



## Review Paper

# Familial Aggregation Studies for Finding Risk Factors of Diseases: A Systematic Review



Saeed Dastgiri<sup>1</sup> , Elham Davtalab Esmaeili<sup>\*2</sup>

1. Department of Epidemiology and Social Genetics, Registration of Congenital Anomalies in Tabriz, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
2. Management and Prevention Road Traffic Damage of Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.



**Citation** Dastgiri S, Davtalab Esmaeili E. [Familial Aggregation Studies for Finding Risk Factors of Diseases: A Systematic Review (Persian)]. *Journal of Preventive Medicine*. 2023; 9(4):308-319. <https://doi.org/10.32598/JPM.9.4.481.1>

<https://doi.org/10.32598/JPM.9.4.481.1>



### Article Info:

Received: 09 Sep 2022

Accepted: 20 Oct 2022

Available Online: 01 Jan 2023

### Keywords:

Familial aggregation, Inheritance pattern, Molecular epidemiology, Systematic review

## ABSTRACT

**Objective** Familial aggregation studies are the first step for detecting the genetic causes of diseases, which compare the prevalence of a disease in families and general population. There are few studies regarding the definition and methods of familial aggregation studies. This study aims to review the familial aggregation studies to provide the details about the definition and methods of familial aggregation. This systematic review was conducted in 2021. A search was first conducted in databases including Google Scholar, Cochrane library, Medline/PubMed, IranMedex, MagIran and SID using the keywords "familial" OR "family" and "aggregation" to find the related studies in Persian or English published until March 2021.

**Methods** All studies in the field of familial aggregation were included in the study. Articles whose full texts was in a language other than Persian or English and those with insufficient information were excluded.

**Results** The initial search yielded 461197 articles, of which 67 (0.015%) were found from the national databases. By examining the titles and abstracts, 138581 articles were excluded due to being duplicate and 322600 were excluded due to not providing an explanation about the methods. Finally, 7 articles were selected for the review.

**Conclusion** Familial aggregation studies are necessary for finding the genetic determinants of diseases which indicate the role of genetic and environment factors or their interactions in creating a specific phenotype.

### \* Corresponding Author:

Elham Davtalab Esmaeili, PhD. Students

**Address:** Management and Prevention Road Traffic Damage of Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

**Tel:** +98 (41) 33800568

**E-mail:** elhamdavalab67@yahoo.com

## Extended Abstract

### Introduction

**A**lthough in infectious diseases, transmissibility of the disease from one person to another is a proven principle, it is less understood in most chronic diseases. An important hypothesis in the field of transmission in chronic diseases is that humans pass their genes to their children. Genetic epidemiology studies on immigrants, studies on familial aggregation, studies on twins, and child adoption studies, explain the role of genetic factors in the occurrence of a disease in contrast to environmental factors. Examining familial aggregation is the first step in identifying the hereditary causes of diseases, which compares the prevalence of a specific disease in people of a given family and community, and is considered as a prerequisite for more specialized investigations. In these studies, scholars investigate the causes of diseases by using indirect evidence or phenotype and without using specialized tests of DNA. Although due to the importance of determining the genetic causes of diseases for the early diagnosis of diseases in high-risk people as well as preventing the occurrence and progression of diseases, familial aggregation studies are carried out on a large scale, but we found no any review study in the field of definition and different methods of its implementation. Therefore, this study aims to review the principles, concepts, and various methods of familial aggregation analysis to provide coherent information in this field.

### Methods

This is a systematic review study. A search was first conducted in international databases including [Google Scholar](#), [Cochrane Library](#), [Medline/PubMed](#) and national databases including [IranMedex](#), [Magiran](#), [SID](#), and the website of international genetic epidemiology society (<https://www.geneticepi.org>) for the related studies published until March, 2021 using the keywords “familial” OR “family” and “aggregation”. To find more studies, the articles were also searched manually. The primary outcome of this study is to explain and provide comprehensive and clear explanations for familial aggregation and its methods. All familial aggregation studies were included in the review. Those published in a language other than English or Persian were excluded from the review. After removing the duplicates, to evaluate the inclusion and exclusion criteria, the titles, abstracts, and full texts of the articles were independently evaluated by two researchers. Information including

the first author’s name, country of study, year of study, a definition for familial aggregation, phenotype, the comparison group, and conclusion were extracted.

### Results

Based on the initial search, 461197 articles were found, of which 67 were found from the national databases, 31.13% from [PubMed](#), 68.74% from [Google Scholar](#) and 13% from Cochrane Library. 138,581 articles were excluded due to being duplicate and 322,600 articles were excluded by examining their titles and abstracts due to investigating family aggregation in certain diseases and not providing an explanation about the methods. Then, the full text of the remaining 16 articles was read; 3 articles due to being irrelevant and 6 articles due to having incomplete and insufficient information about the methods of conducting family aggregation studies were excluded. Finally, 7 eligible articles were selected.

The selected articles had been published from 2000 to 2014; of which 71% were published during 2000-2010 and 29% after 2010. Four articles (57%) explained the implementation method by using the comparison group, one article (14.28%) based on the phenotypes, and two articles based on both methods. Based on the study design, two articles were case-control, cohort, and cross-sectional, 3 articles were case-control and cohort, and one article was only case-control.

### Discussion

The present study is the first systematic review of the definitions, principles, and methods of family aggregation. Family aggregation study is done when the desired disease and phenotype in family members is more than the expected rate of that disease in the population. Based on the results of the reviewed studies, the presence of family aggregation in different phenotypes indicates that any environmental and genetic factors or their interaction may play a role in the occurrence of the disease, but it cannot determine the role of these factors separately. Case-control studies are more useful in cases where the phenotype is rare. Recall biases and misclassification of cases and controls due to recall problems are lower in case-control studies that investigate genetic factors. In this design, cases are selected from the disease registration systems or based on medical records and controls are selected based on the determined criteria from among the study population. Having the desired phenotype in the proband is defined as a outcome and the phenotype status in relatives is

defined as exposure. In cohort studies, people with the desired phenotype are considered as the exposed group and people without the studied phenotype are considered as the non-exposed group, and their family members are followed up and finally the occurrence of the phenotype is examined and compared.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

This article has been approved by the Ethics Committee of [Tabriz University of Medical Sciences](#) (Code: IR.TBZMED.REC.1400.614). In this study, the samples used in existing studies are not used, and no human samples or hospital records that require informed consent have been used.

### Funding

The financial resources of this study were provided by the research center for the management and prevention of traffic accident injuries, [Tabriz University of Medical Sciences](#).

### Authors' contributions

Initial idea, design, evaluation accuracy, data extracted from articles and revision of the first draft: Saeed Dastgiri; Searching for sources, extracting the required data from the articles and preparing the first draft: Elham Davtalab Esmaeili.

### Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

### Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude to the Research Center for the Management and Prevention of Traffic Accidents and the [Tabriz University of Medical Sciences](#), which provided a suitable platform for searching in domestic and international electronic sources.

## مقاله مروری

# ملاحظات متدولوژیک در اجرای مطالعات تجمع خانوادگی برای یافتن عوامل خطر بیماری‌ها: یک مرور نظام‌مند

سعید دستگیری<sup>۱</sup>، الهام داوطلب اسماعیلی<sup>۲</sup>

۱. مرکز تحقیقات مدیریت خدمات بهداشتی درمانی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.  
 ۲. مرکز تحقیقات مدیریت و پیشگیری از مصدومیت های حوادث ترافیکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

Use your device to scan and read the article online



**Citation** Dasgiri S, Davtaleb Esmaeili E. [Familial Aggregation Studies for Finding Risk Factors of Diseases: A Systematic Review (Persian)]. *Journal of Preventive Medicine*. 2023; 9(4):308-319. <https://doi.org/10.32598/JPM.9.4.481.1>

**doi** <https://doi.org/10.32598/JPM.9.4.481.1>

### چکیده

**هدف** مطالعات تجمع فامیلی اولین گام در شناسایی علل وراثتی بیماری‌ها است که به مقایسه میزان شیوع بیماری خاص در افراد یک خانواده و جامعه معین می‌پردازد. باتوجهبه اینکه مطالعات اندکی در زمینه تعریف و روش‌های اجرای تجمع خانوادگی در دسترس است، هدف از این مطالعه، بررسی مطالعات انجام‌شده و ارائه اطلاعات منسجم در این زمینه است.

**روش‌ها** در مطالعه حاضر که به روش مرور نظام‌مند در سال ۱۴۰۰ در زمینه تعاریف، اصول و روش‌های اجرای مطالعات تجمع خانوادگی انجام گرفته است، پایگاه‌های اطلاعاتی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی، گوگل اسکالر، مدلاین، پابمد، ایران مدکس، مگاایران و کوکران لایبرری و وبسایت جهانی ژنتیک اپیدمیولوژی بررسی شدند. کلمات تجمع فامیلی، تجمع خانوادگی در پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی و “familial” OR “family” and “aggregation” بعد از بررسی در Mesh term، در قسمت‌های عنوان، چکیده، متن و کلیدواژگان مقالات بدون محدودیت زمانی و زبانی جست‌وجو شدند. مقاله‌های دارای چکیده فارسی یا انگلیسی که متن کامل آن‌ها به زبان دیگری بود و یا اطلاعات کافی ارائه نکرده بودند از بررسی خارج شدند.

**یافته‌ها** در جست‌وجوی اولیه ۴۶۱۱۹۷ مقاله یافت شد که (۰/۱۵ درصد) ۶۷ مقاله مربوط به پایگاه‌های اطلاعات فارسی بود. ۱۳۸۵۸۱ مقاله به علت تکراری بودن و ۳۲۲۶۰۰ مقاله در ارزیابی اولیه عناوین و چکیده‌ها به علت نداشتن توضیح روش‌های اجرای مطالعات تجمع فامیلی از بررسی خارج شدند. در نهایت، ۷ مقاله باتوجهبه معیارهای مطالعه انتخاب شد.

**نتیجه‌گیری** وجود تجمع خانوادگی، پیش‌فرض ضروری برای علت‌یابی ژنتیکی بیماری‌هاست و نشانگر مشارکت احتمالی عوامل ژنتیکی، محیطی یا برهم‌کنش هر ۲ عامل در ایجاد یک فوتوتیپ خاص است.

### اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۸ شهریور ۱۴۰۱

تاریخ پذیرش: ۲۸ مهر ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۱۱ دی ۱۴۰۱

### کلیدواژه‌ها:

تجمع خانوادگی،  
 الگوی وراثت، مولکولار  
 اپیدمیولوژی، مرور  
 نظام‌مند

\* نویسنده مسئول:

الهام داوطلب اسماعیلی

نشانی: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات مدیریت و پیشگیری از مصدومیت‌های حوادث ترافیکی.

تلفن: +۹۸ (۴۱) ۳۳۸۰۰۵۶۸

رایانامه: elhamdavtaleb67@yahoo.com

## مقدمه

## مواد و روش‌ها

برای انجام مرور نظام‌مند حاضر مراحل زیر انجام شد.

## استراتژی جست‌وجو

مطالعه حاضر به روش مرور نظام‌مند در سال ۱۴۰۰ در زمینه تعاریف، اصول و روش‌های اجرای مطالعات تجمع خانوادگی انجام شد. پایگاه‌های اطلاعات بین‌المللی گوگل اسکالر<sup>۲</sup>، کوکران لایبری<sup>۳</sup>، مدلاین<sup>۴</sup> و پاب‌مد<sup>۵</sup> و پایگاه اطلاعاتی علمی جهاد دانشگاهی<sup>۶</sup>، مگ‌ایران<sup>۷</sup>، ایران مدکس<sup>۸</sup> و وب سایت جهانی ژنتیک اپیدمیولوژی بررسی شدند.

کلیدواژه‌های تجمع فAMILI و تجمع خانوادگی در پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی و کلیدواژه‌های familial، family، aggregation OR (family\*[Title/Abstract])) OR (family\*[MeSH Terms]) OR (family\*[Other Term]) OR (((familial\*[Title/Abstract]) OR (familial\*[MeSH Terms]) OR (familial\*[Other Term])) AND (((aggregation\*[Title/Abstract]) OR (aggregation\*[MeSH Terms]) OR (aggregation\*[Other Term])))) در قسمت‌های عنوان / چکیده، کلیدواژگان و Mesh Terms در پایگاه‌های اطلاعات بین‌المللی بدون در نظر گرفتن محدودیت زبانی تا اول فروردین سال ۱۴۰۰ جست‌وجو شدند. در مرحله آخر برای پیدا کردن مطالعات بیشتر، منابع مقالات به صورت دستی جست‌وجو شدند.

## معیارهای ورود و خروج

پس از جست‌وجوی اولیه، همه مقالات چاپ‌شده که در زمینه اصول و روش‌های اجرای مطالعات تجمع فAMILI بحث کرده بودند و متن کامل آن‌ها در دسترس بود، وارد مطالعه شدند. مقاله‌هایی که در زمینه یافتن تجمع خانوادگی بیماری‌های مختلف بدون ارائه اصول و روش‌های انجام مطالعات تجمع خانوادگی بودند، مقاله‌هایی که چکیده فارسی یا انگلیسی داشتند، اما متن کامل آن‌ها به زبان دیگری بود و مقالاتی که در زمینه روش‌های انجام مطالعات تجمع خانوادگی بودند، اما اطلاعات کافی ارائه نکرده بودند، از بررسی خارج شدند.

پس از اجرای استراتژی‌های جست‌وجو و انتخاب مقالات، عنوان و چکیده توسط ۲ پژوهشگر به صورت مستقل بررسی شد.

2. Google Scholar
3. Cochrane Library
4. Medlin
5. PubMed
6. SID
7. Magiran
8. IranMedex

اگرچه در بیماری‌های عفونی قابلیت انتقال بیماری از فردی به فرد دیگر یک اصل اثبات شده است، در اغلب بیماری‌های مزمن این امر کمتر قابل درک است. فرضیه حائز اهمیت در زمینه انتقال بیماری‌های مزمن این است که انسان زن‌های خود را به فرزندان منتقل می‌کند [۱]. ژنتیک اپیدمیولوژی علمی است که به دنبال یافتن نحوه توزیع، علل و کنترل بیماری‌های مرتبط با فنوتیپ در گروه‌های خویشاوندی بوده و بیشتر در جست‌وجوی علل توارثی بیماری در جمعیت‌هاست. به عبارت دیگر، هدف این علم، یافتن الگوی وراثتی اختصاصی بیماری‌هاست [۲].

ژنتیک اپیدمیولوژی با استفاده از مطالعات مهاجرین، تجمع فAMILI، بررسی دوقلوها و فرزندخواندگی نقش عوامل ژنتیکی را در بروز یک بیماری در مقابل عوامل محیطی بیان می‌کند. مطالعات تجمع خانوادگی اولین قدم در بررسی علل ژنتیکی بیماری‌ها است و به عنوان پیش‌شرط لازم برای بررسی‌های تخصصی‌تر در نظر گرفته می‌شود. در این مطالعات با استفاده از شواهد غیرمستقیم یا فنوتیپ و بدون استفاده از آزمایش‌های تخصصی اسید دزوکسی ریبونوکلئیک<sup>۱</sup> به بررسی علل ژنتیکی بیماری‌ها می‌پردازند [۳].

در علوم انسانی فنوتیپ مشخصات فیزیکی یا بیوشیمیایی مرتبط با یک بیماری است که قابلیت مشاهده مستقیم یا اندازه‌گیری در آزمایشگاه را دارد. اولین فرد از یک خانواده که سایر اعضای خانواده از طریق او شناسایی و بررسی می‌شوند، پروبند نام دارد و برحسب روش انجام مطالعه ممکن است دارای فنوتیپ بررسی‌شده باشد یا نباشد [۴-۷].

زمانی که شیوع یک رفتار، ویژگی یا بیماری خاص در افراد یک خانواده بیشتر از شیوع مورد انتظار و تصادفی آن بیماری در جامعه مورد نظر باشد، تجمع فAMILI اتفاق می‌افتد [۸]. مطالعات تجمع فAMILI برحسب شرایط موجود به ۲ روش مبتنی بر جمعیت و مبتنی بر خانواده قابل انجام است. زمانی که گروه مقایسه از افراد غیرخویشاوند انتخاب می‌شود، مطالعه از نوع مبتنی بر جمعیت است.

اگرچه باتوجه به اهمیت تعیین علل ژنتیکی بیماری‌ها برای تشخیص زودهنگام بیماری در افراد پرخطر و همچنین پیشگیری از بروز و پیشرفت بیشتر بیماری‌ها مطالعات تجمع خانوادگی در سطح وسیعی انجام می‌پذیرد، اما جمع‌بندی منسجم در زمینه تعریف و روش‌های مختلف اجرای آن چاپ نشده یا در دسترس نیست؛ بنابراین هدف از این مطالعه مرور بررسی‌های انجام‌شده در زمینه اصول و مفاهیم مطالعات تجمع خانوادگی و انواع روش‌های اجرای آن است.

1. Deoxyribonucleic Acid (DNA)

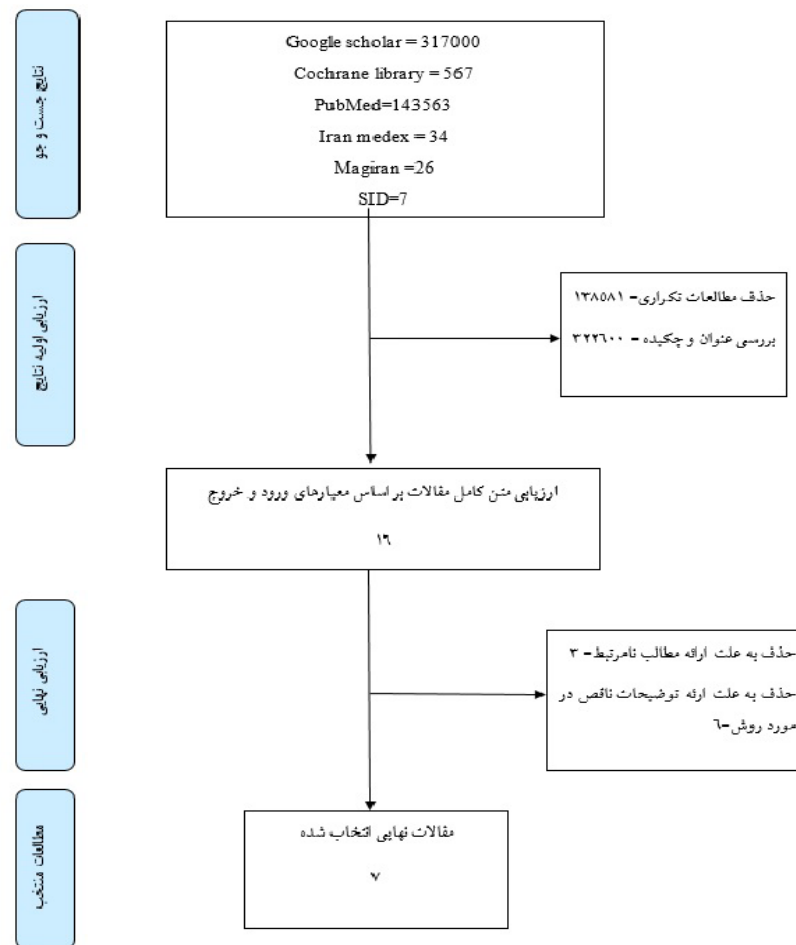
### یافته‌ها

بر اساس جست‌وجوی اولیه ۴۶۱۱۹۷ مقاله یافت شد که (۱۵٪/۰) ۶۷ مقاله مربوط به پایگاه اطلاعات فارسی بود. ۳۱/۱۳ درصد از مقالات خارجی از پایگاه اطلاعاتی پابمد و ۶۸/۷۴ درصد از گوگل اسکالر و ۱۳ درصد از کتابخانه کوکران پیدا شد. ۱۳۸۵۸۱ مقاله به علت تکراری بودن و ۳۲۲۶۰۰ مقاله در ارزیابی اولیه عناوین و چکیده‌ها به علت بررسی تجمع خانوادگی در بیماری‌های خاص و عدم توضیح روش‌های اجرای مطالعات تجمع فAMILI از بررسی خارج شدند. در این مرحله متن کامل ۱۶ مقاله باقی‌مانده بررسی شد. ۳ مقاله به علت ارائه مطالب نامرتبط و ۶ مقاله به علت اطلاعات ناقص و ناکافی درباره روش‌های اجرای مطالعات تجمع خانوادگی از بررسی خارج شدند. درنهایت، ۷ مقاله باتوجه به معیارهای مطالعه حاضر انتخاب شد (تصویر شماره ۱).

مقالات تکراری حذف و سایر مقاله‌ها باتوجه به معیارهای ورود و خروج انتخاب شد و درنهایت، متن کامل آن‌ها بررسی شد. اطلاعات مربوط به نویسنده اول، کشور، سال انتشار، ارائه تعریف برای تجمع خانوادگی، معرفی مطالعات تجمع خانوادگی بر اساس فنوتیپ، معرفی مطالعات تجمع خانوادگی بر اساس محل انتخاب گروه مقایسه و ارائه تفسیر برای تجمع خانوادگی استخراج شد.

### پیامد

پیامد اولیه این مطالعه تبیین و ارائه توضیحات جامع و شفاف در زمینه تعاریف و مبانی مطالعات تجمع خانوادگی است، پیامد ثانویه این مطالعه ارائه اصول و روش‌های اجرا در طراحی‌های مطالعات تجمع خانوادگی بود. باتوجه به اینکه در این مطالعه، موضوع مطالعات اولیه بررسی مفاهیم و روش‌های انجام مطالعه در تجمعات خانوادگی بود و همچنین در هر مطالعه، انواع متعددی از طراحی‌های مطالعات اولیه بحث شده بود، ارزیابی کیفیت انجام نشده است.



تصویر ۱. نتایج جست‌وجو و مراحل انتخاب مقالات

## جدول ۱. مشخصات مقالات وارد شده به بررسی حاضر در زمینه نحوه انجام مطالعات تجمع خانوادگی

نویسنده اول	کشور	سال انتشار	تعریف تجمع خانوادگی	ارائه تفسیر کلی از تجمع خانوادگی	معرفی و تفسیر انواع فنوتیپ	معرفی روش بررسی تجمع خانوادگی بر اساس انتخاب گروه کنترل
[۹] Li et al	کانادا	۲۰۱۴	پاسخ به این سؤال که اعضای خانواده پروبند دارای فنوتیپ، در زمان خاص به چه نسبت بیشتر از جمعیت عادی جامعه به فنوتیپ بررسی شده مبتلا هستند	تجمع خانوادگی تأثیرات محیط و ژنتیک را از هم تفکیک نمی‌کند، زیرا اعضای خانواده علاوه بر ژنتیک مشابه در محیط مشابه هم زندگی می‌کنند.	۱*	۱
[۱۰] Sahebi et al	ایران	۲۰۱۳	اولین قدم برای بررسی علل ژنتیکی بیماری‌هاست / گرایش بیماری‌ها برای وقوع بیشتر در اعضای داخل خانواده	نشانگر تأثیر محیط، ژنتیک یا برهم‌کنش هر ۲ عامل بدون مجزا کردن تأثیر هر یک از آن‌ها	۰	۱
Cordell et al [۱۱]	انگلستان	۲۰۰۵	به بررسی توزیع بیماری در داخل خانواده‌ها و جامعه می‌پردازد.	نشانگر تأثیرات بالقوه ژنتیک یا عوامل محیطی	۰	۱
[۱۲] Laird et al	ایالات متحده	۲۰۰۳	تجمع خانوادگی زمانی اتفاق می‌افتد که موارد مبتلا به فنوتیپ بررسی شده در اعضای یک خانواده بیشتر از بروز مورد انتظار و تصادفی آن فنوتیپ در جامعه باشد.	تأثیر مشترک محیط، ژنتیک یا برهم‌کنش هر ۲	۰	۱
[۱۳] Liang et al	ایالات متحده	۲۰۰۰	شیوع بیماری خاص بین اعضای خانواده بیشتر از شیوع مورد انتظار آن بیماری در جامعه	نشانگر تأثیرات ژنتیک، عوامل محیطی یا هر ۲	۱	۱
Zimmerman et al [۱۴]	ایالات متحده	۲۰۰۹	برآورد خطر افزوده بروز بیماری در اعضای خانواده پروبند بیمار	نتیجه تأثیر مشترک ژنتیک، محیط یا هر ۲	۰	۱
Burton et al [۱۵]	استرالیا	۲۰۰۵	زمانی تجمع خانوادگی وجود دارد که اعضای خانواده پروبند دارای فنوتیپ، بیشتر از اعضای خانواده پروبند فاقد فنوتیپ مبتلا باشند.	عدم تفکیک علل محیطی و ژنتیکی بیماری‌ها را از هم	۱	۰

\* ۱: بلی ۰: خیر

جامعه در زمان خاص به بیماری یا فنوتیپ خاص مبتلا هستند [۹]. در جامع‌ترین و قابل‌درک‌ترین تعریف تجمع خانوادگی زمانی وجود دارد که بیماری و فنوتیپ مورد نظر در افراد داخل خانواده بیشتر از وقوع تصادفی و مورد انتظار همان بیماری در جامعه باشد [۱۲].

زیمرمن و همکاران در مطالعه خود اظهار کردند وجود تجمع خانوادگی در فنوتیپ‌های مختلف بیانگر این است که هریک از عوامل محیطی و ژنتیکی یا برهم‌کنش این ۲ عامل ممکن است در بروز بیماری نقش داشته باشد، اما نمی‌تواند نقش هیچ‌یک از عوامل را از هم تفکیک کند که با تفسیر ارائه‌شده در سایر مطالعات نیز هم‌خوانی دارد [۱۴].

توضیحات متفاوتی درباره روش انجام مطالعات تجمع خانوادگی به روش مبتنی بر جمعیت در مطالعات مختلف ارائه شده است. بر اساس مطالعه انجام‌شده توسط کوردل و همکاران طرح‌های آزمایشی و کنترلی با ۲ گروه از افراد اجرا می‌شود. پروبندی که فنوتیپ مورد نظر را دارد، به عنوان گروه آزمایش و پروبندی که فنوتیپ بررسی‌شده را ندارد، به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته می‌شوند. انتخاب آزمایش‌ها از سیستم ثبت بیماری‌ها یا پرونده‌های پزشکی و انتخاب کنترل‌ها بر اساس معیارهای تعیین‌شده از بین جمعیت بررسی‌شده انجام می‌شود. سپس سابقه خانوادگی هر ۲ گروه از لحاظ داشتن فنوتیپ بررسی می‌شود. در این نوع از مطالعات داشتن فنوتیپ مورد نظر در فرد پروبند به عنوان پیامد و وضعیت فنوتیپ در بستگان بررسی‌شده، به عنوان مواجهه تعریف می‌شود. این مطالعه کامل‌ترین توضیح را درباره انجام مطالعات تجمع خانوادگی به روش آزمایش و کنترل ارائه کرده است [۱۱].

مطالعات آزمایش و کنترل در مواردی که فنوتیپ نادر باشد، کاربرد بیشتری دارند. تورش‌های یادآوری و طبقه‌بندی نادرست افراد آزمایش و کنترل که ناشی از مشکلات یادآوری است، در مطالعات آزمایش و کنترل که برای بررسی علل ژنتیکی انجام می‌شود، کمتر است [۱۲].

از بین مطالعاتی که به بررسی روش اجرای مطالعات تجمع خانوادگی به روش کوهورت پرداختند، لی و همکاران جامع‌ترین روش را توصیه کردند. بر این اساس، ۲ گروه از افراد وارد مطالعه می‌شوند: گروه نخست از افراد به عنوان مواجهه‌دار و گروه دوم به عنوان فاقد مواجهه. مواجهه، داشتن فنوتیپ مورد نظر در پروبند است. نسبت‌های مشخص و یکسانی از اعضای خانواده هریک از ۲ گروه مواجهه‌دار و فاقد مواجهه (برای مثال، والدین، خواهر، برادران، فرزندان و غیره) انتخاب شده و تا زمان معینی که از قبل تعیین شده است، پیگیری شده و درنهایت، بروز فنوتیپ در آن‌ها مقایسه می‌شود.

**جدول شماره ۱**، تعریف‌های ارائه‌شده برای تجمع خانوادگی و تفسیر آن را به تفکیک مطالعه نشان می‌دهد. مقالات منتخب بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۴ به چاپ رسیده بودند. ۷۱ درصد از مطالعات بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۰ و ۲۹ درصد از مقالات بعد از سال ۲۰۱۰ به چاپ رسیده‌اند. کشور ایالات متحده با اختصاص ۴۳ درصد بیشترین مقالات چاپ‌شده در زمینه روش‌های اجرای مطالعات تجمع خانوادگی را داشت. مقاله چاپ‌شده به زبان فارسی که روش‌های اجرای مطالعات تجمع خانوادگی را توضیح داده باشد، یافت نشد. ۴ مقاله (۵۷ درصد) بر اساس محل انتخاب گروه مقایسه، ۱ مقاله (۱۴/۲۸ درصد) بر اساس انواع فنوتیپ و ۲ مقاله بر اساس هر ۲ روش نحوه اجرا را توضیح داده بودند.

**جدول شماره ۲**، مقاله‌هایی را که به معرفی روش‌های مبتنی بر جمعیت و خانواده در اجرای مطالعات تجمع خانوادگی پرداخته‌اند، نشان می‌دهد. اطلاعات مربوط به نحوه انجام، تعریف گروه‌های مقایسه، محل انتخاب گروه‌ها در اجرای مطالعات تجمع خانوادگی به روش آزمایش و کنترل، کوهورت و مقطعی به تفکیک مقاله گزارش شد. از بین مطالعاتی که به بررسی نحوه اجرای مطالعات تجمع خانوادگی به روش مبتنی بر جمعیت پرداخته بودند، ۲ مقاله به روش آزمایش و کنترل، کوهورت و مقطعی، ۳ مقاله روش‌های آزمایش و کنترل و کوهورت و ۱ مورد از مقالات هم فقط به نحوه اجرای روش آزمایش و کنترل در یافتن تجمع خانوادگی پرداخته بود. مقایسه روش‌های مبتنی بر جمعیت و خانواده در ۲ مورد از مقالات وجود داشت (**جدول شماره ۲**).

جدول شماره ۳، مقاله‌هایی را که به معرفی انواع فنوتیپ در انجام مطالعات تجمع خانوادگی پرداخته بودند، نشان می‌دهد. تعریف فنوتیپ، روش اندازه‌گیری تجمع خانوادگی و تفسیر آن به تفکیک فنوتیپ کمی و کیفی گزارش شد. هر ۳ مقاله، به تعریف انواع فنوتیپ و روش‌های اندازه‌گیری تجمع خانوادگی بر اساس فنوتیپ پرداخته بودند. یک مقاله تفسیر برای شاخص مورد اندازه‌گیری در فنوتیپ کمی ارائه نکرده بودند.

مطالعه حاضر، اولین مرور نظام‌مند در زمینه تعاریف، اصول و روش‌های انجام بررسی به روش تجمع خانوادگی است. با توجه به جست‌وجوهای انجام‌شده در منابع اطلاعاتی مختلف مقاله‌ای که به صورت جامع همه روش‌های انجام مطالعات تجمع خانوادگی را ارائه کرده باشد، در دسترس نبود؛ بنابراین یافته‌های این مطالعه به عنوان تسهیل‌گر برای پژوهشگران علاقه‌مند به تحقیق در زمینه تجمعات خانوادگی که نیازمند یک پروتکل کامل هستند، محسوب می‌شود.

مطالعات مختلف برای تجمع فAMILI تعاریفی ارائه کرده‌اند که وجه مشترک همه آن‌ها وقوع بیشتر فنوتیپ مورد نظر در درون خانواده‌ها نسبت به جامعه مورد نظر است. بر اساس مطالعه لی و همکاران، تجمع خانوادگی به این سؤال پاسخ می‌دهد که افراد خانواده پروبند دارای فنوتیپ، به چه نسبت بیشتر از افراد عادی



## جدول ۲. مرفی روش‌های مبتنی بر جمعیت و خانواده در اجرای مطالعات تجمع خانوادگی

نویسنده اول	طراحی مطالعات تجمع خانوادگی به روش مبتنی بر جمعیت		طراحی مطالعات تجمع خانوادگی به روش مبتنی بر جمعیت	
	روش آزمایش و کنترل	روش کوهورت	روش مقطعی	بررسی یک گروه
Li et al (۲۰۱۴) [۹]	افراد گروه آزمایش و کنترل به عنوان پیامد و وضعیت بیماری در اعضای خانواده آن‌ها به عنوان مواجهه در نظر گرفته می‌شوند.	هر ۲ گروه افراد مواجهه‌دار و بدون مواجهه که هیچ کدام از آن‌ها به بیماری مورد نظر مبتلا نیستند تا زمان معین پیگیری می‌شوند و در نهایت، ابتلا به بیماری در هر ۲ گروه بررسی می‌شود. وضعیت بیماری در فرد پروبند به عنوان مواجهه و وضعیت ابتلای اعضای خانواده در آینده به عنوان پیامد در نظر گرفته می‌شود.	*	طراحی‌هایی که وضعیت ابتلا به فنوتیپ در والدین و فرزندان بررسی می‌شود Parent Offspring و به مطالعاتی که به بررسی تجمع فنوتیپ بین پروبند والدین و پدر بزرگ و مادر بزرگ‌ها می‌پردازند، Grandparent- parent نامیده می‌شوند.
Sahebi et al (۲۰۱۳) [۱۰]	مطالعه ۲ گروه از افراد یک گروه دچار بیماری و یک گروه فاقد بیماری بررسی شده	مطالعه ۲ گروه از افراد یک گروه دارای مواجهه و یک گروه فاقد مواجهه بررسی شده	مطالعه روی جمعیت در یک برش از زمان	مقایسه وقوع بیماری بین فرزندان و والدین / مقایسه وقوع بیماری بین فرزندان، والدین و پدر بزرگ و مادر بزرگ‌ها
Cordell et al (۲۰۰۵) [۱۱]	شامل ۲ گروه از افراد است. پروبند دارای فنوتیپ به عنوان آزمایش و پروبند فاقد فنوتیپ به عنوان کنترل در نظر گرفته می‌شوند. وضعیت بیماری در افراد پروبند به عنوان پیامد در نظر گرفته می‌شود و سابقه خانوادگی ابتلا به فنوتیپ به عنوان مواجهه در افراد خانواده بررسی شده قرار می‌گیرد. گروه آزمایش از سیستم ثبت بیماری‌ها انتخاب و گروه کنترل از طریق نمونه‌گیری تصادفی با راحت از جمعیت و غیره انتخاب می‌شوند.	پیگیری بروز بیماری در افراد دارای مواجهه و فاقد مواجهه	نمونه‌گیری تصادفی از جمعیت مورد نظر و بررسی وضعیت داشتن فنوتیپ در فرد و اعضای خانواده او	در بررسی تجمع بین خواهران و برادران یک پروبند با در نظر گرفتن والدین بیولوژیک و فرزندخواندگی بدون در نظر گرفتن جنسیت آن‌ها، مطالعه از نوع Sibling / Full Sibling Half Sibling / Step Sibling / Parent Offspring Grandparent- parent نوع دیگری از این مطالعات هستند
Laird et al (۲۰۰۳) [۱۲]	دارای ۲ گروه از پروبندهاست. یک گروه از پروبندها دچار بیماری و گروه دیگر فاقد بیماری هستند. پروبندها به عنوان پیامد و وضعیت ابتلا در خانواده‌های آن‌ها به عنوان مواجهه در نظر گرفته می‌شوند.	وضعیت بیماری در فرد پروبند به عنوان مواجهه و وضعیت ابتلای اعضای خانواده هر گروه از پروبندها در آینده به عنوان پیامد در نظر گرفته می‌شود.	*	*
Zimmerman et al (۲۰۰۹) [۱۳]	هر ۲ گروه دچار بیماری و فاقد بیماری بررسی شده به عنوان پیامد و سابقه بیماری مورد نظر در اعضای خانواده این افراد به عنوان مواجهه است.	شامل ۲ گروه از افراد مواجهه‌دار و فاقد مواجهه است. بعد از پیگیری، وضعیت ابتلا در اعضای خانواده هر ۲ گروه بررسی می‌شود.	*	*
Liang et al (۲۰۰۰) [۱۳]	افراد گروه آزمایش و کنترل به عنوان پیامد و وضعیت بیماری در اعضای خانواده آن‌ها به عنوان مواجهه در نظر گرفته می‌شوند.	*	*	Sibling مقایسه وضعیت بیماری بین خواهران و برادران Parent Offspring مقایسه وضعیت بیماری بین والدین و فرزندان Grandparent- Parent مقایسه وضعیت بیماری بین پدر بزرگ‌ها مادر بزرگ‌ها والدین و فرزندان

در این نوع فنوتیپ ضریب همبستگی درون خانواده<sup>۱۲</sup> محاسبه می‌شود [۹، ۱۳، ۱۶]. ضریب همبستگی درون خانواده میزان مشابهت اعضای درون خانواده‌ها را در یک فنوتیپ خاص بیان می‌کند. هرچه این میزان بزرگ‌تر باشد، نشانگر احتمال بالای وجود تجمع خانوادگی در فنوتیپ بررسی شده است.

فنوتیپ کیفی بیان‌کننده حالت و کیفیتی از صفت بررسی شده است که شامل ۲ زیرگروه است. فنوتیپ ۲ حالتی برای مثال، وضعیت ابتلا به بیماری‌ها و فنوتیپ طبقه‌بندی شده، مانند اختلالات شخصیتی. به فنوتیپ‌های کیفی ۲ حالتی بیشتر توجه می‌شود. برای ارزیابی تجمع خانوادگی در فنوتیپ‌های کیفی ۲ حالتی شاخص نسبت خطر عود<sup>۱۳</sup> محاسبه می‌شود که با ۸ نشان داده می‌شود. نسبت شیوع فنوتیپ در اعضای خانواده پروبند به شیوع بیماری در جامعه مورد نظر را نسبت خطر عود می‌گویند [۱۶].

بورتون و همکاران اظهار کردند محاسبه شیوع، شدیداً تحت تأثیر تعریف فنوتیپ و سن بروز فنوتیپ در افراد است. در صورتی که عدد محاسبه شده برای این شاخص برابر یک باشد، بیانگر عدم وجود تجمع خانوادگی در فنوتیپ بررسی شده است. ۸ بزرگ‌تر از عدد ۱ نامزد انجام بررسی‌های بیشتر برای یافتن علل وراثتی و ۸ بزرگ‌تر یا مساوی عدد ۲ مبین وجود تجمع خانوادگی بالا در صفت بررسی شده است.

### بحث و نتیجه‌گیری

در صورتی که یافته‌های مطالعه تأییدکننده وجود تجمع خانوادگی در فنوتیپ بررسی شده بود با توجه به اینکه اعضای یک خانواده علاوه بر ژنتیک مشابه، محیط و شرایط زندگی یکسانی دارند، به این مفهوم نیست که عامل ژنتیک حتماً در بروز بیماری دخیل است. یافتن تجمع خانوادگی، فنوتیپ را نامزد بررسی در مطالعات تخصصی تر ژنتیک اپیدمیولوژی می‌کند.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره IR.TBZMED.REC.1400.614 به تصویب رسیده است. در این مطالعه نمونه‌های مورد استفاده مطالعات موجود هستند و از هیچ‌گونه نمونه انسانی یا پرونده بیمارستانی که نیاز به رضایت آگاهانه داشته باشند استفاده نشده است.

اگرچه مطالعات کوهورت در سبب‌شناسی بیماری‌ها به عنوان یک گلد استاندارد در نظر گرفته می‌شود، به علت نیاز به هزینه زیاد و زمان اجرایی بیشتر و ریزش افراد در طی دوره پیگیری کاربرد کمتری دارند [۹].

در مطالعات مقطعی تحلیلی افراد به صورت تصادفی از جمعیت انتخاب شده و از لحاظ وضعیت ابتلا به فنوتیپ و سابقه خانوادگی بررسی می‌شوند. در بین مطالعات موجود این مطالعه، کامل‌ترین گزارش را برای اجرای این روش ارائه کرده است [۱۱].

تعاریف و توضیحات متفاوتی در زمینه انجام مطالعات تجمع خانوادگی به روش مبتنی بر خانواده ارائه شده است. در بررسی تجمع خانوادگی و بروز بیماری به روش مبتنی بر خانواده افراد تشکیل‌دهنده ۱ نسل، ۲ نسل یا بیشتر بررسی می‌شوند. در داخل هر نسل ارتباط بین پدرپسر، پدردختر، مادرپسر، مادردختر، برادربرادر، برادرخواهر، خواهرخواهر و زن و شوهر قابل بررسی است. تفکیک فرزندان بیولوژیک و فرزندخواندگی در بررسی ارتباط بین والدین و فرزندان نقش حیاتی دارد [۱].

بسته به اینکه پروبند با کدام یک از اعضای خانواده خود بررسی شود، این مطالعات نام‌های متفاوتی دارند. در بررسی تجمع بین خواهران و برادران یک پروبند با در نظر گرفتن والدین بیولوژیک و فرزندخواندگی بدون در نظر گرفتن جنسیت مطالعه از این نوع است: خواهران/برادرانی که هر دو والد بیولوژیکشان مشترک است، خواهران و برادران دارای یک والد بیولوژیک مشترک، خواهران و برادران بدون والد بیولوژیک مشترک<sup>۹-۱۱</sup>. طراحی‌هایی که وضعیت ابتلا به فنوتیپ در والدین و فرزندان بررسی می‌شود، والد\_فرزندان<sup>۱۰</sup> و به مطالعاتی که به بررسی تجمع فنوتیپ بین پروبند والدین و پدربزرگ و مادر بزرگ‌ها می‌پردازند، والد-پدربزرگ/مادربزرگ<sup>۱۱</sup> نامیده می‌شوند. طراحی‌های مبتنی بر خانواده در بررسی‌های مربوط به بیماری‌های که زمان طولانی برای بروز نیاز دارند به علت از دست دادن برخی از اعضای خانواده به علت مرگ مناسب نیستند [۱۳، ۱۵].

مطالعاتی که تجمع خانوادگی را به تفکیک نوع فنوتیپ توضیح داده‌اند، تعریف واحدی برای فنوتیپ ارائه کرده‌اند که عبارت است از مشخصات فیزیکی یا بیوشیمیایی مرتبط با یک بیماری که قابلیت مشاهده مستقیم یا اندازه‌گیری در آزمایشگاه را دارد و شامل ۲ دسته کمی و کیفی است.

فنوتیپ کمی نشان‌دهنده مقدار عددی یک مشخصه از گروه یا فرد مورد مطالعه است، مانند میزان فشار خون، سطح سرمی کلسترول خون، اندازه قد و وزن. برای اندازه‌گیری تجمع خانوادگی

9. Sibling Full Sibling / Half Sib ling / Step Sibling

10. Parent Offspring

11. Grandparent-Parent

12. Intra-Family Correlation Coefficient (ICC)

13. Recurrence Risk Ratio

## حامی مالی

منابع مالی این مطالعه توسط مرکز تحقیقات مدیریت و پیشگیری از مصدومیت‌های حوادث ترافیکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز تأمین شده است.

## مشارکت نویسندگان

ایده اولیه، طراحی، بررسی صحت ارزیابی، داده‌های استخراج‌شده از مقالات و بازنگری درفت اولیه: سعید دستگیری؛ جست‌وجوی منابع، استخراج داده‌های مورد نیاز از مقالات و تهیه درفت اولیه: الهام داوطلب اسماعیلی.

## تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از مرکز تحقیقات مدیریت و پیشگیری از مصدومیت‌های حوادث ترافیکی و دانشگاه علوم پزشکی تبریز که بستر مناسب را برای انجام جست‌وجو در منابع الکترونیکی داخلی و بین‌المللی فراهم آورد، تشکر و قدردانی کنند.



## References

- [1] Weichenberger CX, Rainer J, Pattaro C, Pramstaller PP, Domingues FS. Comparative assessment of different familial aggregation methods in the context of large and unstructured pedigrees. *Bioinformatics*. 2019; 35(1):69-76. [DOI:10.1093/bioinformatics/bty541] [PMID] [PMCID]
- [2] Morton NE. The future of genetic epidemiology. *Ann Med*. 1992; 24(6):557-62. [DOI:10.3109/07853899209167010] [PMID]
- [3] Andrieu N, Goldstein A. Epidemiologic and genetic approaches in the study of gene-environment interaction: An overview of available methods. *Epidemiol Rev*. 1998; 20(2):137-47. [DOI:10.1093/oxfordjournals.epirev.a017976] [PMID]
- [4] Hopper JL, Bishop DT, Easton DF. Population-based family studies in genetic epidemiology. *Lancet*. 2005; 366(9494):1397-406. [DOI:10.1016/S0140-6736(05)67570-8] [PMID]
- [5] Falk C, Rubinstein P. Haplotype relative risks: An easy reliable way to construct a proper control sample for risk calculations. *Ann Hum Genet*. 1987; 51(3):227-33. [DOI:10.1111/j.1469-1809.1987.tb00875.x] [PMID]
- [6] Schaid DJ, Sommer S. Genotype relative risks: Methods for design and analysis of candidate-gene association studies. *Am J Hum Genet*. 1993; 53(5):1114-26. [PMID] [PMCID]
- [7] Weinberg CR. Studying parents and grandparents to assess genetic contributions to early-onset disease. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(2):438-47. [DOI:10.1086/346171] [PMID] [PMCID]
- [8] Susser E, Susser M. Familial aggregation studies. A note on their epidemiologic properties. *Am J Epidemiol*. 1989; 129(1):23-30. [DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a115119] [PMID]
- [9] Li A, Meyre D. Jumping on the train of personalized medicine: A primer for non-geneticist clinicians: Part 2. Fundamental concepts in genetic epidemiology. *Curr Psychiatry Rev*. 2014; 10(2):101-17. [DOI:10.2174/1573400510666140319235334] [PMID] [PMCID]
- [10] Sahebi L, Dastgiri S, Ansarin K, Sahebi R, Mohammadi SA. Study designs in genetic epidemiology. *Int Sch Res Notices*. 2013; 952518. [DOI:10.5402/2013/952518]
- [11] Cordell HJ, Clayton DG. Genetic association studies. *Lancet*. 2005; 366(9491):1121-31. [DOI:10.1016/S0140-6736(05)67424-7] [PMID]
- [12] Laird NM, Cuenca KT. Regression methods for assessing familial aggregation of disease. *Stat Med*. 2003; 22(9):1447-55. [DOI:10.1002/sim.1504] [PMID]
- [13] Liang KY, Beaty TH. Statistical designs for familial aggregation. *Stat Methods Med Res*. 2000; 9(6):543-62. [DOI:10.1177/09622802000900603] [PMID]
- [14] Zimmerman R, Pal DK, Tin A, Ahsan H, Greenberg DA. Methods for assessing familial aggregation: Family history measures and confounding in the standard cohort, reconstructed cohort and case-control designs. *Hum Hered*. 2009; 68(3):201-8. [DOI:10.1159/000224640] [PMID] [PMCID]
- [15] Farzin LR, Dastgiri S. Familial aggregation in Vitamin D deficiency disorder. *Cureus*. 2021; 13(4). [DOI:10.7759/cureus.14685] [PMID] [PMCID]
- [16] Burton PR, Tobin MD, Hopper JL. Key concepts in genetic epidemiology. *Lancet*. 2005; 366(9489):941-51. [DOI:10.1016/S0140-6736(05)67322-9] [PMID]