

ارتباط متغیرهای مرتبط با بارداری و خطر ابتلاء به

سرطان پستان: مرور سیستماتیک

زهره یگانه^۱، زهره شیخان^{۲*}، دکتر نورالسادات کریمان^۳، دکتر پرستو حاجیان^۴، دکتر ملیحه نصیری^۵، نرگس میرزاده^۶

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. مربی گروه مامایی، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. متخصص رادیوتراپی انکولوژی، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. استادیار گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۶. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۲/۱۰

خلاصه

مقدمه: سرطان پستان شایع‌ترین سرطان شناخته شده در جهان است که سبب مرگومیر گسترده در زنان می‌گردد. در اکثر موارد عامل خطر شناخته شده‌ای برای مبتلایان به سرطان پستان شناسایی نشده است. به نظر می‌رسد تغییرات هورمونی وسیعی که در بارداری رخ می‌دهند، در بروز سرطان پستان نقش دارند. از آنجایی که شناسایی عوامل خطر این بیماری به پیشگیری اولیه و تشخیص زودرس سرطان پستان کمک می‌کند، مطالعه حاضر با هدف مروری سیستماتیک بر مطالعات انجام شده در مورد متغیرهای مرتبط با بارداری و خطر سرطان پستان در ایران و جهان انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مرور سیستماتیک، مطالعات مورد نظر از پایگاه‌های اطلاعاتی Google Scholar، Scopus، Pubmed، Cochrane، Science Direct و SID با کلیدواژه‌های سرطان پستان و متغیرهای مرتبط بارداری در بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۷ جستجو شدند. بر اساس معیار نیوکاسل اتاوا، مطالعاتی که امتیاز ۶ و یا بیشتر گرفتند، وارد مطالعه شدند. نتایج به صورت کیفی گزارش شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۵۰ مقاله شامل ۲۶ مقاله مورد شاهدهی و ۲۴ مقاله هم‌گروهی که دارای معیار ورود به مطالعه بودند، بررسی شدند. بررسی‌ها نشان داد در بین متغیرهای مورد بررسی، سقط و پره‌اکلامپسی ارتباط قوی‌تری با سرطان پستان دارند.

نتیجه گیری: به نظر می‌رسد که وجود سابقه سقط باعث افزایش خطر سرطان پستان می‌گردد. همچنین سابقه پره‌اکلامپسی نقشی محافظت‌کننده در سرطان پستان دارد. در مورد ارتباط دیابت بارداری و چندقلویی با سرطان پستان، نیاز به انجام مطالعات بیشتر است.

کلمات کلیدی: پره‌اکلامپسی، چندقلویی، دیابت بارداری، سرطان پستان، سقط، مرور سیستماتیک

* نویسنده مسئول مکاتبات: زهره شیخان؛ مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۲۵۱۲؛ پست الکترونیک: zsheikhan@gmail.com

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان شناخته شده در جهان است که سبب مرگ‌ومیر گسترده در زنان می‌گردد (۱). بروز سرطان پستان در جهان و به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه رو به افزایش است (۲). این نکته قابل تأمل است که در طی سال‌های ۲۰۰۸-۲۰۱۳ در سطح جهان ۶/۳ میلیون زن مبتلا به سرطان پستان شناسایی شده‌اند. به‌علاوه در سال ۲۰۱۷ در ایالات متحده بیش از ۲۵۵۱۸۰ مورد جدید سرطان پستان روی داده است (۳). بروز سالانه سرطان پستان در ایران ۳۳/۲ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر است و بیشترین میزان آن در استان‌های تهران، اصفهان، یزد، مرکزی و فارس رخ داده است (۴). عوامل خطر منتسب به سرطان پستان شامل: افزایش سن، رژیم غذایی پرچربی، چاقی، مصرف الکل، افزایش طول دوره باروری، عدم سابقه زایمان، به دنیا آمدن اولین فرزند در سنین بالا و سابقه خانوادگی می‌باشند (۵)، اما اکثریت زنانی که مبتلا به سرطان پستان می‌شوند، عامل خطر شناخته شده‌ای ندارند (۸-۶). سطوح نرمال هورمون‌های زنان در طول زندگی در حال تغییر است و این تغییر هورمونی منجر به تغییر در پستان‌ها نیز می‌گردد. بسیاری از این تغییرات هورمونی در بارداری رخ می‌دهد که ممکن است باعث افزایش خطر ابتلاء به سرطان پستان در مادر شود (۹). همچنین در دوران بارداری اختلالات غدد درون‌ریز که تمایل شدید به ترشح هورمون دارند، بیشتر مشاهده می‌شود. در واقع در دوران بارداری، برخی هورمون‌ها (استروژن، پروژسترون، گنادوتروپین جفتی انسان و ...) با مقادیر بسیار زیادی ترشح می‌شوند (۱۰). عارضه‌های طبی بارداری می‌توانند سلامتی مادر، فرزند و یا هر دو را درگیر کنند. همچنین عارضه‌های طبی بارداری، شرایط فیزیکی و روانی مادر و فرزندش را تهدید می‌کنند (۱۱). از جمله عارضه‌های بارداری می‌توان به سقط، فشارخون بالا، پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری و بارداری چندقلویی اشاره کرد (۱۲). هورمون‌هایی که توسط عارضه‌های ذکر شده دستخوش تغییرات وسیعی می‌شوند شامل استروژن، پروژسترون (۱۳)، آندروژن (۱۴)، گنادوتروپین

جفتی انسان^۱ (۱۵) و هورمون رشد شبه انسولین^۲ (۱۶) می‌باشند. لازم به ذکر است که عدم تعادل این عوامل هورمونی در بروز سرطان پستان دخالت دارند (۱۷، ۱۸). با توجه به اینکه سرطان پستان در حال افزایش است و شناسایی عوامل خطر این بیماری به پیشگیری اولیه و تشخیص زودرس سرطان پستان کمک شایانی می‌نماید و برخی متغیرهای مرتبط با بارداری (سقط، پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری و چندقلویی) تحت شرایط هورمونی مشابه با سرطان پستان بوده و به‌صورت مجزا مطالعه شده‌اند، لذا تحقیقات بیشتر در این زمینه طلب می‌شود (۱۹-۲۲). در مطالعه مروری نچوتا و همکاران (۲۰۱۰) که به بررسی متغیرهای چندقلویی، پره‌اکلامپسی، جنس نوزاد، سن بارداری در زمان تولد نوزاد، رشد جنین، افزایش وزن بارداری، دیابت بارداری، خصوصیات جفت و ارتباط آن‌ها با سرطان پستان پرداختند، ارتباط محافظتی پره‌اکلامپسی و احتمالاً چندقلویی با سرطان پستان اشاره شد و برای سایر متغیرها نامشخص اعلام گردید (۲۲). مطالعه مروری حاضر با هدف مروری سیستماتیک بر مطالعات انجام شده در مورد ارتباط متغیرهای مرتبط با بارداری (سقط، پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری و چندقلویی) و سرطان پستان انجام شد.

روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری سیستماتیک بررسی ارتباط متغیرهای مرتبط با بارداری (سقط، پره‌اکلامپسی، چندقلویی، دیابت بارداری) با خطر ابتلاء به سرطان پستان است. در این مطالعه مروری از تمام مطالعات انجام شده در این زمینه ایران و جهان از سال ۲۰۰۰ تا اکتبر سال ۲۰۱۷ استفاده شد. در تمام مراحل تهیه مطالعه از جمله تعیین موضوع مورد پژوهش، جمع‌آوری اطلاعات و تفسیر یافته‌ها از سیستم گزارش‌دهی مطالعات سیستماتیک PRISMA^۳ (۲۳) استفاده شد. برای انجام جستجوی الکترونیکی از تمام مقالات چاپ شده از سال ۲۰۰۰ تا اکتبر ۲۰۱۷ استفاده شد. مقالات

¹ HCG

² IGF

³ Preferred reporting items for systematic reviews and meta- analyses

۲۶). معیار NOS تمام مراحل یک مطالعه اعم از انتخاب نمونه‌ها، مقایسه دو گروه و پیامدها را مورد بررسی قرار می‌دهد. به‌منظور افزایش روایی و پایایی مطالعه، دو پژوهشگر به‌طور هم‌زمان به جستجوی مقالات پرداختند و کیفیت مقالات را بر اساس معیار NOS به‌طور جداگانه مورد ارزیابی قرار دادند. بررسی توافق بین نتایج جستجو توسط فرد سوم صورت گرفت. در نهایت ۵۰ مقاله (۸ مقاله فارسی و ۴۲ مقاله خارجی) وارد مطالعه شدند. در ضمن برخی مقالات به بررسی چند متغیر بارداری به‌طور هم‌زمان پرداخته بودند.

یافته‌ها

در این مرور سیستماتیک تعداد ۵۰ مقاله مورد بررسی قرار گرفت. ۲۶ مقاله از نوع مورد شاهدهی و ۲۴ مقاله از نوع هم‌گروهی بودند. تعداد مقالات در هر یک از متغیرها به صورت زیر بود؛ ۲۵ مقاله در مورد سقط، ۱۰ مقاله در مورد پره‌اکلامپسی، ۸ مقاله در مورد دیابت بارداری، ۳ مقاله در مورد چندقلویی و ۴ مقاله به بررسی چند متغیر به صورت هم‌زمان پرداخته بودند. مقالاتی که از این مطالعه حذف شدند (با کسب امتیاز کمتر از ۶ طبق معیار نیوکاسل اتاوا) در قسمت‌های مختلف مطالعه مانند انتخاب نمونه‌ها، نحوه جمع‌آوری اطلاعات، نحوه ارزیابی پیامدها، طول پیگیری و کفایت آن در مطالعات هم‌گروهی و گزارش تعداد ریزش نمونه‌ها دارای ضعف بودند.

از پایگاه‌های اطلاعاتی داخلی Magiran، Irandoc، Google Scholar، SID و پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Scopus، Science Direct و Cochrane انتخاب شدند. جستجوی مقالات با استفاده از کلیدواژه‌های فارسی: سرطان، سرطان پستان، عارضه‌های بارداری، متغیرهای مرتبط با بارداری، دیابت بارداری، سقط، پره‌اکلامپسی، اکلامپسی، چندقلویی، دوقلویی و ترکیبات آن‌ها با استفاده از عملگرهای "و" و "یا" در قسمت چکیده، عنوان و کلیدواژه انجام شد. در پایگاه‌های انگلیسی از قسمت Advanced Search معادل لاتین و Mesh این کلیدواژه‌ها شامل: breast، breast neoplasm، breast malignancy، breast carcinoma، cancer، breast cancer، twin births، abortion، miscarriage، Gestational incomplete pregnancy، pregnancy complication، tumor، diabetes، eclampsia، gestational factor، pregnancy، multiple births، preeclampsia، related factor و ترکیبات آن‌ها با عملگرهای "AND" و "OR" جستجو شدند. معیار ورود مقالات به مطالعه شامل: انجام مطالعه به‌صورت هم‌گروهی و مورد شاهدهی، ارزیابی ارتباط سرطان پستان با متغیرهای مرتبط با بارداری (سقط، پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری و چندقلویی) در ایران و جهان بود. معیار خروج مقالات از مطالعه شامل: ارتباط نداشتن با موضوع، بررسی ارتباط مرگ‌ومیر سرطان پستان با عوامل ذکر شده، مقالات مروری، گزارش مورد و نامه به سردبیر بود.

ارزیابی کیفیت مقالات با استفاده از مقیاس نیوکاسل اتاوا (NOS)^۱ ویژه مطالعات هم‌گروهی و مورد شاهدهی استفاده شد (۲۴، ۲۵). بر اساس این معیار، مقالاتی که امتیاز ۶ و بالاتر کسب کردند، وارد مطالعه شدند. حداقل امتیاز در این معیار ۰ و حداکثر امتیاز ۹ است. بر اساس این معیار، مقالاتی که نمره ۶ و بالاتر کسب کنند، جزء مقالات با کیفیت خوب دسته‌بندی می‌شوند. روایی و پایایی این ابزار در مطالعات مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته است و امتیاز نسبتاً خوبی کسب نموده است (۲۵،

¹ Newcastle Ottawa scale



شکل ۱- فلوجارت انتخاب مقالات

پستان دانستند (۳۶-۴۰). فقط در مطالعه پائولتی و همکار (۲۰۰۳) افزایش تعداد سقط خودبه‌خودی با خطر سرطان پستان پس از یائسگی همراه بود (۴۱). همچنین تعدادی از مطالعات خطر سرطان پستان را فقط در افرادی که سابقه بیش از یک سقط داشته‌اند، مشاهده نموده‌اند (۴۲-۴۴). از طرفی دیگر، سایر مطالعات سابقه سقط را در افزایش خطر سرطان پستان مؤثر ندانستند (۴۵-۵۴).

پره‌اکلامپسی

پره‌اکلامپسی به‌صورت فشارخون سیستول بالای ۱۴۰ و دیاستول بالای ۹۰، بعد از ۲۰ هفته بارداری معمولاً همراه با پروتئینوری تعریف می‌گردد (۱۰). ۴/۶٪ بارداری‌ها در سراسر جهان به پره‌اکلامپسی منجر می‌شوند (۵۵). شیوع پره‌اکلامپسی در ایران ۰/۰۷ درصد اعلام شده است و این میزان در حال افزایش است (۵۶). زنانی که دچار پره‌اکلامپسی می‌شوند، فاکتورهای

سقط

سقط به از دست رفتن بارداری قبل از ۲۰ هفته بارداری اطلاق می‌گردد (۱۰). شیوع سقط در جهان ۲۵٪ است و بیشترین میزان آن در شرق آسیا مشاهده شده است (۲۷). در طی بارداری بافت پستان دچار تغییرات می‌گردد و بعد از گذراندن کامل دوره بارداری، تمایز پستان انجام می‌شود. این تمایز اثر محافظت‌کننده نسبت به سرطان پستان ایجاد می‌کند. زمانی که سقط رخ می‌دهد، بارداری ناتمام می‌ماند و تمایز بافت پستان تکمیل نمی‌گردد، همین امر خطر ابتلاء به سرطان پستان را بالا می‌برد (۲۸، ۲۹). برخی مطالعات، سابقه سقط را عامل خطری برای ابتلاء به سرطان پستان گزارش کرده‌اند (۳۰-۳۵). برخی مطالعات نتیجه را به تفکیک سقط عمدی و سقط خود به خودی اعلام نمودند که منحصراً سقط عمدی را مرتبط با خطر سرطان



جنسی^۱ و در نتیجه افزایش میزان استرادیول فعال می‌شود (۶، ۱۷). برخی مطالعات دیابت بارداری را به‌عنوان عامل خطر ابتلاء به سرطان پستان مؤثر دانستند (۸۳، ۸۴). پارک و همکاران (۲۰۱۷) بر این عقیده بودند که در زنان با سابقه دیابت بارداری بیش از یک‌بار، خطر سرطان پستان افزایش می‌یابد (۸۵). داوسن (۲۰۰۴) در مطالعه خود بیان کرد که هرچه میزان تحمل گلوکز در دیابت بارداری بیشتر باشد، خطر سرطان، به‌خصوص سرطان پستان افزایش می‌یابد (۸۶). تعدادی از مطالعات ارتباطی بین سرطان پستان و دیابت بارداری نیافتند (۶۹، ۷۰، ۷۲، ۸۷، ۸۸). بجایمل و همکاران (۲۰۱۶) کاهش خطر سرطان پستان را در زنان پس از یائسگی که سابقه دیابت بارداری داشتند، مشاهده نمودند (۸۹). همچنین در مطالعه رالیسون و همکاران (۲۰۰۷) کاهش خطر سرطان پستان در زنانی که سابقه دیابت بارداری در سن زیر ۳۵ سال داشتند، مشاهده شد (۹۰).

چندقلویی

بارداری دوقلو حاصل لقاح دو تخمک جدا یا تقسیم یک تخمک بارور هستند (۱۰). بروز دوقلویی ۳/۴ مورد در هر ۱۰۰۰ بارداری گزارش شده است و این میزان در حال افزایش است (۹۱). افزایش سطوح هورمون‌های استرادیول، تستوسترون (۹۲)، پروژسترون (۹۳)، هورمون گنادوتروپین جفتی انسان و آلفا فتوپروتئین (۹۴، ۱۵) در بارداری چندقلویی مشاهده می‌شود. به نظر می‌رسد افزایش هورمون‌های گنادوتروپین جفتی انسان، پروژسترون و آلفا فتوپروتئین به دلیل خاصیت ضد استروژنی مؤثر بر روی بافت پستان (۹۵)، اثر محافظتی طولانی‌مدت در برابر سرطان پستان را ایجاد نمایند (۹۶، ۹۷). در برخی مطالعات اثر محافظت‌کننده چندقلویی بر سرطان پستان گزارش شد (۷۲، ۹۸، ۹۹). نیل و همکاران (۲۰۰۴) ارتباطی بین چندقلویی و سرطان پستان نیافتند (۱۰۰). اینز و همکار (۲۰۰۴) افزایش خطر سرطان پستان را با وجود سابقه چندقلویی بیان کردند (۶۵).

هورمونی آن‌ها دستخوش تغییرات می‌گردد. در طی پره-اکلامپسی سطح استروژن مادر کاهش می‌یابد. کاهش سطح استروژن، فرضیه بیولوژیکی اثر محافظت‌کننده پره‌اکلامپسی در برابر سرطان پستان را پایه‌گذاری می‌کند (۵۷، ۵۸). همچنین در طی پره‌اکلامپسی افزایش سطوح پروژسترون (۵۷، ۵۸)، آندروژن (۱۴، ۵۹) و هورمون گنادوتروپین جفتی انسان (۵۸، ۶۰) رخ می‌دهد که همگی اثر ضد استروژنی دارند. از طرفی کاهش هورمون رشد شبه انسولین در پره‌اکلامپسی نیز ممکن است نقشی در این فرضیه داشته باشد (۵۸). تعدادی از مطالعات، تأثیر محافظت‌کننده پره‌اکلامپسی در برابر سرطان پستان را تأیید کردند (۶۵-۶۱). در مطالعه واتن و همکاران (۲۰۰۷) تأثیر محافظتی پره-اکلامپسی در زنانی که فرزند پسر داشتند، مشهود بود (۶۶). نتایج مطالعه تری و همکاران (۲۰۰۷) نشان داد که سابقه پره‌اکلامپسی در زنان بعد از یائسگی با کاهش خطر سرطان پستان همراه است (۶۷). تعدادی دیگر از مطالعات ارتباطی بین سرطان پستان و پره‌اکلامپسی تشخیص ندادند (۷۲-۶۸). همچنین در دو مطالعه سابقه پره‌اکلامپسی، عامل خطر سرطان پستان گزارش شد (۷۳، ۷۴).

دیابت بارداری

دیابت بارداری عبارت است از اختلال تحمل گلوکز که برای اولین بار در دوران بارداری شروع و یا تشخیص داده می‌شود (۱۰). شیوع جهانی دیابت بارداری ۱۷٪ برآورد شده است (۷۵). شیوع دیابت بارداری در زنان جنوب و شرق آسیا بیشتر است (۷۶). شیوع دیابت بارداری در ایران ۳/۴٪ است (۷۷). هیپرانسولینمی و هیپرگلیسمی، اختلالاتی هستند که در دیابت بارداری رخ می‌دهند (۷۸). مطالعات نشان داده‌اند که انسولین و گلوکز با افزایش خطر سرطان پستان همراه هستند (۷۹). همچنین هیپرگلیسمی ثابت، هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین، باعث افزایش هورمون رشد شبه انسولین می‌شوند (۸۰، ۸۱). به‌علاوه افزایش هورمون رشد شبه انسولین با افزایش خطر شروع و پیشرفت سرطان همراه است (۸۲). از طرفی دیگر افزایش انسولین خون باعث کاهش ساخت گلوبولین متصل شونده به هورمون

¹ Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)

بحث

بارداری به‌عنوان دوره حساسی از زندگی زنان که ممکن است با خطر بعدی ابتلاء به سرطان پستان در ارتباط باشد، شناخته می‌شود (۱۰۱، ۱۰۲). شواهد قابل‌توجهی نشان می‌دهد که عوامل تولیدمثلی و هورمونی در بروز سرطان پستان نقش دارند (۱۷، ۱۸). استروژن، مهم‌ترین هورمونی است که مواجهه با آن احتمال خطر سرطان پستان را افزایش می‌دهد و به‌طور مستقیم روی بافت پستان و سلول‌های آن اثر تحریکی دارد (۱۳، ۱۷). آندروژن نیز با آروماتیزه شدن به استروژن (به‌خصوص در زنان یائسه) به‌طور غیرمستقیم روی بافت پستان تأثیر می‌گذارد (۱۷). انسولین باعث تحریک ترشح استروئید از تخمدان و همچنین تولید آندروژن می‌گردد و از طرفی دیگر افزایش انسولین با کاهش سطوح گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی و نیز تحریک رشد بافت پستان همراه است (۶، ۱۷، ۷۹). گلوکز در پیشرفت سرطان پستان و تکثیر سلول‌های سرطانی نقش دارد (۱۷، ۷۹). هورمون رشد شبه انسولین باعث تحریک رشد سلولی می‌گردد و با سرطان پستان ارتباط نزدیکی دارد و همین‌طور سبب مهار ترشح گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی می‌گردد (۱۷، ۸۲). گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی ارتباط معکوسی با سرطان پستان دارد (۶، ۱۷). گنادوتروپین جفتی انسان اثرات ضد استروژنی از خود نشان می‌دهد. آلفا فتوپروتئین پاسخ سلولی به استروژن را مهار می‌کند و خطر سرطان پستان را کاهش می‌دهد (۹۵).

مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط متغیرهای مرتبط با بارداری (سقط، پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری و چندقلویی) و خطر ابتلاء به سرطان پستان انجام شد. مروری بر مطالعات انجام شده در این زمینه از سال ۲۰۰۰ تا اکتبر ۲۰۱۷، نشان‌دهنده وجود اطلاعات محدود می‌باشد و انجام مطالعات بیشتر توصیه می‌گردد.

جان گو و همکاران (۲۰۱۵) در یک متاآنالیز به بررسی مطالعات آینده‌نگر انجام شده در ارتباط سقط و سرطان پستان تا سال ۲۰۱۴ پرداختند و ارتباطی بین این دو نیافتند (۱۰۳). از طرفی در مطالعه متاآنالیز هوانگ و همکاران (۲۰۱۴)، سابقه سقط به‌عنوان عامل خطر

سرطان پستان ذکر شد (۱۰۴). در مورد ارتباط سقط با سرطان پستان، ۲۵ مقاله بررسی شد که در این بین، ۱۵ مطالعه به ارتباط مثبت سابقه سقط (به‌خصوص سقط عمدی) با سرطان پستان اشاره کردند (۳۰-۴۴). ۱۰ مطالعه دیگر خطر ابتلاء به سرطان پستان را در زنان دارای سابقه سقط و زنان با عدم سابقه سقط، یکسان دانستند (۴۵-۵۴). دلیل تفاوت در نتایج این مطالعات را می‌توان در دو بخش بررسی نمود. بخش اول به مشکلات ساختار مطالعه باز می‌گردد. به‌طور مثال پیگیری کوتاه مدت، بررسی افراد در سنین زیر ۵۰ سال، تعداد کم نمونه‌ها، عدم تعدیل متغیرهای مداخله‌گر و انتخاب نامناسب گروه‌های مطالعه باعث به وجود آمدن نتایج نادرست در مطالعات می‌شود. بخش دیگر، مسئله مهم قانونی یا غیرقانونی قلمداد شدن سقط در کشورهای مختلف است؛ به‌طوری که در کشورهایی که سقط غیرقانونی است، هنگام جمع‌آوری اطلاعات، افراد برای گریز از برچسب خوردن، میزان سقط (به‌خصوص سقط‌های قبل ازدواج) را کمتر از حد واقعی گزارش می‌کنند، در نتیجه شیوع درستی محاسبه نمی‌گردد. در کشور ایران نیز سقط عمدی غیرقانونی محسوب می‌گردد و سقط‌های قبل از ازدواج به دلیل اینکه از لحاظ اجتماعی قابل قبول نیستند، گزارش نمی‌شوند. تفاوت دیگر کشور ما این است که بیشتر سقط‌های عمدی در ایران برای محدود کردن تعداد خانواده انجام می‌گیرد، در صورتی که در کشورهای آمریکایی و اروپایی برای به تعویق انداختن تولد فرزند اول این عمل انجام می‌شود. از آنجایی که ممکن است سقط عامل خطری برای بروز سرطان پستان باشد، مطالعات بیشتری در این زمینه، با در نظر گرفتن شرایط ذکر شده جهت تعیین مکانیسم اثر سقط بر سرطان پستان در کشورهایی که سقط منع قانونی و اجتماعی ندارد و شیوع سقط متوسطی را دارند، لازم است.

مطالعه متاآنالیز کیم و همکاران (۲۰۱۳) که به بررسی مطالعات انجام شده درباره ارتباط پره‌اکلامپسی و خطر سرطان پستان پرداختند، نشان داد که اثر محافظتی پره-اکلامپسی در برابر سرطان پستان وجود دارد، اما این ارتباط قطعی و معنی‌دار نیست (۱۰۵). در متاآنالیز سان

مختلف متفاوت است و این موضوع باعث تفاوت در نتایج مطالعات می‌شود. متغیر شاخص توده بدنی، مخدوش‌کننده‌ای قوی در ارتباط دیابت بارداری و سرطان پستان است که در بیشتر مطالعات مورد توجه قرار نگرفته است. همچنین سن در زمان بارداری، عدم فعالیت فیزیکی و رژیم غذایی پرچربی در دوران بارداری سایر متغیرهای تأثیرگذار هستند که باید مدنظر قرار گیرند. از سوی دیگر در بیشتر مطالعات، سابقه دیابت بارداری از طریق خودگزارشی به دست آمده است که ممکن است سبب تورش اطلاعات گردد. مطالعات آینده‌نگر نیز به دلیل فاصله زمانی طولانی بین دیابت بارداری و بروز سرطان پستان، با از دست رفتن پیگیری‌ها و همچنین شیوع پایین سرطان همراه هستند. با توجه به کمبود اطلاعات و تناقض در نتایج مطالعات موجود، ارتباط دیابت بارداری با سرطان پستان نامشخص است. انجام مطالعات گسترده‌تری در این مورد توصیه می‌گردد.

کیم و همکاران (۲۰۱۲) متآنالیزی در بررسی ارتباط دوقلویی و سرطان پستان انجام دادند. اگرچه در آنالیز مطالعات هم‌گروهی کاهش خطر سرطان پستان را مشاهده نمودند، اما در کل از لحاظ آماری این ارتباط معنی‌دار نبود (۱۰۸). در مطالعه حاضر بررسی مطالعات در زمینه چندقلویی و سرطان پستان با نتایج متناقضی رو به رو شد. در بارداری‌های چندقلویی به دلیل افزایش سطوح هورمون‌های بارداری و تأثیر هورمون‌ها بر یکدیگر، تفسیر نتایج مشکل می‌گردد. قابل توجه است که میزان بارداری‌های چندقلویی در سال‌های اخیر به علت استفاده از تکنیک‌های کمک باروری افزایش یافته است. همچنین میزان بارداری چندقلویی در زنان با پارتیتی بالا و مصرف‌کنندگان قرص‌های خوراکی جلوگیری از بارداری (OCP)^۱ بیشتر است. همگی این عوامل قادر هستند که نتایج مطالعات ارتباط چندقلویی و سرطان پستان را مخدوش کنند و باید در نظر گرفته شوند. همچنین دیگر عواملی که بر سطوح هورمون‌ها مؤثر هستند، مانند سن در اولین بارداری، سن اولین قاعدگی، سن یائسگی، استفاده از هورمون درمانی و

و همکاران (۲۰۱۷) که فقط مطالعات آینده‌نگر را بررسی نمود؛ اثر حفاظتی پره‌اکلامپسی در سرطان پستان را مختص زنانی با نوزاد پسر، به علت نقش هورمون‌های وابسته به جنس در بارداری، بیان کرد (۱۰۶). در بین مطالعات بررسی شده، ۷ مطالعه اثر محافظت‌کننده پره‌اکلامپسی در برابر سرطان پستان را تأیید نموده‌اند (۶۷-۶۱). هر دو مطالعه‌ای که پره‌اکلامپسی را عامل خطر سرطان پستان دانستند، در کشور اسرائیل انجام شده بودند (۷۳، ۷۴) که این نتیجه ممکن است به دلیل تفاوت شیوع پره‌اکلامپسی در کشورهای مختلف به دست آمده باشد. مابقی مطالعات ارتباطی بین پره‌اکلامپسی و سرطان پستان نیافتند (۷۲-۶۸). مهم‌ترین نکته در این مطالعات، توجه به طبقه‌بندی اختلالات همراه با فشارخون بالا در بارداری و همچنین طبقه‌بندی و تعریف پره‌اکلامپسی است؛ به طوری که تعریف غیر صحیح، باعث قرارگیری نادرست افراد در گروه‌های مطالعه می‌گردد و نتایج را مخدوش می‌سازد. برخی مطالعات وجود ادم را معیار تشخیصی پره‌اکلامپسی قرار دادند که باعث به وجود آمدن تورش انتخاب شده است. نکته دیگر اینکه پره‌اکلامپسی بیشتر در زنان جوان بروز می‌کند، بنابراین بهتر است نمونه‌های مورد مطالعه شامل زنان مسن نیز باشند و نتایج با توجه به وضعیت یائسگی زنان ارائه گردد. همچنین بهتر است متغیرهایی مانند رژیم غذایی، زایمان ترم یا پره‌ترم، وزن تولد، شاخص توده بدنی و کشیدن سیگار زیر نظر گرفته شوند. مطالعات بیشتری در این زمینه به صورت آینده‌نگر، در یک طیف وسیع سنی با پیگیری طولانی مدت برای شناخت هرچه بیشتر ارتباط پره‌اکلامپسی و سرطان پستان، لازم است.

تانگ و همکاران (۲۰۱۴) مطالعه‌ای سیستماتیک درباره ارتباط دیابت بارداری با سرطان انجام دادند. در این مطالعه ارتباط دیابت بارداری با سرطان پستان معنی‌دار نبود (۱۰۷). تعداد ۱۱ مطالعه در مورد بررسی ارتباط سرطان پستان با دیابت بارداری یافت شد (۶۹، ۷۰، ۷۲، ۸۳-۹۰). تمامی این مطالعات مورد بررسی قرار گرفتند و نتایج متفاوتی مشاهده شد. این نکته حائز اهمیت است که معیارهای تشخیصی دیابت بارداری در کشورهای

¹ Oral Contraceptive Pill

عدم دسترسی به تمام مقالات انتشار نیافته، عدم امکان انجام متاآنالیز به دلیل ناهمگونی موجود در مطالعات و محدود بودن تعداد مقالات در برخی متغیرهای مورد بررسی، روش‌های متفاوت نمونه‌گیری، روش‌های مختلف تشخیص در مورد دو متغیر پره‌اکلامپسی و دیابت بارداری و کیفیت پایین برخی مطالعات که منجر به حذف آن‌ها از مطالعه حاضر گردید، اشاره کرد. خلاصه مطالعات انجام شده در زمینه متغیرهای مرتبط با بارداری و خطر ابتلاء به سرطان پستان در جدول ۱ ارائه شده است.

چاقی بعد از یائسگی باید مورد توجه قرار گیرند که بیشتر مطالعات این متغیرها را اندازه‌گیری نکرده‌اند. به علت کمبود اطلاعات و مطالعات انجام شده در این زمینه به خصوص در سال‌های اخیر، نتیجه‌گیری در این امر ناممکن است و نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد. از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به افزایش آشنایی و آگاهی پژوهشگران در خصوص متغیرهای مرتبط با بارداری که ممکن است از عوامل خطر سرطان پستان باشند و توجه به لزوم انجام مطالعات گسترده‌تر جهت شناسایی عوامل خطر ناشناخته سرطان پستان، به خصوص در کشور ایران اشاره کرد. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به

جدول ۱- مطالعات انجام شده در زمینه متغیرهای مرتبط با بارداری و خطر ابتلاء به سرطان پستان

| نویسنده، سال، رفرنس | کشور | متغیر مورد بررسی | روش | گروه مورد/مواجهه | گروه شاهد/کنترل | معیار نیوکاسل اتاوا (NOS) |
|----------------------------------|---------------|------------------|-------------|---------------------|--------------------|------------------------------|
| بالکازو و همکاران (۲۰۱۷) (۳۱) | آفریقای مرکزی | سقط | مورد شاهدهی | ۱۷۴ | ۳۴۸ | ۸ |
| احمد و همکاران (۲۰۱۵) (۳۰) | بنگلادش | سقط | مورد شاهدهی | ۸۰ | ۸۰ | ۶ |
| کریم و همکاران (۲۰۱۵) (۴۷) | عربستان | سقط | مورد شاهدهی | ۹۲ | ۱۰۰ | ۷ |
| جان وو و همکاران (۲۰۱۴) (۴۶) | چین | سقط | مورد شاهدهی | ۱۵۱۷ | ۱۷۹۴ | ۹ |
| حسین‌زاده و همکاران (۲۰۱۴) (۳۲) | ایران | سقط | مورد شاهدهی | ۱۴۰ | ۲۸۰ | ۹ |
| برونر و همکاران (۲۰۱۳) (۴۵) | دانمارک | سقط | هم‌گروهی | ۶۸۶۰ | ۱۸۷۱۶ | ۸ |
| تولتای و همکاران (۲۰۱۳) (۳۳) | قزاقستان | سقط | مورد شاهدهی | ۱۱۴ | ۱۹۶ | ۹ |
| جیانگ و همکاران (۲۰۱۲) (۳۶) | چین | سقط | مورد شاهدهی | ۶۶۹ | ۶۸۲ | ۹ |
| کیو و همکاران (۲۰۱۲) (۳۷) | چین | سقط | مورد شاهدهی | ۵۰۰ | ۵۰۰ | ۸ |
| یانهو و همکاران (۲۰۱۲) (۴۲) | چین | سقط | مورد شاهدهی | ۲۶۳ | ۴۵۷ | ۸ |
| حاجیان و همکاران (۲۰۱۱) (۳۵) | ایران | سقط | مورد شاهدهی | ۱۰۰ | ۲۰۰ | ۸ |
| اوزمن و همکاران (۲۰۰۹) (۴۰) | ترکیه | سقط | مورد شاهدهی | ۱۴۹۲ | ۲۱۶۷ | ۷ |
| هندرسون و همکاران (۲۰۰۸) (۴۸) | ایالات متحده | سقط | هم‌گروهی | ۳۳۲۵ | ۱۰۹۸۹۳ | ۸ |
| میشل و همکاران (۲۰۰۷) (۴۹) | ایالات متحده | سقط | هم‌گروهی | ۳۷۸۷۱ | ۹۳۵۵۶۶ | ۸ |
| بروستر و همکاران (۲۰۰۵) (۵۰) | اسکانلند | سقط | مورد شاهدهی | ۲۸۲۸ | ۹۷۸۱ | ۸ |
| پالمار و همکاران (۲۰۰۴) (۵۴) | ایالات متحده | سقط | هم‌گروهی | ۱۳۴۰۶۷ | ۷۱۹۱۶ | ۹ |
| پائولتی و همکاران (۲۰۰۳) (۴۱) | فرانسه | سقط | هم‌گروهی | ۱۰۷۴ | ۳۸۱۲ | ۸ |
| سندرسون و همکاران (۲۰۰۱) (۳۸) | چین | سقط | مورد شاهدهی | ۱۴۵۹ | ۱۵۵۶ | ۹ |
| نیوکمب و همکاران (۲۰۰۰) (۵۳) | ایالات متحده | سقط | مورد شاهدهی | ۱۳۸ | ۲۵۲ | ۸ |
| کیهانیان و همکاران (۲۰۱۰) (۳۴) | ایران | سقط | مورد شاهدهی | ۶۰ | ۶۰ | ۷ |
| تهرانیان و همکاران (۲۰۰۹) (۵۱) | ایران | سقط | مورد شاهدهی | ۳۱۲ | ۳۱۲ | ۷ |
| هلاکویی و همکاران (۲۰۰۶) (۳۹) | ایران | سقط | مورد شاهدهی | ۲۵۰ | ۵۰۰ | ۷ |
| امینی‌ثانی و همکاران (۲۰۰۳) (۴۳) | ایران | سقط | مورد شاهدهی | ۱۰۵ | ۱۰۵ | ۶ |
| پسران و همکاران (۲۰۰۳) (۵۲) | ایران | سقط | مورد شاهدهی | ۱۷۶ | ۱۷۶ | ۷ |
| کشفی و همکاران (۲۰۰۱) (۴۴) | ایران | سقط | مورد شاهدهی | ۱۲۰ | ۱۲۰ | ۷ |
| پاچکو و همکاران (۲۰۱۵) (۶۱) | دانمارک | پره‌اکلامپسی | هم‌گروهی | ۲۰۸۰۱ | ۱۴۹۶۰۲ | ۸ |
| اوپدال و همکاران (۲۰۱۲) (۶۴) | نروژ | پره‌اکلامپسی | هم‌گروهی | ۱۵۸۵۶ | ۹۱۹۷۱۲ | ۸ |
| هیویان ما و همکاران (۲۰۱۰) (۷۱) | ایالات متحده | پره‌اکلامپسی | هم‌گروهی | ۱۷۶۸ | ۲۹۶۹۱ | ۹ |
| کالدرون و همکاران (۲۰۰۹) (۷۴) | اسرائیل | پره‌اکلامپسی | هم‌گروهی | ۱۶۲۴ | ذکر نشده | ۸ |
| تری و همکاران (۲۰۰۷) (۶۷) | ایالات متحده | پره‌اکلامپسی | مورد شاهدهی | ۱۳۱۰ | ۱۳۸۵ | ۸ |
| واتن و همکاران (۲۰۰۷) (۶۶) | نروژ | پره‌اکلامپسی | هم‌گروهی | ۹۱۶۰ | ۶۹۱۸۴۶ | ۹ |

| | | | | | | |
|---|--------|-------|-------------|---------------------------------------|--------------|---------------------------------|
| ۸ | ۳۵۹۶۳ | ۱۰۷۰ | هم گروهی | پره‌اکلامپسی | اسرائیل | پالتیل و همکاران (۲۰۰۴) (۷۳) |
| ۹ | ۶۸۹۱۸۳ | ۵۴۷۴ | هم گروهی | پره‌اکلامپسی | نروژ | واتن و همکاران (۲۰۰۲) (۶۲) |
| ۸ | ۳۶۵۸ | ۱۴۶ | هم گروهی | پره‌اکلامپسی | ایالات متحده | کان و همکاران (۲۰۰۱) (۶۳) |
| ۹ | ۳۳۷ | ۲۰۵ | مورد شاهدهی | پره‌اکلامپسی | ایالات متحده | ریچاردسون و همکاران (۲۰۰۰) (۶۸) |
| ۹ | ۱۸۵۲ | ۹۶۰ | مورد شاهدهی | پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری | ایالات متحده | براسکی و همکاران (۲۰۱۳) (۷۰) |
| ۹ | ۲۲۴۷۲۱ | ۲۲۶۴۶ | مورد شاهدهی | پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری، چندقلویی | ایالات متحده | تروسی و همکاران (۲۰۱۳) (۷۲) |
| ۸ | ۳۱۱۸۰۳ | ۲۲۱۶ | هم گروهی | پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری | سوئد | سناتینگس و همکاران (۲۰۰۵) (۶۹) |
| ۹ | ۱۰۰۵۲ | ۲۵۲۲ | مورد شاهدهی | پره‌اکلامپسی، چندقلویی | ایالات متحده | اینز و همکاران (۲۰۰۴) (۶۵) |
| ۸ | ۳۷۵۶۲ | ۱۶۳۶ | هم گروهی | دیابت بارداری | ایالات متحده | پارک و همکاران (۲۰۱۷) (۸۵) |
| ۹ | ۹۹۳۶۵ | ۴۹۶۸۴ | هم گروهی | دیابت بارداری | کانادا | بجایمل و همکاران (۲۰۱۶) (۸۹) |
| ۸ | ۹۴۸۲۲ | ۹۸۹۳ | هم گروهی | دیابت بارداری | اسرائیل | فوجز و همکاران (۲۰۱۶) (۸۴) |
| ۸ | ۲۳۷۷ | ۵۱۸۸ | هم گروهی | دیابت بارداری | ایالات متحده | پوو و همکاران (۲۰۱۶) (۸۸) |
| ۸ | ۱۷۴۰۵۱ | ۱۱۲۶۴ | هم گروهی | دیابت بارداری | اسرائیل | سلا و همکاران (۲۰۱۱) (۸۷) |
| ۸ | ۳۷۵۱۶ | ۴۱۰ | هم گروهی | دیابت بارداری | اسرائیل | پرین و همکاران (۲۰۰۸) (۸۳) |
| ۸ | ۲۱۹۳ | ۳۳۰ | مورد شاهدهی | دیابت بارداری | ایالات متحده | رالیسون و همکاران (۲۰۰۷) (۹۰) |
| ۷ | ۷۵۳ | ۱۶۴ | هم گروهی | دیابت بارداری | نیوزلند | داوسون و همکاران (۲۰۰۴) (۸۶) |
| ۹ | ۱۵۰۰۰۰ | ۳۰۴۰۹ | هم گروهی | چندقلویی | سوئد | جی و همکاران (۲۰۰۷) (۹۹) |
| ۸ | ۶۱۹۳ | ۱۱۶ | هم گروهی | چندقلویی | سوئد | نیل و همکاران (۲۰۰۵) (۹۸) |
| ۸ | ۱۰۱۸۱ | ۵۰۸۰ | هم گروهی | چندقلویی | ایالات متحده | نیل و همکاران (۲۰۰۴) (۱۰۰) |

نتیجه گیری

مطالعات بیشتر و گسترده‌تر می‌باشد. از نتایج این مطالعه می‌توان برای افزایش آگاهی زنان از عوامل خطر سرطان پستان و در نتیجه پیشگیری و تشخیص زودرس سرطان پستان استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد مامایی دانشکده پرستاری و مامایی شهید بهشتی می‌باشد. بدین‌وسیله از همکاری و مساعدت مسئولین دانشکده، کتابخانه و واحد کامپیوتر دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی جهت همکاری در جستجوی مقالات، تشکر و قدردانی می‌شود.

مروری بر مطالعات انجام شده در زمینه متغیرهای مرتبط با بارداری و خطر ابتلاء به سرطان پستان از سال ۲۰۰۰ تا اکتبر ۲۰۱۷، نشان‌دهنده اطلاعات ناکافی و محدود در این زمینه بود. بیشترین مطالعات انجام شده در زمینه سقط و خطر سرطان پستان بود که با توجه به نتایج به نظر می‌رسد سقط (به‌خصوص سقط عمدی) در ابتلاء به سرطان پستان نقش داشته باشد. همچنین در مورد نقش محافظت‌کننده پره‌اکلامپسی در سرطان پستان، شواهدی وجود دارد که برای تأیید این ارتباط نیاز به مطالعات بیشتر مشاهده می‌شود. در مورد ارتباط دیابت بارداری و چندقلویی با سرطان پستان نیاز به انجام

منابع

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence in 2012. International Agency for Research on Cancer. Available at: URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx; 2016.
2. Breast cancer: prevention and control. World Health Organization. Available at: URL: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en>; 2014.
3. International agency for research on cancer. Latest world cancer statistics. World Health Organization. Available at: URL: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf 20; 2017.
4. Mahdavi N, Pakzad R, Ghoncheh M, Pakzad I, Moudi A, Salehiniya H. Spatial analysis of breast cancer incidence in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17(3):59-64.
5. Jonatan S, Berek J. *Novak's gynecology*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012. P. 1204.
6. Sperrof L, Fritz MA. *Clinical gynecologic and infertility*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. P. 432.

7. Breast cancer risk factors. Breast cancer: prevention and control. World Health Organization. Available at: URL: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index2.html>; 2017.
8. What are the risk factors for breast cancer? Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available at: URL: http://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/risk_factors.htm; 2017.
9. Abortion, miscarriage, and breast cancer risk. National Cancer Institute (NCI). Available at: URL: <http://www.cancer.gov/types/breast/abortion-miscarriage-risk>; 2017.
10. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. Williams obstetrics. 24th ed. New York: Mcgraw-Hill; 2014. P. 325, 488, 521, 734.
11. Pregnancy complications. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available at: URL: <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregcomplications.htm>; 2017.
12. Shachar Z, Lyell D. Interpregnancy interval and obstetrical complications. UpToDate. Available at: URL: http://www.uptodate.com/contents/search?search=pregnancy complications&sp=&searchType=PLAIN_TEXT&source; 2017.
13. Wu J, Hellerstein S, Lipworth L, Wide L, Xu B, Yu G, et al. Correlates of pregnancy oestrogen, progesterone and sex hormone-binding globulin in the USA and China. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11(3):283-93.
14. Troisi R, Potischman N, Roberts J, Ness R, Crombleholme W, Lykins D, et al. Maternal serum oestrogen and androgen concentrations in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *Int J Epidemiol* 2003; 32(3):455-60.
15. Barnabei VM, Krantz DA, Macri JN, Larsen JW Jr. Enhanced twin pregnancy detection within an open neural tube defect and down syndrome screening protocol using free-beta hCG and AFP. *Prenat Diagn* 1995; 15(12):1131-4.
16. Hübinette A, Lichtenstein P, Brismar K, Vatten L, Jacobsen G, Ekblom A, et al. Serum insulin-like growth factors in normal pregnancy and in pregnancies complicated by preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(11):1004-9.
17. Muti P. The role of endogenous hormones in the etiology and prevention of breast cancer: the epidemiological evidence. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1028:273-82.
18. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7(1):3-15.
19. Forman MR, Cantwell MM, Ronckers C, Zhang Y. Through the looking glass at early-life exposures and breast cancer risk. *Cancer Invest* 2005; 23(7):609-24.
20. Velie EM, Nechuta S, Osuch JR. Lifetime reproductive and anthropometric risk factors for breast cancer in postmenopausal women. *Breast Dis* 2006; 24(1):17-35.
21. Troisi R, Potischman N, Hoover RN. Exploring the underlying hormonal mechanisms of prenatal risk factors for breast cancer: a review and commentary. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(9):1700-12.
22. Nechuta S, Paneth N, Velie EM. Pregnancy characteristics and maternal breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Cancer Causes Control* 2010; 21(7):967-89.
23. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4(1):1.
24. Wells GA, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2016.
25. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25(9):603-5.
26. Cook DA, Reed DA. Appraising the quality of medical education research methods: the medical education research study quality instrument and the Newcastle-Ottawa scale-education. *Acad Med* 2015; 90(8):1067-76.
27. Sedgh G, Bearak J, Singh S, Bankole A, Popinchalk A, Ganatra B, et al. Abortion incidence between 1990 and 2014: global, regional, and subregional levels and trends. *Lancet* 2016; 388(10041):258-67.
28. Russo J, Russo IH. Susceptibility of the mammary gland to carcinogenesis. II. Pregnancy interruption as a risk factor in tumor incidence. *Am J Pathol* 1980; 100(2):497-512.
29. Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2(1):5-73.
30. Ahmed K, Asaduzzaman S, Bashar MI, Hossain G, Bhuiyan T. Association assessment among risk factors and breast cancer in a low income country: Bangladesh. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(17):7507-12.
31. Balekouzou A, Yin P, Pamatika CM, Bekolo CE, Nambai SW, Djeintote M, et al. Reproductive risk factors associated with breast cancer in women in Bangui: a case-control study. *BMC Womens Health* 2017; 17(1):14.
32. Hosseinzadeh M, Eivazi Ziaei J, Mahdavi N, Aghajari P, Vahidi M, Fateh A, et al. Risk factors for breast cancer in Iranian women: a hospital-based case-control study in tabriz, Iran. *J Breast Cancer* 2014; 17(3):236-43.
33. Toleutay U, Reznik V, Kalmatayeva Z, Smigelskas K. Risk factors of breast cancer in Kyzylorda oblast of Kazakhstan: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(10):5961-4.

34. Keihanian S, Ghaffari F, Fotokian Z, Shoormig R, Saravi M. Risk factors of breast cancer in Ramsar and Tonekabon. *J Qazvin Univ Med Sci* 2010; 14(2):9-12. (Persian).
35. Hajian-Tilaki K, Kaveh-Ahangar T. Reproductive factors associated with breast cancer risk in northern Iran. *Med Oncol* 2011; 28(2):441-6.
36. Jiang AR, Gao CM, Ding JH, Li SP, Liu YT, Cao HX, et al. Abortions and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women in Jiangsu Province of China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(1):33-5.
37. Qiu J, Yang R, Rao Y, Du Y, Kalembo FW. Risk factors for breast cancer and expression of insulin-like growth factor-2 (IGF-2) in women with breast cancer in Wuhan City, China. *PLoS One* 2012; 7(5):e36497.
38. Sanderson M, Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Hua Y, et al. Abortion history and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Int J Cancer* 2001; 92(6):899-905.
39. Holakouie Naeini K, Ardalan A, Mahmoudi M, Motevallian A, Yahyapour Y. Risk factors for breast cancer in Mazandaran Province, 2004. *J Sch Public Health Inst Public Health Res* 2006; 4(1):27-36. (Persian).
40. Ozmen V, Ozcinar B, Karanlik H, Cabioğlu N, Tukenmez M, Disci R, et al. Breast cancer risk factors in Turkish women--a University Hospital based nested case control study. *World J Surg Oncol* 2009; 7(1):37.
41. Paoletti X, Clavel-Chapelon F. Induced and spontaneous abortion and breast cancer risk: results from the E3N cohort study. *Int J Cancer* 2003; 106(2):270-6.
42. Yanhua C, Geater A, You J, Li L, Shaoqiang Z, Chongsuvivatwong V, et al. Reproductive variables and risk of breast malignant and benign tumours in Yunnan province, China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(5):2179-84.
43. Aminisani N, Shamshirgaran S, Ehdaivand F, Mardi A. Abortion and the risk of breast cancer among women in Mashhad. *J Ardabil Univ Med Sci* 2003; 3(1):7-12. (Persian).
44. Mohamadi M, Kashfee F, Nikoofar A, Hoseini F. Risk factors of breast cancer. *Iran J Nurs* 2001; 13(26):23-30. (Persian).
45. Bräuner CM, Overvad K, Tjønneland A, Attermann J. Induced abortion and breast cancer among parous women: a Danish cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92(6):700-5.
46. Wu JQ, Li YY, Ren JC, Zhao R, Zhou Y, Gao ES. Induced abortion and breast cancer: results from a population-based case control study in China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(8):3635-40.
47. Karim SM, Baeshen W, Neamatullah SN, Bin B. Oral contraceptives, abortion and breast cancer risk: a case control study in Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(9):3957-60.
48. Henderson KD, Sullivan-Halley J, Reynolds P, Horn-Ross PL, Clarke CA, Chang ET, et al. Incomplete pregnancy is not associated with breast cancer risk: the California Teachers Study. *Contraception* 2008; 77(6):391-6.
49. Michels KB, Xue F, Colditz GA, Willett WC. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2007; 167(8):814-20.
50. Brewster DH, Stockton DL, Dobbie R, Bull D, Beral V. Risk of breast cancer after miscarriage or induced abortion: a Scottish record linkage case-control study. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59(4):283-7.
51. Tehranian N, Hafezipour F, Hajizade E. Survey of risk factors of breast cancer in women under 40 years. *Daneshvar Med* 2009; 16(81):37-44. (Persian).
52. Pesaran Z, Rezaei A, Tavakoli Keh R, Siydat AH. Evaluation of breast cancer risk factors for using in hormone replacement therapy of corticosteroid- treated post-menopausal women. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2003; 5(2):70-5. (Persian).
53. Newcomb PA, Mandelson MT. A record-based evaluation of induced abortion and breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11(9):777-81.
54. Palmer JR, Wise LA, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. A prospective study of induced abortion and breast cancer in African-American women. *Cancer Causes Control* 2004; 15(2):105-11.
55. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170(1):1-7.
56. Kharaghani R, Cheraghi Z, Okhovat Esfahani B, Mohammadian Z, Nooreldinc RS. Prevalence of preeclampsia and eclampsia in Iran. *Arch Iran Med* 2016; 19(1):64-71.
57. Tamimi R, Lagiou P, Vatten LJ, Mucci L, Trichopoulos D, Hellerstein S, et al. Pregnancy hormones, preeclampsia, and implications for breast cancer risk in the offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(7):647-50.
58. Innes KE, Byers TE. Preeclampsia and breast cancer risk. *Epidemiology* 1999; 10(6):722-32.
59. Salamalekis E, Bakas P, Vitoratos N, Eleftheriadis M, Creatsas G. Androgen levels in the third trimester of pregnancy in patients with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126(1):16-9.
60. Wald NJ, Morris JK. Multiple marker second trimester serum screening for pre-eclampsia. *J Med Screen* 2001; 8(2):65-8.
61. Pacheco NL, Andersen AM, Kamper-Jørgensen M. Preeclampsia and breast cancer: the influence of birth characteristics. *Breast* 2015; 24(5):613-7.
62. Vatten LJ, Romundstad PR, Trichopoulos D, Skjaerven R. Pre-eclampsia in pregnancy and subsequent risk for breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 87(9):971-3.
63. Cohn BA, Cirillo PM, Christianson RE, van den Berg BJ, Siiteri PK. Placental characteristics and reduced risk of maternal breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(15):1133-40.

64. Opdahl S, Romundstad PR, Alsaker MD, Vatten LJ. Hypertensive diseases in pregnancy and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2012; 107(1):176-82.
65. Innes KE, Byers TE. First pregnancy characteristics and subsequent breast cancer risk among young women. *Int J Cancer* 2004; 112(2):306-11.
66. Vatten LJ, Forman MR, Nilsen TI, Barrett JC, Romundstad PR. The negative association between pre-eclampsia and breast cancer risk may depend on the offspring's gender. *Br J Cancer* 2007; 96(9):1436-8.
67. Terry MB, Perrin M, Salafia CM, Zhang FF, Neugut AI, Teitelbaum SL, et al. Preeclampsia, pregnancy-related hypertension, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007; 165(9):1007-14.
68. Richardson BE, Peck JD, Wormuth JK. Mean arterial pressure, pregnancy-induced hypertension, and preeclampsia: evaluation as independent risk factors and as surrogates for high maternal serum α -fetoprotein in estimating breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(12):1349-55.
69. Cnattingius S, Torrång A, Ekblom A, Granath F, Petersson G, Lambe M. Pregnancy characteristics and maternal risk of breast cancer. *JAMA* 2005; 294(19):2474-80.
70. Brasky TM, Li Y, Jaworowicz DJ Jr, Potechman N, Ambrosone CB, Hutson AD, et al. Pregnancy-related characteristics and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2013; 24(9):1675-85.
71. Ma H, Henderson KD, Sullivan-Halley J, Duan L, Marshall SF, Ursin G, et al. Pregnancy-related factors and the risk of breast carcinoma in situ and invasive breast cancer among postmenopausal women in the California Teachers Study cohort. *Breast Cancer Res* 2010; 12(3):R35.
72. Troisi R, Doody DR, Mueller BA. A linked-registry study of gestational factors and subsequent breast cancer risk in the mother. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(5):835-47.
73. Paltiel O, Friedlander Y, Tiram E, Barchana M, Xue X, Harlap S. Cancer after pre-eclampsia: follow up of the Jerusalem perinatal study cohort. *BMJ* 2004; 328(7445):919.
74. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Deutsch L, Perrin MC, Kleinhaus K, et al. Preeclampsia and subsequent risk of cancer: update from the Jerusalem Perinatal Study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(1):63.e1-5.
75. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103(2):176-85.
76. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2):S141-6.
77. Jafari-Shobeiri M, Ghojzadeh M, Azami-Aghdash S, Naghavi-Behzad M, Piri R, Pourali-Akbar Y, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health* 2015; 44(8):1036-44.
78. American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl 1):S8-16.
79. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(3):823S-35.
80. Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(5):329-41.
81. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(3):159-69.
82. Lee AV, Zhang P, Ivanova M, Bonnette S, Oesterreich S, Rosen J, et al. Developmental and hormonal signals dramatically alter the localization and abundance of insulin receptor substrate proteins in the mammary gland. *Endocrinology* 2003; 144(6):2683-94.
83. Perrin MC, Terry MB, Kleinhaus K, Deutsch L, Yanetz R, Tiram E, et al. Gestational diabetes and the risk of breast cancer among women in the Jerusalem Perinatal Study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108(1):129-35.
84. Fuchs O, Sheiner E, Meirovitz M, Davidson E, Sergienko R, Kessous R. The association between a history of gestational diabetes mellitus and future risk for female malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295(3):731-36.
85. Park YM, O'Brien KM, Zhao S, Weinberg CR, Baird DD, Sandler DP. Gestational diabetes mellitus may be associated with increased risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2017; 116(7):960-3.
86. Dawson SI. Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance. *Cancer* 2004; 100(1):149-55.
87. Sella T, Chodick G, Barchana M, Heymann AD, Porath A, Kokia E, et al. Gestational diabetes and risk of incident primary cancer: a large historical cohort study in Israel. *Cancer Causes Control* 2011; 22(11):1513-20.
88. Powe CE, Tobias DK, Michels KB, Chen WY, Eliassen AH, Manson JE, et al. History of gestational diabetes mellitus (GDM) and risk of incident invasive breast cancer among parous women in the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(3):321-7.
89. Bejaimal SA, Wu CF, Lowe J, Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL. Short-term risk of cancer among women with previous gestational diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2016; 33(1):39-46.
90. Rollison DE, Giuliano AR, Sellers TA, Laronga C, Sweeney C, Risendal B, et al. Population-based case-control study of diabetes and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic White women living in US southwestern states. *Am J Epidemiol* 2007; 167(4):447-56.
91. Fell DB, Joseph K. Temporal trends in the frequency of twins and higher-order multiple births in Canada and the United States. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12:103.

92. Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003; 362(9385):735-43.
93. Batra S, Sjoberg NO, Aberg A. Human placental lactogen, estradiol-17 β , and progesterone levels in the third trimester and their respective values for detecting twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131(1):69-72.
94. Wald N, Cuckle H, Wu TS, George L. Maternal serum unconjugated oestriol and human chorionic gonadotrophin levels in twin pregnancies: implications for screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98(9):905-8.
95. Jacobson HI, Lemanski N, Narendran A, Agarwal A, Bennett JA, Andersen TT. Hormones of pregnancy, α -feto protein, and reduction of breast cancer risk. *Adv Exp Med Biol* 2008; 617:477-84.
96. Lambe M, Hsieh C, Tsaih S, Ekblom A, Adami HO, Trichopoulos D. Maternal risk of breast cancer following multiple births: a nationwide study in Sweden. *Cancer Causes Control* 1996; 7(5):533-8
97. Albrktsen G, Heuch I, Kvåle G. Multiple births, sex of children and subsequent breast-cancer risk for the mothers: a prospective study in Norway. *Int J Cancer* 1995; 60(3):341-4.
98. Neale RE, Darlington S, Murphy MF, Silcocks PB, Purdie DM, Talbäck M. The effects of twins, parity and age at first birth on cancer risk in Swedish women. *Twin Res Hum Genet* 2005; 8(2):156-62.
99. Ji J, Fôrsti A, Sundquist J, Hemminki K. Risks of breast, endometrial, and ovarian cancers after twin births. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14(3):703-11.
100. Neale RE, Purdie DM, Murphy MF, Mineau GP, Bishop T, Whiteman DC. Twinning and the incidence of breast and gynecological cancers (United States). *Cancer Causes Control* 2004; 15(8):829-35.
101. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15(1):36-47.
102. Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7(3):131-42.
103. Guo J, Huang Y, Yang L, Xie Z, Song S, Yin J, et al. Association between abortion and breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis based on prospective studies. *Cancer Causes Control* 2015; 26(6):811-9.
104. Huang Y, Zhang X, Li W, Song F, Dai H, Wang J, et al. A meta-analysis of the association between induced abortion and breast cancer risk among Chinese females. *Cancer Causes Control* 2014; 25(2):227-36.
105. Kim JS, Kang EJ, Woo OH, Park KH, Woo SU, Yang DS, et al. The relationship between preeclampsia, pregnancy-induced hypertension and maternal risk of breast cancer: a meta-analysis. *Acta Oncol* 2013; 52(8):1643-8.
106. Sun M, Fan Y, Hou Y, Fan Y. Preeclampsia and maternal risk of breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 17:1-8.
107. Tong GX, Cheng J, Chai J, Geng QQ, Chen PL, Shen XR, et al. Association between gestational diabetes mellitus and subsequent risk of cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(10):4265-9.
108. Kim HS, Woo OH, Park KH, Woo SU, Yang DS, Kim AR, et al. The relationship between twin births and maternal risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131(2):671-7.