

## بررسی روایی پرسش نامه بسامد خوراک جهت ارزیابی وضعیت دریافت غذایی فولات در مبتلایان به سرطان پستان

\***دکتر سعید پیروزپناه:** استادیار و متخصص تغذیه، گروه بیوشیمی و تغذیه جامعه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، و نیز گروه تغذیه بالینی و رژیم‌درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی/انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران. (\*مؤلف مسئول). [pirouzpanahs@tbzmed.ac.ir](mailto:pirouzpanahs@tbzmed.ac.ir)

**دکتر فروغ اعظم‌طالبان:** استاد و متخصص تغذیه، گروه تغذیه بالینی و رژیم‌درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی/انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. [talebanfa@yahoo.de](mailto:talebanfa@yahoo.de)

**دکتر سیامک صبور:** استادیار و متخصص اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی / مرکز تحقیقات ارتقاء ایمنی و پیشگیری از آسیب دیدگی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. [s.sabour@sbmu.ac.ir](mailto:s.sabour@sbmu.ac.ir)

**دکتر پروین مهدپیور:** استاد و متخصص ژنتیک، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. [mehdipor@tums.ac.ir](mailto:mehdipor@tums.ac.ir)

**دکتر مرتضی عطری:** متخصص جراحی عمومی و سرطان، نستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی تهران / بخش جراحی، بیمارستان تخصصی دی، تهران، ایران.

**دکتر نازیلا فرین:** دانشجوی دوره دکترای تخصصی علوم تغذیه، گروه بیوشیمی و تغذیه جامعه، دانشکده بهداشت و تغذیه/ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. [nazilafarrin@gmail.com](mailto:nazilafarrin@gmail.com)

**آناهیتا هوشیارراد:** کارشناس ارشد علوم تغذیه و پژوهشگر انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. [anahrad@yahoo.com](mailto:anahrad@yahoo.com)

**سارا جلالی فراهانی:** کارشناس علوم تغذیه و صنایع غذایی/انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. [sara\\_jf@yahoo.com](mailto:sara_jf@yahoo.com)

**نادر کریمیان خسروشاهی:** کارشناس ارشد صنایع غذایی، گروه صنایع غذایی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی/انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۱/۹

تاریخ دریافت: ۹۰/۷/۲۵

### چکیده

**زمینه و هدف:** کمبود در دریافت فولات می‌تواند با افزایش خطر بروز سرطان پستان همراه باشد. لذا، هدف از انجام این مطالعه بررسی روایی داده‌های مربوط به دریافت فولات با غلظت پلاسمایی فولات جهت بررسی روایی پرسش نامه می‌باشد.

**روش کار:** مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی (توصیفی-تحلیلی) است که روایی (Food frequency questionnaire; FFQ) نیمه کمی (۱۳۶ قلمی) را در ۱۵۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان با بدخیمی تایید شده و در محدوده سنی ۳۵ الی ۸۵ سال مورد بررسی قرار داده است. سطح پلاسمایی فولات با استفاده از الکتروکمیومینسنس مورد سنجش قرار گرفت. همبستگی رگرسیون خطی بین مقادیر خام، تام و تعدیل شده از انرژی (Residual method) فولات دریافتی با سطح پلاسمایی فولات مورد بررسی قرار گرفت. جهت تعیین روایی از مولفه‌های حساسیت، ویژگی، سطح زیر منحنی (AUC) ROC، ارزش اخباری مثبت و منفی و نسبت شانس در دو مدل در دو مدل براساس غلظت پلاسمایی فولات (نانوگرم در هر میلی لیتر -ng/ml) مدل I -۵/۹ (رفرانس) و مدل II -۱۰/۰ (میانه و رفرانس) استفاده شد.

**یافته‌ها:** سطح پلاسمایی فولات همبستگی معنی‌دار با دریافت تام گروه سبزی‌ها، نان و غلات ( $p=0/001$ ) و دریافت تام میوه‌ها ( $p=0/001$ ) و لبنیات ( $p=0/026$ ) داشت. ضرایب رگرسیون دریافت روزانه فولات و فولات تعدیل شده از انرژی با سطح پلاسمایی فولات پس از تعدیل اثر عوامل مخدوش‌کننده به ترتیب شامل ۰/۳۸۵ و ۰/۴۰۶ بودند ( $p=0/001$ ). سطوح زیرمنحنی ROC در مدل I (سطح پلاسمایی  $<5/9$  نانوگرم در هر میلی لیتر) ۰/۷۴ (۰/۸۵) -۰/۶۳ ( $95\%CI=0/63$ ) و برای مدل II (سطح پلاسمایی  $<10/0$  نانوگرم در هر میلی لیتر) ۰/۶۱ ( $95\%CI=0/51-0/71$ ) تخمین زده شد. مدل I، قابلیت تشخیصی مناسبی از دریافت غذایی فولات با استفاده از FFQ را ارائه نمود ( $p=0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه نشان داد، FFQ طراحی شده به عنوان ابزار مفید در بررسی وضعیت دریافت فولات در محتوای غذایی مبتلایان به سرطان پستان اهمیت کاربردی داشته و در عین حال برای بررسی وضعیت دریافت اقلام غذایی با محتوای فولات می‌تواند روایی قابل قبولی داشته باشد.

**کلیدواژه‌ها:** پرسشنامه بسامد خوراک، روایی، فولات، گروه‌های غذایی، سرطان پستان.

### مقدمه

واحد‌های تک‌کربنی برای سنتز SAM (S-آدنوزیل متیونین) و متیلاسیون بسیاری از ترکیبات بیولوژیک، در تنظیم بیان ژن‌ها، سنتز بازهای پورینی و پیریمیدینی، در ایجاد پایداری کروموزوم و سایر واکنش‌های بیوشیمیایی شرکت می‌کند (۲ و ۳).

فولات یا ویتامین B<sub>9</sub>، یک ویتامین محلول در آب است که از واژه Folium به معنی برگ گرفته شده است. فولات به طور طبیعی در برگ‌های سبز، غلات، حبوبات و میوه‌ها یافت شده (۱) و به عنوان کوفاکتور در متابولیسم و تامین

مختلف ضرورت و لزوم بررسی روایی داده‌ها به جهت ارائه - داده‌های صحیح احساس می‌شود. با توجه به اینکه خطاهای سیستماتیک و تصادفی همانند تورش حاصل از یادآوری با درجات مختلف در روند پرسشگری همواره محتمل است، لذا، برای ارائه داده‌های صحیح و واقعی‌تر ارزیابی روایی داده‌های غذایی FFQ توسط یک معیار مرجع دیگر نظیر متغیرهای بیوشیمیایی ضروری است (۱۸-۱۵).

در سال‌های اخیر فاکتورهای بیوشیمیایی برای سنجش اعتبار پرسش نامه‌های بسامد خوراک در گزارش‌های متعدد به عنوان معیار مرجع مورد استفاده قرار گرفته است. برای سنجش مقادیر سرمی و پلاسمایی فولات در گذشته از تکنیک‌های ELISA و شمارشگرگاما بیشتر بهره‌گرفته می‌شد که از حساسیت و ویژگی تشخیصی پایین‌تری برخوردار بودند. بنابراین اندازه‌گیری سطح پلاسمایی فولات در این بررسی با بهره‌گیری از روش الکتروکمیومینسنس به‌عنوان یکی از معیارهای دقیق جهت سنجش روایی پرسشنامه‌های غذایی مورد استفاده قرار گرفت (۱۰).

در حال حاضر سرطان پستان از شیوع فزاینده‌ای برخوردار بوده و سالانه تعداد زیادی از مبتلایان تازه تشخیص داده شده به جمعیت بیماران افزوده می‌شوند. با توجه به اینکه FFQ که روایی آن در جمعیت ایرانی برای بررسی وضعیت دریافت متوسط روزانه فولات و گروه‌های غذایی با محتوای فولات بالا در مبتلایان به سرطان پستان وجود نداشته است، مطالعه حاضر با هدف بررسی روایی FFQ برای فولات دریافتی با استناد به غلظت پلاسمایی فولات در یک جامعه نمونه از مبتلایان به سرطان پستان طراحی شد.

### روش کار

افراد مورد مطالعه: در این مطالعه مقطعی ۱۵۲ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان (بدون سابقه سرطان دیگر) در سنین ۳۵ تا ۸۵ سالگی که در سال‌های ۱۳۸۵ الی ۱۳۸۹ به بیمارستان مرجع دی در شهر تهران مراجعه کرده بودند (Consecutive case series)، مورد بررسی قرار گرفتند. آزمون مقایسه نسبت‌ها و نیز همبستگی داده‌ها با استفاده از داده‌های نسبی سطح سرمی فولات در مطالعه Baric و همکاران (۱۱) برای برآورد حجم نمونه استفاده شد. حجم نمونه تخمینی ۱۵۱ نفر بود. این تعداد از افراد جامعه مورد مطالعه پس از احتساب توان آزمون ۸۰٪ و خطای نوع اول

شواهدی بسیار در دسترس است که نشان می‌دهند، کمبود فولات به دلیل ایجاد اختلال در بیان ژن‌های حیاتی، عدم ثبات کروموزوم می‌تواند در کارسینوژنز سرطان نقش مهمی را داشته باشد. افزون بر این گزارش شده است که کمبود فولات با وقوع موتاسیون‌های نقطه‌ای در ژن K-ras، شکستگی در رشته‌ی DNA، شکستگی کروموزوم، هیپومتیلاسیون عمومی DNA و نهایتاً با تظاهر نئوپلاستیک می‌تواند همراه باشد (۴ و ۵). بنابراین بررسی وضعیت تغذیه‌ای دریافت فولات در جامعه‌ای از مبتلایان به سرطان در ایران به عنوان یک ضرورت می‌تواند اهمیت داشته باشد.

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که دریافت فولات در مقادیر مناسب و بالا می‌تواند به عنوان عاملی در کاهش خطر بروز برخی از انواع سرطان با منشاء اپیتلیال مطرح گردد (۶ و ۷). به عبارت دیگر پژوهش‌های اخیر شواهدی دال بر ارتباط کمبود دریافت فولات با خطر سرطان‌های مختلف نظیر سرطان پستان، کولورکتال، پانکراس و مری را در جوامع مختلف مطرح نموده‌اند و مطالعات آزمایشگاهی این کمبود را به عنوان یکی از عوامل خطر ساز در مراحل سرطانزایی گزارش کرده‌اند (۱۲-۸).

اختلالات تغذیه‌ای زمینه‌ساز بسیاری از بیماری‌های مزمن می‌باشد. تغییر در شیوه زندگی و در میان آن‌ها اختلال در دریافت عوامل تغذیه‌ای نقش مهمی را در افزایش شیوع بیماری‌های مزمن از جمله سرطان دارند.

روش‌های مختلفی تاکنون برای ارزیابی وضعیت دریافت فولات پیشنهاد شده است. در مطالعات اپیدمیولوژیک پرسش نامه بسامد خوراک نیمه کمی (Food frequency questionnaire; FFQ) به دلیل دربرگیری مدت زمان بیشتر در بررسی‌ها، کم‌هزینه و آسان بودن آن ارجحیت غالبی در پژوهش‌های مختلف دارد (۸). علاوه بر این FFQ وسیله‌ای مناسب برای گروه‌بندی دریافت اقلام غذایی در نظر گرفته می‌شود (۹). بنابراین در ارزیابی وضعیت دریافت موادمغذی و گروه‌های غذایی مصرفی در جوامع مطالعاتی FFQ می‌تواند در ارائه داده‌های مفید در یک دوره طولانی مدت کاربرد فراوانی داشته باشد.

با وجود این به دلیل انجام پژوهش در جوامع مطالعاتی مختلف، عواملی همچون تنوع در شیوه زندگی، دریافت غذایی، عوامل محیطی، زمان ارزیابی و در کل معیارهای مطالعاتی گوناگون به‌طور بالقوه قابلیت تاثیرگذاری بر یافته‌ها دارند. لذا، برای مقایسه داده‌های پژوهش‌های

و برخی از اقلام اضافه یا حذف شدند. در این مرحله ۱۴۵ مورد به عنوان اقلام غذایی مستقل و گویا معرفی شدند. در جامعه ۴۵ نفری از مبتلایان به سرطان پستان روایی ظاهری پرسش نامه مورد ارزیابی قرار گرفت و بدین ترتیب در نهایت نسخه ۱۳۶ قلم غذایی FFQ فراهم و برای پرسشگری جامعه اصلی مورد مطالعه بهره گرفته شد.

اقلام غذایی به ده گروه غذایی تقسیم بندی شد و در رده های گوشت (انواع گوشت، فرآورده های گوشتی و حبوبات)، تخم مرغ، لبنیات (شیر، ماست، پنیر و غیره)، انواع میوه (تازه، یخ زده و کمپوت)، انواع مختلف سبزی (انواع رده چلیپائیان و غیره)، غلات و غلات تصفیه شده، چربی ها، قندهای ساده، نمک و افزودنی های رایج و انواع نوشیدنی ها تحت عناوین ۱۳۶ قلم غذایی گروه بندی شده و از افراد شرکت کننده تکرر مصرف (در پنج گزینه هرگز، بار در روز، بار در هفته، بار در ماه یا بار در سال)، مقدار کمی مصرفی معمول در هر بار برای هر قلم خوراکی و نیز عادات غذایی (غذاهای رستوران و طرز طبخ غذا) در FFQ، در مصاحبه رودررو توسط پرسشگر مجرب سؤال شد. زمان پرسشگری در فاصله زمانی ۵ الی ۷ روز پس از جراحی انجام پذیرفت.

بررسی وضعیت غذایی مصرفی توسط ابزار سنجش نیمه کمی FFQ برای مدت یک سال قبل از زمان تشخیص بیماری طراحی شده بود. در صورت وجود تغییر بنیادی در ترکیب غذایی دریافتی در فاصله زمانی شش ماه قبل از تشخیص، پرسشگری معطوف به زمان یاد شده گردید و تغییرات پیش آمده در این مدت ثبت گردیدند.

اندازه سهم برخی از مواد غذایی با استفاده از مقادیر مجازی به وسیله پیمانهای خانگی یعنی لیوان، فنجان، قاشق چای خوری، غذاخوری و بشقاب یکبار مصرف استفاده شد. مصرف متوسط روزانه هر نوع قلم غذایی برای هر فرد با حاصل ضرب تعداد مصرف هر ماده غذایی با مقادیر استاندارد جانشین مربوطه تنظیم گردید. مقادیر انرژی تام و فولات با استفاده از Nutritionist IV آنالیز شد.

در این برنامه بانک اطلاعات مواد غذایی بر اساس مواد غذایی مصرفی در ایران تعدیل شده است. برای تعیین انرژی و مواد مغذی، با بهترین انتخاب های غذایی متناسب با مواد غذایی ایرانی انجام گرفت. مصرف مکمل دارویی بر حسب طول مدت مصرف به ازای دریافت روزانه دارویی محاسبه شد و توام با مقدار دریافت غذایی مواد مغذی بصورت دریافت تام مواد مغذی تعریف شد.

به میزان ۰/۰۵ محاسبه گردید.

معیارهای ورود به مطالعه تمایل به همکاری در پژوهش، اولین جراحی به واسطه ابتلا به سرطان پستان (بدون سابقه سرطان دیگر) و تایید بدخیمی از نظر هیستوپاتولوژی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل مواردی نظیر عدم تکمیل کامل پرسش نامه، بارداری، مصرف مزمن الکل و یا دخانیات (۳ مورد در روز در مدت بیشتر از ۴۸ ماه)، مصرف داروهایی مانند تاموکسیفن، رالوکسیفن، مکمل های هورمونی دیگر، متوتروکسات، سیکلوزپورین، تیوفیلین، متفرمین، ضد تشنج، ضد بارداری (در فاصله زمانی ۱۸-۱۲ ماه گذشته)، فولات، بیوتین، پیریدوکسین و ویتامین ب۱۲ (در ۱ ماه پیش از تشخیص بیماری) و ابتلاء به انواع خوش خیم توده پستانی، هیپر تیروئیدیسیم، سابقه شیمی درمانی، پرتودرمانی و هورمون درمانی بود.

از افراد مورد مطالعه در رابطه با عوامل دموگرافیک نظیر سن در زمان تشخیص بیماری (سال)، سنین بلوغ، یائسگی و نخستین بارداری، تاریخچه فامیلی انواع سرطان (مثبت، منفی)، تاریخچه بیماری (نوع؛ مثبت، منفی) و جراحی (نوع؛ مثبت، منفی) سؤال شد. برای شرکت در پژوهش از بیماران رضایت نامه کتبی آگاهانه گرفته شد. در ضمن روش مطالعه و رعایت اخلاق در پژوهش توسط کمیته اخلاق انستیتو و دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی کشور تایید شده بود (کد کمیته اخلاق ۰۳۰۲۴۵).

برای شرکت در پژوهش از بیماران پس از توجیه افراد به صورت شفاهی در مورد اهداف مطالعه، پرسش نامه های دموگرافیک و بسامد خوراک تکمیل شده و با کسب رضایت نامه کتبی نمونه خون گرفته شد.

ارزیابی مصرف غذایی: در ابتدای مطالعه نسخه FFQ تحت عنوان "پرسش نامه عادات و تاریخچه تندرستی" (HHHQ) (Health Habits and History Questionnaire) که توسط بلاک و همکارانشان در انستیتو سرطان آمریکا تهیه شده بود (۱۲)، برای بررسی روایی مورد استفاده قرار گرفت. به جهت ارزیابی روایی محتوا و ظاهری در ابتدا از روش استاندارد ترجمه "Backward-Forward" استفاده گردید. نسخه پسین، برای هماهنگی بیشتر واژگان فارسی مرور شد و ۱۵۸ قلم غذایی مورد بررسی روایی محتوا توسط ۱۰ نفر از متخصصین امر قرار گرفت. اصلاحات پیشنهادی در این مرحله در متن پرسش نامه تعدیل گردید

جدول ۱- مشخصات توصیفی جامعه مورد مطالعه از مبتلایان به سرطان پستان (n=۱۵۲).

متغیرها	تعداد	فراوانی نسبی (%)	متغیرها	تعداد	فراوانی نسبی (%)
سن (سال)			میزان تحصیلات		
<۴۸	۶۲	۴۲/۵	بیسواد	۸	۵/۳*
≥۴۸	۸۴	۵۷/۵	ابتدایی و راهنمایی	۳۳	۲۱/۹
نمایه توده بدن (kg/m <sup>2</sup> )			دبیرستان	۵	۳/۳
≤۱۹/۹	۶۲	۴۱/۹*	دیپلم به بالا	۱۰۵	۶۹/۵
۲۰-۲۴/۹	۵۸	۳۹/۲	وضعیت یائسگی		
≥۲۵/۰	۲۸	۱۸/۹	پیش از یائسگی	۱۱۰	۷۴/۳*
مصرف اخیر سیگار			پس از یائسگی	۳۸	۲۵/۷
منفی	۱۴۲	۹۳/۴*			
مثبت	۱۰	۶/۶			

\* آزمون مجذور کای برای مقایسه نسبت ها،  $p < 0.01$ 

جدول ۲- مقادیر میانگین، انحراف معیار و چارک های مقادیر دریافتی انرژی تام، فولات و سطح پلاسمایی فولات (n=۱۵۱).

متغیرها	میانگین	انحراف معیار	صدک ۲۵	میانه	صدک ۷۵	p*
سطح پلاسمایی						
(نانوگرم در میلی لیتر) فولات	۱۰/۱	۴/۰	۷/۵۵	۹/۸۲	۱۲/۱۵	<۰/۰۰۱
مقادیر دریافت غذایی						
انرژی تام (کیلوکالری)	۳۴۱۶	۹۱۷	۱۸۶۸	۲۱۵۱	۲۸۷۱	۰/۹۲۰
فولات (میکروگرم در روز) **						
خام	۳۸۴	۱۴۷	۲۸۳	۳۷۳	۵۰۶	۰/۰۳۱
تام	۴۵۸	۴۸۱	۲۸۴	۳۸۹	۵۳۱	۰/۲۸۱
تعدیل شده از انرژی	۳۷۹	۱۴۴	۲۷۶	۳۶۳	۴۹۷	۰/۱۰۹

\* مقدار مرجع فولات پلاسمایی ۵/۹ نانوگرم در میلی لیتر در نظر گرفته شد. مقایسه با مقادیر توصیه شده توسط مرجع دریافت غذایی (DRI) انجام گرفت (فولات دریافتی برابر ۴۰۰ میکروگرم، انرژی مصرفی در روز ۲۴۰۳). (۳۴)

\*\* فولات خام؛ فولات غذایی؛ فولات تام؛ فولات غذایی به علاوه مکمل فولات؛ فولات تعدیل شده از انرژی (Residual فولات)

با کدهای متفاوت مورد آزمایش دوباره قرار گرفتند. افزون بر این کلیه نمونه‌ها توسط آزمایشگر مجدداً مورد خوانش قرار گرفتند. در ضمن کارکنان آزمایشگاه از وضعیت رمزینه نمونه‌ها آگاه نبودند.

تجزیه و تحلیل داده‌های آماری: تجزیه و تحلیل آماری داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 11.5 انجام گرفت. داده‌های کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار تعیین گردید. آزمون Kolmogrov-Smirnov پس از ترسیم هیستوگرام برای بررسی چولگی، کشیدگی و نهایتاً توزیع نرمال داده‌های تغذیه‌ای و سطح پلاسمایی استفاده شد.

در جدول ۱ مشخصات توصیفی جامعه مورد مطالعه از مبتلایان به سرطان پستان ارائه گردیده است. در جدول ۲ مقادیر صدک دریافت و پلاسمایی در مقادیر صدک ۲۵، میانه و صدک ۷۵ تخمین زده شد. مقایسه هر گونه

روش اندازه‌گیری فولات پلاسمای: نمونه خون بیماران بعد از ۱۴ ساعت ناشتا بودن قبل از جراحی و به مقدار ۸ میلی لیتر گرفته شد و در لوله‌های آغشته به ۷/۵٪ K3-EDTA جمع آوری گردید. پلاسمای بعد از سانتریفیوژ تا زمان انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی به فریزر ۷۰- درجه سانتی گراد منتقل شد. برای سنجش مقادیر پلاسمایی فولات از دستگاه Electrochemiluminescence Immunoassay (Elecsys 2010, Roche) Automated و کیت Folate II reagent kit Elecsys استفاده شد. پیش از شروع آزمایش دمای پلاسمای، کالیبراتور و کنترل به ۲۵-۲۰ درجه سانتی‌گراد (دمای اتاق) رسید. البته مصرف متوتروکسات در ۲۴ ساعت پیش از خون گیری به عنوان عامل مداخله‌گر در اندازه‌گیری فولات مطرح بود که سابقه مصرف این دارو در طول ۱ ماه گذشته به عنوان معیار خروج از مطالعه مطرح شده بود. برای اطمینان از درستی سنجش ها، ۲۵ درصد از نمونه‌ها

جدول ۳- میزان همبستگی سطح پلاسمایی فولات، با میانگین انرژی تام دریافتی و مقادیر جانشین های گروه های غذایی (n=۱۴۸)

ضریب همبستگی پیرسون (۲)		متغیرها
سطح پلاسمایی فولات	سطح فولات دریافتی	
۰/۲۹۴**	۰/۲۹۵**	انرژی تام دریافتی (کیلوکالری در روز)
۰/۱۷۶*	۰/۳۲۷**	دریافت تام میوه ها
۰/۴۴۵**	۰/۴۴۷**	دریافت تام سبزی ها
۰/۳۳۵*	۰/۱۹۴*	دریافت تام لبنیات
۰/۲۴۱	۰/۲۱۰	دریافت تام گوشت
۰/۲۷۶**	۰/۰۶۶	دریافت تام نان و غلات
۰/۰۷۲	۰/۱۲۵	دریافت تام چربی

دریافت اقلام غذایی به ازای واحد جانشین ارائه شده است. \* $p < 0/05$ ، \*\* $p < 0/01$

جدول ۴- ضرایب رگرسیون استاندارد شده (B) برای تعیین همبستگی سطح پلاسمایی فولات با مقادیر مطلق و تعدیل شده فولات دریافتی روزانه در حالت خام، تام و تعدیل شده از انرژی

متغیرها	مقدار مطلق فولات دریافتی		مقدار تعدیل شده فولات دریافتی	
	خام**	تام*	تعدیل شده از انرژی	تعدیل شده از انرژی
سطح پلاسمایی فولات	۰/۳۱۵*	۰/۲۶۰*	۰/۳۳۰*	۰/۲۴۲*

\* $p < 0/01$

\*\* فولات خام؛ فولات غذایی؛ فولات تام؛ فولات غذایی به علاوه مکمل فولات؛ فولات تعدیل شده از انرژی (Residual فولات) (۱۳)  
 † عوامل تعدیل شونده شامل سن در زمان تشخیص بیماری (سال)، کوبالامین دریافتی (میکروگرم در روز)، انرژی تام دریافتی (کیلوکالری روزانه)، مدت زمان مواجهه با استرادیول (< ۲۷ و > ۲۶/۹ سال)، وضعیت مصرف سیگار (مثبت و منفی) و وضعیت یائسگی (دارد، ندارد).  
 †† عوامل تعدیل شونده شامل سن در زمان تشخیص بیماری (سال)، کوبالامین دریافتی (میکروگرم در روز)، مدت زمان مواجهه با استرادیول (< ۲۷ و > ۲۶/۹ سال) وضعیت یائسگی (دارد، ندارد).

استفاده قرار گرفت. در این ترسیم محورهای عمودی و افقی به ترتیب نشان دهنده حساسیت و خطای مثبت کاذب آزمون (1 - specificity) هستند. در عین حال حساسیت، ویژگی، نسبت راست نمایی های مثبت و منفی مدل های مورد بررسی برای تخمین وضعیت دریافت فولات نیز تعیین گردید. در تحلیل داده ها کلیه مقادیر p-value به صورت دو دامنه و کمتر از ۰/۰۵ به عنوان یافته معنی دار تلقی شد.

اختلاف در میانگین داده ها با مقادیر مرجع توسط آزمون تی یک نمونه ای انجام گرفت. برای تعیین روایی از حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت بین داده های پلاسمایی و دریافت فولات بهره برده شد. با استفاده از روش باقی مانده (Residual methodology) پیشنهاد شده توسط Stampfer و Willett فولات غذایی از لحاظ انرژی مورد تعدیل قرار گرفت (۱۳ و ۱۴). سطح زیر منحنی (ROC1 (Receiver operating characteristic جهت بررسی قابلیت تشخیصی مقادیر دریافت فولات حاصل از FFQ با استفاده از وضعیت پلاسمایی فولات مورد

جدول ۵- بررسی روایی و قدرت پیشگویی مقدار دریافت غذایی فولات غذایی به دست آمده از FFQ در دو مدل برپایه وضعیت سطح پلاسمایی فولات (۱۶، ۷) با استفاده از سطح زیر منحنی (AUC)، حساسیت، ویژگی، ارزش پیشگویی کنندگی مثبت و منفی و نسبت شانس (n=۱۴۸).

متغیر	AUC	خطای معیار	مقدار P	%۹۵CI	حساسیت (%)	ویژگی (%)	NPV (%)	PPV (%)	نسبت شانس
غلظت پلاسمایی فولات -ng/ml	۰/۷۴	۰/۰۵	۰/۰۰۱	۰/۶۳-۰/۸۵	۶۸	۶۳	۹۶/۸	۹۶/۹	۱۰/۹
مدل I-۵/۹ (فرانس)	۰/۶۱	۰/۰۵	۰/۰۰۷	۰/۵۰-۰/۷۰	۵۴	۶۴	۶۰/۹	۶۱/۳	۴/۰
مدل II-۱۰/۰ (میان و فرانس)									

AUC: سطح زیر منحنی ROC (Area Under the Curve)؛ PPV: ارزش اخباری مثبت (Positive Predictive Value)؛ NPV: ارزش اخباری منفی (Negative Predictive Value)

## یافته‌ها

میانگین سن در زمان تشخیص بیماری در جامعه مورد مطالعه  $49/1 \pm 7/9$  سال بود. میانه سنی نیز ۴۸ سال با دامنه  $47/7 - 50/4$  سال معین گردید. سایر داده‌های دموگرافیک و نمایه توده بدنی (Body mass index; BMI) بیماران مبتلا به سرطان پستان در این مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است. میانگین BMI مبتلایان به سرطان پستان  $26/5 \pm 4/2$  کیلوگرم بر مجذور قد بود. در افراد مورد مطالعه  $41/9$  درصد کمبود وزن داشتند،  $39/2$  درصد دارای وزن طبیعی و  $18/9$  درصد مبتلا به اضافه وزن یا چاقی بودند. مصرف سیگار در جامعه مورد مطالعه پایین بوده ( $6/6$  درصد) و نسبت زنان یائسه در جامعه مورد بررسی  $25/7$  درصد بود.

در جدول ۲ میانگین، انحراف معیار و چارک‌های پلاسمایی و دریافتی فولات ارائه شده است. میانگین سطح پلاسمایی فولات در زنان مبتلا به سرطان پستان  $\pm 4/0$  نانوگرم در دسی‌لیتر بود که در مقایسه با مقادیر مرجع ارائه شده تفاوت معنی‌دار داشت ( $p=0/001$ ) مقدار مرجع فولات پلاسمایی

$5/9$  نانوگرم در میلی‌لیتر در نظر گرفته شد. در این جدول میانگین دریافتی روزانه فولات در سه شکل خام، تام و نیز تعدیل شده از نظر انرژی (بر پایه روش Residual) برآورد شده است. میانگین دریافت فولات خام  $384 \pm 147$  میکروگرم در روز بود که در مقایسه با مقادیر توصیه شده مرجع (Dietary reference intake-DRI) تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $p=0/031$ ) مقدار مرجع فولات دریافتی برابر  $400$  میکروگرم در روز) که گویای کمبود دریافت غذایی فولات در جامعه مورد مطالعه است.

در این مطالعه همبستگی سطح پلاسمایی فولات با میانگین انرژی تام دریافتی و دریافت گروه‌های غذایی در زنان مبتلا به سرطان پستان بررسی شده است (جدول ۳). بر اساس نتایج حاصله در افراد مورد بررسی سطح پلاسمایی فولات ارتباط معنی‌داری با انرژی تام دریافتی، دریافت تام سبزی‌ها و نان و غلات داشت ( $p=0/001$ ) ( $p<0/01$ ) و همچنین این ارتباط بین سطح پلاسمایی فولات و دریافت تام میوه‌ها ( $p=0/001$ ) و لبنیات ( $p=0/026$ ) دیده شد. همان‌طور که در جدول ۳ نشان داده شده است، ارتباط سطح پلاسمایی فولات با دریافت تام سبزی‌ها از دیگر گروه‌های غذایی قوی‌تر بود ( $r=0/44$  و  $p=0/001$ ). دریافت غذایی فولات با دریافت تام میوه‌ها ( $r=0/33$  و  $p=0/001$ ،

سبزی‌ها ( $r=0/45$  و  $p=0/001$ ) و لبنیات ( $r=0/19$  و  $p=0/041$ ) همبستگی معنی‌دار نشان داد.

در جدول ۴، همبستگی مقادیر دریافت روزانه فولات در سه شکل فولات دریافتی خام، فولات تام (دریافت توام مکمل یاری و دریافت غذایی) و فولات تعدیل شده از لحاظ انرژی (Residual) با سطح پلاسمایی فولات در دو حالت معمولی و تعدیل شده مورد بررسی قرار گرفتند. دریافت روزانه فولات از محتوای رژیم غذایی بیماران در حالت خام با سطح پلاسمایی فولات همبستگی معنی‌داری داشت ( $\beta=0/32$ ،  $p=0/001$ ) بعد از تعدیل اثر عوامل

مخدوش‌کننده برای سطح پلاسمایی فولات ضریب همبستگی به  $0/39$  ارتقاء پیدا کرد ( $p=0/001$ ). این حالت در مورد فولات تعدیل شده از انرژی نیز دیده شد. همبستگی معنی‌دار بین دریافت فولات تعدیل شده از انرژی و سطح پلاسمایی فولات نیز دیده شد ( $\beta=0/33$ ،  $p=0/002$ ) که پس از تعدیل عوامل مخدوش‌کننده ضریب همبستگی افزایش یافت ( $\beta=0/41$ ،  $p=0/001$ ) ( $p<0/01$ ).

در جدول ۵ سطح زیر منحنی به عنوان معیار پذیرش و تشخیصی وضعیت دریافت غذایی فولات با استناد به داده‌های FFQ در مقایسه با وضعیت سطح پلاسمایی در سطوح مرجع پلاسمایی فولات ( $5/9$  نانوگرم در میلی‌لیتر) و میانه سطح فولات پلاسمایی در جامعه مورد مطالعه ( $10/0$  نانوگرم در میلی‌لیتر) بود که نزدیک به مقدار مرجع پیشنهاد شده برای نشان دادن کمبود فولات است ( $15$  و  $16$ ).

سطح زیرمنحنی ROC برای تشخیص کمبود دریافت فولات در مدل I و II به ترتیب  $0/74$  و  $0/85$  -  $0/63$  ( $95\%CI=0/61$  و  $0/70$  -  $0/50$ )  $95\%CI$  بود. سطح زیرمنحنی به دست آمده در شرایط بررسی روایی با استناد به نقطه برش  $5/9$  نانوگرم در میلی‌لیتر فولات پلاسمایی، نشان دهنده قابلیت تشخیصی بهتر دریافت غذایی فولات با استفاده از FFQ بود ( $p=0/001$ ). حساسیت و ویژگی پرسش‌نامه بسامد غذایی در

پیش‌بینی وضعیت دریافت فولات توسط FFQ با استناد به سطح پلاسمایی فولات در این بررسی به ترتیب شامل  $68\%$  و  $63\%$  بودند. ارزش اخباری مثبت وضعیت دریافت فولات توسط FFQ با استناد به  $10$  نانوگرم در میلی‌لیتر فولات پلاسمایی،  $96/9\%$  به دست آمد. نسبت شانس (نسبت راست‌نمایی‌های مثبت به منفی) محاسبه شده برای مدل I برابر با  $10/9$  بود.

معنی‌دار بین سطح سرمی فولات با دریافت غذایی آن هم‌راستا با یافته‌های مطالعه حاضر، حساسیت و ویژگی مقادیر فولات به‌دست‌آمده از داده‌های پرسش‌نامه‌ای مطالعه Baric به ترتیب ۶۱٪ و ۵۶٪ بودند (۱۱). Mikkelsen و همکاران (۲۵)، طی پژوهشی در بین زنان باردار دانمارکی همبستگی معنی‌دار و مثبت بین سطح فولات گلبول‌های قرمز خون (RBC) و دریافت فولات غذایی گزارش نمودند ( $r=0/55$ ).

در پژوهش دیگر توسط Baric (۲۲) و همکاران با هدف بررسی روایی FFQ برای تخمین فولات دریافتی در گیاه خواران، ضریب همبستگی مقدار فولات دریافتی با سطح سرمی فولات ۴۱٪ گزارش شد که همسو با یافته‌های مطالعه حاضر می‌باشد. Owen و همکاران (۲)، در مقایسه روایی دوتی نوع پرسشنامه FFQ و پرسشنامه نیمه کمی Block در ارزیابی دریافت غذایی فولات، همبستگی بین داده‌های پرسش‌نامه و فولات RBC را با ضریب همبستگی ۳۵٪ معنی‌دار اعلام نمودند ( $p<0/01$ ). در مطالعه Owen و همکاران، حساسیت FFQ نسبت به فولات RBC ۱۲٪ و ویژگی ۹۶٪ بود. در این مطالعه برخلاف یافته‌های بررسی حاضر حساسیت پایینی برای مقدار تخمینی فولات توسط FFQ برآورد شده بود. آنالیز نمودار ROC نشان داد که اندازه‌گیری فولات RBC تنها با استفاده از روش بسیار دقیق LC-MS/MS برای ارزیابی وضعیت دریافت فولات در زمان تشکیل RBC می‌تواند مفید واقع گردد (۲).

در مطالعه Van de Rest و همکاران (۲۶) که به‌منظور بررسی روایی FFQ در مورد ارزیابی اسید فولیک دریافتی در سالمندان هلندی صورت گرفته بود، همبستگی ضعیفی بین فولات دریافتی و سطح سرمی فولات گزارش نمودند ( $r=0/14$  و  $p=0/05$ ). شواهد پژوهشی دیگر توسط Verkleij-Hagoot و همکاران (۲۷) نشان داد، دریافت‌های فولات و ویتامین ب۱۲ به‌دست‌آمده از FFQ در زنان سنین باروری پس از سنجش همسویی با سطح سرمی فولات مورد پذیرش روایی قرار گرفت. در پژوهش Yen و همکاران (۳)، در زنان ۴۷-۲۱ ساله فولات غذا و سطح پلاسمایی فولات همبستگی معنی‌دار نشان نداد ( $r=0/35$  و  $p=0/06$ ). همان‌طور که از یافته‌های گوناگون در دسترس در زمینه بررسی روایی فولات غذایی برآورد شده از RBC و داده‌های بیوشیمی مشاهده شده، می‌توان غلظت

## بحث و نتیجه گیری

یافته‌های به‌دست آمده از پژوهش‌های اپیدمیولوژیک در جوامع مختلف، بر کاهش بروز انواع سرطان در اثر مصرف بیشتر میوه و سبزی و افزایش خطر ابتلاء به سرطان در صورت مواجهه با کمبود دریافت برخی از ویتامین‌ها نظیر اسید فولیک در طولانی‌مدت هم‌عقیده هستند، ولی شواهد موجود محدود بوده و تنها در مبتلایان به سرطان کولورکتال صورت گرفته است (۲۷-۲۵) (۱۷-۱۹). بنابراین بررسی روایی FFQ طراحی شده برای ارزیابی دریافت غذایی فولات در مبتلایان به انواع سرطان همانند بدخیمی پستان می‌تواند اهمیت شایان توجهی را به‌خود معطوف نماید. از طرفی برای اینکه داده‌های به‌دست‌آمده قابل تعمیم به جامعه و قابل مقایسه با داده‌های جوامع مطالعاتی دیگر باشد (۲۰)، توجه ویژه در انجام بررسی روایی برای هر پرسش‌نامه، در هر جامعه مطالعاتی ضروری به‌نظر می‌رسد، تا بدین ترتیب صحت داده‌های به‌دست آمده مورد ارزیابی قرار گیرد.

بررسی روایی FFQ از طریق بررسی همسویی مقادیر فولات دریافتی با نشانگرهای زیستی مرتبط مانند سطح سرمی یا پلاسمایی فولات از اهمیت ویژه‌ای در مطالعات متعدد برخوردار بوده است (۲۰). همان‌طور که در پژوهش‌های متعدد پیشنهاد شده است، میانگین مصرف روزانه مواد مغذی که به‌وسیله FFQ به‌دست‌آمده می‌تواند به‌عنوان ابزاری مفید با قابلیت پوشش زمانی یک‌ساله در تخمین وضعیت مصرف خوراکی، اهمیت داشته باشد (۱۰، ۱۱، ۲۱-۲۳).

همسو با گزارش‌های پیشین در این مطالعه بین سطح دریافت تام و معمول فولات با سطح پلاسمایی فولات همبستگی مستقیم و معنی‌داری در جامعه مبتلایان به سرطان پستان مشاهده شد. حتی پس از تعدیل اثر عوامل مخدوشگر، همسویی سطح پلاسمایی فولات با مقادیر دریافتی خوراکی مورد ارزیابی به وسیله FFQ تقویت گردید ( $\beta=0/39$ ) (۲، ۳ و ۲۴). با مقایسه یافته‌های این مطالعه با نتایج ارائه شده در گزارش‌های مختلف می‌توان همسویی مناسبی را بین یافته‌های همبستگی دریافت که در برخی با همبستگی ضعیف تر و در تعدادی با همبستگی قوی تر که در زیر به آن‌ها اشاره خواهد شد، گردآورد (۳۲-۳۴).

در بررسی روایی پرسش‌نامه دریافت فولات با سطح سرمی توسط Baric و همکاران (۱۱)، همبستگی مثبت و

لازم به توضیح است کمبود اسید فولیک به‌عنوان یکی از عوامل تغذیه‌ای خطرناک برای ابتلا به سرطان پستان به‌طور بالقوه تلقی می‌شود (۳۰).

از نقاط ضعف این مطالعه می‌توان در نظر نگرفتن فاکتورهای ژنتیکی موثر بر متابولیسم فولات (همانند چندشکلی‌های ژنی Methylene tetrahydrofolate reductase -MTHFR) و غلظت فولات RBC را برشمرد (۳۱). به‌علاوه، اندازه‌گیری سطح فولات RBC می‌توانست در ارائه اطلاعات مربوط به وضعیت مصرف فولات در ۳ ماه گذشته مفید باشد، ولی به جهت نبود دسترسی به سلول‌های RBC مورد اندازه‌گیری قرار نگرفت.

از دیگر محدودیت‌های مطالعه حاضر، نبود تکرار در بررسی یادآمد، ثبت خوراک و FFQ است که به دلیل عدم دسترسی مجدد به بیماران بستری در بخش جراحی در این مطالعه حاصل شد. ضریب همبستگی متفاوت و گاهی ضعیف تر به‌دست آمده در یافته‌های مطالعه حاضر و سایر مطالعات می‌تواند به دلایل متعددی نظیر خطاهای سیستماتیک و تصادفی موجود در پرسش‌نامه‌ها، روند پرسشگری و نیز استفاده از روش‌ها و تکنیک‌های مختلف آزمایشگاهی برای برآورد مقادیر فولات سرچشمه گرفته شده باشد. گنجانند محدود اقلام غذایی با محتوای فولات در پرسش‌نامه، مشکل در تجسم اندازه پیمانه غذایی، تفاوت‌های درون فردی بالا، محدودیت در پاسخگویی به سوالات و یا تکرار مصرف پایین، استفاده از غذاهای غنی‌شده از فولات در برخی از جوامع جزو عوامل محدود-کننده مطالعات گزارش شده‌اند (۳۲ و ۳۳) که برخی نیز در مطالعه حاضر به عنوان عوامل محدودکننده تلقی شده‌اند.

لحاظ اقلام غذایی با محتوای فولات به‌تعداد نسبتاً کافی در پرسش‌نامه در قیاس با سایر پژوهش‌ها (پس از بررسی روایی محتوایی پرسشنامه) و استفاده از تصاویر و ظروف یک بار مصرف به جهت ارتقاء صحت یافته‌ها و دقت در پاسخ‌گویی را می‌توان جزو راهکارهای به‌کار رفته در مطالعه حاضر به جهت تقلیل اثر محدودیت‌های یادشده عنوان نمود. در عین حال، سنجش سطح پلاسمایی فولات توسط روش دقیق کمیلومینسنس خودکار انجام پذیرفت تا صحت داده‌های به‌دست آمده از این نشانگرهای زیستی پلاسمایی افزایش یابد.

از دیگر نقاط قوت این بررسی می‌توان پاسخ‌دهی بالای FFQ در افراد شرکت‌کننده در مطالعه و تخمین بهتر دریافت فولات در جامعه به دلیل عدم انجام غنی‌سازی

پلاسمایی فولات را به عنوان معیار سنجش روایی داده‌های به‌دست‌آمده توسط FFQ جهت تعیین وضعیت فولات در نظر گرفت (۳۴-۳۲).

در مطالعه حاضر سطح پلاسمایی فولات همبستگی مثبت و معنی‌داری با انرژی‌تام دریافتی و اغلب گروه‌های غذایی از جمله دریافت تام میوه‌ها، سبزی‌ها، لبنیات، نان و غلات داشت که این همبستگی در گروه سبزی‌ها بالاتر بود. بنابراین، سطح فولات پلاسمایی دارای همبستگی و همسویی با دریافت گروه‌های غذایی با محتوای فولات بالا را داشت. در روشنگری این یافته می‌توان گفت که تعداد جانشین‌های مصرف‌شده از اقلام غذایی در گروه‌های غذایی مختلف با محتوای فولات با استفاده از FFQ حاضر دارای روایی پذیرفته شده‌ای است.

همسو با یافته‌های بررسی حاضر، پرسش‌نامه بسامد غذایی مطالعه قند و لیپید تهران (۵) از نظر روایی و پایایی گروه‌های اصلی غذایی مورد تایید قرار گرفت و از داده‌های پرسش‌نامه یادآمد غذایی به‌جهت بررسی روایی استفاده شده بود. در این پژوهش نیز FFQ به عنوان ابزار مناسبی جهت برآورد دریافت اقلام غذایی مطرح شده بود. در مطالعه مشابهی در مورد بررسی روایی و پایایی گروه‌های غذایی با استفاده از FFQ در مطالعه EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) در کشور آلمان (۵ و ۲۸) نتایج نشان داد که پرسش‌نامه مذکور روایی نسبتاً متوسطی در تخمین دریافت گروه‌های غذایی داشت. همچنین در مطالعه مشابهی در کشور هلند (۲۹)، FFQ طراحی شده در این جامعه ابزار مناسبی برای اغلب گروه‌های غذایی معرفی شد و فقط گزارش روایی نسبی پرسش‌نامه مذکور در مورد چند گروه غذایی که شامل سبزی‌ها و ماهی بود، با احتیاط همراه گردید. بررسی ابعاد مختلف گروه‌های غذایی مصرفی جزو امکانات مهیا توسط FFQ بوده و در هر جامعه مطالعاتی لازم است داده‌های خروجی با استناد به مواد مغذی مورد سنجش روایی قرار گیرند.

با توجه به شواهد موجود می‌توان به این نتیجه رسید که FFQ استفاده شده در این مطالعه یک ابزار مناسب برای بررسی وضعیت فولات در زنان مبتلا به سرطان پستان می‌باشد. نتایج حاضر نشان داد که میانگین دریافت خام فولات به‌دست‌آمده از FFQ در زنان مبتلا به سرطان پستان تفاوت معنی‌دار با میزان مرجع توصیه شده دریافت مواد مغذی (Daily Recommended Intake-DRI) داشت و



vitamin B12 and homocysteine levels on hypermethylation status of RAR $\beta$ 2 gene in primary breast carcinoma. Iran J Epidemiol. 2009; 5: 19-7. (Persian).

7. Pellis L, Dommels Y, Venema D, Polanen A, Lips E, Baykus H, et al. High folic acid increases cell turnover and lowers differentiation and iron content in human HT29 colon cancer cells. Br J Nutr. 2008;99:703-8.

8. Chen Y, Ahsan H, Parvez F, Howe GR. Validity of a food-frequency questionnaire for a large prospective cohort study in Bangladesh. Br J Nutr. 2004;92:851-9.

9. Illner AK, Nothlings U, Wagner K, Ward H, Boeing H. The assessment of individual usual food intake in large-scale prospective studies. Ann Nutr Metab. 2010;56:99-105.

10. Fayet F, Flood V, Petocz P, Samman S. Relative and biomarker-based validity of a food frequency questionnaire that measures the intakes of vitamin B12, folate, iron, and zinc in young women. Nutr Res. 2011;31:14-20.

11. Baric IC, Šatalic Z, Keser I, Cecic I, Sucic M. Validation of the folate food frequency questionnaire with serum and erythrocyte folate and plasma homocysteine. Int J Food Sci Nutr. 2009; 60:10-8.

12. Block G, Hartman AM, Dresser CM, Carroll MD, Canon J, Gardner L. A data-based approach to diet questionnaire design and testing. Am J Epidemiology. 1986;124:453-69.

13. Willet WC. Nutritional epidemiology. New York: Oxford University Press; 1998.

14. Ghaffarpour M, Housyar-Rad A, Kianfar T, [Rahnemayeh moghayeseh khanegieh zaraebeh tabdil va darsadeh khorakieh mavadeh ghazai]. 1378.

15. Pellis L, Dommels Y, Venema D, Polanen A, Lips E, Baykus H, et al. High folic acid increases cell turnover and lowers differentiation and iron content in human HT29 colon cancer cells. Br J Nutr. 2008;99:703-8.

16. Ihara H, Watanabe T, Aoki Y, Nagamura Y, Totani M, Hashizume N. Dietary folate intake and serum folate status in Japanese women of childbearing age. J Anal Bio-Sci. 2009;32: 181-5.

17. Kim Y. Does a high folate intake increase the risk of breast cancer? Nutr Rev. 2006;64:468-75.

18. Friso S, Choi W, Girelli D, Mason J, Dolnikowski G, Bagley P, et al. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation thorough an interaction with folate status. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99:5606-11.

19. Johnson I, Belshaw N. Environment, diet and CpG island methylation: Epigenetic signals in gastrointestinal neoplasia. Food Chem Toxicol. 2008;46:1346-59.

20. Nelson M, The validity of dietary questionnaires. In: Design concepts in nutritional epidemiology. Margetts BM, Nelson M,

روتین مواد غذایی با فولات در ایران را نام برد. فراوانی نسبی مصرف سیگار در جامعه نمونه مورد بررسی بسیار پایین بوده (۶/۶ درصد) و نوشیدنی های الکلی نیز مورد مصرف نداشتند. بنابراین تاثیر مداخله گر این دو عامل در جذب و متابولیسم فولات در این بررسی به طور طبیعی چشمگیر نبود.

یافته های حاصل از این مطالعه نشان داد که داده های مربوط به فولات دریافتی حاصل از FFQ تنظیم شده در مبتلایان به سرطان پستان تهرانی روایی نسبی و قابل قبولی را در برداشته. همچنین FFQ می تواند به عنوان ابزار مناسبی برای تعیین وضعیت مصرف اقلام غذایی با محتوای فولات به شمار رود.

### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از مسئولان محترم انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور برای تامین تسهیلات اعتباری این پژوهش، همکاران بیمارستان تخصصی دی و بیماران عزیز به جهت شکیبایی و همکاری صمیمانه شان سپاسگزاری نموده و در ضمن یافته های منعکس شده در این نوشتار از داده های پایان نامه استنتاج شده اند.

### منابع

1. Aune D, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Boffetta P, Acosta G, Mendilaharsu M, et al. Dietary folate intake and the risk of 11 types of cancer: a case-control study in Uruguay. Ann Oncol. 2011;22: 444-51.
2. Owens JE, Holstege DM, Clifford AJ. Comparison of two dietary folate intake instruments and their validation by RBC folate. J Agric Food Chem. 2007; 55:3737-40.
3. Yen J, Zoumas-Morse C, Pakiz B, Rock CL. Folate intake assessment: validation of a new approach. J Am Diet Assoc. 2003;103:991-1000.
4. Slatery ML, Curtin K, Anderson K, Ma KN, Edwards S, Leppert M, et al. Associations between dietary intake and Ki-ras mutations in colon tumors: a population-based study. Cancer Res. 2000; 60: 6935-41.
5. Hosseini-Esfehani F, Asghari G, Mirmiran P, Jalali-Farahani S, Azizi F. Reproducibility and relative validity of food group intake in a food frequency questionnaire developed for Tehran Lipid and glucose study. Razi J Med Sci. 2010;17:41-55. (Persian).
6. Pirouzpanah S, Taleban FA, Abadi AR, Atri M, Mehdipour P. The association of plasma folate,

Relative validity of food intake estimates using a food frequency questionnaire is associated with sex, age, and other personal characteristics. *J Nutr.* 2006;136:459.

33. Kalmbach RD, Choumenkovitch SF, Troen AM, D'Agostino R, Jacques PF, Selhub J. Circulating folic acid in plasma: relation to folic acid fortification. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:763.

34. Candito M, Houcher B, Roux F, de Courcy G, Caramella A, Berthier F, et al. Meal on plasma folate and Vitamin B12, by three methods – and on Vitamin B6, homocysteine and red blood cell folate. *Pteridines.* 2005;16: 22-6.

editors.,New York, USA: Oxford University Press; 1991.

21. Flood VM, Smith WT, Webb KL, Mitchell P. Issues in assessing the validity of nutrient data obtained from a food-frequency questionnaire: folate and vitamin B12 examples. *Public Health Nutr.* 2004;7:751-6.

22. Baric IC, Šatalic Z, Pedišić Z, Zizic V, Linaric I. Validation of the folate food frequency questionnaire in vegetarians. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60:88-95.

23. Iso H, Moriyama Y, Yoshino K, Sasaki S, Ishihara J, Tsugane S. Validity of the self-administered food frequency questionnaire used in the 5-year follow-up survey for the JPHC Study to assess folate, vitamin B6 and B12 intake: comparison with dietary records and blood level. *J Epidemiol.* 2003;13:S98.

24. Drogan D, Klipstein-Grobusch K, Wans S. Plasma folate as marker of folate status in epidemiological studies: the European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Br J Nutr.* 2004;92:489-96.

25. Mikkelsen TB, Osler M, Olsen SF. Validity of protein, retinol, folic acid and n-3 fatty acid intakes estimated from the food-frequency questionnaire used in the Danish national birth cohort. *Public Health Nutr.* 2006;9:771-8.

26. van de Rest O, Durga J, Verhoef P, Melse-Boonstra A, Brants HAM. Validation of a food frequency questionnaire to assess folate intake of Dutch elderly people. *Br J Nutr.* 2007;98:1014-20.

27. Verkleij-Hagoort AC, de Vries JHM, Steegers MPG, Lindemans J, Ursem NTC, Steegers-Theunissen RPM. Validation of the assessment of folate and vitamin B12 intake in women of reproductive age: the method of triads. *Eur J Clin Nutr.* 2006;61:610-5.

28. Bohlscheid-Thomas S, Hoting I, Boeing H, Wahrendorf J. Reproducibility and relative validity of food group intake in a food frequency questionnaire developed for the German part of the EPIC project. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol.* 1997; 26: S59.

29. Ocke MC, Bueno-de-Mesquita HB, Goddijn HE, Jansen A, Pols MA, van Staveren WA, et al. The Dutch EPIC food frequency questionnaire. I. Description of the questionnaire, and relative validity and reproducibility for food groups. *Int J Epidemiol.* 1997;26:S37.

30. Lin J, Lee I. Plasma homocysteine and cysteine and risk of breast cancer in women. *Cancer Res.* 2010;70:2397.

31. Huang T, Tucker KL, Lee YC, Crott JW, Parnell LD, Shen J, et al. Interactions between genetic variants of folate metabolism genes and lifestyle affect plasma homocysteine concentrations in the Boston Puerto Rican population. *Public Health Nutr.* 1: 1-8.

32. Marks GC, Hughes MC, van der Pols JC.

## Validation of food frequency questionnaire to assess folate intake status in breast cancer patients

**\*Saeed Pirouzpanah, PhD.** Assistant Professor of Nutrition, Department of Biochemistry and Community Nutrition, Faculty of Health & Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz Iran (\*Corresponding author).  
pirouzpanahs@tbzmed.ac.ir

**Forough-Azam Taleban, PhD.** Professor of Nutrition, Department of Clinical Nutrition & Dietetics, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology/National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. talebanfa@yahoo.de

**Siamak Sabour, MD. PhD.** Assistant Professor of Epidemiology, Department of Epidemiology / Safety Promotion and Injury Prevention Research Centre, Faculty of Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
s.sabour@smbu.ac.ir

**Parvin Mehdipour, PhD.** Professor of Genetics, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. mehdipor@tums.ac.ir

**Morteza Atri, MD.** Cancer Institute, Tehran University of Medical Sciences, Day General Hospital, Tehran, Iran.

**Nazila Farrin, MSc.** PhD Candidate, Department of Biochemistry and Community Nutrition, Faculty of Health & Nutrition/Students' Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. nazilafarrin@gmail.com

**Anahita Houshyar-Rad, MSc.** Researcher in Nutrition, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. anahrad@yahoo.com

**Sara Jalali-Farahani, BSc.** Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. jf\_sara@yahoo.com

**Nader Karimian Khosroshahi, MSc.** Department of Food Technology, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

### Abstract

**Background:** Inadequate folate intake could be associated with increased breast cancer risk. The aim of the present study was to assess the folate intake by designed Food Frequency Questionnaire (FFQ) using plasma folate concentration.

**Methods:** This analytic cross-sectional study was conducted to evaluate the validity of the semi-quantitative FFQ (136 items) in 152 women with confirmed breast malignancy aged between 35 - 85 years old. Folate plasma level was assessed by means of automated electrochemiluminescence. The Pearson and partial correlation coefficients were performed between the plasma level of folate and crude, total and energy-adjusted (residual) folate intakes. Area under ROC curve (AUC), sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and odds ratio were fulfilled in two models in order to achieve validity assessment.

**Results:** The folate plasma level was significantly correlated with total intake of vegetables, bread and cereal groups ( $p=0.001$ ) and also with total intake of fruits ( $p=0.001$ ) and dairy products ( $p=0.026$ ). After adjusting for confounders, the folate plasma levels were correlated significantly with daily ( $\beta=0.39$ ), and residual ( $\beta=0.41$ ) folate intake levels ( $p=0.001$ ). The area under ROC curves in model I (folate plasma level  $<5.9$  ng/ml) was 0.74 (95% CI=0.63-0.85) and for model II (folate plasma level  $<10.0$  ng/ml) was estimated as 0.61 (95% CI= 0.51- 0.71). Model I indicated more appropriate predictive value ( $p=0.001$ ) of folate intake assessment via FFQ.

**Conclusion:** The results of this study showed that FFQ described in this study could be a valid and appropriate tool for assessing folate intake status in dietary content of breast cancer patients and also could be representative and valid for assessing the folate rich-food intake status.

**Keywords:** Food frequency questionnaire, Validity, Folate, Food group, Breast cancer.