

## تأثیر عوامل مربوط به باروری بر خطر بروز سرطان پستان؛ یک مطالعه مورد - شاهد

پروین یاوری<sup>۱</sup>، میراحمد موسویزاده<sup>۲</sup>، بهبود صدرا الحفاظی<sup>۲</sup>، رضا خداجنشی<sup>۳</sup>، حسین مدنی<sup>۴</sup>، یداء... محرابی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup>استاد اپیدمیولوژی گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران.

<sup>۲</sup>استادیار گروه سرطان‌شناسی، بیمارستان شهدا، دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران.

<sup>۳</sup>گروه سرطان‌شناسی، بیمارستان شهدا، دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران.

<sup>۴</sup>دانشیار گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران.

نویسنده‌ی رابط: پروین یاوری، دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، تلفن و نمابر: ۰۲۱-۲۲۴۱۴۱۰۸، پست الکترونیک: [parvineyavari@yahoo.com](mailto:parvineyavari@yahoo.com)

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۰/۲۶، پذیرش: ۸۴/۱۱/۲۵

### مقدمه و اهداف: سرطان پستان در اکثر نقاط جهان از جمله شایع‌ترین سرطانهای

زنان به شمار می‌آید و میزان بروز آن در بین زنان ایرانی در حال افزایش است. به گونه‌ای که به نظر می‌رسد سن بروز این بیماری در ایران نسبت به کشورهای غربی پایین‌تر باشد. پژوهش حاضر یک مطالعه مورد - شاهد است که به منظور تعیین اثر عوامل مربوط به باروری در ایجاد سرطان پستان در زنان ایرانی طراحی شده است.

**روش کار:** این مطالعه در سال ۱۳۸۳ در بیمارستان شهدای تجریش (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی) و با شرکت ۳۰۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان و همین تعداد افراد غیر مبتلا به این بیماری انجام شد. افراد مبتلا یا گروه مورد (case) از طریق بخش انکولوژی بیمارستان شهدا شناسایی و گروه شاهد (control) از بین مراجعین به درمانگاه‌های سرپایی یا بیماران بستری در سایر بخشهای همین مرکز انتخاب شدند. این افراد از نظر سن مورد همسان‌سازی (matching) قرار گرفتند و از تمامی آنان رضایت برای شرکت در مطالعه گرفته شد. اطلاعات باروری و جمعیت‌شناختی افراد طی مصاحبه حضوری و تکمیل پرسش‌نامه جمع‌آوری شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با به‌کارگیری نسبت‌های شانس و حدود اطمینان ۹۵٪ و نیز مدل رگرسیون لجستیک انجام گرفت.

**نتایج:** میانگین و انحراف معیار سن در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب  $9/8 \pm$  و  $48/8 \pm$  سال و  $11/1 \pm$  و  $50/2 \pm$  سال بود (دامنه تغییرات ۸۴-۲۴ سال). در آنالیزهایی که از نوع رگرسیون لجستیک چند متغیره بود مشخص شد سن زنان هنگام اولین زایمان و تعداد زایمانهای منجر به تولد نوزاد زنده (live birth)، زنانی که هرگز ازدواج نکرده‌اند، زنانی که دوران پس از یائسگی را سپری می‌کنند و نیز کسانی که سابقه مصرف قرصهای ضد بارداری یا تابش اشعه X به قفسه سینه در فاصله سنین نوجوانی تا ۳۰ سالگی را دارند، بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان پستان هستند.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس این یافته‌ها توصیه می‌شود که زنان دارای این نوع عوامل خطر نسبت به مراقبتهای لازم برای تشخیص زودرس، به موقع اقدام کنند.

**واژگان کلیدی:** سرطان پستان، مطالعه مورد- شاهد، باروری.

معادل ۲۲٪ کل سرطانهای زنان را

### مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی زنان در سراسر دنیا است (۱) و بروز آن در بسیاری از ممالک جهان بین دهه‌های ۱۹۷۰ و ۱۹۹۰ میلادی افزایش سریع داشته است (۲). در سال ۲۰۰۰ میلادی بیش از یک میلیون مورد کانسر پستان در بین زنان تشخیص داده شده که رقمی

تشکیل می‌دهد؛ در همین سال حدود ۳۷۳ هزار زن در اثر این بیماری فوت کردند که این تعداد برابر ۱۴٪ کل مرگهای سرطان در زنان است (۳). میزان بروز سرطان پستان و مرگ و

تهران انتخاب شده اند.

معیارهای ورود به مطالعه برای گروه «مورد» ابتدا به سرطان پستان به تشخیص گروه جراحی و انکولوژی بیمارستان و بلا تأیید هیستوپاتولوژی بوده است.

شاهد های این مطالعه عبارت بودند از بیماران بستری در سایر بخش ها یا درمانگاه های سرپایی بیمارستان شهدا که در زمان مطالعه فاقد سرطان پستان بودند و هیچ گونه سابقه ای از این بیماری در گذشته خود نداشتند. جمع آوری داده ها از طریق انجام مصاحبه ای حضوری و با استفاده از پرسشنامه انجام شد. این اطلاعات شامل سن، محل اقامت در ۲۰ سال گذشته، سطح تحصیلات، سابقه ای بیماری های پستان و سابقه ای خانوادگی سرطان سینه بود. متغیرهای مربوط به باروری عبارت بودند از: سن در هنگام اولین قاعدگی، زایمان های قبلی، سن در موقع اولین حاملگی کامل (فول ترم) و تولد اولین نوزاد زنده (live birth)، تعداد نوزادان زنده و تعداد سقط های قبلی، شیردادن به کودک (Breast feeding) و مدت زمان آن، مصرف قرص های ضد بارداری و بروز یائسگی.

در این مطالعه زنانی که در طول ۱ سال قبل از تاریخ مصاحبه خونریزی ماهیانه نداشتند، به عنوان یائسه در نظر گرفته شدند. منظور از «فول ترم» مواردی از بارداری بود که حداقل به مدت ۸ ماه به طول انجامیده. سنجش متغیرها در افراد مبتلا تا زمان تشخیص بیماری سرطان پستان و در افراد شاهد تا زمان انجام مصاحبه صورت گرفته است. برای جلوگیری از Refusal Bias و به حداقل رساندن آن، از پرسشگران زن استفاده شده است. به منظور رعایت اصول اخلاق پزشکی از تمامی بیماران رضایت شفاهی برای شرکت در تحقیق اخذ شده است.

تحلیل اطلاعات حاصل از طرح با مدل های رگرسیون لجستیک یک متغیره و چند متغیره انجام و خطر ابتلا به کانسر پستان به صورت محاسبه ای شاخص نسبت شانسی (Odds Ratio) و برآوردهای حدود اطمینان ۹۵٪ بیان شده است. رگرسیون لجستیک چند متغیره از نوع

میر ناشی از آن در مناطق مختلف جهان بسیار متفاوت است. تفاوت هایی که از این جهت بین کشورهای مختلف جهان دیده می شود و نوسان هایی که در اعداد و ارقام داخل یک کشور به چشم می خورد، متأثر از تغییر در شیوع عوامل خطر و نیز روندهای دراز مدت (Secular trends) در تشخیص بیماری است. اعتقاد بر این است که گرایش به سبک زندگی مغرب زمین از عوامل اصلی افزایش این بیماری در کشورهای در حال توسعه، در زنان شرق آسیا و همچنین در زنان آسیای تبار مقیم آمریکا بوده است.

در ایران سرطان پستان ۲۱/۴٪ کل موارد گزارش شده سرطان را تشکیل می دهد. میزان خام بروز کانسر پستان در ایران معادل ۲۲/۴ در هر ۱۰۰ هزار زن برآورد شده و داده های موجود حکایت از آن دارد که بیماری در ایران روند افزایشی در پیش گرفته و از سال ۱۳۷۸ به بعد مقام اول را در بین سرطان های ثبت شده در کشور دارا می باشد. توزیع بروز بیماری در گروه های مختلف سنی بین زنان ایرانی و غربی متفاوت است. مقالات موجود نشان می دهد که میانگین سن بیماران در کشورهای غربی بیش از ۵۵ سال و در ایران حدود ۱۰ سال پایین تر است.

هدف از انجام این پژوهش پی بردن به نقش عوامل خطر مربوط به باروری - از قبیل دفعات حاملگی، شیردهی، سقط و سن شروع قاعدگی - در ایجاد کانسر پستان در زنان ایرانی و به تبع آن تعیین گروه های پرخطر (High risk) از طریق یک مطالعه ای مورد - شاهدی بوده است.

## روش ها

این پژوهش از نوع مورد - شاهدی است و در محیط بیمارستان به هدف روشن کردن نقش فاکتورهای مربوط به باروری در ایجاد سرطان پستان انجام شده. نمونه ای مورد مطالعه مشتمل بر ۳۰۳ بیمار دارای سرطان پستان (Case) و همین تعداد شاهد از نوع بیمارستان (Hospital control) بوده است که تمامی این افراد از بین مراجعان بیمارستان آموزشی شهدای تجریش واقع در شمال

می‌رود، احتمال بروز سرطان سینه کاهش می‌یابد ( $P < 0/01$ ). بدین ترتیب که ریسک بیماری در زنانی که ۱-۲ نوزاد زنده به دنیا آورده‌اند  $3/93$  برابر (CI 95% =  $1/71-9/05$ )، در آن‌هایی که ۳-۴ نوزاد زنده داشته‌اند  $2/28$  برابر (CI 95% =  $1/32-3/93$ ) و در زنان دارای ۵-۶ نوزاد زنده  $2/64$  برابر (CI 95% =  $1/56-4/46$ ) و در آنان که ۷ کودک زنده یا بیشتر به دنیا آورده‌اند،  $1/83$  برابر (CI 95% =  $1/03-3/27$ ) زنانی است که تاکنون هیچ نوزاد زنده‌ای به دنیا نیاورده‌اند.

دیگر نتایج این تحقیق حاکی از آن است که زنانی که در هنگام اولین حاملگی منجر به تولد زنده مسن‌تر بوده‌اند، ریسک بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان دارند ( $P < 0/01$ ).

وقتی زنان دارای سابقه سقط را با زنانی که فاقد چنین سابقه‌ای هستند مقایسه می‌کنیم، درمی‌یابیم که گروه اول به‌خوبی معنی‌داری کم‌تر به عارضه‌ی کانسر پستان مبتلا می‌شوند (OR =  $0/44$ ، CI 95% =  $0/31-0/63$ ). در مقابل خانم‌هایی که هرگز شیر نداده‌اند در مقایسه با آن‌هایی که کودکشان را با شیر خود تغذیه کرده‌اند، ریسک بیشتری دارند (OR =  $1/84$ ، CI 95% =  $1/06-3/19$ ).

در بررسی نقش مدت زمان کلی شیردادن، خانم‌هایی که کل مدت شیردهی آنان بیشتر از ۴۸ ماه بود، به‌عنوان گروه مینا انتخاب و ریسک سرطان در سایر افراد با این گروه مقایسه شد. طبق نتایج به‌دست آمده در افرادی که اصلاً شیر نداده‌اند، این خطر  $2/35$  برابر (CI 95% =  $1/33-4/16$ )، در آن‌هایی که بین ۱ و ۱۲ ماه شیر داده‌اند،  $33/1$  برابر (CI 95% =  $0/79$ )، در کسانی که بین ۱۳ و ۲۴ ماه شیر داده‌اند  $0/9$  برابر (CI 95% =  $0/52-1/54$ ) و بالاخره در خانم‌هایی که کل مدت شیردادن آنان ۲۵ تا ۴۸ ماه بوده است،  $2/09$  برابر (OR =  $3/25$ ) گروه پایه بوده است. از مجموعی این اطلاعات بر می‌آید که خطر ابتلا به سرطان با افزایش طول مدت شیردادن کم‌تر می‌شود

گام به گام یا اصطلاحاً Stepwise است و ضمن آن متغیرهایی که در آنالیز تک متغیره دارای ارتباط معنی‌دار یا نزدیک به معنی‌دار (Borderline) با متغیر تابع بوده‌اند، وارد مدل چند متغیره شده‌اند.

## یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار سن در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب  $9/8 \pm$  و  $48/8$  سال و  $11/1 \pm$  و  $50/2$  سال و میانه متغیر سن در کل افراد ۴۸ سال بود. دامنه‌ی تغییرات متغیر در سن در این مطالعه از ۲۴ تا ۸۴ سال بود.

جدول ۱ حاوی نتایج حاصل از آنالیز رگرسیون لجستیک تک متغیره براساس نسبت‌های شانس و فواصل اطمینان ۹۵٪ برای هر یک از عوامل مرتبط با کانسر پستان (اعم از فاکتورهای باروری و جمعیت‌شناختی) است. در این مطالعه‌ی بیمارستانی، خطر بیماری در زنانی که دارای تحصیلات دانشگاهی بودند،  $4/81$  برابر زن‌هایی بود که تحصیلات دانشگاهی نداشتند (CI 95% =  $2/36-9/79$ ).

خطر ایجاد سرطان در زنانی که تا به حال ازدواج را تجربه کرده‌اند در مقایسه با زنان هرگز ازدواج نکرده  $8/48$  برابر (OR =  $37/10$ )،  $1/94$  (CI 95% =  $1/94$ ) این خطر هم‌چنین در زنانی که قاعدگی آنان در سن پایین (۱۲ سال کمتر) شروع شده است، نسبت به آن‌هایی که در ۱۵ سالگی یا دیرتر قاعده شده‌اند، اندکی بالاتر است، اما این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نیست.

در این پژوهش مشخص شد که زنان یائسه بیشتر در معرض خطر بروز کانسر پستان قرار دارند (OR =  $2/97$ )،  $2/20$  (CI 95% =  $2/09-4/20$ ) به علاوه، ریسک بیماری در زنانی که تا به حال زایمان نکرده‌اند مختصری بالاتر است که البته این اختلاف هم از نظر آماری معنی‌دار نیست.

متغیرهایی چون تعداد حاملگی‌ها و تعداد تولدهای زنده در بین دو گروه مورد شاهد تفاوت‌های معنی‌داری نشان می‌دهد. چنان که از جدول ۱ پیداست، هر چه تعداد تولدهای زنده بالاتر

(P&lt;۰/۰۰۱).

نکرده اند:

CI۹۵%=۱/۵-۶۴/۱۶، OR=۹/۸۲

در خانم‌هایی که سابقه یائسه:

CI۹۵%=۲/۳۶-۵/۴۶، OR=۳/۵۹

در زنانی که هیچ نوزاد زنده‌ای نداشته‌اند:

CI۹۵%=۰/۳۸-۱۳/۳، OR=۲/۲۲

در زنانی که ۱-۲ نوزاد زنده داشته‌اند:

CI۹۵%=۱/۲۷-۵/۲۵، OR=۲/۵۸

در خانم‌هایی که ۳-۴ کودک زنده به دنیا آورده‌اند:

CI۹۵%=۰/۸۸-۳/۲۲، OR=۱/۶۸

و در زنانی که ۵/۶ نوزاد زنده به دنیا آورده‌اند:

CI۹۵%=۱/۳۲-۴/۴۹، OR=۲/۴۳

(به نظر می‌رسد یک روند کلی افزایش ریسک با کم شدن تعداد تولدهای زنده وجود داشته باشد).

اگر سن مادر در موقع اولین تولد زنده ۲۰-۲۴ سال باشد:

CI۹۵%=۱/۱۷-۲/۸۴، OR=۱/۸۲

اگر مادر در این هنگام ۲۵-۲۹ ساله باشد:

CI۹۵%=۰/۵۶-۲/۳۲، OR=۱/۱۴

اگر سن مادر در این موقع ۳۰ سال یا بالاتر باشد:

CI۹۵%=۱/۱۳-۱۰/۶، OR=۳/۴۶

در خانم‌هایی که هرگز فرزندی به دنیا نیاورده‌اند:

CI۹۵%=۰/۲۹-۴/۰۵، OR=۱/۰۶

در مصرف‌کنندگان قرص‌های ضد بارداری:

CI۹۵%=۱/۳۲-۲/۸۷، OR=۱/۹۵

در افراد دارای سابقه پرتو تابانی به قفسه سینه (در فاصله سنین نوجوانی تا ۳۰ سالگی):

CI۹۵%=۱/۰۸-۲/۵۸، OR=۱/۶۷

این متغیرها در مدل رگرسیون لجستیک چند متغیره تاثیر معنی‌داری در خطر ابتلا به سرطان سینه نداشتند: تحصیلات عالی، سن پایین در هنگام اولین قاعدگی، سابقه‌ی خانوادگی سرطان سینه، سابقه‌ی سقط، شیردادن به کودک و طول مدت شیردهی.

در این تحقیق ریسک کانسر پستان در خانم‌هایی که سابقه‌ی خانوادگی این بیماری را دارند، ۲/۰۹ برابر آن‌هایی بود که سابقه این بیماری را نداشتند (CI۹۵%=۱/۲۲-۳/۵۵). در بررسی دقیق‌تر معلوم شد که اگر خانمی تنها یک مورد بیماری در بین نزدیکان داشته‌اند، ۱/۴۱ برابر (CI۹۵%=۰/۶۷-۲/۶۳) بیشتر در معرض ابتلاست؛ حال اگر تعداد بستگان گرفتار ۲-۵ باشد خطر ابتلا به شخص ۴/۶۶ برابر می‌شود (CI۹۵%=۱/۳۳-۱۶/۵۳).

طبق اطلاعات به دست آمده در این پژوهش، سابقه‌ی تابش پرتوهای X به ناحیه‌ی سینه در فاصله‌ی سنین نوجوانی و ۳۰ سالگی عاملی است که خطر ابتلا به سرطان پستان را ۱/۵۹ برابر می‌کند (CI۹۵%=۱/۱-۲/۲۹)؛ از سوی دیگر، مصرف قرص‌های ضد بارداری هم خطر ابتلا را به میزان ۱/۵ برابر افزایش می‌دهد (CI۹۵%=۱/۰۹-۲/۰۷)؛ و نکته‌ی آخر این‌که وجود سابقه‌ی ضایعات تومورهای خوشخیم پستانی تغییر معنی‌داری در ریسک ابتلا به کانسر پستان ایجاد نمی‌کند. جدول ۲ حاوی برآوردهای نسبت شانس (Odds Ratio) و حدود اطمینان ۹۵٪ در رگرسیون لجستیک چند متغیره‌ی عوامل خطر سرطان سینه است. در این تحلیل فاکتورهایی که دارای اثر قابل ذکر در افزایش ریسک بیماری هستند، عبارت بودند از: وضعیت «هرگز ازدواج نکرده»، یائسگی، تعداد کم‌تر تولدهای زنده، سن بالای مادر در هنگام تولد اولین نوزاد زنده، نداشتن سابقه‌ی زایمان (Nulliparity) مصرف قرص‌های ضد بارداری و سابقه‌ی تابش اشعه‌ی X به ناحیه‌ی قفسه‌ی سینه در فاصله‌ی نوجوانی تا ۳۰ سالگی. برای حصول تصویری روشن‌تر از اندازه اثر هر کدام از این عوامل در بالا بردن ریسک ایجاد بیماری برآوردهای حاصل از تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره را ذکر می‌کنیم:

در خانم‌هایی که هرگز ازدواج

**جدول ۱-** خصوصیات جمعیت‌شناختی و باروری افراد مورد و شاهد به همراه برآوردهای نسبت شانس و حدود اطمینان ۹۵٪ از نظر ابتلا به سرطان پستان

تأثير عوامل مربوط به باروري بر خطر بروز سرطان پستان؛ يك مطالعه مورد - شاهد / ۱۵

P-Value	نسبت شانس (حدود اطمینان ۹۵%)	شاهدا	موردها	متغيرها
P<۰/۰۰۱	(مرجع) ۱/۰	۱۸۳ (۶۱/۲)	۱۵۵ (۵۱/۱)	سطح تحصیلات بي سواد / ابتدایي راهنمائي دبيرستان دانشگاهي
	۱/۱۵ (۰/۱-۲/۹۶)	۴۶ (۱۵/۴)	۴۲ (۱۳/۹)	
	۲ (۱/۲۷-۳/۳)	۵۷ (۱۹/۰)	۶۹ (۲۲/۸)	
	۴/۸۱ (۲/۶-۹/۷۹)	۱۳ (۴/۴)	۳۷ (۱۲/۲)	
P<۰/۰۰۵	(مرجع) ۱/۰	۳۰۱ (۹۹/۳)	۲۸۶ (۹۴/۷)	وضعیت تأهل ازدواج کرده هرگز ازدواج نکرده
	۸/۴۸ (۱/۹۴-۳۷/۱۰)	۲ (۰/۷)	۱۶ (۵/۳)	
NS	(مرجع) ۱/۰	۵۸ (۱۹/۳)	۶۹ (۲۳/۱)	سن در موقع قاعدگی
	۱/۰۸ (۰/۹-۱/۶۷)	۸۰ (۲۶/۶)	۷۸ (۲۶/۲)	<=۱۲
	۱/۰۵ (۰/۷-۱/۶۳)	۷۹ (۲۶/۲)	۷۵ (۲۵/۲)	۱۳
		۸۴ (۲۷/۹)	۷۵ (۳۷/۹)	۱۴
				>=۱۵
NS	(مرجع) ۱/۰	۱۱ (۷/۴)	۲۸ (۱۴/۱)	کل مدت قاعدگی
	۰/۷۵ (۰/۱-۱/۳۷)	۳۲ (۲۱/۵)	۲۹ (۱۴/۶)	<=۲۴
	۱/۲۴ (۰/۵-۲/۲/۰۶)	۴۴ (۲۹/۵)	۶۶ (۳۳/۳)	۲۵=۲۹
		۶۲ (۴۱/۶)	۷۵ (۳۷/۹)	۳۰=۳۴
				>=۳۵
P<۰/۰۰۱	(مرجع) ۱/۰	۱۶۱ (۵۳/۱)	۲۳۴ (۷۷/۲)	وضعیت یائسگی
	۲/۹۷ (۲/۰۹-۴/۲۰)	۱۴۲ (۴۶/۹)	۶۹ (۲۲/۸)	یائسه غیر یائسه
NS	(مرجع) ۱/۰	۲۹۱ (۹۶/۰)	۲۸۰ (۹۲/۷)	زایمان
	۱/۹۲ (۰/۹۳-۳/۹۶)	۱۲ (۴/۰)	۲۲ (۷/۳)	زایمان کرده هرگز زایمان نکرده
P<۰/۰۰۴	(مرجع) ۱/۰	۱۲ (۴/۰)	۲۲ (۷/۳)	دفعات حاملگی
	۲/۹۵ (۱/۳۴-۶/۴۶)	۵۵ (۱۸/۲)	۵۲ (۱۷/۲)	۰
	۱/۵۲ (۰/۹۱-۲/۵۵)	۸۴ (۲۷/۷)	۱۱۳ (۳۷/۴)	۱-۲
	۱/۴۱ (۰/۸۷-۲/۲۹)	۸۳ (۲۴/۱)	۶۴ (۲۱/۱)	۳-۴
		۷۹ (۲۶/۱)	۵۱ (۱۶/۹)	۵-۶
				>=۷
P<۰/۰۱	(مرجع) ۱/۰	۱۲ (۴/۰)	۲۲ (۷/۳)	تعداد تولدهای زنده
	۲/۲۸ (۱/۳۲-۳/۹۳)	۷۸ (۲۵/۷)	۸۳ (۲۷/۵)	۰
	۲/۶۴ (۱/۵۶-۴/۴۶)	۹۴ (۳۱/۰)	۱۱۶ (۳۸/۴)	۱-۲
	۱/۸۳ (۱/۰۳-۳/۲۷)	۶۲ (۲۰/۵)	۵۳ (۱۷/۵)	۳-۴
		۵۷ (۱۸/۸)	۲۸ (۹/۳)	۵-۶
				>=۷
P<۰/۰۰۱	(مرجع) ۱/۰	۱۷۱ (۵۹/۶)	۱۱۱ (۴۰/۴)	سن مادر هنگام اولین تولد زنده
	۲/۲۳ (۱/۵۳-۳/۲۵)	۷۸ (۲۷/۲)	۱۱۳ (۴۱/۱)	<۲۰
	۱/۵۴ (۰/۵۹-۲/۶۸)	۳۱ (۱۰/۸)	۳۱ (۱۱/۳)	۲۰-۲۴
	۴/۳۹ (۱/۸۰-۱۰/۷۳)	۷ (۲/۴)	۲۰ (۷/۳)	۲۵-۲۹
				<=۳۰
P<۰/۰۰۱	(مرجع) ۱/۰	۱۲۱ (۴۱/۲)	۶۶ (۲۳/۶)	سابقه سقط
	۰/۴۴ (۰/۳۱-۰/۶۳)	۱۷۳ (۵۸/۸)	۲۱۴ (۷۶/۴)	داشته نداشته
P<۰/۰۳	(مرجع) ۱/۰	۲۸۱ (۹۲/۷)	۲۶۵ (۸۷/۵)	سابقه شیردهي
	۱/۸۴ (۱/۰۶-۳/۱۹)	۲۲ (۷/۳)	۳۸ (۱۲/۵)	داشته نداشته
P<۰/۰۰۱	(مرجع) ۱/۰	۲۲ (۷/۳)	۴۰ (۱۳/۲)	کل مدت شیردهي
	۲۲/۳۵ (۱/۳۳-۴/۱۶)	۳۵ (۱۱/۶)	۳۶ (۱۱/۹)	۰
	۱/۳۳۲ (۰/۷۹-۲/۲۳)	۲۷ (۱۲/۹)	۲۷ (۸/۹)	۱-۱۲
	۰/۹۰ (۰/۲-۱/۵۴)	۴۴ (۱۴/۵)	۷۱ (۲۳/۴)	۱۳-۲۴
	۲/۰۹ (۱/۴-۳/۲۵)			۲۵-۴۸

P-Value	نسبت شانس (حدود اطمینان ۹۵%)	شاهدها	موردها	متغیرها
	۱/۰ (مرجع)	۱۶۳ (۵۳/۸)	۱۲۹ (۴۲/۶)	>۴۸
P<۰/۰۰۶	۲/۰۹ (۱/۲۲-۳/۵۵)	۲۳ (۷/۶)	۴۴ (۱۴/۷)	سابقه فامیلی کانسر پستان دارد
	۱/۰ (مرجع)	۲۷۹ (۹۲/۴)	۲۵۶ (۸۵/۳)	ندارد
P<۰/۰۱۳	۱/۵۹ (۱/۱۰-۲/۲۹)	۶۷ (۲۲/۲)	۹۲ (۳۱/۲)	مواجهه با اشعه x بین نوجوانی تا ۳۰ سالگی دارد
	۱/۰ (مرجع)	۲۳۵ (۷۷/۸)	۲۰۳ (۶۸/۸)	ندارد
NS				تعداد موارد کانسر پستان در بستگان
	۱/۰ (مرجع)	۲۸۱ (۹۲/۷)	۲۶۵ (۸۷/۵)	۰
	۱/۴۱ (۰/۷۶-۲/۶۳)	۱۹ (۶/۳)	۲۵ (۸/۳)	۱
	۴/۶۶ (۱/۳-۱۶/۵۳)	۳ (۱/۰)	۱۳ (۴/۷)	۲-۵
P<۰/۰۲	۱/۵۰ (۱/۰۹-۲/۰۷)	۱۴۹ (۴۹/۲)	۱۷۷ (۵۹)	مصرف قرص ضد بارداری بلی
	۱/۰ (مرجع)	۱۵۴ (۵۰/۸)	۱۲۳ (۴۱)	خیر
NS				سابقه سایر بیماریهای پستان
	۱/۰۳ (۰/۵۵-۱/۸۹)	۲۲ (۳/۷)	۲۲ (۷/۴)	بلی
	۱/۰ (مرجع)	۲۸۱ (۹۲/۷)	۲۷۴ (۹۲/۶)	خیر

جدول ۲- عوامل خطر مهم سرطان پستان در مدل رگرسیون لجستیک چندمتغیره

P-Value	نسبت شانس (حدود اطمینان ۹۵%)	شاهدها	موردها	متغیرها
	۱/۰ (مرجع)		۱/۰ (مرجع)	سن در هنگام اولین حاملگی <۲۰
۰/۰۰۸	۱/۸۲ (۱/۱۷-۲/۸۴)	۰/۰۰۸	(۱/۱۷-۲/۸۴)	۲۰-۲۴
			۱/۸۲	
۰/۷۱۵	۱/۱۴ (۰/۵۶-۲/۳۲)	۰/۷۱۵	(۰/۵۶-۲/۳۲)	۲۵-۲۹
			۱/۱۴	
۰/۰۳	۳/۴۶ (۱/۱۳-۱۰/۶۰)	۰/۰۳	(۱/۱۳-۱۰/۶۰)	>=۳۰
			۳/۴۶	
۰/۹۳۱	۱/۰۶ (۰/۲۸-۴/۰۵)	۰/۹۳۱	(۰/۲۸-۴/۰۵)	هرگز زایمان نکرده
			۱/۰۶	
				تعداد تولدهای زنده
۰/۳۷۷	۲/۲۲ (۰/۳۸-۱۳/۰۳)	۰/۳۷۷	(۰/۳۸-۱۳/۰۳)	۰
			۲/۲۲	
۰/۰۰۹	۲/۵۸ (۱/۲۷-۵/۲۵)	۰/۰۰۹	(۱/۲۷-۵/۲۵)	۱-۲
			۲/۵۸	
۰/۰۰۴	۲/۴۳ (۱/۳۲-۴/۴۹)	۰/۰۰۴	(۱/۳۲-۴/۴۹)	۳-۴
			۲/۴۳	
۰/۱۱۵	۱/۶۸ (۰/۸۸-۳/۲۱)	۰/۱۱۵	(۰/۸۸-۳/۲۱)	۵-۶
			۱/۶۸	
	۱/۰ (مرجع)		۱/۰ (مرجع)	>=۷
				پرتوتابی بین نوجوانی و سی سالگی
۰/۰۲	۱/۶۷۹۲ (۱/۰۸-۲/۵۸)	۰/۰۲	(۱/۰۸-۲/۵۸)	بلی
	۱/۰ (مرجع)		۱/۶۷	خیر
			۱/۰ (مرجع)	مصرف قرص ضد بارداری
۰/۰۰۱	۱/۹۵ (۱/۳۲-۲/۸۷)	۰/۰۰۱	(۱/۳۲-۲/۸۷)	بلی
	۱/۰ (مرجع)		۱/۹۵	خیر
			۱/۰ (مرجع)	وضعیت یائسگی
P<۰/۰۰۱	۳/۵۹ (۲/۳۶-۵/۴۷)	P<۰/۰۰۱	(۲/۳۶-۵/۴۷)	یائسه
	۱/۰ (مرجع)		۳/۵۹	غیر یائسه
۰/۰۱۷	۹/۲۸ (۱/۵۰-۶۴/۱۶)	۰/۰۱۷	(۱/۵۰-۶۴/۱۶)	وضعیت تاهل هرگز ازدواج

متغیرها	موردها	شاهدها	نسبت شانس (حدود اطمینان ۹۵%)	P-Value
نکرده ازدواج کرده	۹/۲۸ (مرجع) ۱/۰		(مرجع) ۱/۰	
<b>بحث</b>	اطلاعات حاصل از این مطالعه مورد - شاهدی بیمارستانی تعدادی عوامل را به عنوان ریسک فاکتورهای اصلی ابتلا به سرطان سینه مطرح کرده است؛ این عوامل عبارتند از: وضعیت تاهل (هرگز ازدواج نکردن)، بروز یائسگی، تعداد کمتر تولدهای زنده، سن بالاتر مادر در موقع تولد اولین نوزاد زنده، مصرف قرص‌های ضد بارداری و سابقه‌ی مواجهه با پرتوهای x در سنین نوجوانی تا ۳۰ سالگی.	آسیب‌پذیرند، اثر محافظتی تعداد بالای حاملگی‌های فول ترم و دفعات زیاد زایمان کم‌رنگ می‌شود. جمعاً از مؤلفان احتمال می‌دهند نوعی تداخل (Interaction) مثبت بین سابقه‌ی خانوادگی و تعداد زایمان‌های فرد وجود داشته باشد؛ در مشاهدات این پژوهشگران در زنانی که سابقه‌ی خانوادگی مثبت دارند، دفعات زیاد زایمان اثر محافظتی قابل توجهی از خود نشان نمی‌دهد.	شواهد دیگری مبنی بر این‌که در زنان بالای ۴۵ سال هرچه تعداد حاملگی‌های فول ترم بیشتر باشد، ریسک وجود دارد. حال آن‌که در زنان جوان‌تر تعداد زیاد حاملگی‌های فول ترم عاملی در افزایش خطر سرطان به حساب می‌آید. از طرفی دیگر بعضی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که سن بالا در هنگام اولین زایمان خطر بروز بیماری را بالا می‌برد.	
در این پژوهش زنانی که هرگز ازدواج نکرده بودند، بیشتر در معرض خطر ابتلا به کانسر پستان قرار داشتند و در واقع وضعیت «هرگز ازدواج نکرده» به عنوان قوی‌ترین عامل پیش‌گویی کننده‌ی بروز سرطان مطرح شده است. این یافته با نتایجی که از دیگر مطالعات مورد - شاهدی در ایران حاصل آمده است، هم‌سویی دارد. از طرفی دیگر در بین زنان ساکن مغرب زمین، اثر ازدواج و تاهل در پیش‌گیری از کانسر پستان، «ضعیف» ارزیابی می‌شود. لذا در مجموع چنین به نظر می‌آید که وضعیت «ازدواج کرده» فی‌نفسه تأثیر چندانی در افزایش خطر ابتلا نداشته باشد و اثر محافظتی آن هم در حقیقت نمودی از اثر متغیر «سن در هنگام اولین حاملگی فول ترم» باشد.	در پژوهش حاضر بین سابقه‌ی سقط و ابتلا به سرطان پستان ارتباطی به‌دست نیامد. شواهد فراهم شده توسط محققان دیگر حکایت از آن دارد که در زنان دارای زمینه‌ی وراثتی، سابقه‌ی سقط می‌تواند خطر بروز سرطان پستان را بالا ببرد. طبق یافته‌های یک پژوهش دیگر، وجود سابقه‌ی سقط عمدی - به‌شرطی که پس از آن در زمانی دیگر حاملگی و زایمان اتفاق افتاده باشد - تأثیری در افزایش ریسک سرطان سینه را ندارد.	نتایج پژوهش ما ارتباط معنی‌داری بین سن اولین قاعدگی و بروز کانسر پستان به‌دست نداده است. در مطالعه‌ی ابراهیمی و هم‌کاران (۲۰۰۲) نتایج مشابه مطالعه‌ی حاضر به‌دست آمده است. حال آن‌که سایر پژوهش‌هایی که تاکنون انجام گرفته حاکی از آن است که سن بالاتر در هنگام شروع قاعدگی (Menarche) در زنان دارای سابقه‌ی فامیلی اثر محافظتی بر علیه کانسر پستان دارد؛ از جمله در مطالعات بچر (Becher) از این عامل به عنوان یک فاکتور محافظتی (Protective) قوی در		
آنالیز چند متغیر داده‌های حاصل از این پژوهش ارتباط معنی‌داری بین تعداد زایمان‌ها و بروز سرطان پستان نشان نداد. از سویی دیگر دو عامل «سن در هنگام اولین تولد زنده» و «تعداد تولدهای زنده» هر دو با ایجاد بیماری در ارتباط بودند. شواهد موجود بیانگر وجود نوعی تداخل - اصطلاحاً برهم‌کنش (Interaction) - بین وضعیت تاهل و تعداد زایمان‌ها است. همچنین شواهدی از وجود برهم‌کنش از نوع مثبت بین استعداد ژنتیک ابتلا به بیماری و تعداد بارداری‌های فول‌ترم به‌دست آمده است. در مقابل به نظر می‌رسد در کسانی که به لحاظ ژنتیک				

یافته و هم در سطح کشورهای در حال توسعه مشهود بوده و اثر مشاهده شده مستقل از عواملی چون سن، قومیت، تعداد زایمان‌ها، سن مادر در موقع تولد اولین فرزند و نیز مسئله‌ی یائسگی است.

به عقیده‌ی بچر، تعداد زیاد حاملگی‌ها و زیاد شدن طول دوره‌ی شیردهی عواملی هستند که اثر کاهش‌ی معنی‌داری بر روی ریسک ایجاد بیماری دارند؛ در عوض سابقه‌ی سقط، خطر ابتلا را بالا می‌برد ولی سن شروع قاعدگی تاثیر مهمی بر میزان خطر ندارد. در نظر این پژوهشگر، مهم‌ترین عامل خطر، داشتن زمینگی وراثتی است و اثر محافظتی تعداد زیاد زایمان‌ها (High parity) به اندازه‌ی نیست که بتواند خطر به وجود آمده از ناحیه‌ی عوامل ژنتیک را خنثی کند. در مورد دو عامل شیردهی و سقط، این محقق شواهدی بر وجود برهم‌کنش عوامل وراثتی و محیطی نیافته است.

در پژوهش حاضر بروز یائسگی به عنوان یک عامل مؤثر بر ایجاد سرطان معرفی شد؛ در نظر محققان دیگری از جمله تلامینی هسیه نیز یائسگی به عنوان عامل خطر (ریسک فاکتور) سرطان مطرح شده است.

شواهد موجود در مورد تاثیر مصرف قرص‌های ضد بارداری و تاثیر آن بر ایجاد سرطان ضد و نقیض است. بعضی یافته‌ها بیانگر آن است که مصرف این قرص‌ها تاثیر معنی‌داری در افزایش ریسک ندارد. شواهد دیگری هم وجود دارد که نقش سرطان‌زایی این محصولات را تأیید می‌کند. از مطالعه‌ی مورد - شاهد ما چنین بر می‌آید که در زنان ایرانی مصرف قرص‌های ضد بارداری ریسک بروز سرطان را به میزان مختصری بالا می‌برد. بالا بودن نسبت شانس در زنانی که به مدت نامشخصی قرص مصرف کرده‌اند، می‌تواند ناشی از سوگرایی یادآوری باشد؛ بدین نحو که خانم‌های مبتلا سابقه‌ی مصرف دارو را بهتر به خاطر می‌آورند یا برای به خاطر آوردن بهتر این سابقه تحت فشار قرار می‌گیرند. لذا نمی‌توان بر پایه‌ی این یافته‌ها توصیه‌ای برای تغییر الگوی مصرف این قرص‌ها داشت. البته در این

پیش‌گیری از سرطان پستان یاد شده است.

از نظر بچر ارتباط معنی‌داری بین سرطان سینه و سن مادر در موقع اولین زایمان زنده وجود ندارد. از سوی دیگری پژوهش‌های افراد دیگری از جمله گیل (Gail) و باندي (Bondy) نشانگر آن است که یک تداخل عمل منفی بین سن در موقع اولین تولد زنده و تعداد بستگان درجه اول مبتلا به سرطان پستان وجود دارد.

در حالی که اغلب از باروری و زایمان به عنوان فاکتورهای محافظت‌کننده یاد می‌شود، نقش شیردهی هم‌چنان در پرده‌ی ابهام قرار دارد. در پژوهش حاضر، نتایج آنالیز اولیه دلالت بر وجود یک رابطه‌ی قوی بین بروز بیماری سرطان پستان و شیردادن به کودک داشت که البته این رابطه در آنالیز نهایی (رگرسیون لجستیک چند متغیره) محو شد. در مطالعه‌ی ابراهیمی و همکاران، رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده نشده است.

به همین طریق، داشتن فرزند عموماً به عنوان یک عامل محافظتی بر علیه کانسر پستان تلقی می‌شود؛ ولی در مورد میزان نقشی که پدیده‌ی شیردهی در ایجاد این ارتباط دارد، بحث و جدل فراوان است. در یک مطالعه محققان با ترکیب نتایج مطالعات انجام شده در ۳۰ کشور مختلف، دریافته‌اند که به‌طور کلی ارتباطی بین شیردهی و بروز سرطان پستان وجود ندارد. در نتیجه این باور به وجود آمد که رابطه‌ی مشاهده شده در مطالعات قبلی، ساختگی و غیر واقعی (Spurious) بوده و در واقع اثر محدودکنندگی زایمان (Parity) باعث شده است که چنین رابطه‌ای به نظر آید. شواهدی به دست آمده است که نشان می‌دهد خطر نسبی ایجاد سرطان با افزایش تعداد زایمان‌ها کاهش یافته و این اثر هم در زنانی که شیر داده‌اند و هم در آن‌ها که شیر نداده‌اند مشهود است. مطابق این شواهد به ازای هر ۱۲ ماه شیردهی، خطر نسبی ابتلا به کانسر پستان به میزان  $4/3\%$  کاهش می‌یابد. این کاهش به ازای تولد هر فرزند برابر ۷٪ است. وجود چنین رابطه‌ای هم در سطح کشورهای توسعه

## تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده است. از تمامی هم‌کارانی که به نحوی در این مطالعه نقش داشته‌اند، تقدیر و تشکر می‌کنیم.

## منابع

- Humpel N, Jonnes SC (2004). Women's reasons for breast cancer risk estimation. *Asian Pacific Journal of cancer prevention*, 5, 428-432.
- Dathuis, Michelle, Dozier Jaclyn M, Anderson William F, et al(2005). Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1999. *IEA*, 34, 405-412.
- Parkin DM, Bary FI, Devesa SS(2001). Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*, 37, s4-s66.
- Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC et al(1993). Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl cancer Inst*, 85, 1819-27.
- Stanford JL, Herrinton LJ., Schwartz SM, et al (1995). Breast cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. *Epidemiology*, 6, 181-83.
- Shamsa AZ, Mohagheghi MA (2002). Final report of the national project for cancer registry. Islamic Republic of Iran, cancer Institute, Tehran.
- Harirchi I, M Ebrahimi, N Zamani, et al (2000). A review of 903 case records, *Public Health*, 114, 143-145.
- Miller BA, Feuer EJ, Hankey BF, et al (1993). Recent incidence trends of breast cancer in women and the relevance of early detection: and update. *CA cancer J Clin*, 43, 27-41.
- Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazeri A.(2002). Risk factors for breast cancer in Iran: a case control study. *Breast cancer research*, 4, No 5, 1-4.
- Kelsey JL, Gammon MD, John EM(1993). Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiology Rev*, 15, 36-47.
- Mc Credie M, paul C, Skegg DCG, et al(1998). Reproductive factors and breast cancer in New Zealand. *Int J cancer*, 76, 182-188.
- Becher H, Schmidt S, chang-Claude J (Feb 2003). Reproductive factors and familial predisposition for breast cancer by age 50 years. *IEA*, 32, No 1, 38-47.
- Negri E, La Vecchia C, Bruzzy P(1996). Risk factors for BC: polled results from three Italian case control studies. *Am J Epidemiol*, 128, 1207-15.
- Colditz GA, Rosner BA, spiezer FE(1996). Risk factors for breast cancer according to family history of BC. *J Natl cancer Inst*, 88, 365-71.
- Tang, M, Weiss N, Malone K(march 2000). Induced abortion in relation to breast cancer among parous women, *Epidemiology*, 11(2) , 177-180.
- Gail MH, Green Brinton LA, Byar DP et al (1989). Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer inst*, 81, 879-86.
- Bondy ML. lustbader ED, Halabi S, et al(1994). Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. *J Natl cancer inst*, 86, 620-25.
- Collaborating group on hormonal factor in breast cancer (2002). Breast cancer and breastfeeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries. *Lancet*, 360, 187-195.
- Michel S, Karin B, Willet, WC, etal (August 1996). Prospective assessment of breastfeeding and breast cancer incidence among women. *Obstetrical and Gynecological survey*, 51,

مطالعه امکان بررسی جداگانه‌ی انواع ترکیبات استروژن و پروژسترون و در نتیجه حصول نتایج دقیق‌تر فراهم نبوده است. با توجه به آثار سودمند قرص‌های ضد بارداری، در این زمینه باید مطالعاتی بیشتر با شرکت گروه‌های کاملاً مشخص از بیماران صورت گیرد تا مشخص شود مصرف این مواد ریسک سرطان را در این زمینه مطالعاتی و با شرکت گروه‌های خاص افزایش می‌دهد یا خیر.

در پژوهش ما سابقه‌ی پرتوتابی به سینه در فاصله‌ی نوجوانی تا ۳۰ سالگی به عنوان عامل خطر اصلی در ابتلا به سرطان پستان شناخته شد. محققان دیگر از جمله وانگ اظهار می‌کنند که ریسک بیماری در کسانی که به مناسبت شغل خود با پرتوهای X سر و کار دارند نسبت به سایر افراد بیشتر است و این تفاوت در افرادی که بیش از ۲۵ سال با اشعه سروکار داشته و نیز آنان که قبل از ۳۰ سالگی در معرض اشعه بوده‌اند، واضح‌تر است. به عقیده‌ی این پژوهشگر، عوامل خطر عمده در کانسر پستان عبارتند از: دوز جمعی اشعه‌ی تابیده به این عضو، چاقی و سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به بیماری. علاوه بر این، ممکن است برهم‌کنشی بین مسئله‌ی چاقی، شیر ندادن به کودک و مواجهه‌ی شغلی با پرتوها در کار باشد.

## نتیجه‌گیری

در مطالعه‌ی حاضر و مدل نهایی، متغیرهای سن بالای مادر در اولین تولد نوزاد زنده، تعداد کم‌تر تولدهای زنده، نداشتن سابقه‌ی زایمان، سابقه‌ی تابش اشعه X به ناحیه‌ی قفسه‌ی سینه در فاصله‌ی نوجوانی تا سی سالگی، مصرف قرص‌های ضد بارداری، یائسگی، وضعیت تأهل (مجرد بودن) به عنوان عوامل خطر مهم برای سرطان پستان شناخته شدند. با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر، توجه به وضعیت باروری و ازدواج زنان در پیش‌گیری از ابتلا به سرطان پستان در زنان ایران اهمیت دارد و ارائه‌ی طرح‌های مداخله‌ای ضروری است.

- therisk of breast cancer: A historical prospective case-control study. *Acta Obstetrics and gynecologic Scandinavia*, 75(2), feb, 157-160.
25. Tessaro S, Beria JU, Tomasi E, Barrso AJ (2001). Oral contraceptives and breast cancer: a case control study study, *rev saude publica*. Feb; 35(1), 32-8.
26. Hankinson SE, Willet WC(1997). A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Cancer Cause control*, 8,65-82.
27. Wang JX, Jia WH, Li BX (dec 1996). Risk and influential factors of female breast cancer among medical diagnostic X-ray workers in china. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.*, 17(6): 325-7. PMID: 9387594[pub medindexed for MEDLINE].
20. Talamini R, Franceschi S, La Vecchina C, et al(Feb 1996). The role of reproductive and menstrual factors in cancer breast before and after menopause. *Euro J cancer*, 32A(2):303-10.
21. Hsieh C, Trichopoulos D, Katsouyanni K et al (1990). Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case control study. *Int J cancer* , 46, 796-800.
22. Rookus MA, Van Leeuwen, FE(19994). Oral contraceptives and risk of breast cancer in aged 20-54 years. *Lancet* , 344 , 844-51.
23. March Banks PA McDonald J, Wilson, HG(2002). Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J med.*, 346, 2025-2032.
24. Tomason, H; Tomason, K (1996). Oral contraceptives and

