

## تحلیل ممیزی طولی با اثرات تصادفی برای پیشگویی پره اکلامپسی با استفاده از داده‌های هماتوکریت

ملیحه نصیری<sup>۱</sup>، سقراط فقیه‌زاده<sup>۲</sup>، حمید علوی مجد<sup>۳</sup>، نورالسادات کریمان<sup>۴</sup>، نسترن صفوی اردبیلی<sup>۵</sup>

نویسنده‌ی مسئول: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی s.faghihzadeh@zums.ac.ir

دریافت: ۹۳/۰۶/۳۱ پذیرش: ۹۳/۰۷/۳۰

### چکیده

**زمینه و هدف:** پره اکلامپسی سومین علت مرگ زنان باردار محسوب می‌شود و تشخیص زودرس آن از اهمیت زیادی در مطالعات بالینی برخوردار است. این مطالعه توان پیشگویی پره اکلامپسی را بر اساس داده‌های هماتوکریت طولی مورد ارزیابی قرار داده و دقت آن را با حالت مقطعی مقایسه کرده است.

**روش بررسی:** این مطالعه به صورت همگروهی آینده‌نگر بر روی ۶۵۰ زن باردار که از آبان ۱۳۸۹ تا مرداد ۱۳۹۰ که به درمانگاه مراقبت‌های دوران بارداری و بلوک زایمان بیمارستان میلاد شهر تهران مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. میزان هماتوکریت در سه ماهه اول، دوم و سوم اندازه‌گیری شد و افراد تا زمان زایمان پی‌گیری شدند. در صورت وجود، پره اکلامپسی برای آن‌ها ثبت گردید. مدل با ساختار کوواریانس و مدل با اثرات تصادفی جهت تحلیل ممیزی طولی به کار رفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزارهای SPSS 20 و SAS 9.1 استفاده شد.

**یافته‌ها:** شیوع پره اکلامپسی ۷/۲ درصد (۴۷ نفر) بود. میزان هماتوکریت در زنانی که پره اکلامپسی دارند، به طور میانگین ۰/۹۹ بیشتر است (p=۰/۰۱۴). حساسیت برای داده‌های طولی و داده‌های مقطعی سه ماهه اول تا سوم به ترتیب ۹۱ درصد، ۵۴ درصد، ۷۲ درصد، ۵۱ درصد و ویژگی ۶۱ درصد، ۵۱ درصد، ۵۱ درصد، ۴۷ درصد بود. همچنین ارزش پیشگویی کنندگی مثبت به ترتیب ۷۰ درصد، ۵۲ درصد، ۵۹ درصد، ۴۹ درصد و ارزش پیشگویی کنندگی منفی ۱۷ درصد، ۵۳ درصد، ۶۴ درصد و ۴۹ درصد بود.

**نتیجه‌گیری:** هماتوکریت شاخص مناسبی برای تشخیص زودهنگام پره اکلامپسی است و پی‌گیری و مراقبت از زنان باردار و اندازه‌گیری منظم هماتوکریت سه ماهه اول تا سوم می‌تواند برای شناسایی افراد در معرض خطر ابتلا به پره اکلامپسی کمک کند.

**واژگان کلیدی:** تحلیل ممیزی، داده طولی، اثرات تصادفی، پره اکلامپسی، هماتوکریت، ایران

### مقدمه

بیستم بارداری تشخیص داده می‌شود (۱). پره اکلامپسی با پیامدهای نامطلوب بر سلامتی مادر و جنین در طی بارداری همراه است و بعد از خونریزی و عفونت سومین علت منجر به مرگ مادران محسوب می‌شود. همچنین این بیماری یکی از دلایل مهم جدا شدن زودرس جفت، زایمان پیش از موعد، عقب ماندگی رشد جنین و مرگ جنینی به شمار می‌آید (۲-۴).

پره اکلامپسی یکی از عوارض دوران بارداری است که با علائمی نظیر فشار خون سیستولیک مساوی یا بیشتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و فشار خون دیاستولیک ۹۰ میلی‌متر جیوه یا بیشتر همراه با دفع ادراری پروتئین به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته و یا +۱ در نوارهای ادراری، بعد از هفته

۱- دانشجوی دکتری گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس تهران

۲- دکترای آمار زیستی، استاد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳- دکترای آمار زیستی، دانشیار، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

۴- دکترای بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

۵- کارشناس ارشد مامایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل

مشاهدات است. این روش در علوم زیستی و بالینی حائز اهمیت بوده و در ارزیابی شاخص‌های پزشکی کاربرد فراوان دارد، اما محدودیت‌هایی نیز دارد (۱۴). در تحلیل ممیزی کلاسیک تمام متغیرها تنها یک بار اندازه‌گیری شده و سپس بر مبنای مشاهدات طبقه‌بندی انجام می‌شود، به عبارت دیگر در این نوع تحلیل مطالعه به صورت مقطعی انجام شده و متغیرها در یک زمان مشخص اندازه‌گیری می‌شوند و در طول زمان تکرار نمی‌گردند و این از محدودیت‌های تحلیل ممیزی کلاسیک است (۱۵).

با توجه به این که در بعضی از مطالعات پزشکی لازم است متغیرها در طول زمان اندازه‌گیری و تکرار شوند، از تحلیل ممیزی کلاسیک برای طبقه‌بندی نمی‌توان استفاده کرد و تحلیل ممیزی طولی باید به کار گرفته شود (۱۶). در مطالعات گذشته ارزش پیشگویی کنندگی هماتوکریت در تشخیص زودرس پره اکلامپسی به صورت مقطعی بررسی شده است، از این رو در مطالعه حاضر توان پیشگویی هماتوکریت در حالت طولی و مقطعی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و با هم مقایسه شدند. برای مقایسه و ارزیابی دقت از معیارهای حساسیت، ویژگی، ارزش پیشگویی کنندگی و خطای طبقه‌بندی استفاده شد.

#### روش بررسی

این مطالعه به صورت همگروهی آینده‌نگر بر روی ۷۰۰ زن باردار که از آبان ۱۳۸۹ تا مرداد ۱۳۹۰ به درمانگاه مراقبت‌های دوران بارداری و بلوک زایمان بیمارستان میلاد شهر تهران مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. میزان هماتوکریت در آزمایشگاه بیمارستان میلاد، با استفاده از دستگاه سل کاترسیسمکس و توسط یک کارشناس در سه ماهه اول، دوم و سوم اندازه‌گیری شد. پژوهشگر و همکاران با تعیین وقت قبلی برای نمونه‌های پژوهش، به‌طور مکرر به درمانگاه مراجعه کرده و فشار خون و مشکلات پیش‌بینی نشده‌ای را

اگرچه شیوع این بیماری در دنیا ۳ تا ۱۰ درصد می‌باشد، اما در کشورهای در حال توسعه ۲۰ درصد نیز گزارش شده است (۵،۶). در مطالعه‌ای که در تهران انجام شده است، شیوع پره اکلامپسی را ۶/۴ درصد گزارش کرده‌اند (۳). علت این بیماری هنوز به درستی مشخص نیست، اما بر اساس مطالعات قبلی تعدادی عوامل خطر مانند بارداری اول، بارداری چند قلوئی، سن مادر (کمتر از ۱۸ و بیشتر از ۳۵ سال)، داشتن سابقه‌ی قبلی پره اکلامپسی، فشار خون مزمن، دیابت، نارسایی کلیوی و چاقی برای این بیماری ذکر شده است (۷،۱). تاکنون هیچ درمانی برای این بیماری شناخته نشده و به جز زایمان راه حلی برای آن وجود ندارد؛ در نتیجه تشخیص زودرس و مناسب در مراحل اولیه برای پره اکلامپسی ضروری به نظر می‌رسد (۸).

هماتوکریت یکی از فاکتورهای خونی است که معمولاً به طور منظم برای زنان باردار اندازه‌گیری می‌شود. طبق مطالعات گذشته هماتوکریت به عنوان یک شاخص برای پیشگویی پره اکلامپسی ذکر شده است و سطوح بالای آن می‌تواند یک عامل خطر برای بروز این بیماری باشد (۹-۱۱). علاوه بر آن بعضی از تحقیقات نشان داده‌اند که میزان هماتوکریت بالا با افزایش خطر بعضی از عوارض دوران بارداری مانند دیابت، فشارخون حاملگی، زایمان زودرس و وزن کم نوزاد هنگام تولد نیز ارتباط دارد (۱۲،۱۳)، در نتیجه اندازه‌گیری مرتب آن در طول دوران بارداری می‌تواند برای تشخیص زودرس و به موقع این عوارض، به ویژه پره اکلامپسی مؤثر باشد.

یکی از موضوعات مطرح در مطالعات پزشکی این است که شاخص‌های خونی مانند هماتوکریت تا چه اندازه می‌تواند پیشگوی مناسبی باشند و در تشخیص زود هنگام بیماری‌ها مؤثر واقع شوند. برای ارزیابی این شاخص‌ها روش‌های متعددی پیشنهاد شده است که یکی از آنها تحلیل ممیزی است. ایده اصلی تحلیل ممیزی تخصیص یک فرد یا گروهی از افراد به یکی از چند جمعیت متمایز معلوم بر مبنای

سقط و مرگ جنینی بود. در این تحقیق ۵۰ نفر از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۶۵۰ زن باردار مورد بررسی قرار گرفتند. مجوز لازم برای انجام این پژوهش از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی کسب شد.

با توجه به این که هماتوکریت در طول زمان چند بار اندازه‌گیری شده و یک متغیر طولی می‌باشد، در نتیجه برای پیشگویی پره اکلامپسی باید از تحلیل ممیزی طولی استفاده کرد. مدل با ساختار کوواریانس و مدل با اثرات تصادفی از جمله روش‌هایی هستند که در تحلیل ممیزی طولی به کار می‌روند.

در مدل با ساختار کوواریانس یک فرم تابعی مانند تقارن مرکب یا اتورگرسیو مرتبه اول برای کوواریانس که همبستگی بین پاسخ‌ها می‌باشد، در نظر گرفته می‌شود؛ در ساختار تقارن مرکب همبستگی بین پاسخ‌ها در طول زمان یکسان فرض می‌شود، اما در ساختار اتورگرسیو همبستگی با گذشت زمان کاهش پیدا می‌کند. در نظر گرفتن یک فرم تابعی برای کوواریانس باعث می‌شود که تعداد پارامترهای مدل کمتر شده و خطای طبقه‌بندی نیز کاهش پیدا کند؛ در نظر گرفتن این نکته هنگامی که تعداد اندازه‌گیری‌ها در طول زمان افزایش یافته و یا حجم نمونه کم باشد، بسیار ضروری است (۱۸). در روش اثرات تصادفی علاوه بر ساختار کوواریانس، اثر تصادفی نیز برای هر فرد در مدل لحاظ می‌شود که باعث افزایش دقت طبقه‌بندی می‌گردد (۱۹).

خطای طبقه‌بندی برآورد نسبت افرادی است که نادرست طبقه‌بندی شده‌اند و می‌توان از این معیار برای مقایسه دقت در روش‌های مختلف استفاده کرد (۱۴). حساسیت، ویژگی و ارزش پیشگویی کنندگی نیز از دیگر معیارهایی هستند که برای ارزیابی دقت و توان پیشگویی مدل‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند. بنابراین مدلی که کمترین خطای طبقه‌بندی و بیشترین حساسیت، ویژگی و ارزش پیشگویی کنندگی را داشته باشد، به عنوان بهترین مدل انتخاب می‌شود.

که برای مادران باردار پیش می‌آید، در فرم اطلاعاتی ثبت می‌کردند. کلیه واحدهای مورد مطالعه تا زمان مراجعه به بلوک زایمان پیگیری شدند که این کار با توجه به ثبت تاریخ مراجعات بعدی در پرونده انجام می‌شد. در صورت عدم مراجعه با آن‌ها تماس تلفنی برقرار شده تا اگر درمانگاه و یا بیمارستان دیگری را جهت دریافت خدمات مراقبت‌های دوران بارداری و انجام زایمان انتخاب کرده‌اند، پژوهشگر را مطلع سازند. همچنین از کلیه واحدهای پژوهش درخواست شد تا فرم ثبت روزانه مصرف مکمل‌های معمول دوران بارداری را تکمیل نموده و در هر بار مراجعه جهت مراقبت‌های دوران بارداری به پژوهشگر تحویل نمایند. ابتلا یا عدم ابتلا به پره اکلامپسی در این زنان با توجه به استاندارد طلایی (فشار خون مساوی یا بالاتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه و دفع پروتئین ادراری در آزمایش ادرار به میزان +۱) مشخص گردید (۱۷)؛ در صورت مشاهده فشار خون ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه یا بیشتر توسط پژوهشگر، ۱۵ دقیقه بعد از استراحت فشار خون مجدداً چک شده و در صورتی که باز هم فشار خون مساوی یا بالاتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه بود، آزمایش ادرار برای وی درخواست شد. سپس با توجه به نتیجه آزمایش پروتئین ادراری، ابتلا یا عدم ابتلا به پره اکلامپسی توسط متخصص زنان و زایمان تأیید شد.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: بارداری تک قلو، سن بارداری ۱ تا ۱۳ هفته، سن ۱۸ تا ۳۵ سال، تعداد بارداری ۳ و یا کمتر، نداشتن سابقه بیماری‌های شناخته شده شامل فشارخون مزمن، بیماری‌های قلبی-عروقی، مزمن کلیوی، تیروئید، دیابت، گوارشی، عصبی، صرع، بیماری خونی، هموگلوبینوپاتی، نداشتن سابقه پره اکلامپسی در بارداری‌های قبلی، عدم مصرف الکل، سیگار و داروهای غیرمعمول در دوران بارداری. معیارهای خروج از مطالعه شامل بروز ناهنجاری‌های شناخته شده جنینی، پلی‌هیدرامنیوس، اولیگوهمیدرامنیوس، جفت سرراهی، جداشدن زودرس جفت،

زنان، بارداری اول و بقیه بارداری دوم و سوم را تجربه می‌کردند. همچنین از میان آن‌ها، ۵۴۴ نفر (۸۳/۷ درصد) خانه‌دار بودند و ۱۸۱ نفر (۲۷/۸ درصد) تحصیلات دانشگاهی داشتند. شاخص توده بدنی برای ۳۳۲ نفر (۵۱/۱ درصد) از زنان، در محدوده طبیعی (۱۹-۲۵) قرار داشت. تعداد زنانی که در طول دوران بارداری، مکمل‌های غذایی (شامل اسید فولیک، آهن، کلسیم و ویتامین) مصرف می‌کردند، به ترتیب ۶۰۶ (۹۳/۲ درصد)، ۶۱۹ (۹۵/۲ درصد)، ۴۱۸ (۶۴/۳ درصد) و ۴۹۶ نفر (۷۶/۳ درصد) بودند. شیوع پره اکلامپسی نیز ۷/۲ درصد (۴۷ نفر) بود. جدول ۱ متغیرهای ذکر شده را، در دو گروه با هم مقایسه می‌کند که بنابر یافته‌ها تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ).

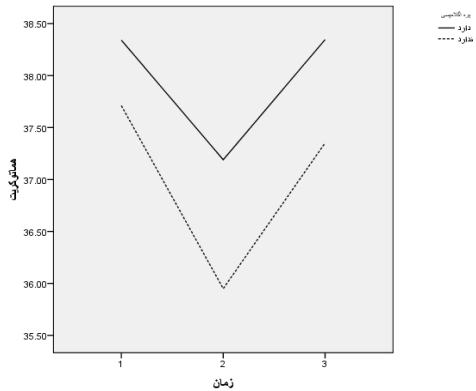
همچنین آزمون‌های تی مستقل، من ویتنی و کای دو برای مقایسه متغیرهای دموگرافیک در دو گروه (داشتن و نداشتن پره اکلامپسی) و آزمون کولموگروف-اسمیرنوف برای بررسی نرمالیتی استفاده گردید. سطح معنی‌داری برای تمام آزمون‌های آماری ۵ درصد در نظر گرفته شد و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ و نرم افزار SAS نسخه ۹.۱ استفاده شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۶۵۰ زن باردار مورد بررسی قرار گرفتند که در گروه سنی ۱۸-۳۵ سال قرار داشتند و میانگین سنی آن‌ها ۲۷/۳۷ با انحراف معیار ۳/۹۱ بود. ۳۰۹ نفر (۴۷/۵ درصد) از

جدول ۱: مقایسه نسبت‌های حاصل از متغیرهای کیفی در دو گروه ( $n=81$ ) قبل از مداخله

متغیر کمی	پره اکلامپسی دارد	پره اکلامپسی ندارد	P value	
سن	۴/۵۵±۲۸/۳۲	۳/۸۴±۲۷/۲۸	۰/۱۱	
شاخص توده بدنی	۴/۴۴±۲۵/۷۹	۴/۴۳±۲۴/۸۸	۰/۱۵	
فشارخون دیاستولیک	۹/۵۹±۶۵/۵۰	۷/۱۹±۶۴/۱۸	۰/۴۰	
فشارخون سیستولیک	۱۱/۸۶±۱۰۴/۶۲	۹/۷۸±۱۰۲/۱۲	۰/۲۷	
متغیر کیفی	رتبه	پره اکلامپسی دارد	پره اکلامپسی ندارد	P value
بارداری	اول	۲۳(۴۸/۹)	۲۷۵(۴۵/۶)	۰/۲۹
	دوم	۱۵(۳۱/۹)	۲۵۱(۴۱/۶)	
	سوم	۹(۱۹/۲)	۷۷(۱۲/۸)	
تحصیلات	دیپلم یا کمتر	۳۵(۷۴/۵)	۴۳۴(۷۱/۹۷)	۰/۷۱
	دانشگاهی	۱۲(۲۵/۵)	۱۶۹(۲۸/۰۳)	
اسید فولیک	بله	۴۵(۹۵/۷)	۵۷۴(۹۵/۲)	۰/۸۶
	خیر	۲(۴/۳)	۲۹(۴/۸)	
آهن	بله	۴۶(۹۷/۹)	۵۹۲(۹۸/۲)	۰/۸۸
	خیر	۱(۲/۱)	۱۱(۱/۸)	
کلسیم	بله	۳۲(۶۸)	۴۰۰(۶۶/۳)	۰/۸۷
	خیر	۱۵(۳۲)	۲۰۳(۳۳/۷)	
ویتامین	بله	۳۵(۷۴/۵)	۴۷۸(۷۹/۳)	۰/۵۳
	خیر	۱۲(۲۵/۵)	۱۲۵(۲۰/۷)	



نمودار ۱: روند زمانی تغییرات هماتوکریت در دو گروه وجود و عدم ابتلا به پره اکلامپسی در سه ماهه اول تا سوم

نمودار ۱ نیز میانگین تغییرات هماتوکریت را در سه ماهه اول تا سوم در دو گروه نشان می‌دهد. با توجه به نمودار، به نظر می‌رسد که روند زمانی برای سطوح هماتوکریت وجود دارد؛ به طوری که میانگین هماتوکریت در سه ماهه دوم کاهش یافته و سپس در سه ماهه سوم افزایش می‌یابد. همچنین در نمودار ۱ میانگین هماتوکریت در هر سه مقطع زمانی، در زنانی که پره اکلامپسی دارند نسبت به کسانی که ندارند، بیشتر است. میانگین و انحراف معیار هماتوکریت در دو گروه و در سه ماهه اول به ترتیب  $38/34 \pm 3/37$  و  $37/71 \pm 3/76$  و در سه ماهه دوم  $37/19 \pm 2/62$  و  $35/95 \pm 3/09$  و در سه ماهه سوم  $38/35 \pm 3/59$  و  $37/35 \pm 2/95$  می‌باشد.

جدول ۲: نتایج مدل طولی برای پیش بینی هماتوکریت سه ماهه اول تا سوم در دو گروه

متغیر	برآورد	خطای معیار	P value
پره اکلامپسی ندارد	-۰/۹۸۸	۰/۴۰۱	۰/۰۱۴
پره اکلامپسی دارد		طبقه مرجع	
سه ماهه اول	۰/۳۲۹	۰/۱۶۵	۰/۰۴۶
سه ماهه دوم	-۱/۳۸۲	۰/۱۴۵	<۰/۰۰۱
سه ماهه سوم		طبقه مرجع	

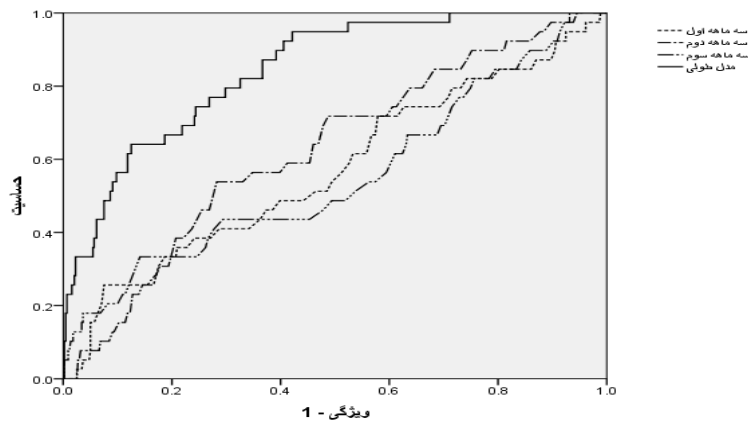
داده‌های مقطعی سه ماهه اول تا سوم نشان می‌دهد. از منحنی راک برای تعیین نقطه برش و همچنین محاسبه مقدار حساسیت و ویژگی استفاده شد. هرچه درصد زیر منحنی راک بیشتر باشد، بیانگر پیشگویی دقیق‌تر و در نتیجه خطای طبقه‌بندی کمتر خواهد بود. درصد زیر منحنی راک نیز به ترتیب ۸۴ درصد، ۵۷ درصد، ۶۳ درصد و ۵۵ درصد بود (نمودار ۲).

میزان هماتوکریت در زنانی که پره اکلامپسی دارند، به طور میانگین ۰/۹۹ بیشتر است. همچنین میانگین هماتوکریت سه ماهه اول نسبت به زمان سوم ۰/۳۳ بیشتر و میزان هماتوکریت سه ماهه دوم نسبت به زمان سوم، به طور متوسط ۱/۳۸ کمتر است (جدول ۲).

جدول ۳، حساسیت، ویژگی، خطای طبقه‌بندی و ارزش پیشگویی کنندگی مثبت و منفی را برای داده‌های طولی و

جدول ۳: خطای طبقه بندی، حساسیت، ویژگی و ارزش پیشگویی کنندگی برای مدل طولی و مقطعی سه ماهه اول تا سوم

مدل	خطای طبقه بندی (%)	حساسیت (%)	ویژگی (%)	ارزش پیشگویی کنندگی مثبت (%)	ارزش پیشگویی کنندگی منفی (%)
طولی	۲۴	۹۱	۶۱	۷۰	۸۷
مقطعی سه ماهه اول	۴۷/۵	۵۴	۵۱	۵۲	۵۳
مقطعی سه ماهه دوم	۳۸/۵	۷۲	۵۱	۵۹	۶۴
مقطعی سه ماهه سوم	۵۱	۵۱	۴۷	۴۹	۴۹



نمودار ۲: منحنی راک برای داده‌های طولی و مقطعی سه ماهه اول تا سوم

### بحث و نتیجه گیری

پره اکلامپسی یکی از عوارض دوران بارداری و سومین علت مرگ زنان باردار محسوب می‌شود. در نتیجه تشخیص زودرس آن از اهمیت زیادی در مطالعات بالینی برخوردار است. این مطالعه توان پیشگویی پره اکلامپسی را بر اساس داده‌های هماتوکریت طولی مورد ارزیابی قرار داده و دقت آن را با حالت مقطعی مقایسه کرده است. بنا بر نتایج، میزان هماتوکریت در زنانی که پره اکلامپسی دارند به طور میانگین ۰/۹۹ بیشتر است و در داده‌ها نیز روند زمانی وجود داشت. با در نظر گرفتن داده‌های طولی حساسیت ۹۱ درصد و ویژگی ۶۱ درصد به دست آمد، اما با توجه به داده‌های مقطعی سه ماهه اول حساسیت ۵۴ درصد و ویژگی ۵۱ درصد داده‌های مقطعی سه ماهه دوم حساسیت ۷۲ درصد و ویژگی ۵۱ درصد و داده‌های مقطعی سه ماهه سوم حساسیت ۵۱ درصد و ویژگی ۴۷ درصد به دست آمد.

عوامل خطر متعددی با بروز پره اکلامپسی رابطه دارند. در مطالعه کاشانیان و همکاران داشتن سابقه پره اکلامپسی یکی از عوامل خطر بود در حالی که کم خونی و تعداد بارداری بیشتر از ۳ اثر محافظتی داشتند (۷). دیرکوند مقدم و همکاران نیز اثر بعضی از عوامل خطر را با استفاده از رگرسیون لجستیک بررسی کردند. آن‌ها در این مطالعه نشان دادند که

داشتن سابقه پره اکلامپسی، فشارخون و ناباروری می‌تواند اثر معنی‌داری در بروز پره اکلامپسی داشته باشند (۶). همچنین در مطالعه الله یاری و همکاران داشتن فشارخون بالا در طول هفته‌های ۲۴ تا ۲۸ بارداری و شاخص توده بدنی بالا خطر ابتلا به پره اکلامپسی را افزایش می‌دهند (۴). اما در تحقیق حاضر اختلاف معنی‌دار آماری از لحاظ متغیرهای سن، شاخص توده بدنی، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، رتبه بارداری، تحصیلات و مصرف مکمل‌های غذایی بین دو گروه دیده نشد.

مطالعات متعددی نیز رابطه بین سطوح هماتوکریت و بروز پره اکلامپسی را به صورت مقطعی بررسی کرده‌اند. در تحقیقی که توسط گودرزی و همکاران انجام شد، ارتباط بین سطح هماتوکریت در سه ماهه اول و سوم با پره اکلامپسی به طور جداگانه بررسی شد (۲۰). یافته‌های آن‌ها نشان داد که این ارتباط معنی‌دار است و با افزایش مقدار هماتوکریت ابتلا به پره اکلامپسی افزایش می‌یابد. در مطالعه حاضر نیز ارتباط معنی‌داری وجود داشت و زنانی که پره اکلامپسی داشتند، میزان هماتوکریت در آن‌ها به طور میانگین ۰/۹۹ بیشتر بود. همچنین شجاعیان و همکاران مطالعه‌ای به منظور بررسی ارزش پیشگویی کننده میزان هماتوکریت سه ماهه دوم بارداری برای تشخیص پره اکلامپسی انجام دادند (۳). در این

نسبت به زنان نرمال تفاوت معنی‌داری داشته باشد. در نتیجه ترکیب این سه زمان می‌تواند جهت داشتن تحلیل ممیزی دقیق‌تر کمک کند و با توجه به این که روند زمانی برای سطوح هماتوکریت وجود دارد، تحلیل ممیزی طولی روش مناسبی برای تحلیل این گونه داده‌ها می‌باشد. در این پژوهش بر اساس تحلیل ممیزی طولی میزان حساسیت ۹۱ درصد، ویژگی ۶۱ درصد و ارزش پیشگویی کنندگی مثبت و منفی به ترتیب ۷۰ درصد و ۸۷ درصد به دست آمدند که در مقایسه با داده‌های مقطعی خطای طبقه‌بندی کمتر و حساسیت، ویژگی و ارزش پیشگویی کنندگی بیشتری داشتیم.

بنابراین در نظر گرفتن روند زمانی هماتوکریت و لحاظ کردن هر سه زمان برای پیشگویی پره اکلامپسی از نقاط قوت مطالعه حاضر می‌باشد که باعث دقت بیشتر و خطای طبقه‌بندی کمتر می‌شود. در نظر گرفتن روند طولی داده‌ها می‌تواند باعث افزایش حساسیت، ویژگی و ارزش پیشگویی کنندگی مثبت و منفی شود. در نتیجه با افزایش دقت پیشگویی می‌توان افراد بیشتری را که در معرض خطر پره اکلامپسی هستند شناسایی کرد. اما از طرف دیگر در تحلیل ممیزی طولی با توجه به این که هر سه زمان ترکیب می‌شوند، نمی‌توان برای هماتوکریت نقطه برش تعیین کرد که این نکته از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد. بر اساس مدل طولی میزان حساسیت بالا بود اما مقدار ویژگی متوسط بود، ممکن است در نظر گرفتن کووریت‌ها، توان پیشگویی مدل و در نتیجه میزان ویژگی را افزایش دهد که این موضوع برای مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود.

برای برآزش مدل طولی ساختار تقارن مرکب به عنوان ساختار کوواریانس در نظر گرفته شد و از مدل با اثرات تصادفی استفاده گردید. همان طور که قبلاً ذکر شد در روش اثرات تصادفی علاوه بر ساختار کوواریانس اثر تصادفی نیز برای هر فرد در مدل لحاظ می‌شود که باعث افزایش دقت طبقه‌بندی می‌گردد. در آخر باید به این نکته توجه کرد که هماتوکریت

مطالعه نقطه برش ۳۷ درصد در نظر گرفته شد و حساسیت ۶۵/۵ درصد، ویژگی ۶۱/۹ درصد و ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۷۰ درصد و ۵۶ درصد تعیین شدند. مطالعه دیگری نیز برای بررسی ارزش پیشگویی کنندگی هماتوکریت توسط تقی زاده و همکاران انجام شد (۲۱). آن‌ها در این تحقیق میزان هماتوکریت هفته ۲۸-۲۴ بارداری را اندازه‌گیری کرده و نقطه برش ۳۸ درصد را انتخاب کردند. بر اساس نتایج این مطالعه حساسیت و ویژگی به ترتیب ۵۸/۶ درصد و ۸۸/۹ درصد و ارزش پیشگویی کنندگی مثبت و منفی ۳۳/۷ درصد و ۹۵/۷ درصد به دست آمد. همچنین در مطالعه صفوی و همکاران نیز نقطه برش ۳۸ درصد برای هماتوکریت سه ماهه اول تعیین گردید که با توجه به آن حساسیت ۷۷/۵ درصد، ویژگی ۵۰/۷۱ درصد و ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۱۰/۱ درصد و ۹۶/۹۳ درصد گزارش شدند (۸).

بر اساس داده‌های مقطعی در مطالعه حاضر، نتایج نشان داد بهترین نقطه برش در سه ماهه اول ۳۸، سه ماهه دوم ۳۶ و سه ماهه سوم ۳۷ است. در مطالعه حاضر و با توجه به هماتوکریت سه ماهه اول، میزان حساسیت و ویژگی به ترتیب ۵۴ درصد و ۵۱ درصد بودند که در مقایسه با مطالعات ذکر شده مقدار ویژگی تقریباً یکسان، اما حساسیت کمتر بود. از طرف دیگر در سه ماهه دوم نسبت به تحقیقات مشابه، میزان حساسیت بیشتر اما ویژگی کمتر بود که این موضوع می‌تواند به دلیل نقاط برش مختلف باشد.

با توجه به مطالعات انجام شده موضوع مطرح این است که میزان هماتوکریت در کدام زمان می‌تواند پیشگوی بهتری برای پره اکلامپسی باشد. به عنوان مثال در تحقیق حاضر تحلیل ممیزی در سه ماهه دوم نسبت به سه ماهه اول و سوم دقیق‌تر بود، زیرا میزان تغییرات هماتوکریت در این زمان نسبت به دو زمان دیگر بیشتر بود. اما از طرف دیگر ممکن است برای بعضی از زنان باردار میزان تغییرات هماتوکریت در سه ماهه اول یا سوم بیشتر باشد و میزان هماتوکریت در آن‌ها

زود هنگام پره اکلامپسی است و پی‌گیری و مراقبت از زنان باردار و اندازه‌گیری منظم هماتوکریت سه ماهه اول تا سوم می‌تواند برای شناسایی افراد در معرض خطر ابتلا به پره اکلامپسی کمک کند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد مصوبه کمیته اخلاق به شماره ۵۲۸۳۵۰۴ بود و نویسندگان این مقاله از حمایت دانشگاه تربیت مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و همکاران محترم در بلوک زایمان بیمارستان میلاد تشکر و قدردانی می‌کنند.

در سه ماهه آخر بعد از هفته بیستم اندازه‌گیری شده است، اما به این دلیل که هماتوکریت سه ماهه سوم با هماتوکریت سه ماهه اول و دوم همبستگی بالایی داشت و باعث کاهش خطای طبقه‌بندی گردید، در تحلیل ممیزی در نظر گرفته شد. به طور کلی تحلیل ممیزی طولی روشی مناسب و کارا برای پیشگویی پاسخ‌های مختلف می‌باشد. به طوری که در نظر گرفتن روند زمانی در داده‌های طولی، می‌تواند باعث دقت بیشتر در مقایسه با داده‌های مقطعی شود. در نتیجه این روش برای شاخص‌هایی مانند هماتوکریت که وابسته به زمان هستند مناسب بوده و برای پیشگویی زودرس بیماری‌ها مؤثر خواهد بود. با توجه به حساسیت بالا و ویژگی قابل قبول به نظر می‌رسد که هماتوکریت شاخص مناسبی برای تشخیص

### منابع

- 1- Khan Z. Preeclampsia/Eclampsia: An Insight into the Dilemma of Treatment by the Anesthesiologist. *Acta Med Iran*. 2011; 49(9): 564-74.
- 2- Masoura S, Kalogiannidis I, Gitas G, et al. Biomarkers in pre-eclampsia: A novel approach to early detection of the disease. *J Obstet Gynaecol*. 2012; 32(7): 609-16.
- 3- Shojaeian Z, Sadeghian HR, Negahban Z. Prediction value of hemoglobin and hematocrit concentration during second trimester in diagnosis of preeclampsia. *Iranian Journal of obstetrics, gynecology and infertility*. 2010; 12(4): 13-17. [In Persian]
- 4- Allahyari E, Rahimi Foroushani A, Zeraati H, Mohammad K, Taghizadeh Z. A predictive model for the diagnosis of preeclampsia. *J Reprod Infertil*. 2010; 10(4): 261-7. [In Persian]
- 5- Sobande A, Eskandar M, Bahar A, Abusham A. Severe pre-eclampsia and eclampsia in Abha, the south west region of Saudi Arabia. *J Obstet Gynaecol*. 2007; 27(2): 150-4.
- 6- Direkvand-Moghadam A, Khosravi A, Sayehmiri K. Predictive factors for preeclampsia in pregnant women: a univariate and multivariate logistic regression analysis. *Acta Biochim Pol*. 2012; 59(4): 673-7.
- 7- Kashanian M, Baradaran HR, Bahasadri S, Alimohammadi R. Risk factors for pre-eclampsia: a study in Tehran, Iran. *Arch Iran Med*. 2011; 14(6): 412-5.
- 8- Safavi Ardebili N, Kariman N, Hajifathali A, Alavi Majd H. The relationship between hemoglobin and hematocrit in the first trimester of pregnancy and preeclampsia. *AMUJ*. 2011; 14(57): 1-9. [In Persian]



- 9- Khoigani MG1, Goli S, Hasanzadeh A. The relationship of hemoglobin and hematocrit in the first and second half of pregnancy with pregnancy outcome. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2012; 17(2): 165-70.
- 10- Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemorheological changes in women with severe preeclampsia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004; 31(1): 49-58.
- 11- Rycel M, Sobala W, Wilczynski J, Nowakowska D. Hemoglobin and hematocrit concentrations influence birth outcome in pregnant Polish adolescents. *Archives of Perinatal Medicine.* 2009; 15(2): 101-5.
- 12- Garshasbi A, Fallah N. Maternal hematocrite level and risk of low birth weight and preterm delivery. *Tehran Univ Med J.* 2006; 64(4): 87-94. [In Persian]
- 13- Kohlmann M, Held L, Grunert VP. Classification of therapy resistance based on longitudinal biomarker profiles. *Biom J.* 2009; 51(4): 610-26.
- 14- Lix LM, Sajobi TT. Discriminant analysis for repeated measures data: a review. *Front Psychol.* 2010; 1(146): 1-9.
- 15- Wernecke K-D, Kalb G, Schink T, Wegner B. A mixed model approach to discriminant analysis with longitudinal data. *Biom J.* 2004; 46(2): 246-54.
- 16- Roy A, Khattree R. Discrimination and classification with repeated measures data under different covariance structures. *Commun Stat Simul Comput.* 2005; 34(1): 167-78.
- 17- Savaj S, Vaziri N. An overview of recent advances in pathogenesis and diagnosis of preeclampsia. *Iranian Journal of kidney diseases.* 2012; 6(5): 334-8.
- 18- Marshall G, De la Cruz-Mesía R, Quintana FA, Barón AE. Discriminant analysis for longitudinal data with multiple continuous responses and possibly missing data. *Biometrics.* 2009; 65(1): 69-80.
- 19- Tomasko L, Helms RW, Snapinn SM. A discriminant analysis extension to mixed models. *Stat Med.* 1999; 18(10): 1249-60.
- 20- Goudarzi M, Yazdan Nik A, Bashardoost N. The Relationship of the First/Third Trimester Hematocrit level with the Birth Weight and Preeclampsia. *IJN.* 2008; 21(54): 41-9.
- 21- Taghizadeh Z, Rezaeipour A, Kazemnejad A, Golboni F. Effect of positive predictive value of serum hematocrit levels on early detection of preeclampsia. *Hayat.* 2009; 15(2): 35-49.

## *Longitudinal Discriminant Analysis with Random Effects for Predicting Preeclampsia using Hematocrit Data*

Nasiri M<sup>1</sup>, Faghihzadeh S<sup>2</sup>, Alavi Majd H<sup>3</sup>, Kariman N<sup>4</sup>, Safavi Ardebili N<sup>5</sup>

<sup>1</sup>PhD. Student, Dept. of Biostatistics, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Professor, Dept. of Biostatistics, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

<sup>3</sup>Associate Professor, Dept. of Biostatistics, School of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup>PhD. Dept. of Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup>M.Sc. Dept. of Midwifery, School of Medical Sciences, Islamic Azad University of Medical Sciences, Ardebil, Iran

**Corresponding Author:** Dept. of Biostatistics, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

**Email:** s.faghihzadeh@zums.ac.ir

**Received:** 22 Sep 2014    **Accepted:** 22 Oct 2014

**Background and Objectives:** Preeclampsia is the third leading cause of death in pregnant women. This study was conducted to evaluate the ability of longitudinal hematocrit data to predict preeclampsia and to compare the accuracy in longitudinal and cross-sectional data.

**Materials and Methods:** In a prospective cohort study from October 2010 to July 2011, 650 pregnant women referred to the prenatal clinic of Milad hospital in Tehran were selected. The hematocrit level was measured in the first, second and third trimester of pregnancy and the participants were followed-up to delivery. The preeclampsia cases were recorded. The Covariance pattern and linear mixed effects models were applied for discriminant analysis of the longitudinal data. Statistical analyses were performed in the SPSS-20 and SAS-9.1.

**Results:** The prevalence rate of preeclampsia was 7.2% (47 out of 650 women). The women with preeclampsia had a higher meanhematocrit values (difference=0.99; P=0.014). The sensitivities for longitudinal data and cross-sectional data in three trimesters were 91%, 54%, 72%, 51% and the specificities were 61%, 51%, 51%, and 47%, respectively. The positive predictive values were 70%, 52%, 59%, 49% and the negative predictive values were 87%, 53%, 64%, and 49%, respectively.

**Conclusion:** The levels of hematocrit can be used to predict preeclampsia and to monitor the pregnant women. Measuring the hematocrit during the three trimesters regularly can help to identify women at risk for preeclampsia.

**Key words:** *discriminant analysis, longitudinal data, random effects, preeclampsia, hematocrit, Iran*

Please cite this article as follows:

Nasiri M, Faghihzadeh S, Alavi Majd H, Kariman N, Safavi Ardebili N. Longitudinal Discriminant Analysis with Random Effects for Predicting Preeclampsia using Hematocrit Data. Preventive Care in Nursing and Midwifery Journal (PCNM); 2014-2015; 4(2): 35-44.