도심지역 주민들의 건강생활습관과 췌장암 발생과의 연관성

이성란* *공주대학교 보건학부 e-mail: leesr@kongju.ac.kr

Correlation Between Pancreatic Cancer Incidence and Lifestyle Modification in Urban Residents

Seong-Ran Lee*
*Division of Health, Kongju National University

요 약

본 연구의 목적은 도심지역 주민들의 건강생활습관과 췌장암과의 연관성을 파악하는데 있다. 이를 위해 2008년 6월 20일부터 7월 20일까지 종합병원에 내원한 췌장암 환자군 51명, 대조군 116명을 대상으로 설문 및 면접조사를 실시하였다. 연구결과 첫째, 음주량이 증가함에 따라 췌장암발생 위험은 유의하게 증가되었다 (P<0.05). 둘째, 췌장암 발생위험에 대한 식사속도, 자극성 음식선호여부, 뜨거운 음료선호여부, 채식선호 정도 등은 환자군과 대조군간에 유의한 차이를 보이지 않았으나 교육수준이 낮을수록 수입이 낮을수록 도시보다는 농ㆍ어촌에 거주할수록 췌장암 발생위험도가 유의하게 증가함을 보였다(P<0.01). 셋째, 췌장암 발생에 대한 흡연과 음주의 상협효과 결과 흡연과 음주를 동시에 이용하였을 때 췌장암 발생위험도는 흡연 또는 음주만 이용할 때보다 상협적인 증가를 보였으며 통계적으로 유의하였다(P<0.05). 이상에서 볼 때 췌장암 진단을 위한 정기적인 검사가 보편화되지 않고 대상자의 판단에 의해서만 실시되고 있는 국내 상황을 고려할 때본 연구에서 유의하게 나타난 위험요인들을 기초로 췌장암 위험 사정 도구의 개발이 필요하다.

1. 서론

췌장암은 지난 20년 사이 국내에서 발병률이 8배이상 급증하여 보건학적 관심으로 대두되고 있다[1-2]. 서구에서 소화기계암 중 췌장암이 대장암 다음으로 발생빈도가 높다. 미국에서는 30-40년 전까지만 해도 드물던 췌장암이 최근 악성종양 중에서폐암, 대장암, 유방암에 이어 네 번째로 발생률이 높다. 유럽과 일본에서도 지난 40년 동안 췌장암 발생률이 2-4배 증가하는 추세를 보이고 있다[4-5]

한국 중앙암등록사업 보고서에 의하면 췌장암 발생자 2,397명 중 60-90세가 844명으로 60대에서 호발하는 양상을 보이고 있다. 췌장암의 남녀의 비율은 남성이 여성보다 1.5배 정도 많이 발생한다. 췌장암은 특히 발생률보다 사망률이 높다. 지난 1998-2000년 사이에 췌장암 진단환자 2,536명 중 931명만이 1년 뒤까지 생존하였다. 췌장암은 조기진단이 어렵고 치료도 어려운 질환으로 주변 장기나림프절로 쉽게 전이되어 사망률은 암질환 중 수위를 차지한다[2]. 보건복지가족부 자료를 보면 전체 암환

자의 5년 생존율이 52.2%로 95년보다 11.0% 향상된 것에 비해 췌장암 환자의 생존율은 7.8%로 오히려 감소되어 5년 생존율은 3%p 불과하다. 진단을 받은 뒤 대개 6개월을 넘기지 못하며 악성종양 중 예후가 가장 좋지 않다[1]. 항암제나 방사선 치료도 효과가 미약하여 췌장암 환자의 생존율은 7.8%로 오히려 감소되어 5년 생존율은 3%에 불과하다. 완치 가능성이 높은 방법은 암이 퍼지지 않은 상태에서 췌장을 절개하는 것 뿐이다. 그러나 이 수술이 적용되는 경우는 췌장암 환자의 5~20%밖에 되지 않는다[3~5]. 향후 효과적인 치료방법이 개발되기 전에는 발암과 정에 영향을 미치는 요인들을 삼가하고, 정기적인 건강진단으로 췌장암을 조기 단계에 발견할 수밖에 없다.

이렇게 심각한 질병이지만 췌장암이 발생되는 정확한 원인은 현재 밝혀지지 않고 있다. 단지 췌장암이 생기는데 중요한 역할을 하는 요소가 몇 가지 밝혀져 있다. 외국에서는 췌장암이 잘못된 생활습관과관련이 크다는 점을 인식하여 보건측면에서 췌장암을 예방하려는 시도들을 확대해 나가고 있다[5-6].

그러나 국내에서 시행된 연구가 거의 없으므로 생활 태도를 개선함으로써 췌장암을 예방할 수 있다는 대 중적 인식이 자리잡지 못하고 있다.

이러한 측면에서 흡연율과 음주율이 높은 한국인의 췌장암에 대한 역학연구가 필요한 실정이다. 따라서 본 연구는 한국인의 건강행태가 췌장암 발생에영향을 미치는 요인들의 규명을 통해 췌장암 예방사업의 기초자료를 제공하고자 하는데 있다.

2. 연구대상 및 방법

2.1 연구대상

연구대상은 서울에 소재한 국내 한 종합병원 내과 외래에 췌장암관련 검진을 받기 위해 내원한 환자 중 담당의 大로부터 본 연구에 참여하기로 동의한 214명을 대상으로 환자-대조군 연구를 실시하였다. 이들 잠정적 연구대상자 중 조직병리검사상 췌장암으로 확진 받은 67명을 환자군으로 하였다. 대조군은 성별, 연령을 각각 집단짝짓기를 통해 환자군과 동일한 기간, 동일한 병원 내과에 내원

하여 동일한 방법으로 검진한 결과 췌장암에 속하지 않은 125명을 선정하였다. 이들 대조군 중 과거 다른 악성종양으로 진단받았다고 응답한 사람과 설문 중 정확한 응답이 이루어졌다고 판단하기 어려운 경우도 제외하였다. 최종적으로 환자군 51명, 대조군은 116명을 분석대상에 포함시켰다.

2.2 자료수집

자료수집은 연구자가 직접 구조화된 설문지를 이용하여 2008년 6월 20일부터 7월 20일까지 실시하였다. 설문조사는 자기기입식과 직접면접에 의한 면접조사의 방법을 병행하여 진행하였다. 피조사자가 설문에 응답한 항목을 연구자가 재확인하면서 응답이완전하게 되도록 하였다. 최종 154부를 본 연구 자료로 이용하였다.

2.3 연구도구

설문지는 췌장암과 관련된 문헌을 토대로 하였다 [4-9] 내용 타당도를 검증하기 위해 관련 전문가 1 명의 검토를 거쳐 수정 및 보완 후 최종 작성된 설 문지로 췌장암 발생에 관여하리라 예상되는 관련요 인을 조사하였다. 즉 건강행위관련 요인으로 흡연량, 흡연기간, 음주량 및 음주기간 등의 4개 문항, 식이 습관관련 요인으로 식사속도, 자극성 음식, 뜨거운 음료, 과일섭취 및 채소·육류섭취 등의 5개 문항, 사회경제적 관련요인으로 교육, 소득 및 지역 등의 3개 문항, 흡연 및 음주의 관련 요인으로 흡연 및 음주여부, 비음주 및 음주 등의 4개 문항으로 구성 되었다.

2.4 연구방법

흡연과 음주의 건강행위관련 요인, 식이습관관련 요인, 교육, 경제적 요건 및 거주지 등의 사회경제적 요인들을 독립변수로 하여 환자군과 대조군으로 나누어 각 변수와 췌장암 발생과의 관련성을 X^2 -검정하였다. 각 변수마다 95% 신뢰구간을 갖는 교차비를 조사하였다. 흡연력 조사는 갑-년에 의해 연간흡연된 갑수를 기준으로 하였다. 음주의 경우 술의 종류에 따라 소주의 알코올 농도를 곱하여 개인당총 알코올 섭취량을 구하였다. 교차비와 Mantel--Haenszel risk를 통해 흡연과 음주의 유무에 따른 상협효과(synergistic effect) 여부를 조사하였다.

3. 결 과

3.1 대상자의 성별과 연령별 특성

본 연구대상자를 [표 1]에 제시된 바와 같다. 환자 군의 경우 연령별로 보면 남성은 60-69세가 27.3%, 여성은 13.6%로 가장 높은 분포를 보였고 성별은 남성이 61.4%, 여성이 38.6%로 남성이 1.6배 많은 것으로 나타났다. 대조군의 경우 연령별로 보면 남성은 50-59세가 34.5%, 여성은 60-69세가 13.6%로 가장 높은 양상을 보였다. 성별은 남성이 67.2%, 여성이 32.7%로 남성이 여성에 비해 2.1배 많은 것으로 나타났다.

[표 1] 대상자의 성별 및 연령별 특성

| 어러/제 | 환자군 | | 대조군 | | →1) |
|-------|----------|----------|----------|----------|------------|
| 연령/세 | 남성 | 여성 | 남성 | 여성 | 계 |
| -49 | 4(9.1) | 2(4.5) | 15(13.6) | 7(6.4) | 28(18.2) |
| 50-59 | 6(13.6) | 4(9.1) | 38(34.5) | 11(10.0) | 59(38.3) |
| 60-69 | 12(27.3) | 6(13.6) | 14(12.7) | 15(13.6) | 47(30.5) |
| 70- | 5(11.4) | 5(11.4) | 7(6.4) | 3(2.7) | 20(13.0) |
| Total | 27(61.4) | 17(38.6) | 74(67.2) | 36(32.7) | 154(100.0) |

3.2 췌장암과 건강행위와의 관련성

췌장암과 건강행위와의 관련성은 [표 2]에 제시된 바와 같다. 각 군간 흡연정도를 연간 흡연 갑수를 기준으로 분류한 후 X^2 -검정을 시행하였다. 흡연량

이 200갑 미만일 때는 교차비가 2.43으로 췌장암발생은 유의하게 증가하였나(P<0.05), 흡연기간이 20년 미만일 때의 교차비는 1.14, 20년 이상일 때의 교차비는 1.83으로 증가하였으나 유의하지는 않았다. 술의 종류에 따라 술의 양에 포함되어 있는 알코올함유 농도를 계산하여 분류하였을 때 음주 보정치가 10 이상인 경우에 췌장암 발생률은 유의하게 증가하였다(P<0.05). 음주기간에 따라서는 20년 미만에서의 교차비는 2.15로 증가하였으나 20년 이상에서의교차비는 0.88로 감소하였다.

[표 2] 췌장암과 건강행위와의 관련성

| 변수 | <u>환자군</u> N(%) | <u>대조군</u> N(%) | | 95% C.I. | | |
|---------|--------------------|--------------------|-------|-------------|--|--|
| 흡연량/갑-년 | | | | | | |
| 금연 | 14(31.8) | 42(38.2) | 1.00 | | | |
| 1-<200 | 17(38.6) | 21(19.1) | 2.43* | 1.04-6.31 | | |
| 200≤ | 13(29.5) | 47(42.7) | 0.83 | 0.37-1.98 | | |
| 흡연기간/세 | | | | | | |
| 금연 | 14(31.8) | 42(38.2) | 1.00 | | | |
| 1-<20 | 19(43.2) | 50(45.5) | 1.14 | 0.61 - 2.90 | | |
| 20≤ | 11(25.0) | 18(16.4) | 1.83 | 0.73 - 4.76 | | |
| 음주량/보정 | | | | | | |
| 금주 | 16(36.4) | 45(40.9) | 1.00 | | | |
| 1-<10 | 17(38.6) | 56(50.9) | 0.85 | 0.36 - 1.80 | | |
| 10≤ | 11(25.0) | 9(8.2) | 3.44* | 1.39 - 12.7 | | |
| 음주기간/세 | | | | | | |
| 금주 | 16(36.4) | 45(40.9) | 1.00 | | | |
| 1-<20 | 13(29.5) | 17(15.5) | 2.15 | 0.59-5.06 | | |
| 20≤ | 15(34.1) | 48(43.6) | 0.88 | 0.18 - 1.14 | | |

^{*} P<0.05

3.3 췌장암과 식이습관과의 연관성

췌장암과 식이습관과의 연관성은 [표 3]에 제시된 바와 같다. 신속한 식사하는자가 그렇지 않은 응답자보다 1.41배 높은 위험도를 보였다. 짠음식 섭취자도 1.25배 높은 위험도를 보이는 것으로 나타났다. 뜨거운 음료자는 그렇지 않다는 자보다 췌장암 발생위험이 낮은 것으로 나타났다. 과일섭취에서 환자군과 대조군간에 섭취빈도가 높아질수록 췌장암 발생률은 유의하게 낮았다(P<0.01). 채식위주자에 비해 육식위주자의 교차비는 1.83배 높았다.

[표 3] 췌장암과 식이습관과의 연관성

| 변수 | 환자군 대조군 N(%) N(%) | | 95% C.I. |
|------|----------------------|------|-------------|
| 식사속도 | | | |
| 느림 | 16(36.4) 49(44.5) | 1.00 | |
| 신속 | 28(63.6) 61(55.5) | 1.41 | 0.79 - 3.64 |

| 짠음식선호 | | | | |
|----------|----------|----------|--------|-------------|
| 비선호 | 18(40.9) | 51(46.4) | 1.00 | |
| 선호 | 26(59.1) | 59(53.6) | 1.25 | 0.68 - 2.95 |
| 뜨거운음식/ | 주당 | | | |
| 비선호 | 19(43.2) | 32(29.1) | 1.00 | |
| 1-4 | 23(52.3) | 70(63.6) | 0.55 | 0.43 - 2.15 |
| 5- | 2(4.5) | 8(7.3) | 0.42 | 0.09 - 8.92 |
| 과일섭취/주 | 당 | | | |
| 비섭취 | 9(20.5) | 8(7.3) | 1.00 | |
| 1-4 | 28(63.6) | 70(63.6) | 0.36* | 0.04 - 0.25 |
| 5- | 7(15.9) | 32(29.1) | 0.19** | 0.06 - 0.72 |
| 채식 • 육식/ | 주당 | | | |
| 채식 | 14(31.8) | 54(49.1) | 1.00 | |
| 혼합 | 11(25.0) | 16(14.5) | 2.65 | 0.95 - 6.84 |
| 육식 | 19(43.2) | 40(36.4) | 1.83 | 0.78 - 3.90 |

^{*} P<0.05 ** P<0.01

3.4 췌장암과 사회경제적 요인과의 연관성

췌장암과 사회경제적 요인과의 연관성은 [표 4]에 제시된 바와 같다. 초졸 이하를 저, 중졸에서 고졸사이를 중, 대졸 이상의 학력자를 고수준으로 분석하였다. 소득수준은 월 100만원 미만은 저, 월 100-400만원 사이를 중, 그 이상은 고수준으로 조사하였다. 교육수준과 소득이 낮을수록 농·어촌에 거주할수록 췌장암 발생 위험이 높았다(P<0.01).

[표 4] 췌장암과 사회경제적 요인과의 관련성

| 변수 | 환자군 | 대조군 | | 95% C.I. |
|-------|----------|-----------|--------|--------------|
| 也十 | N(%) | N(%) | | 95% C.I. |
| 교육 | | | | |
| 고 | 10(22.7) | 58(52.7) | 1.00 | |
| 중 | 19(43.2) | 39(35.5) | 2.83* | 1.29-7.61 |
| 저 | 15(34.1) | 13(11.8) | 6.69** | 2.84-23.25 |
| 소득/평균 | | | | |
| 고 | 8(18.2) | 27(24.5) | 1.00 | |
| 중 | 19(43.2) | 68(61.8) | 0.94 | 0.46 - 4.73 |
| 저 | 17(38.6) | 15(13.6) | 3.83** | 1.79 - 24.58 |
| 거주지 | | | | |
| 도시 | 30(68.2) | 102(92.7) | 1.00 | |
| 농촌 | 14(31.8) | 8(7.3) | 5.95** | 2.57-20.36 |
| | | | | |

3.5 흡연과 음주의 상협효과

흡연과 음주가 췌장암의 상협적인 작용에 영향을 미치는지 여부를 조사하였다[표 5]. 환자군과 대조군 모두 흡연과 음주를 병행하는 이들은 각각 50.0%, 46.4%로 가장 높은 비율을 차지하였다. 비음주자 중흡연자는 비흡연자에 비해 1.09배 높은 췌장암 발생위험도를 보였다. 음주자 중 흡연자에서는 비흡연자에 비해 1.87의 위험도를 보였으며 유의하였다

(P<0.05). 음주 통제상태에서 흡연유무가 췌장암에 미치는 영향은 1.41의 Mantel-Haenszel risk 값을 보였으며 유의하였다(P<0.05).

[표 5] 흡연과 음주의 상협효과

| 변수 | 환자군 | <u> 대조군</u> | | 95% C.I. |
|--------|----------|-------------|-------|-------------|
| | N(%) | N(%) | | |
| 흡연여부 | 1 | | | |
| 금연 | 14(31.8) | 42(38.2) | 1.00 | |
| 흡연 | 30(68.2) | 68(61.8) | 1.32 | 0.69 - 2.97 |
| 음주여부 | 3_ | | | |
| 금주 | 16(36.4) | 45(40.9) | 1.00 | |
| 음주 | 28(63.6) | 65(59.1) | 1.21 | 0.47 - 2.15 |
| 비음주 | | | | |
| 금연 | 12(27.3) | 30(27.3) | 1.00 | |
| 흡연 | 7(15.9) | 16(14.5) | 1.09 | 0.37 - 3.84 |
| 음주 | | | | |
| 금연 | 3(6.8) | 13(11.8) | 1.00 | |
| 흡연 | 22(50.0) | 51(46.4) | 1.87* | 2.41-6.72 |

^{*} P<0.05

4. 고 찰

본 연구는 한국인의 췌장암 발생과 건강행태와의 관련성을 파악함으로써 췌장암 발생을 예방할 수 있 는 방안을 제시하고자 시도되었다.

본 연구결과 흡연량 분석은 개인당 연간 소비되는 갑수를 기준으로 하였으며, 흡연 분석 기준은 200갑 으로 하였다. 50갑을 기준으로 한 Vigneswaram et al.(2000)의 연구와 100갑을 기준으로 한 Rao et al.(2004)의 외국 연구와 비교해 볼 때 높게 나타났 다. 이는 한국인의 흡연량이 상대적으로 높기 때문 이다. 본 연구에서 흡연량이 200갑 미만일 때와 음 주량이 10 이상일 때는 췌장암 발생 위험도가 유의 하게 높았으나 흡연량이 200갑 이상일 때와 음주량 이 10 미만일 때는 췌장암 발생에 통계적으로 유의 한 영향을 미치지 않았다. 흡연량이 증가하면 췌장 암 발생위험도 증가한다는 Green & Kreuter(2001) 와는 다르게 뚜렷한 용량-의존적인 관련성은 없었 다. 이는 연간 200갑 이상 흡연을 하는 사람들이 흡 연자의 70% 이상을 차지하는 등 전반적으로 높은 흡연율과 환자군의 숫자가 작은 데서 기인한다고 여 겨진다. 흡연기간이 길어질수록 췌장암 발생위험은 증가하나 통계적으로 유의하지 않았다. 이는 조사대 상에 대한 충분한 표본수가 확보되지 않았고 한국인 의 높은 흡연율이 췌장암발생에 미치는 흡연의 영향 을 가리기 때문으로 추정된다. 섭취되는 식이의 종 류와 암발생 위험요인간의 관련성을 규명하기 위하 여 많은 연구들이 수행되었다[5.10].

연구결과 뜨거운 음료를 마실수록 암에 대한 위험을 증가시킨다는 보고[10]가 있다. 그러나 기존 문헌들과는 달리 본 연구에서는 뜨거운 음료를 마실수록 췌장암 발생이 낮게 나타났다. 이는 췌장암으로 확진된 이후 환자의 자각으로 인해 뜨거운 음료를 배제하였기 때문이거나 식이습관 조사 시 췌장암 발병전이 아닌 현재 식이습관을 피력하였기 때문으로 추정된다. 낮은 민감도를 갖는 식이조사 자체의 정확성의 한계로 인해 생긴 현상일 수도 있다. 연구결과교육과 소득수준이 낮을수록 농어촌에 거주하는 경우 오즈비가 유의하게 높게 나타났는데 농어촌거주자가 학력이 낮고 연령도 많기 때문인 것으로 해석된다. Rao et al.(2004)에 의하면 문맹자에서의 췌장암 발생 위험이 유의하게 높았다고 보고하였다.

은 고소득자에 비해 저소득자에서 췌장암발생위험이 두 배 정도 높다고 밝혔고 의료에 대한 접근도가 낮 은 지역

에서 췌장암 발생 위험도가 높다고 지적했다. 이는 본 연구결과와도 일치한다. 낮은 사회경제적 요인들 은 불량한 환경위생 및 생활습관과도 관련되어 이러 한 요인들은 췌장암 발생에 영향을 미친 것으로 추 정된다. 향후 췌장암발생 예측 모형을 연구하는데 중요하게 다루어야 할 요인으로 여겨진다.

본 연구의 제한점으로 첫째, 한 종합병원에 내원 한 환자만을 대상으로 하였고 표본수가 작다는 점이 지적될 수 있다. 둘째, 자극성 음식 선호도, 채식 • 육식 선호여부 및 식사속도 등 식이습관에 관한 설 문조사를 하였다. 이는 환자들의 기억력에 의존한다 는 점에서 자료의 정확성에는 한계가 있다. 이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 한국인을 대상으로 췌장암에 미치는 여러 위험요인들에 관한 본격적인 분석역학적 연구라는 점에서 의의가 있다. 개인의 건강행태가 췌장암에 미치는 중요성을 인식하고 질 병예방에 접근하는데 필요한 기초자료로 그 중요성 이 있다. 추후 특정 병원에 내원한 췌장암 환자를 대상으로 한 본 연구의 제약점을 보완하여 충분한 조사대상자와 조사기간이 확보된다면 췌장암 발생과 관련된 위험요인을 보다 정확하게 규명할 수 있으리 라 사료된다.

5. 결 론

본 연구는 한국인의 건강행태가 췌장암 발생에 영

향을 미치는 요인들을 알아보고 이를 바탕으로 국민을 대상으로 한 질병예방 홍보 및 생활개선 프로그램 더 나아가 국가의 보건정책결정에 기초자료로 활용될 수 있으리라 사료되어 시해하여 다음과 같은결과를 얻었다.

첫째, 음주량이 증가함에 따라 췌장암발생 위험은 유의하게 증가되었다(P<0.05).

둘째, 교육수준이 낮을수록 수입이 낮을수록 도시 보다는 농·어촌에 거주할수록 췌장암 발생위험도가 유의하게 증가함을 보였다(P<0.01).

셋째, 췌장암 발생에 대한 흡연과 음주의 상협효과를 연구한 결과 흡연과 음주를 동시에 이용하였을 때 췌장암 발생위험도는 흡연 또는 음주만 이용할때보다 상협적인 증가를 보였으며 유의하였다 (P<0.05).

이상에서 볼 때 췌장암 진단을 위한 정기적인 검사가 보편화되지 않고 대상자의 판단에 의해서만 실시되고 있는 국내 상황을 고려할 때 본 연구에서 유의하게 나타난 위험요인들을 기초로 췌장암 위험 사정 도구의 개발이 필요하다.

6. 참고문헌

- [1] 보건복지가족부, 암등록통계, 2007
- [2] 통계청. 사망원인계연보-인구동태신고 집계, 2006
- [3] Kjarheim, K., Gaard, M., Anderen, A.. The role of alcohol, tobacco, and dietary factors in upper aerogastric tract cancers: a prospective study of 10,900 Norwegian men. Cancer Causes and Control, 1998:99–108.
- [4] Rogers, M. A., Vaughan, T. L., Davis, S., Thomas, D. B.. Consumption of nitrate, nitrite and nitrosodimethylamine and the risk of upper aerodigestive tract cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005:29–36.
- [5] Johnson, N., Swarnakulasurity, W., Tavassoli, M.. Hereditary and environmental risk factors; clinical and laboratory risk markers for head and neck, especially lung and precancer. European Journal of Cancer Prevention, 2002:5–17.
- [6] Wynder, E. L., Stellman, S. D.. Comparative epidemiology of tobacco-related cancers. Cancer Research, 2006;37(4):4608-4622.

- [7] Vigneswaram, N., Tilashalski, K., Rdu, B., Cole, P., Ala, B., Tobacco use and cancer; Oral Surg Oral Med Oral Path. 2000;80:178–182.
- [8] Rao, D. N., Ganesh, B., Rao, R. S., Desai, P. B..Risk assessment of tobacco, alcohol and diet in pancreatic cancer—A case—control study. Int. J. Cancer, 2004:469–473.
- [9] Green, L. W., Kreuter, M. W.. Health promotion planning: An educational and environmental approach. Mayfield publishing company, 2001:110–111.
- [10] Gordis, L.. Epidemiology. USA, W. B. Saunders company, 1998:127–135.