد سرطان خون در کودکان ارتباط وجود دارد [۱۶]. در تحقیقی که سال ۱۹۹۵ انجام شد کاتینگیوس و همکارانش عوامل مربوط به نوزادی و حاملگی احتمالاً مؤثر در ایجاد سرطان لنفوبلاستیک را مورد بررسی قرار دادند و به این نتایج دست یافتند: خطر ابتلا به سرطان خون با سندرم داون،

روش پژوهش

جهت تعیین همبسته‌های محیطی با ایجاد بیماری نیاز به انجام یک مطالعه تحلیلی است و از آنجا که سرطان خون از دسته بیماری‌های نادر بشمار می‌رود بهترین روش پیشنهادی، مطالعه مورد-شاهدی است. معیار انتخاب بیمار، تمام کودکان مبتلا به سرطان لنفوبلاستیک حاد که بر اساس نمونه آسیب شناختی مغز استخوان در طی سال ۱۳۷۸ و ۱۳۷۹ به تشخیص رسیده‌اند بود. جهت انتخاب شاهد از شاهد‌های بیمارستانی بستری در بخش‌های داخلی و جراحی اطفال استفاده شد. افراد شاهد از لحاظ سن، جنس و محل سکونت با بیماران جور شده بودند. محدوده سنی جور شده عبارت از سن بیمار \pm یک سال است. مثلاً بیمار ۴ ساله می‌تواند شاهد ۳-۵ ساله داشته باشد البته لازم به ذکر است کودکان زیر یک سال صرفاً شاهدان زیر یک سال دارند. محل سکونت به صورت شهر و روستا جور شده‌اند. جهت تعیین حجم نمونه به دلیل نوع مطالعه (مورد-شاهد) از فرمول زیر استفاده می‌کنیم [۱۱]

$$n = \left(\frac{z_{1-\alpha} \sqrt{2pq} + z_{1-\beta} \sqrt{p_0q_0 + p_1q_1}}{p_0 - p_1} \right)^2$$

که در آن n حجم نمونه برای گروه بیمار، p_1 نسبت افراد مواجه یافته با عامل خطر در گروه بیمار، p_0 نسبت افراد مواجه یافته با عامل خطر در گروه شاهد می‌باشد. برای تعیین حجم نمونه با انجام دادن یک مطالعه مقدماتی p_0 و p_1 به دست آمد و چون به منظور کنترل مطلوب به ازاء هر مورد دو شاهد در نظر گرفته شد دو برابر آن را تعداد شاهدان تشکیل دادند [۸]. با انجام یک مطالعه مقدماتی مقادیر p_0 و p_1 بر اساس متغیر دو وضعیتی (سابقه وجود سرطان در بستگان و عدم سابقه وجود سرطان در بستگان) محاسبه گردید. بر اساس آزمون مقدماتی $p_0=0/47$ $p_1=0/71$ $p=0/59$ به دست آمد و بر طبق آن حجم نمونه‌ای برابر ۸۶ مورد به دست آمد که در این مطالعه با احتساب ۱۰٪ میزان سایش، ۹۳ مورد و ۱۸۶ شاهد در نظر گرفته شد.

تمام اطلاعات مربوط به گروه مورد از طریق مراجعه شخص پژوهشگر به درمانگاه مطهری شیراز و مصاحبه حضوری با تمام مادران بیمارانی که توسط اساتید سرطان شناسی

کودکان معرفی شده بودند و در طی سال ۱۳۷۹-۱۳۷۸ به تشخیص رسیده بودند (بیماران سال ۷۸ جهت شیمی درمانی مراجعه می‌کردند و سال ۷۹ آن‌هایی بودند که تازه تشخیص داده می‌شدند) و اطلاعات گروه شاهد از طریق مراجعه به بخش‌های داخلی و جراحی بیمارستان نمازی شیراز و مصاحبه با مادران بیماران غیرسرطانی که با بیماران جور بودند (سن، جنس، محل سکونت) و تکمیل پرسش‌نامه کسب گردید.

لازم به ذکر است موارد سال ۷۸ پرسش‌نامه مورد نظر که پس از بررسی منابع و پژوهش‌های انجام گرفته قبلی ساخته شد حاوی پرسش‌هایی در زمینه متغیرهای زیر است: سن، جنس، وزن هنگام تولد، شغل، تحصیلات و مصرف سیگار توسط والدین، استفاده از دارو در هنگام بارداری، برخورد کودک با اشعه x، سابقه مثبت خانوادگی از سرطان و رابطه خویشاوندی پدر و مادر، سابقه بیماری عفونی در بیمار، تعداد افراد خانواده و مصرف شیر مادر.

تحلیل داده‌ها بر اساس استفاده از مدل لجستیک شرطی می‌باشد. در این روش متغیر وابسته یک متغیر دو سطحی (بیماری - عدم بیماری) می‌باشد و محدودیتی در متغیرهای مستقل وجود ندارد به این معنا که متغیرهای مستقل می‌توانند پیوسته یا گسسته باشند. این مدل با در نظر گرفتن سطح اول متغیر مستقل به عنوان سطح مبنا به محاسبه خطر نسبی سایر سطوح نسبت به سطح مبنا می‌پردازد. نرم‌افزار به کار رفته EGRET و SPSS می‌باشد.

نتایج

از ۹۳ بیمار مورد مطالعه ۵۹ مورد (۶۳/۵٪) متعلق به شهر و ۳۴ مورد (۳۶/۵٪) متعلق به روستاها می‌باشد. پسران ۵۷ مورد (۶۱/۳٪) و دختران ۳۶ مورد (۳۸/۷٪) از بیماران را تشکیل می‌دهد. میانگین وزن هنگام تولد در دو گروه شاهد و بیمار مورد بررسی قرار گرفت که این تفاوت معنی‌دار نشد. به منظور بررسی تأثیر عوامل مختلف در ایجاد سرطان خون با استفاده از نرم‌افزار EGRET و به کار بردن روش رگرسیون لجستیک شرطی ابتدا تأثیر متغیرها به طور مجزا بر ایجاد سرطان خون مورد بررسی قرار گرفت که بر اساس آن شانس ابتلا به بیماری در افرادی که سابقه خانوادگی وجود سرطان

مادر مصرف کرده بودند حدود ۳ برابر کمتر بود ($OR=0/35$) که این مقدار نیز از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p<0/05$) و بقیه موارد از قبیل سابقه بیماری عفونی، رابطه خویشاوندی پدر و مادر و مصرف سیگار توسط والدین معنی‌دار نبود. سپس به منظور تأثیر متغیرهایی که به طور مجزا با ایجاد سرطان خون ارتباط داشتند آن‌ها را در حضور یکدیگر و با روش گام به گام مورد بررسی قرار دادیم و پس از تجزیه و تحلیل سابقه مثبت خانوادگی از سرطان با ($OR=2/98$)، ($p<0/01$)، سابقه مصرف دارو با ($OR=2/7$) و ($p<0/01$) معنی‌دار شدند.

داشتند حدود ۳ برابر سائیرین بود ($OR=3/24$) که این مقدار از لحاظ آماری نیز معنی‌دار بود ($p<0/01$). سابقه وجود سرطان خون، شانس ابتلا به بیماری را حدود ۲/۵ برابر افزایش می‌داد ($OR=2/54$) که این رقم نیز با مقدار ($p<0/01$) از لحاظ آماری معنی‌دار بود.

سابقه مصرف دارو در زمان بارداری شانس ابتلا را حدود ۳ برابر ($OR=2/92$) افزایش می‌داد که این رقم از لحاظ آماری نیز معنی‌دار بود ($p<0/01$). شانس ابتلا در نتیجه سابقه برخورد کودک با اشعه حدود ۲/۵ برابر ($OR=2/36$) سایر افراد بود که این رقم نیز از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p<0/05$). شانس ابتلا در کسانی که ۲ سال کامل و یا بیش از ۲ سال شیر

جدول ۱: بررسی چند متغیره سابقه خانوادگی بیماری، سابقه مصرف دارو با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک شرطی

عوامل خطر	ضریب رگرسیون	انحراف معیار	نسبت شانس	احتمال معنی‌داری (P-value)
سابقه خانوادگی بیماری	۱/۰۹۵	۰/۳۷۱	۰/۹۸۹	۰/۰۰۳
سابقه مصرف دارو	۰/۹۹۴۳	۰/۲۹۷	۲/۷۰۳	<۰/۰۰۱

مادر کاهش پیدا می‌کند و این روند از لحاظ آماری نیز معنی‌دار است ($p<0/01$). شانس ابتلا به بیماری با افزایش وزن افزایش می‌یابد ولی این میزان از لحاظ آماری معنی‌دار نیست.

بر طبق جدول ۳ با افزایش سطح تحصیلات پدر شانس ابتلا به بیماری کاهش پیدا می‌کند و این روند از آماری نیز معنی‌دار است ($p<0/05$). خطر ابتلا به بیماری با افزایش سطح تحصیلات مادر کم می‌شود ولی این روند کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. نسبت شانس در تعداد افراد خانواده تغییرات منظمی ندارد و از لحاظ آماری نیز معنی‌دار نیست.

هم‌چنین به منظور بررسی تغییرات نسبت شانس موجود در داده‌های ترتیبی متغیرهای رتبه تولد، وزن هنگام تولد، تعداد افراد خانواده، مصرف شیر مادر، مصرف سیگار توسط پدر، تحصیلات پدر و تحصیلات مادر مورد توجه قرار گرفتند. به منظور بررسی بهتر این متغیرها در دو گروه فردی و غیرفردی مورد بررسی قرار گرفتند و بر این اساس طبق جدول ۲ این نتایج به دست آمد: شانس ابتلا به بیماری با افزایش رتبه تولد افزایش پیدا کرده است اما این روند از لحاظ آماری معنی‌دار نیست. روند موجود در نسبت شانس در متغیر وزن هنگام تولد افزایش می‌یابد ولی از لحاظ آماری معنی‌دار نیست. خطر ابتلا به سرطان با افزایش ماه‌های مصرف شیر

جدول ۲: بررسی روند تغییرات نسبت شانس (OR) در ارتباط با متغیرهای فردی

آزمون روند		فاصله اطمینان ۹۵٪ برای نسبت شانس	نسبت شانس	شاهد	بیمار	نام متغیر
P-value	χ^2					
۰/۹۵۶	۰		۱	۴۱	۲۵	رتبه تولد
		۰/۳۶۸۵-۱/۲۷۶	۰/۶۴	۷۹	۳۱	۱
		۰/۴۷۸۴-۱/۸۹۱	۰/۹۲	۶۶	۳۷	۲-۳
۰/۱۷۹	۱/۸۱		۱	۱۵۸	۷۳	≥۴
		۰/۸۱۱۵-۲/۸۱۳	۱/۵۵	۲۸	۲۰	وزن هنگام تولد (گرم)
						<۳۵۰۰
						>۳۵۰۰
۰/۰۰۴	۸/۵		۱	۱۱	۱۰	سابقه مصرف شیر مادر (ماه)
		۰/۳۳۹۲-۲/۸۲۲	۰/۹	۲۲	۱۸	اصلاً شیر نخورده
		۰/۲۷۵۷-۴/۵۱۲	۰/۹۳	۱۳	۱۱	۶≥
		۰/۱۰۹-۵/۸۳۹	۰/۷۳	۳	۲	۷-۱۲
		۰/۱۰۰۱-۱/۳۸۱	۰/۴۳	۱۸	۷	۱۳-۱۸
		۰/۱۳۱۱-۰/۹۳۹۶	۰/۴۲	۱۱۹	۴۵	۱۹-۲۴
						۲۴<

p-value نشانگر اختلاف بین گروه بیمار و شاهد می باشد.

جدول ۳: بررسی روند تغییرات نسبت شانس (OR) در ارتباط با متغیرهای غیر فردی

آزمون روند		فاصله اطمینان ۹۵٪ برای نسبت شانس	نسبت شانس	شاهد	بیمار	نام متغیر
P-value	χ^2					
۰/۷۴۸	۰/۱		۱	۴۲	۲۵	تعداد افراد خانواده
		۰/۳۶۶۹-۱/۳۰۵	۰/۷	۱۲۳	۵۱	<۴
		۰/۵۸۱۵-۳/۵۰۳	۱/۴۸	۱۷	۱۵	۴-۷
		۰/۱۵۹۷-۵/۵۰۶	۰/۸۴	۴	۲	۸-۱۲
*۰/۰۴	۴/۲۲		۱	۳۰	۲۳	>۱۲
		۰/۳۳۰۶-۱/۴۱۱	۰/۷۲	۵۱	۲۸	تحصیلات پدر (سال)
		۰/۱۹۲۰-۰/۹۴۲۹	۰/۵۲	۸۱	۳۴	بی سواد
		۰/۱۱۴۸-۰/۹۶۰۴	۰/۴۳	۲۴	۸	ابتدایی
۰/۱۰۱	۲/۶۹		۱	۵۸	۳۵	متوسطه
		۰/۴۰۴۳-۱/۴۹۹۴	۰/۸۶	۵۶	۲۹	دانشگاهی
		۰/۳۲۹۲-۱/۳۲۲۶	۰/۷۷	۵۸	۲۷	تحصیلات مادر
		۰/۳۴۱۶-۰/۸۹۱۳	۰/۲۴	۱۴	۲	بی سواد
۰/۳۵۴	۰/۸۶		۱	۱۲۶	۵۶	ابتدایی
		۰/۵۹۶۷-۲/۳۷۱	۱/۲	۳۲	۱۷	متوسطه
		۰/۹۷۱۶-۱۰/۲۷	۳/۱۵	۵	۷	دانشگاهی
		۰/۴۶۸۴-۶۴/۵۹	۴/۵	۱	۲	سابقه مصرف سیگار توسط پدر (تعداد)
		۰/۴۸۴۳-۲/۴۱۳	۱/۱۳	۲۲	۱۱	اصلاً مصرف نمی کند
						<۵
						۵-۱۰
						۱۰-۱۵
						>۱۵

*، نشانگر اختلاف معنی دار بین گروه بیمار و شاهد است.

بحث

مطالعه حاضر به منظور تعیین عوامل مؤثر در ایجاد سرطان خون انجام شد. بر اساس این مطالعه خطر ابتلا به سرطان خون در کودکانی که با اشعه X برخورد داشته‌اند بیشتر از سایر کودکان بود و از لحاظ آماری، معنی‌دار بود و این امر در مطالعه دیگری نیز تأیید شد [۹]. وجود سابقه ابتلا به سرطان در بستگان، خطر ابتلا به بیماری را افزایش می‌دهد که از لحاظ آماری نیز معنی‌دار بود، این امر نیز در مطالعه دیگری به تأیید رسیده است [۴]. عوامل ارثی که دارای نقش قابل توجهی در بروز سرطان خون هستند عبارتند از:

- ۱- مرتبط بودن پاره‌های اختلالات کروموزومی با بروز بیشتر لوسمی حاد در کودکان ۲- مواردی از سرطان خون خانوادگی
- ۳- بالا بودن میزان بروز لوسمی در دو قلوهای یکسان [۴،۱۳].

با افزایش ماه‌های مصرف شیر مادر خطر ابتلا به سرطان کم شده است که این رقم از لحاظ آماری معنی‌دار بود و در مطالعه دیگری نیز به نتیجه مشابهی دست یافته‌اند [۱۴]. این امر می‌تواند در نتیجه اثرات حفاظتی شیر مادر باشد. همچنین بین مصرف دارو در هنگام بارداری و ایجاد سرطان خون در کودک ارتباط معنی‌داری مشاهده شد. داروهای استفاده شده شامل آنتی‌بیوتیک، ضددردهای غیرمخدر نظیر استامینوفن و ایبوپروفن و داروهای مؤثر بر اختلالات گوارشی نظیر سایمتیدین و ضدتیروئید بود که از بین آن‌ها آنتی‌بیوتیک‌ها و ضددرد غیرمخدر ارتباط معنی‌دار نشان دادند این امر در بررسی دیگری به تأیید رسیده است [۱۶]. با افزایش رتبه تولد خطر ابتلا به بیماری افزایش پیدا کرده است که این روند افزایشی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. تأثیر رتبه تولد در مطالعات دیگری نیز مورد بررسی قرار گرفته است و بر اساس آن بیشترین موارد بیماری در رتبه اول تولد دیده شده است [۱۳]. خطر ابتلا سرطان خون در کودکانی که مادران آن‌ها سابقه سقط داشتند از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ولی در مطالعات دیگری وجود این فاکتور به عنوان یک عامل خطر تأیید شده است [۱۹]. چندین مطالعه ارتباط بین تاریخچه بارداری و خطر بروز سرطان خون را مطرح می‌کنند و بر این اساس، بیشترین خطر متوجه افرادی است که مادران آن‌ها سابقه مرده‌زایی دارند (به دنیا آوردن نوزاد مرده). این که این

امر آیا وابسته به عوامل مساعد کننده ژنتیکی، اختلال محیط درون رحمی، یا در معرض محیط خاص قرار گرفتن است، مشخص نیست [۱۷].

در این بررسی ارتباطی بین بیماری مادر در دوران بارداری و ایجاد سرطان خون در کودک دیده نشد اما در برخی مطالعات، بعضی بیماری‌ها نظیر دیابت و بیماری کلیوی مادر با ایجاد سرطان خون ارتباط معنی‌داری نشان داده‌اند [۶،۱۲]. دلیل این امر می‌تواند در اثر تفاوت در شیوع بیماری‌های ذکر شده در جوامع مختلف باشد. تعداد افراد خانواده با ایجاد سرطان خون ارتباط معنی‌داری نشان نداد اما در بعضی مطالعات آن را یک عامل مؤثر دانسته‌اند [۱۸]. در این بررسی با افزایش وزن هنگام تولد خطر ایجاد بیماری افزایش پیدا می‌کرد اما این رقم از لحاظ آماری معنی‌دار نبود این موضوع در مطالعات دیگر مورد بررسی قرار گرفت و آن‌ها نیز به نتایج یکسانی دست یافتند. بالاتر بودن وزن تولد همراه با خطر بیشتر ابتلا به سرطان خون لنفوبلاستیک حاد است اما علت آن به طور قطع مشخص نیست. ممکن است این افزایش احتمال ابتلا به دلایل زیر باشد: ۱- افزایش حجم مغز استخوان، ۲- افزایش تعداد سلول‌های پیش‌ساز و در نتیجه افزایش تعداد سلول‌های مستعد به بدخیمی، افزایش وزن همراه با سرعت بالاتر تقسیم سلولی و افزایش بیشتر خطر ابتلا به بدخیمی [۶،۱۳].

سابقه مصرف سیگار در والدین نیز مورد بررسی قرار گرفت که بر اساس آن ارتباط معنی‌داری دیده نشد. اما در مطالعات دیگر وجود ارتباط معنی‌دار به تأیید رسیده است [۵،۱۵]. رابطه بین ابتلا به عفونت قبل از بیماری و ایجاد سرطان خون نیز مورد بررسی قرار گرفت، اما ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. این امر در مطالعه دیگری مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط معنی‌داری مشاهده کردند [۲]. عده‌ای معتقدند که علت سرطان خون لنفوبلاستیک حاد، عفونت است و عده‌ای نیز اعتقاد دارند که این بیماری یک واکنش ایمنی به عفونت در دوران نوزادی و کودکی است. برخی با بررسی نوعی تجمع زمانی برای این بیماری در پی یافتن یک عامل عفونی برای آن می‌باشند [۱۷]. بین تحصیلات والدین و ایجاد بیماری ارتباطی دیده نشد ولی روند تغییرات نسبت شانس در مورد تحصیلات

می‌باشند که می‌توان با دادن آگاهی و اجتناب از مواجهه جلوی ایجاد بیماری را گرفت. از طرف دیگر گروهی که سابقه سرطان در بستگان خویش دارند دارای عامل خطر غیر قابل تغییر هستند که می‌توان با دادن آگاهی و هشدار در مورد پی‌گیری هر نوع علامت بیماری و مراجعه به پزشک، باعث کشف و درمان به موقع بیماری در آن‌ها شد. در این پژوهش محدودیت موجود این بود که بعضی از والدین به دلیل اندوه زیاد تمایل به دادن پاسخ نداشتند که این مسئله از طریق صحبت و ترغیب پزشک مربوطه حل شد و همچنین مواقعی که مادر کودک بر بالین بیمار نبود ما مجبور بودیم با مراجعات مکرر اطلاعات لازم را کسب کنیم.

پدر معنی‌دار بود و در سایر مطالعات نیز ارتباط معنی‌دار آماری دیده شده است [۶]. برخی از مطالعات نقشی را برای سطح اجتماعی-اقتصادی خانواده از جمله تحصیلات والدین قائل نبوده اما در پاره‌ای مطالعات سطح بالای اجتماعی-اقتصادی را همراه با افزایش بیشتر شانس ابتلا به سرطان خون بیان می‌کنند که شاید به علت ابتلا به بیماری‌های عفونی در سنین بالاتر و پاسخ نامناسب به این عفونت‌ها باشد [۶].

در مجموع با توجه به این بررسی به نظر می‌رسد زنانی که در دوران بارداری دارو مصرف می‌کنند و کودکانی که از شیر مادر تغذیه نمی‌کنند و سابقه برخورد با اشعه دارند گروه‌های در معرض خطری هستند که دارای عامل خطر قابل تغییر

منابع

- [۱] دیویدسون ه: هماتولوژی (ایمونوهماولوژی طب انتقال خون). ترجمه: علی یاری، فرشید. عابدی، بهنوش. کرمی، فرید، ۱۳۷۵، چاپ اول، انتشارات نشر اشتیاق. تهران، صفحات: ۴۲-۳۵.
- [2] Alexander FE: Is mycoplasma pneumonia associated with childhood acute lymphoblastic leukemia? *Cancer Causes Control*, 1997; 8(5): 803-11.
- [3] Alexander FE, Boyle P, Carlip M, Coebergh J, Draper G, Ekblom A, Levi F, McKinney P, McWhirter W, Magnanic C, Michaelis J: Spatial clustering of childhood leukemia: summary results from the Euroclis projects. *Br J Cancer.*, 1998; 77(5): 818-24.
- [4] Berger R: Acute lymphoblastic leukemia and chromosome 21. *Cancer Genetics Cytogenetics*, 1999; 94(1): 8-12
- [5] Brondum J, Shu XO, Steinbuch M, Severson R, Potter JD, Robison LL: Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. *Cancer*, 1999; 85(6): 1380-88.
- [6] Cnattingius S, Zack MM, Ekblom M, Gunnarskog J, Kreuger A, Linet M, Adami HO: Prenatal and neonatal risk factor for childhood lymphatic leukemia. *J Natl Cancer Inst.*, 1995; 87(12): 908-14.
- [7] Daling J, Starzyk P, Olshan AF, Weiss NS: Birth weight and the incidence of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst.*, 1984; 72(5): 1039-41.
- [8] Jekel JF: Epidemiology, Biostatistics and Preventive medicine. First edition. 1996; 66-72.
- [9] Harvey BE, Boice DJ, Honeyman M, Flannery T: Prenatal X-Ray exposure and childhood cancer in twins. *The New England Journal of Medicine*, 1995; 312: 541-5.
- [10] Kaatsch P, Kaletsch A, Meinert R, Levi F, Magnanic C: German case control study on childhood leukemia basic consideration methodology and summary of the results. *Klin Padiatr*, 1998; 210(4): 185-91.
- [11] Lubin J, Gail M, Ershov A: Sample size and power for case control studies when exposure are continuous. *Statistics in medicine*, 1998; 2(7): 363-76.
- [12] Petridou E, Trichopoulos D, Kalapathari V, Pourtsidis A, Kogevinas M, Kalmanti M, Kolioukas D, Kosmids H, Panagiotous JP, Piperopoulou F, Tzortzotou F: The risk profile of childhood leukemia in Greece: a nation wide case control study. *Br J Cancer.*, 1997; 76(9):

- 1241-1247.
- [13] Pizzo PA, Poplack DG: Principle and practice of pediatric oncology. Third edition: 2001; 409-419.
- [14] Shu OX, Linet SM, Stienbuch M, Wen W, Buckley JD, Reaman GH, Robison LL: Breast-feeding and risk of childhood acute leukemia. *J Natl Cancer Inst.*, 1999; 91(20): 1765-72.
- [15] Sorahan T, Prior P, Lancashire RJ, Fauxs P, Hulten MA, Peck IM, Stewart AM: Childhood cancer and parental use of tobacco: deaths from 1971 to 1976. *Br J Cancer.*, 1997; 76(11): 1525-31.
- [16] Thapa BP, Whitlock AJ, Brockman GK, Gideon P, Mitchel E, Roberson P, Paise R, Ray W: Prenatal exposure to Metronidazol and risk of childhood cancer. *Cancer*, 1998; 83(7): 1461-68.
- [17] Welbeck JE, Hesse AA: Pattern of childhood malignancy in Korle Bu teaching hospital, Ghana. *West Afr J Med.*, 1998; 17(2): 81-4.
- [18] Westergaard T, Andersen PK, Pedersen JB, Olsen JH, Frisch M, Sorensen HT, Wohlfahrt J, Melbye M: British characteristics, sibling patterns and acute leukemia risk in childhood: a population based cohort study. *J Natl cancer Inst.*, 1997; 89(13): 939-47.
- [19] Zaridze DG: Epidemiology of leukemia in children. *Arkhytol.*, 1997; 59(5): 65-70.

Determination the Inducing Factors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Under 15 Years Old in Fars Province in the Year 2001

F. Zolala MSc^{1*}, SAR. Ayatollahi PhD², SMT Ayatollahi PhD³, M. Shahriary MD⁴

1- Academic Member, Dept. of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Assistant Professor, Dept. of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

3- Professor of Statistics, Dept of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

4- Assistant Professor of Pediatrics (Oncologist), Faculty of Medicine, University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Background: Leukemia is a kind of neoplastic disorder and the cancers are considered as the most important cause of mortality in industrialized countries. The cause of leukemia is not exactly clear, but some researches have shown a significant relation between some factors and this type of cancer. In this survey we wanted to find the effective factors causing cancer in children in Fars province of Iran.

Materials and Methods: Since cancer is a rare disease, the best method for the study is the case – control study. The adequate sample size was 93 cases and 186 controls. Controls were matched with cases regarding their sex, age and habitation. Data collection method was face to face interview with patients' mothers and the questionnaires were filled out by the investigator. After data collection, they were analyzed by conditional logistic regression. For data analyzing SPSS and EGRET softwares were used.

Results: According to the findings of this study, using medication during pregnancy, family history of cancer, exposure to x-ray and breast feeding had a significant relation with this type of cancer ($p < 0.05$). After applying multivariate analysis, two of variables including medication during pregnancy ($p < 0.001$) and family history of cancer ($p < 0.01$), were significant.

Conclusion: According to the results of this study, it seems that genetic and environmental factors have an important role in etiology of this cancer and knowing these facts are important for the prevention of cancer.

Key words: Lymphoblastic Leukemia, Children, Fars province

* Corresponding author Tel: (0341) 3220082, Fax:(0341)3223029

E-mail: Farzanehzolala@Yahoo.com

Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2004, 3(4):267-275