مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره دهم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۹۰، ۲۷۸-۲۶۷

طراحی‌های تنها موردی و مورد- شاهدی در ارزیابی اثر متقابل ژن- محیط با استفاده از داده‌های سرطان پستان

رحمت‌الله مرادزاده[۱]، جعفر حسن‌زاده[۲]، عبدالرضا رجایی‌فرد[۳]، صدیقه طهماسبی[۴]، پروانه گل‌محمدی[۵]

دریافت مقاله: ۸۸/۱۲/۱۸ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۹/۴/۲۶ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۰/۱/۱۱ پذیرش مقاله: ۹۰/۱/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: اثر متقابل عوامل ژنتیکی و محیطی در اپیدمیولوژی به طور گسترده‌ای مورد توجه قرار گرفته است. روش‌های سنتی مطالعه این اثر به گروه شاهد نیاز دارد که انتخاب مناسب آن دارای مشکلاتی است. در طراحی نوین تنها موردی، این اثر را با داده‌های موارد (بیماران) می‌توان بدست آورد. در این تحقیق اثر متقابل ژن - محیط با داده‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از دو طراحی مورد - شاهدی و تنها موردی بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه با دو طراحی تنها موردی و مورد شاهدی همسان شده در سال ۱۳۸۷ انجام گرفته است. با روش تصادفی ساده ۳۰۰ فرد مبتلا به سرطان پستان از درمانگاه شهید مطهری برای هر دو طراحی، و با روش در دسترس ۳۰۰ فرد به عنوان شاهد برای طراحی مورد- شاهدی از مراجعین سایر بخش‌های مراقبتی درمانگاه شهید مطهری انتخاب شدند. داده‌ها با آزمون‌های رگرسیون لجستیک و رگرسیون لجستیک شرطی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: حدودهای اطمینان و 2log likelihood- همه متغیرها در طراحی تنها موردی بهتر از مورد- شاهدی بود. خطای معیار در سن اولین قاعدگی، اولین زایمان در بالای ۳۴ سال و افراد زایمان نکرده، سابقه تولد زنده، سابقه شیردهی و مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری در طراحی تنها موردی کمتر از مورد - شاهدی بود. مقدار P در متغیرهای سن اولین قاعدگی، اولین زایمان در بالای ۳۴ سال و افراد زایمان نکرده، سابقه تولد زنده و سابقه شیردهی در طراحی تنها موردی کوچک‌تر از مورد - شاهدی بود.

نتیجه‌گیری: مدل تنها موردی، روشی کارا به لحاظ آماری، حجم نمونه و راحتی نسبی اجرا برای مطالعه اثر متقابل می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: تنها موردی، مورد- شاهدی، سرطان پستان، اثر متقابل ژن محیط

۱- (نویسنده مسئول) مربی گروه آموزشی اپیدمیولوژی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج
تلفن: ۳۲۴۶۴۸۰-۰۸۷۱، دورنگار: ۳۲۸۸۶۸۴-۰۸۷۱، پست الکترونیک: moradzadehr@yahoo.com
۲- دانشیار گروه آموزشی اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
۳- استاد گروه آموزشی آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
۴- استادیار گروه آموزشی جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
۵- دانشجوی کارشناسی ارشد دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-08]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1390.10.4.4.0]

مقدمه

بررسی سنتی اپیدمیولوژی روی شناخت عوامل محیطی تمرکز دارد و طرحی برای شناسایی علل ژنتیکی بیماری‌ها ارائه نداده است [۱]. از سوی دیگر، بیشتر مطالعات زیستی فقط بر روی عوامل ژنی تأکید دارند و تعیین کننده‌های محیطی را در نظر نمی‌گیرند [۴-۲]. در عین حال، تعداد زیادی از بیماری‌های شایع از اثر متقابل عوامل ژنتیک و محیط به وجود می‌آیند [۵]. اثر متقابل (Interaction) در اپیدمیولوژی برای توصیف وضعیتی استفاده می‌شود که دو عامل خطر یا بیشتر، اثر همدیگر را با توجه به سطح یک پیامد معین تعدیل می‌کنند [۶]، به عبارتی، هرگاه میزان بروز بیماری در حضور دو عامل متفاوت از میزان بروز بیماری در حضور هر یک از عوامل به تنهایی باشد، نشان‌دهنده وجود اثر متقابل آن دو عامل است [۷].

موضوع اساسی اپیدمیولوژی ژنتیک این است که بیماری با تقابل میان عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد می‌شود. بنابراین در طراحی و آنالیز مطالعات اپیدمیولوژی، چنین تقابلی نیازمند توجه بیشتری است [۸]. یکی از این مطالعات، طراحی مورد- شاهدی است که در آن یک گروه بیمار (مورد) با گروهی غیرمبتلا به آن بیماری (شاهد یا کنترل) از نظر سابقه مواجهه، مقایسه می‌شوند [۹]. که اغلب برای رفع مشکل تأثیر متغیرهایی غیر از آنچه که مورد بررسی است (متغیرهای مخدوش‌کننده)، از همسان‌سازی گروه شاهد با مورد نیز استفاده می‌شود [۱۰]. اگر چه این طراحی برای بدست آوردن اثر متقابل ژن محیط مناسب است، اما برخی مشکلات و محدودیت‌ها، از جمله حجم نمونه بسیار زیاد، وقت‌گیر بودن و محدودیت‌های انتخاب گروه شاهد مناسب درباره آن وجود دارد [۱۱]. با پیشرفت علم اپیدمیولوژی، طراحی‌های نوینی پا به عرصه گذاشته که یکی از این نوع مطالعات، طراحی تنها موردی (case only) است [۸]. طرح تنها موردی برای ارزیابی اثر متقابل ژن- محیط توسط Piegorch که از یک مطالعه مورد- شاهدی سنتی ناشی می‌شود، ارائه گردید [۱۲]. در این طراحی، فقط از مواردی استفاده می شود که نحوه انتخاب آنها مشابه هر مطالعه مورد- شاهدی است، [۱۲]. مزیت اساسی طرح تنها موردی برای استفاده در اپیدمیولوژی ژنتیک و ارزیابی اثر متقابل ژن محیط، عمدتاً آسانی جمع‌آوری داده‌ها است. چرا که منجر به کاهش محاسبات و بار مالی می‌شود. شاید به دلیل این که افراد شاهد نسبت به افراد گروه مورد اغلب انگیزه کمتری برای شرکت در مطالعه دارند، روش تنها موردی در به حداقل رساندن سوگرایی بالقوه افراد شرکت‌کننده کمک‌کننده باشد. تحلیل داده‌ها در روش تنها موردی نسبتاً از روش مورد- شاهدی به صورت مستقیم‌تری به دست می‌آید [۱۳].

علی‌رغم راحتی نسبی هدایت مطالعه تنها موردی که اکثراً مبتنی بر جمعیت نیستند، اما نمونه‌گیری نسبتاً آسان همراه با جزئیات کمتری روی روش‌ها یا معیارهای انتخاب افراد دارد [۱۳]. از طرح تنها موردی برای مطالعات دارو- ژنتیک، بقا و سایر موارد نیز می‌توان بهره برد. پیش فرض طراحی تنها موردی، برقراری استقلال عوامل ژنی از هر یک از عوامل محیطی می‌باشد، که این فرض در ابتدا، با روش‌های آنالیز همبستگی یا تست X^2 در میان افراد سالم سنجیده می‌شد [۱۴]، ولی در مقالات قبل از سال ۲۰۰۴ نقص‌هایی را از این روش بررسی استقلال گزارش نمودند که در نتیجه کل طرح تنها موردی زیر سؤال رفت و تا مدتی از این روش استفاده نمی‌شد، تا این که در سال ۲۰۰۵، Gatto و همکاران [۱۲] طرح تنها موردی را با اصلاحاتی که بر روی آن

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-08]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1390.10.4.4.0]

انجام داده بودند، دوباره در عرصه تحقیقات اپیدمیولوژی مطرح نمودند. آنان برای برقراری فرض استقلال، روش جدیدی به نام تکنیک استاندارد آماری چند متغیره را معرفی کردند.

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان بوده [۱۵] و به یک نگرانی جهانی تبدیل شده است [۱۶]. این بیماری نزدیک به یک سوم از کل سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد [۱۷]. به تقریب از هر ۹ زن، یک نفر در طول عمر خود به سرطان پستان مبتلا می‌شود [۱۸]. داده‌های موجود نشان می‌دهند که سابقه خانوادگی و پلی‌مورفیسم‌های ژنی متابولیسم مربوط به آن، می‌تواند راهنمایی برای تشکیل الگوهای فامیلی سطوح استروژن اندوژنوس (Endo genous) شود [۱۹]. در سرطان پستان، دو ژن حساس اصلی به نام BRCA1 و BRCA2 شناسایی شده‌اند و احتمالاً ژن‌های بیشتری هم در ارتباط با بیماری وجود دارند [۲۲-۲۰]. در مطالعات مختلف [۲۴-۲۳، ۱۱] اثر متقابل، با دو طرح تنها موردی و مورد- شاهدی با استفاده از داده‌های سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفته است، که استقلال ژن محیط با روش‌های کلاسیک مطالعه شده [۲۴، ۱۱]، و خالی از اشکال نیز نبوده است، لذا در تحقیق حاضر با توجه به سهولت دسترسی به داده‌های پرونده‌های مرکز ثبت سرطان در درمانگاه شهید مطهری شیراز، با دو طراحی مورد- شاهدی و تنها موردی با بهره‌گیری از روش جدید آزمون فرض استقلال، اثر متقابل ژن- محیط بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

این تحقیق در سال ۱۳۸۷ با استفاده از دو روش طراحی مورد – شاهدی همسان شده (Matched Case-contivol) و طراحی تنها موردی (Case only) انجام گرفته است. جامعه پژوهش شامل بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت پوشش کلینیک سرطان پستان درمانگاه شهید مطهری شیراز می‌باشد. بیماران از طریق برنامه غربالگری سرطان پستان در شبکه‌های بهداشتی- درمانی شناسایی شده و به این مرکز ارجاع داده می‌شوند، که برای هر فرد مبتلا، پرسشنامه‌ای از اطلاعات دموگرافیک، عوامل باروری، مراقبت‌ها و درمان تکمیل می‌گردد. ۲۰۰۰ پرسش‌نامه افراد مبتلا به سرطان پستان قبلاً توسط پزشکان و پرستاران کلینیک، تکمیل شده بود. با استفاده از نرم‌افزار Quanto1.2(January 2007) حجم نمونه لازم برای ارزیابی اثر متقابل، ۳۰۰ نفر تعیین گردید [۲۵]. که از میان پرونده‌های بیماران ثبت شده در سال‌های ۱۳۸۲ لغایت ۱۳۸۶ به صورت تصادفی ساده انتخاب شدند. نمونه‌های مطالعه شامل افرادی می‌شد که حداقل پنج سال در شهر شیراز ساکن بوده‌اند.

از داده‌های این ۳۰۰ فرد مبتلا، به صورت مشترک هم در طراحی تنها موردی و هم در طراحی مورد- شاهدی به عنوان مورد استفاده گردید. اما در طراحی مورد- شاهدی، ۳۰۰ فرد غیرمبتلا به سرطان پستان از مراجعه‌کنندگان به سایر بخش‌های درمانگاه شهید مطهری (افراد مراجعه‌کننده به بخش‌های داخلی و جراحی که بدون سرطان پستان، تخمدان و سایر بیماری‌های مرتبط با پستان و تخمدان بودند) به روش نمونه‌گیری آسان (در دسترس) انتخاب شدند. بدین منظور، ابتدا سن افراد گروه مورد مشخص گردید، سپس با اختلاف ۳± سال، یک نفر شاهد به ازای هر مورد به صورت مصاحبه توسط فرد آموزش دیده انتخاب شد. بنابراین، مطالعه مورد- شاهدی به صورت همسان شده از نظر متغیر سن طراحی گردید.

مراجعه‌کنندگان به سایر بخش‌های درمانگاه شهید مطهری را می‌توان مبتنی بر جمعیت در نظر گرفت، چرا که تقریباً از تمام گروه‌های اقتصادی- اجتماعی برای

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-08]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1390.10.4.4.0]

مراقبت‌های درمانی به پزشکان متخصص و فوق تخصص این درمانگاه مراجعه می‌کنند.

از آنجا که داده‌های مارکر ژنتیکی برای بیماران و افراد شاهد در دسترس نبود، مشابه با مطالعات موجود [۲۴-۲۰، ۱۱] از داده‌های سابقه سرطان پستان در بستگان درجه یک بیماران به عنوان جایگزین حساسیت ژنتیکی استفاده شد.

متغیرهای اندازه‌گیری شده برای زنان گروه‌های مورد و شاهد شامل مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری (بلی/ خیر)، سابقه شیردهی (بلی/ خیر)، سابقه تولد زنده (بلی/ خیر)، سن اولین قاعدگی (بالاتر از ۱۲ سال/ پایین‌تر از ۱۲ سال)، سن اولین زایمان در ۳۴-۲۵ سال (بلی/ خیر)، سن اولین زایمان بالاتر از ۳۵ سال و یا زایمان نکرده (بلی/ خیر) و سابقه سرطان پستان در بستگان درجه یک (مادر، خواهر و مادربزرگ) می‌باشد.

کارایی آماری دو طراحی تنها موردی و مورد- شاهدی با محاسبه شاخص‌های خطاهای معیار، 2log likelihood- و حدود اطمینان ۹۵٪ اثرات متقابل ژن محیط انجام گرفت و اثرات متقابل عوامل با روش رگرسیون لجستیک شرطی (طراحی مورد- شاهدی همسان شده) و روش رگرسیون لجستیک غیرشرطی (طراحی تنها موردی) در نرم‌افزار آماری STATA8.0 نسخه ۸، محاسبه شد. $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

برای تعیین استقلال هر یک از عوامل باروری ذکر شده و سابقه سرطان پستان در بستگان درجه یک در طراحی تنها موردی از تکنیک استاندارد آماری چند متغیره [۱۲] استفاده شد (معادله ۱).

$$G-E_{ORinD-}=G-E_{ORinPop}\times\left(\frac{\left(\frac{1}{P(D/G-E-)}-1\right)\times\left(\frac{1}{P(D/G-E-)}-RR_{GE}\right)}{\left(\frac{1}{P(D/G-E-)}-RR_{G}\right)\times\left(\frac{1}{P(D/G-E-)}-RR_{E}\right)}\right)$$

معادله ۱- تکنیک استاندارد آماری چند متغیره که $G-E_{ORinD-}$ معرف نسبت شانس ژن محیط در افراد گروه کنترل و $G-E_{ORinPop}$ معرف نسبت شانس ژن محیط در جمعیت است. حاصل تقسیم این دو نسبت شانس برای برقراری فرض استقلال بایستی برابر یک شود. به علت این که محاسبه این دو نسبت شانس مشکل است، لذا طرف دیگر معادله برای برقراری فرض استقلال بررسی می‌شود، که اگر با یک برابر باشد، دال بر استقلال دو عامل خواهد بود. P(D/G-E-) در معادله فوق معرف خطر پایه بیماری است که احتمال رخداد بیماری را در افرادی نشان می‌دهد که دو عامل ژنی و عامل محیطی را ندارند. RR_{GE} یا OR_{GE} معرف نسبت شانس بیماری در افرادی است که هم عامل ژنی و هم عامل محیطی (یعنی اثر متقابل دو عامل) را دارند. RR_G یا OR_G معرف نسبت شانس بیماری در افرادی است که فقط دارای عامل ژنی هستند. RR_E یا OR_E معرف نسبت شانس بیماری در افرادی است که فقط دارای عامل محیطی باشند [۱۲].

نتایج

نتایج مطالعه از دو قسمت تشکیل شده است:

الف- نتایج ارزیابی فرض استقلال و طراحی تنها موردی

ب- نتایج طراحی مورد- شاهدی همسان شده

بدون توجه به سطح معنی‌داری برای اثرات اصلی در طراحی مورد- شاهدی همسان شده، اثر متقابل همه متغیرها با سابقه ابتلا به سرطان پستان در بستگان درجه یک افراد بررسی شده است.

الف) نتایج ارزیابی فرض استقلال و طراحی تنها موردی:

نتایج مربوط به فرض استقلال ژن- محیط در جدول ۱ آمده است.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-08]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1390.10.4.4.0]

در بررسی فرض استقلال با استفاده از معادله [۱] نتایج زیر به دست آمده است.

نسبت شانس در کسانی که هم دارای سابقه خانوادگی سرطان پستان بودند و هم سن اولین قاعدگی بالای ۱۲سال داشتند، ۱/۴۸ بود [۲۳]، نسبت شانس در کسانی که فقط دارای سابقه خانوادگی سرطان پستان بودند، ۱/۴۳ [۲۳]، و نسبت شانس در کسانی که فقط دارای سن اولین قاعدگی بالای ۱۲سال بودند ۰/۸۸ محاسبه [۲۳] شد. که با قرار دادن در معادله ۱، رقم ۰/۹۹۸۸ به دست آمد که گویای استقلال دو عامل سابقه خانوادگی سرطان پستان و سن اولین قاعدگی بالای ۱۲سال می‌باشد.

نسبت شانس در کسانی که هم سابقه خانوادگی سرطان پستان داشتند و هم سن زایمان بالای ۳۵ سال داشتند و هم بدون زایمان بوده‌اند، ۱/۰۳ بوده [۱۱]، نسبت شانس در کسانی که فقط دارای سابقه خانوادگی سرطان پستان بودند، ۱/۴۳ [۲۳] و نسبت شانس در کسانی که فقط دارای سن اولین زایمان بالای ۳۵ سال و بدون زایمان بوده‌اند ۱/۰۲ بوده [۲۳] است. که با قرار دادن در معادله ۱، رقم ۱/۰۰۲۸ به دست آمده که گویای استقلال دو عامل سابقه خانوادگی سرطان پستان و سن اولین زایمان می‌باشد.

نسبت شانس در کسانی که هم دارای سابقه خانوادگی سرطان پستان و هم سابقه تولد زنده هستند، ۰/۷۷ بوده [۲۳]، نسبت شانس در کسانی که فقط دارای سابقه خانوادگی سرطان پستان می‌باشند، ۱/۴۳ بوده [۲۳]، و نسبت شانس در کسانی که فقط دارای سابقه تولد زنده هستند ۰/۹۳ بوده [۲۳] است. که با قرار دادن در معادله ۱، رقم ۱/۰۰۳۹ به دست آمده که گویای استقلال دو عامل سابقه خانوادگی سرطان پستان و سابقه تولد زنده می‌باشد.

نسبت شانس در کسانی که هم دارای سابقه خانوادگی سرطان پستان و هم سابقه شیردهی هستند، ۰/۲۲ بوده [۲۳]، نسبت شانس در کسانی که فقط دارای سابقه خانوادگی سرطان پستان می‌باشند، ۱/۴۳ بوده [۲۳]، و نسبت شانس در کسانی که فقط دارای سابقه شیردهی هستند ۰/۶۴ بوده [۲۳] است. که با قرار دادن در معادله ۱، رقم ۱/۰۰۵۶ به دست آمده که گویای استقلال دو عامل سابقه خانوادگی سرطان پستان و سابقه شیردهی می‌باشد.

نسبت شانس در کسانی که هم دارای سابقه خانوادگی سرطان پستان و هم سابقه مصرف قرص پیشگیری از بارداری هستند، ۱/۰۱ بوده [۲۶]، نسبت شانس در کسانی که فقط دارای سابقه خانوادگی سرطان پستان می‌باشند، ۱/۴۳ بوده [۲۳]، و نسبت شانس در کسانی که فقط دارای سابقه مصرف قرص پیشگیری از بارداری هستند ۰/۸۳ بوده [۲۶] است. که با قرار دادن در معادله ۱، رقم ۱/۰۰۱۷ به دست آمده که گویای استقلال دو عامل سابقه خانوادگی سرطان پستان و سابقه مصرف قرص پیشگیری از بارداری می‌باشد.

با توجه به وجود استقلال مابین عوامل ژن محیط در گام بعدی می‌توان از تحلیل اثر متقابل با استفاده از مطالعه تنها موردی برای همه متغیرها استفاده نمود.

نتایج طراحی تنها موردی که در جدول ۱ نیز آمده است، بدین صورت می‌باشد.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-08]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1390.10.4.4.0]

جدول ۱- مقایسه کارآیی آماری طرح‌های مورد - شاهدی و تنها موردی در برآورد اثرات متقابل ژن محیط

متغیرها	نوع طرح	نسبت شانس	خطای معیار	P value	حدود اطمینان پایین	حدود اطمینان بالا	-2Log likelihood
اثر متقابل سابقه خانوادگی با سن	مورد- شاهدی	۰/۸۵	۱/۰۵	۰/۸۹۷	۰/۰۸	۹/۶	۳۸۴/۲
اولین قاعدگی بالای ۱۲ سال	تنها موردی	۰/۷۶	۰/۴۳	۰/۶۳	۰/۲۴	۲/۳۶	۲۴۷/۸
اثر متقابل سابقه خانوادگی با اولین	مورد- شاهدی	۰/۳۷	۰/۳۴	۰/۲۸	۰/۰۶	۲/۲۵	۳۶۵
زایمان در سن ۳۴-۲۵ سال	تنها موردی	۰/۸۸	۰/۳۷	۰/۷۷	۰/۳۸	۲/۰۴	۲۳۳/۴
اثر متقابل سابقه خانوادگی با اولین	مورد- شاهدی	*	*	*	*	*	۳۶۵
زایمان در سن۳۵ سال وبالاتر و یا زایمان نکرده	تنها موردی	۰/۹۵	۰/۷۴	۰/۹۵	۰/۲	۴/۴	۲۳۳/۴
اثر متقابل سابقه خانوادگی با	مورد- شاهدی	*	*	*	*	*	۳۸۸/۲
سابقه تولد زنده	تنها موردی	۰/۹۵	۰/۷۴	۰/۹۵	۰/۲۱	۴/۳۹	۲۳۲/۸
اثر متقابل سابقه خانوادگی با	مورد- شاهدی	۱/۳۹	۱/۶۲	۰/۷۸	۰/۱۴	۱۳/۶۲	۴۲۰/۲
سابقه شیر دهی	تنها موردی	۰/۸	۰/۳۲	۰/۵	۰/۴	۱/۷	۲۶۶/۸
اثر متقابل سابقه خانوادگی با	مورد- شاهدی	۱/۰۱	۰/۰۰۹	۰/۱۳	۰/۹۹۶	۱/۰۳	۴۳۷/۸
سابقه مصرف قرص پیشگیری از بارداری	تنها موردی	۰/۹۹۹	۰/۰۰۲	۰/۷	۰/۹۹۳	۱/۰۰۴	۲۶۷

***: قابل گزارش نبود.**

در ابتلا به سرطان پستان، نسبت شانس اثر متقابل سابقه ابتلا به سرطان پستان در بستگان درجه یک و سن اولین قاعدگی بالای ۱۲ سال ۰/۷۶ با فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ۰/۲۴ تا ۲/۳۶ می‌باشد، که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. خطای معیار آن ۰/۴۳ و 2log likelihood- برابر با ۲۴۷/۸ به دست آمده است.

نسبت شانس اثر متقابل سابقه ابتلا به سرطان پستان در بستگان درجه یک و اولین زایمان در سن ۳۴-۲۵ سال، ۰/۸۸ با فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ۰/۳۸ تا ۲/۰۴ می‌باشد، که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. خطای معیار آن ۰/۳۷ و 2log likelihood- برابر با ۲۳۳/۴ به دست آمده است.

نسبت شانس اثر متقابل سابقه ابتلا به سرطان پستان در بستگان درجه یک و اولین زایمان در سن ۳۵ سال و بالاتر و یا افراد زایمان نکرده، ۰/۹۵ با فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ۰/۲ تا ۴/۴ می‌باشد، که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. خطای معیار آن ۰/۷۴ و 2log likelihood- برابر با ۲۳۳/۴ به دست آمده است.

نسبت شانس اثر متقابل سابقه ابتلا به سرطان پستان در بستگان درجه یک و سابقه تولد زنده، ۰/۹۵ با فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ۰/۲۱ تا ۴/۳۹ می‌باشد، که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. خطای معیار آن ۰/۷۴ و -2log likelihood برابر با ۲۳۲/۸ به دست آمده است.

نسبت شانس اثر متقابل سابقه ابتلا به سرطان پستان در بستگان درجه یک و سابقه شیر دهی ، ۰/۸ با فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ۰/۴ تا ۱/۷ می باشد، که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. خطای معیار آن ۰/۳۲ و 2log likelihood- برابر با ۲۶۶/۸ به دست آمده است.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-08]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1390.10.4.4.0]

نسبت شانس اثر متقابل سابقه ابتلا به سرطان پستان در بستگان درجه یک و سابقه مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری، ۰/۹۹۹ با فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ۰/۹۹۳ تا ۱/۰۰۴ می‌باشد، که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. خطای معیار آن ۰/۰۰۲ و 2log likelihood- برابر با ۲۶۷ به دست آمده است.

ب- نتایج طراحی مورد شاهدی همسان شده

یافته‌های مربوط به اثر متقابل هر یک از عوامل محیطی و ژنتیک در جدول ۱ نشان داده شده است. تحلیل انجام شده بیانگر این موضوع است که در ابتلا به سرطان پستان، نسبت شانس اثر متقابل سابقه ابتلا به سرطان پستان در بستگان درجه یک و سن اولین قاعدگی بالای ۱۲ سال، ۰/۸۵ با فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ۰/۰۸ تا ۹/۶ می‌باشد. که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. خطای معیار آن ۱/۰۵ و 2log likelihood- برابر با ۳۸۴/۲ به دست آمده است.

نسبت شانس اثر متقابل سابقه ابتلا به سرطان پستان در بستگان درجه یک و اولین زایمان در سن ۳۴-۲۵ سال، ۰/۳۷ با فاصله اطمینان ۹۵ درصدی۰/۰۶ تا ۲/۲۵ می‌باشد. که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. خطای معیار آن ۰/۳۴ و 2log likelihood- برابر با ۳۶۵ به دست آمده است.

نسبت شانس اثر متقابل سابقه خانوادگی و اولین زایمان در سن ۳۵ سال و بالاتر و یا افراد زایمان نکرده و خطای معیار در طرح مورد شاهدی نتیجه قابل گزارشی به دست نیامد. اما 2log likelihood- برابر با ۳۶۵ حاصل گردید.

این وضعیت (یعنی عدم نتیجه قابل گزارش در طرح مورد شاهدی) برای نسبت شانس اثر متقابل سابقه خانوادگی سرطان پستان و سابقه تولد زنده و خطای معیار هم وجود دارد. و 2log likelihood- برابر با ۳۸۸/۲ حاصل گردید.

نسبت شانس اثر متقابل سابقه ابتلا به سرطان پستان در بستگان درجه یک و سابقه شیردهی، ۱/۳۹ با فاصله اطمینان ۹۵ درصدی۰/۱۴ تا ۱۳/۶۲ می‌باشد. که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. خطای معیار آن ۱/۶۲ و 2log likelihood - برابر با ۴۲۰/۲ به دست آمده است.

نسبت شانس اثر متقابل سابقه ابتلا به سرطان پستان در بستگان درجه یک و سابقه مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری، ۱/۰۱ با فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ۰/۹۹۶ تا ۱/۰۳ می‌باشد. که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. خطای معیار آن ۰/۰۰۹ و 2log likelihood- برابر با ۴۳۷/۸ به دست آمده است.

بحث

در تحلیل اثر متقابل سابقه خانوادگی - سن اولین قاعدگی بالای ۱۲ سال، حدود اطمینان، خطای معیار و 2log likelihood - به دست آمده در تحقیق حاضر در طرح تنها موردی و طرح مورد- شاهدی همسان شده بر اساس سن با نتایج Ardelan [۲۳] و Becher در آلمان [۲۴] هم‌خوانی دارد.

مقدار p در مطالعه حاضر در طرح تنها موردی و طرح‌های مورد- شاهدی با مطالعه Ardelan [۲۳] مطابقت داشته است اما در مطالعه Becher [۲۴] مقدار p متفاوتی حاصل گردیده است.

قبل از انجام طرح تنها موردی، فرض استقلال ژن با سن اولین قاعدگی با استفاه از تکنیک استاندارد آماری چند متغیره بررسی شد و فرض استقلال وجود داشت که در مطالعه Becher [۲۴] و Ardelan [۲۳] نیز چنین یافته‌ای بدست آمد.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-08]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1390.10.4.4.0]

از نظر بالینی، همراه بودن سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان با اولین قاعدگی در بالاتر از ۱۲ سال، حاکی از نقش محافظتی در برابر ابتلا به سرطان پستان دارد.

در مطالعه Ardelan و همکاران [۲۳] بدلیل عدم استقلال مابین سابقه خانوادگی و سن اولین زایمان، که از پیش شرط‌های انجام طرح تنها موردی می‌باشد این متغیر از بررسی اثر متقابل در طرح تنها موردی خارج شده بود. اما در مطالعه حاضر فرض استقلال ژن- سن اولین زایمان برقرار بود که نتایج با مقاله Yavari مشابه می‌باشد بررسی فرض استقلال در مطالعه Yavari بر اساس آزمون‌های کلاسیک انجام شده بود. از نظر بالینی، همراه بودن سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان با اولین زایمان در سنین مابین ۳۴-۲۵ سال، حاکی از نقش محافظتی در برابر ابتلا به سرطان پستان دارد. به علت این که سن اولین زایمان بیش از ۳۴ سال و یا زنان زایمان نکرده در معرض خطر سرطان می‌باشند، در مطالعه حاضر نقش آنها در یک طبقه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

برای بررسی اثر متقابل سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان با اولین زایمان بالای ۳۴ سال و افراد زایمان نکرده، مطالعه مورد- شاهدی نتایج قابل گزارشی را ارائه نداد، البته لازم به توضیح است، که چنین نتیجه‌ای مطابق اهداف مطالعه است چرا که حجم نمونه مطالعه حاضر برای بررسی اثر متقابل در مطالعه مورد- شاهدی کفایت نمی‌کند و به تعداد نمونه بسیار بزرگتری نیاز است.

قبل از مطالعه اثر متقابل با استفاده از طرح تنها موردی می‌بایست استقلال مابین عامل سابقه خانوادگی سرطان پستان با سن اولین زایمان بالای ۳۴ سال و افراد زایمان نکرده در افراد سالم نشان داده شود که با استفاده از تکنیک استاندارد آماری چند متغیره [۱۲] دو عامل فوق مستقل شدند. لذا می‌توان مطالعه تنها موردی را برای بررسی اثر متقابل آنها انجام داد.

در مطالعه انجام شده توسط Ardelan فرض استقلال دو عامل برقرار نبود و لذا در تحلیل تنها موردی وارد نشدند.

از نظر بالینی، همراه بودن سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان با اولین زایمان در سن بالاتر از ۳۴ سال یا با متغیر افراد زایمان نکرده، حاکی از نقش محافظتی و البته غیرمعنی‌دار به لحاظ آماری در برابر ابتلا به سرطان پستان است.

در طرح مورد- شاهدی، اثر متقابل سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان و سابقه تولد زنده بررسی شد که نتایج غیرقابل گزارش بوده است. در مطالعه Yavari به دلیل عدم احراز شرط استقلال اثر متقابل این دو عامل در طرح تنها موردی بررسی نشد. در مطالعه becher در آلمان به اثر متقابل دو عامل با طرح تنها موردی اشاره‌ای نشده است.

از نظر بالینی، همراه بودن سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان با سابقه تولد زنده، حاکی از نقش محافظتی در برابر ابتلا به سرطان پستان دارد.

پس از بررسی فرض استقلال در طراحی تنها موردی، همراه بودن سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان با متغیر سابقه شیردهی، حاکی از نقش عامل خطر برای ابتلا به سرطان پستان در طرح مورد- شاهدی (مشابه مطالعه Ardelan) و نقش محافظت‌کننده در طرح تنها موردی (مشابه مطالعه Ardelan) دارد، اما چنین اثرمتقابلی در مطالعه Yavari بررسی نشده است.

از نظر بالینی، همراه بودن سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان با سابقه مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری، حاکی از نقش محافظتی در برابر ابتلا به سرطان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-08]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1390.10.4.4.0]

پستان در طرح تنها موردی و نقش عامل خطری در طراحی مورد- شاهدی دارد. چنین اثر متقابلی در مطالعات دکتر اردلان و دکتر یاوری محاسبه نشده است.

در مطالعات مختلف [۲۴-۲۰، ۱۱] از جایگزین سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان برای جهش‌های ژنتیکی استفاده شده است، در مطالعات دیگر نیز (اثر متقابل عوامل ژنی و سرطان ریه [۲۱]، اثر متقابل عوامل ژنتیکی و سرطان کولون [۲۰] و مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری و ژن BRCA [۲۷] از جایگزین نمودن سابقه خانوادگی استفاده شده است.

نتیجه‌گیری

در تمام نتایج بدست آمده بدون در نظر گرفتن هر یک از عوامل خطر، به این مطلب برمی‌خوریم که در نتایج طرح مورد- شاهدی نقصی در بدست آوردن اندازه اثر متقابل وجود دارد که این کاملاً صحیح است، چرا که در مطالعات مورد- شاهدی همسان شده به حجم نمونه بیشتری نیاز هست تا بتوان اثر متقابل منطقی را گزارش نمود. در واقع حجم نمونه مطالعه حاضر، حاصل حجم نمونه مبتنی بر طرح تنها موردی است و نتایج مطالعه با این تعداد نمونه در طراحی تنها موردی منطقی است و بررسی حاضر این سؤال را مطرح می‌کند که آیا با همین تعداد نمونه، طراحی مورد- شاهدی می‌تواند منطقی باشد؟

با در نظر گرفتن احتمال رخداد سوء طبقه‌بندی (Misclassification) به عبارتی، قرار گرفتن افرادی که سابقه خانوادگی سرطان پستان داشته اما بدون جهش‌های ژنتیکی باشند، در این تحقیق نیز از سابقه خانوادگی به عنوان جایگزین جهش‌های ژنی استفاده گردید. برای مطالعات بعدی پیشنهاد می‌شود که به جای استفاده از سابقه خانوادگی، ژنوتایپ اختصاصی بیماری بررسی شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

References

[1] Sellers TA, Anderson VE, Potter JD. Epidemiologic and genetic follow-up study of 544 Minnesota breast cancer families: design and methods. *Genet Epidemiol* 1995; 12: 417-29.

[2] Blackwelder WC, Elston RC. A comparison of sib-pair linkage tests for disease susceptibility loci. *Genet Epidemiol* 1985; 2(1): 85-97.

[3] Knapp M, Seuchter SA, Baur MP. The haplotype-relative-risk (HRR) method for analysis of association in nuclear families. *Am J Hum Genet* 1993; 52(6): 1085-93.

[4] Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetic basis of compex human behaviors. *Science* 1994; 264: 1733-46.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-08]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1390.10.4.4.0]

[5] Peter Kraft, Yu-Chun Yen, Daniel O. Stram. Exploiting Gene-Environment Interaction to Detect Genetic Associations. *Hum Hered* 2007; 63: 111–9.

[6] Moyses Szklo, F. Javier Nieto. Epidemiology beyond the basics. 2nd ed, USA, Jones and Bartlett Publishers. 2007; 183.

[7] John M. Last. A Dictionary of Epidemiology. Translated By: Nasery Q. 1 st ed, Tehran, Tehran Univ Published 1989; 106. [Farsi]

[8] Rothman,Kenneth J. Greenland Sander. Modern Epidemiology. 2nd ed. A walter kluwer company. 1998; 614-7.

[9] Raj S. Bhopal. Concept of Epidemiology. 1st Published, USA, Oxford University Press, 2002; 247.

[10] Gordis Leon. Epidemiology. 2nd ed, Philadelphia, W.B. Saunders Company 2000; 148-9.

[11] Yavari Parvin, Pour hoseingholi Mohammad amin. Gene Environment Interaction in breast cancer Patients. *Iranian J Epidemiol* 2006; 1(3): 49-52. [Farsi]

[12] Nicolle M Gatto, Ulka B Campbell, Andrew G Rundle. Further development of the case-only design for assessing gene–environment interaction: evaluation of and adjustment for bias. *International J Epidemio*l 2004; 33: 1014-24.

[13] Bhramar Mukherjee, Jaeil Ahn, Stephen B. Gruber. Tests for Gene-Environment Interaction From Case-Control Data: A Novel Study of Type I Error, Power and Designs. *Genetic Epidemiol* 2008; 32.

[14] James Gauderman W. Sample Size Requirements for Association Studies of Gene-Gene Interaction. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 478-84.

[15] Attar parsaei F, Golchin M, Asoudi E. The association of individual social life style and stressful factors with Breast cancer in women. *J Tabriz Univ Med Sci* 2002; 35(50): 15-21. [Farsi]

[16] Li-Qiang Qin, Ying Xu, Hideo Tezuka. Consumption of commercial whole and non-fat milk increases the incidence of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in rats. *Cancer Detection and Prevention* 2007; 31: 339-43.

[17] Fathi najafi Ahereh, Jabbarzadeh ganjeh, Mojahedi rezaeian. Assessment of Certain Breast Cancer Risk Factors During Reproductive Age in Women in Mashhad(2002-2003). *Journal of Iran University of Medical Science*s 2005; 11(42): 577-86. [Farsi]

[18] Azizi F, Hatami, Janghorbani M. Epidemiology and control of common diseases in iran. 2nd. Tehran. Khosravi. 2002; 201-5. [Farsi]

[19] Victor G. Vogel and Emanuela Taioli. Have We Found the Ultimate Risk Factor for Breast Cancer? *J Clin Oncol* 2006; 24(12): 1791-4.

[20] Fernandez E, Gallus S, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Franceschi S. Family history and environmental risk factors for colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(4): 658-61.

[21] Tsuchiya M, Iwasaki M, Otani T, Nitatori J, Goto K, Nishiwaki Y, et al. breast cancer in First-degree relatives and risk of lung cancer: Assessment of the

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-08]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1390.10.4.4.0]

environment interaction. *Int J Epidemiol* 2003; 32(1): 38-48.

[22] Khoury MJ, Beaty TH. Applications of the case-control method in genetic epidemiology. *Epidemiol Rev* 1994; 16(1): 134-49.

[23] Ardalan A, Holakouei N Kourosh, Mahmoudi M. Gene Environment Interaction in Breast Cancer with Case Only and Case Control Designs. *J School Public Health and Institute of Public Health Research* 2007; 4(2): 7-20. [Farsi]

[24] Becher H, Schmidt S, Chang-Claude J. Reproductive factors and familial predisposition for breast cancer by age 50 years. A case-control-family study for assessing main effects and possible gene–existence of gene–sex interactions. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37(6): 419-23.

[25] Morrison J, Gauderman J. Quanto V.1.2 technical documentation.university of southern California 2007.

[26] Al-Shaibani H, Bu-Alayyan S, Habiba S, Sorkhou E, Al-Shamali N, Al-Qallaf B. Risk Factors of Breast Cancer in Kuwait: Case-Control Study. *IJMS* 2006; 31(2): 61-4.

[27] Pasanisi P, Guy Hedelin, Berrino J, Chang-Claude JU, Hermann S, Steel M, et al. Oral Contraceptive use and *BRCA* penetrance: a case-only study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(7): 2107-13.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-08]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1390.10.4.4.0]

Investigation on Gene-Environment Interaction Using Breast Cancer Data; a Case-Only and Case-Control Designs

R. Moradzadeh[1], J. Hasanzadeh[2], A.R. Rajaaeifard[3], S. Tahmasebi[4], P. Golmohammadi[5]

Received: 09/03/2010 Sent for Revision: 17/07/2010 Received Revised Manuscript: 31/03/2011 Accepted: 13/04/2011

Background and Objectives: The role of gene-environment interaction in epidemiology has been widely considered. The traditional methods of studying the gene-environment interaction need appropriate control groups which their selection may be associated with some problems. Therefore, new methods have been created to study these interactions from which are the case-only designs. In this method, only the cases data are being used. In this study, gene-environment interaction in patients with breast cancer was investigated using the case-only and case-control designs .

Material and Methods: This study conducted in 2008, using two methods: matched case-control and case-only. Simple random sampling was used to select 300 patients with breast cancer in Shahid Mottahari Clinic for two aforementhioned designs. The control group for the matched case-control study was selected from the women referring to Shahid Mottahari Clinic. Data were analysed using lagistic regressian and conditional logistic regression.

Results: The confidence intervals and log likelihood in all variables in case-only design was better than the matched case-control. In case-only design, the standard error in the following variables; age at menarche, the first delivery at the age of ≥34 yrs and /or nulliparity, the number of live births, use of oral contraception pills, and breastfeeding history were less than those in the matched case-control design. In case-only design, the P-value of the above-menthined variables was less than those of the matched case-control design.

Conclusion: The case-only design is an efficiency method for investigating of the interaction in terms of statistical study, sample size and the easily implementing.

Key words: Case-only, Case-control, Breast cancer, Gene-Environment Interaction

Funding: This research was funded by Shiraz University of Medical Sciences.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of Shiraz University of Medical Sciences approved the study.

How to cite this article: Moradzadeh R, Hasanzadeh J, Rajaaeifard A.R, Tahmasebi S, Golmohammadi P. Investigation on Gene-Environment Interaction using Breast Cancer Data; a Case-Only and Case-control Designs. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2012; 10(4): 267-78. [Farsi]

1-, Academic Member, Dept. of Epidemiology, School of Nursing and Midwifery, Islamic Azad University, Sanandaj branch, Sanandaj, Iran
Corresponding Author, Tel: (0871) 3246480, Fax: (0871) 3288684, Email: moradzadehr@yahoo.com
2- Assosiat Prof., Dept. of Epidemiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
3- Prof., Dept. of Epidemiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
4- Assistant Prof., Dept. of General Surgery, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5- Student in MSc, Islamic Azad University, Sanandaj branch, Sanandaj, Iran

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-08]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1390.10.4.4.0]