

دانشور

پزشکی

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیستویکم-شماره ۱۰۹
اسفند ۱۳۹۲

دریافت: ۱۳۹۲/۹/۱۶

آخرین اصلاح-ها: ۱۳۹۲/۱۱/۷

پذیرش: ۱۳۹۲/۱۱/۹

بررسی تأثیر عصاره گزنه و مگنامیک اسید در کاهش علائم بیماران مبتلا به منوراژی به کمک مدل سازی توأم

نویسندگان: علی اکبر خادم معبودی^۱، فرید زایری^۱، عاطفه سورتچی^۲،
نورالسادات کریمان^۳، احمد رضا باغستانی^۱، زهرا صدقی فرد^۱، راضیه اولاد
دیلمقانیان^{۱*}

۱. گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. گروه آموزش مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه آزاد، واحد بابل، ایران
۳. گروه آموزش مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی،
تهران، ایران

* نویسنده مسئول: راضیه اولاد دیلمقانیان E-mail: rdilmaghanian@sbmu.ac.ir

چکیده

مقدمه و هدف: منوراژی، یکی از شایع ترین مشکلات ژنیکولوژیکی زنان در سنین باروری است. با توجه به شیوع این بیماری، در این مطالعه با استفاده از مدل سازی آماری اثر عصاره گزنه بر بهبود منوراژی مورد بررسی قرار می گیرد.

مواد و روش ها: مدل سازی آماری روی اطلاعات ۱۰۰ بیمار مبتلا به منوراژی انجام شده است. بیماران در دو گروه درمانی ۵۰ نفره شامل گروه مداخله (گزنه و مگنامیک اسید) و گروه کنترل (پلاسبو و مگنامیک اسید) به صورت تصادفی قرار گرفتند. در این بررسی از مدل توأم طولی و تعمیم یافته خطی برای پیش بینی احتمال بهبودی زنانی که در مطالعه شرکت کرده بودند، استفاده شد. مدل سازی توأم با اثر تصادفی مشترک با کنترل متغیرهایی مانند سن، شاخص توده بدنی (BMI) به منظور بررسی تأثیر عصاره گزنه بر بهبود (میانگین خونریزی کمتر از ۱۰۰ معادل ۸۰ سی سی) بیماران مبتلا به منوراژی انجام گرفت.

نتایج: بر اساس نتایج، میانگین تعداد روزهای قاعدگی در ماه سوم (سیکل دوم مصرف دارو) در گروه گزنه 5.52 ± 1.44 و در گروه کنترل 6.19 ± 1.82 است و اختلاف دو گروه از نظر آماری، معنادار است ($p=0.023$). شانس بهبودی افراد در گروه گزنه ۱.۵ برابر گروه کنترل است؛ اما تفاوت آماری معناداری از نظر بهبودی در دو گروه وجود ندارد ($p=0.347$).

نتیجه گیری: به طور کلی، مدل توأم در مقایسه با مدل های معمول دارای دقتی بیشتر بوده، احتمال بهبودی گروه مداخله نسبت به گروه کنترل بالاتر بوده است و عصاره گزنه در کاهش تعداد روزهای قاعدگی بیماران، تأثیری مثبت داشته است.

واژگان کلیدی: مدل توأم، داده طولی، پاسخ دوحالتی، عصاره گزنه، منوراژی

مقدمه

منوراژی، عبارت است از خونریزی با مقدار بیش از حد (بیش از ۸۰ میلی لیتر) یا طولانی مدت (بیشتر یا مساوی، هشت روز) که در فواصل منظم رخ می دهد (۱).

منوراژی، یکی از شایع ترین مشکلات ژنیکولوژیکی بوده، شیوع آن با افزایش سن افزایش می یابد (۲). بیش از ۳۰ درصد زنان سنین باروری و ۶۰ درصد کل جمعیت زنان، آن را تجربه می کنند. منوراژی، مسئول ۲۵ درصد از جراحی های ژنیکولوژیکی است (۳).

در حال حاضر برای درمان منوراژی از درمان های طبی، جراحی و گیاهان دارویی استفاده می شود؛ درمان های طبی، شامل استفاده از کونتراسپتیوهای استروژنی ترکیبی و پروستروژنی، استروژن یا پروستروژن به تنهایی، آنتی فیبرینولیتیک ها، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی مانند مفنایمیک اسید، IUD^۱ ها حاوی پروستروژن است که هریک، عوارض خاص خود را دارند.

NSAID^۲ ها با کاهش سطح پروستاگلاندین، جریان خون قاعدگی را ۵۰-۲۲ درصد کاهش می دهند ولی دارای عوارض گوارشی، خونریزی معده، سردرد، سمیت کبدی و ... هستند. آثار جانبی که این داروها ایجاد می کنند، دلیلی است که زنان به صورت مکرر، استفاده از این داروها را قطع می کنند (۳).

۸۰ درصد از زنانی که برای منوراژی، تحت درمان قرار می گیرند، هیچ مشکل آناتومیکی ندارند و در بیش از نیمی از زنان با منوراژی، هیچ علت واضحی یافت نمی شود. خونریزی شدید قاعدگی، دلیل اصلی دست کم نیمی از هیستریکتومی ها بوده، گاه به انجام جراحی های غیر ضروری منجر می شود (۴).

جراحی هیستریکتومی، یک عمل جراحی بزرگ است و درمان قطعی خونریزی شدید قاعدگی محسوب می شود؛ این روش درمان با اینکه رضایت

بیماران را به دنبال دارد، با مشکلاتی مانند ایجاد ناراحتی هایی برای بیمار و تحمیل هزینه، همراه است (۴).

منوراژی، شایع ترین دلیل کم خونی در زنان است و ۷۴.۴ درصد از زنان آنمیک به منوراژی مبتلایند (۵). آنمی، یک عامل خطر ابتلا به دمانس و پارکینسون به شمار می آید. خونریزی اغلب، آن قدر شدید است که آثاری نامطلوب بر وضعیت اجتماعی، فیزیکی و احساسی فرد به جای می گذارد. حدود ۹ تا ۱۴ درصد از جمعیت زنان سالم با این مشکل، مواجه اند (۶).

همان گونه که بیان شد، روش دیگر درمان منوراژی، استفاده از گیاهان دارویی است. هدف استفاده از گیاهان دارویی، مانند روش های درمانی مرسوم، کنترل خونریزی، پیشگیری از ایجاد آنمی و بازگرداندن الگوی قاعدگی طبیعی نرمال است؛ شایان اشاره است که استفاده از دوز صحیح این داروها، حائز اهمیت است (۷).

در مطالعاتی که به منظور تشخیص و درمان بیماری انجام می گیرند، اغلب چندین متغیر هم زمان اندازه گیری می شوند که اغلب آمیخته اند (متغیرهای پیوسته و دو حالتی)؛ برای نمونه، در این مطالعه، تعداد روزهای قاعدگی به عنوان متغیر پاسخ طولی و بهبود (میانگین خونریزی کمتر از ۱۰۰ معادل ۸۰ سی سی بر اساس چارت ارزیابی پیکتوریال) یا عدم بهبود منوراژی (میانگین خونریزی بیش از ۱۰۰ معادل ۸۰ سی سی بر اساس چارت ارزیابی پیکتوریال) به عنوان متغیر پاسخ دو حالتی در نظر گرفته می شود؛ تحلیل این داده ها با مدل های رگرسیونی تک متغیره به صورت جداگانه روشی کارا نیست، زیرا همبستگی میان دو متغیر پاسخ را نادیده می گیرد؛ در این شرایط، استفاده از مدل های توأم پیشنهاد می شود. برای تحلیل چنین داده هایی روش هایی مختلف وجود دارند؛ یکی از این روش ها که به صورت گسترده در مسائل کاربردی استفاده می شود، افزودن آثار

در حال حاضر برای درمان منوراژی از درمان های طبی، جراحی و گیاهان دارویی استفاده می شود؛ درمان های طبی، شامل استفاده از کونتراسپتیوهای استروژنی ترکیبی و پروستروژنی، استروژن یا پروستروژن به تنهایی، آنتی فیبرینولیتیک ها، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی مانند مفنایمیک اسید، IUD^۱ ها حاوی پروستروژن است که هریک، عوارض خاص خود را دارند.

NSAID^۲ ها با کاهش سطح پروستاگلاندین، جریان خون قاعدگی را ۵۰-۲۲ درصد کاهش می دهند ولی دارای عوارض گوارشی، خونریزی معده، سردرد، سمیت کبدی و ... هستند. آثار جانبی که این داروها ایجاد می کنند، دلیلی است که زنان به صورت مکرر، استفاده از این داروها را قطع می کنند (۳).

۸۰ درصد از زنانی که برای منوراژی، تحت درمان قرار می گیرند، هیچ مشکل آناتومیکی ندارند و در بیش از نیمی از زنان با منوراژی، هیچ علت واضحی یافت نمی شود. خونریزی شدید قاعدگی، دلیل اصلی دست کم نیمی از هیستریکتومی ها بوده، گاه به انجام جراحی های غیر ضروری منجر می شود (۴).

جراحی هیستریکتومی، یک عمل جراحی بزرگ است و درمان قطعی خونریزی شدید قاعدگی محسوب می شود؛ این روش درمان با اینکه رضایت

^۱ Intra Uterine Device

^۲ Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug

سیکل‌های قاعدگی منظم، ابتلا به منوراژی براساس چارت ارزیابی میزان خونریزی پیکتوریال و معیارهای خروج، شامل حساسیت به گزنه؛ وجود بیماری خاص؛ حاملگی یا تصمیم به حاملگی، طی سه ماه آینده؛ شیردهی، عدم رعایت شیوه صحیح درمانی تجویز شده یا تمایل بیمار به خروج از مطالعه است. جمعیت مورد مطالعه، شامل تمامی زنان مبتلا به منوراژی مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های زنان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مازندران در سال ۱۳۹۰ است. ۱۰۰ بیمار به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم می‌شوند و به گروه مداخله گزنه و مفنایمیک اسید و به گروه کنترل مفنایمیک اسید و پلاسبو به مدت دو سیکل تجویز شده و تعداد روزها و شدت خونریزی پیش از مداخله و سپس در سیکل اول و دوم، پس از مداخله در میان دو گروه، بررسی و مقایسه شده است؛ در این پژوهش، منوراژی به خونریزی بیش از ۸۰ میلی‌لیتر یا مدت هشت روز یا بیشتر در هر سیکل قاعدگی اطلاق می‌شود. برای تشخیص منوراژی و تعیین میزان خونریزی از چارت ارزیابی میزان خونریزی پیکتوریال استفاده شده است که براساس این چارت، میانگین خونریزی ۱۰۰ یا بیشتر، معادل خونریزی بیش از ۸۰ سی‌سی به معنای عدم بهبود و میانگین خونریزی کمتر از ۱۰۰ به عنوان بهبود بیمار تلقی می‌شود (۱۱).

ویژگی منحصربه‌فرد هریک از بیماران در طول دوره پیگیری، اغلب سبب اندازه‌گیری‌های مکرر به واحدهای آزمایشی مربوط می‌شود.

در روش‌های متداول تحلیل مطالعات بالینی، در حالتی که تنها دو تکرار برای هر مشاهده وجود دارد، می‌توان از روش‌هایی شناخته‌شده مانند آزمون تی زوجی برای پاسخ پیوسته و آزمون مک نمار برای پاسخ‌های دوحالتی استفاده کرد. استفاده از روش‌های تحلیل واریانس با اندازه‌های مکرر، راهبردی دیگر است که برای تحلیل اندازه‌های مکرر مستقل به کار می‌رود (۱۲).

تصادفی مشترک یا همبسته است که همبستگی میان برآمدهای آمیخته را در مدل توأم به دست آمده نتیجه می‌دهد. مدل‌های توأم به دست آمده از این روش‌ها از هر دو جنبه آماری و کاربردی سودمندند. از نقطه نظر آماری، امتیاز مدل‌سازی توأم نسبت به برازش جداگانه مدل‌ها شامل کنترل بهتر نرخ خطای نوع اول در آزمون‌های چندگانه، افزایش کارایی در برآورد مؤلفه‌ها و توانایی در پاسخگویی به پرسش‌هایی است که به طور ذاتی، چندمتغیره هستند (۸).

روش‌هایی برای مدل‌سازی توأم پاسخ‌های چندگانه پیشنهاد شده است که اندازه‌گیری برخی یا تمامی پاسخ‌ها به صورت طولی است؛ در واقع، مدل‌های توأم و روش‌های آماری مرتبط با آنها برای استنباط‌هایی مربوط به پاسخ‌های گسسته یا پیوسته هم‌زمان، مناسب هستند (۹). مدل‌های توأم برای تحلیل داده‌های طولی پیوسته و دوحالتی، برای اولین بار در اقتصادسنجی در سال ۱۹۷۹، توسط همکن معرفی شد و در آمار زیستی برای اولین بار، توسط وی-بیلی در سال ۱۹۸۹، مطرح شد؛ در این مدل‌ها تمرکز اصلی بر استنباط در خصوص مؤلفه‌های مرتبط با متغیر طولی پیوسته بود (۱۰).

با توجه به شیوع منوراژی، شدت عوارض ناشی از آن و نقش آن در کیفیت زندگی زنان مبتلا، اهمیت درمان به موقع و کم‌عارضه، مایل هستیم تا پژوهشی با هدف تعیین اثر عصاره هیدروالکی گزنه بر منوراژی، با استفاده از روش آماری «مدل‌سازی توأم تعداد روزهای قاعدگی به عنوان متغیر پاسخ طولی و بهبود یا عدم بهبود منوراژی به عنوان متغیر پاسخ دوحالتی» انجام دهیم.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر براساس یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده براساس اطلاعات ۱۰۰ بیمار مبتلا به منوراژی انجام شده است.

این مطالعه به صورت سه سوکور و با هدف تعیین اثر گزنه بر منوراژی انجام شده است. معیارهای ورود شامل سن ۱۸ تا ۴۵ سال؛ شاخص توده بدنی ۲۹/۹-۱۸/۵؛

با فرض اینکه R_i از یک مدل تعمیم یافته خطی با $\mu_i = E(R_i)$ باشد، رابطه زیر را برای مدل تعمیم یافته خطی داریم:

$$g(\mu_i) = V_i^T \beta + U_i^T \gamma$$

$$Var(R_i) = \Phi v(\mu_i)$$

U_i یک بردار $q \times 1$ از آثار تصادفی مجهول برداری V_i از متغیرهای کمکی مشاهده شده، β, γ برداری از مؤلفه های مجهول، $v(\cdot)$ تابع واریانس معلوم، Φ مؤلفه مقیاس است. در اینجا، R_i نشانگر دوحالتی است که از توزیع برنولی تبعیت می کند. دو مدل توسط اثر تصادفی U_i با هم ربط پیدامی کنند (۱۳).

مدل توأم به صورت زیر نوشته می شود:

$$logit(p_i) = \beta_{21} + \beta_{22} baseline_i + \beta_{23} group_i + \beta_{24} BML_i + \beta_{25} age_i + r_1 U_{i1} + r_2 U_{i2} + U_{i2} t_j + \varepsilon_{ij}$$

در این مطالعه، تعداد روزهای قاعدگی افراد در دو سیکل قاعدگی ثبت شده و این متغیر به عنوان متغیر طولی و بهبود یا عدم بهبود منوراژی به عنوان متغیر دوحالتی در نظر گرفته می شود.

از روش بیز، برای برآورد مؤلفه های مدل توأم مدل طولی و تعمیم یافته خطی استفاده شده است.

در روش بیز، پس از تعیین توزیع پیشین برای مؤلفه ها، توزیع های پسین محاسبه می شوند. به دلیل عدم وجود طرحی خاص برای توزیع های پیشین، توزیع مؤلفه ها ناآگاهی بخش در نظر گرفته شده است. برای مؤلفه های رگرسیونی توزیع پیشین نرمال چندمتغیره با میانگین صفر و واریانس ۱۰۰۰ در نظر گرفته شده است. برای اجرای تمامی فرایندهای مربوط به تحلیل داده ها و برآورد مؤلفه های مجهول از نرم افزار استفاده شده است.

با استفاده از نرم افزار WinBugs مدل توأم با ۳۰ هزار بار تکرار برآورد داده شده و برآورد مؤلفه ها با روش^۱ MCMC به دست آمده است.

در این پژوهش، برخلاف مطالعات مقطعی به جای مشاهدات مستقل با مشاهدات وابسته سروکار داریم؛ در عین حال با توجه به اینکه دو پاسخ داریم که یک پاسخ در طول زمان اندازه گیری شده و یک پاسخ به صورت دو حالتی است، به مدل های پیچیده تر آماری نیاز داریم.

تجزیه و تحلیل آماری، به منظور مدل سازی توأم تعداد روزهای قاعدگی به عنوان متغیر پیوسته طولی و بهبود (میانگین خونریزی کمتر از ۱۰۰ معادل ۸۰ سی سی براساس چارت ارزیابی پیکتوریال) و عدم بهبود منوراژی (میانگین خونریزی بیش از ۱۰۰ معادل ۸۰ سی سی براساس چارت ارزیابی پیکتوریال) به عنوان متغیر دوحالتی و متغیرهای سن، گروه درمانی، شاخص توده بدنی به عنوان متغیرهای کمکی انجام شده است.

برای مدل سازی توأم دو متغیر پاسخ، مدل آثار آمیخته برای پاسخ طولی و مدل تعمیم یافته خطی برای پاسخ دو حالتی برآورد شده است.

با فرض اینکه $Y_{i1}, Y_{i2}, \dots, Y_{im_i}$ نشان دهنده اندازه گیری های طولی برای فرد i ام باشد، $i = 1, \dots, n$ در زمان های اندازه گیری $t_{i1}, t_{i2}, \dots, t_{im_i}$ باشد، مدل آثار آمیخته برای داده های طولی به صورت زیر نوشته می شود:

$$Y_i = X_i \alpha + Z_i U_i + \varepsilon_i$$

α بردار $p \times 1$ از مؤلفه های آثار ثابت مجهول، X_i ماتریس طرح $m_i \times p$ و Z_i ماتریس طرح $m_i \times q$ بردار U_i بردار $q \times 1$ از آثار تصادفی مجهول و $\varepsilon_i = (\varepsilon_{i1}, \dots, \varepsilon_{im_i})$ و خطاهای اندازه گیری فرد i ام است.

با فرض اینکه: $U_i \sim N(0, \Sigma)$ $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2 I_{m_i})$

$\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_n, U_1, U_2, \dots, U_n$ مستقل اند، Σ یک ماتریس کوواریانس $q \times q$ برای آثار تصادفی و I_k ماتریس همبندی $k \times k$ است. U_i متناظر با $(U_{i1}, U_{i2})^T$ عرض از مبدا و شیب تصادفی برای فرد i ام است.

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} \\ \sigma_{12} & \sigma_2^2 \end{pmatrix}$$

^۱ Marcov Chain Monte carlo

نتایج

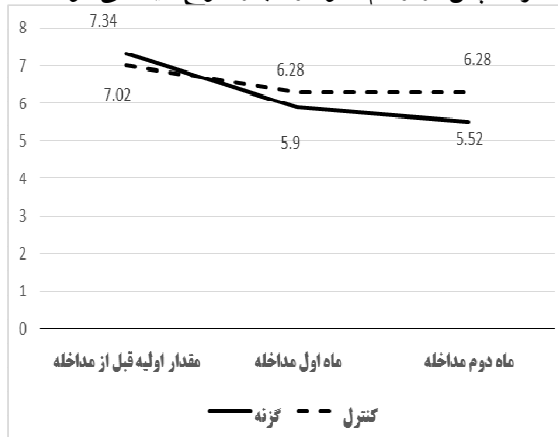
مقایسه میان‌گروهی میانگین تعداد روزهای قاعدگی (جدول ۱) در واحدهای پژوهش نشان می‌دهد، در ماه اول پیش از مداخله، دو گروه، اختلافی معنادار با یکدیگر ندارند ($p=0.284$). میانگین تعداد روزهای قاعدگی در ماه دوم (سیکل اول مصرف دارو)، در هر دو گروه کاهش داشته ولی این تفاوت در دو گروه، معنادار نبوده است ($p=0.226$). در حالی که میانگین تعداد روزهای قاعدگی در ماه سوم (سیکل دوم مصرف دارو) در گروه گزنه کاهش داشته است و دو گروه، اختلافی معنادار با یکدیگر داشتند ($p=0.023$).

متغیر پاسخ دوم در این مطالعه، متغیر دو حالتی بهبود یا عدم بهبود منوراژی است. براساس اندازه‌گیری میانگین خونریزی در ماه سوم قاعدگی، میانگین خونریزی کمتر از ۱۰۰ براساس چارت ارزیابی میزان خونریزی پیکتوریال معادل ۸۰ سی‌سی به‌عنوان بهبود «منوراژی» و میانگین خونریزی بالای ۱۰۰ براساس چارت ارزیابی میزان خونریزی پیکتوریال معادل ۸۰ سی‌سی به‌عنوان «عدم بهبود منوراژی» در نظر گرفته شده است؛ لذا برای تحلیل این متغیر پاسخ دو حالتی از رگرسیون لجستیک استفاده شده است. براساس نتایج حاصل از برازش رگرسیون لجستیک، می‌توان گفت، شانس بهبودی افرادی که در گروه گزنه قرار گرفته‌اند ۱.۵ برابر افرادی است که در گروه کنترل قرار گرفته‌اند؛ ولی تفاوت آماری معناداری از نظر بهبودی در دو گروه وجود ندارد ($p=0.347$).

در کل، نتایج مربوط به ۵۰ بیمار در هر گروه تجزیه و تحلیل شدند. میانگین سنی بیماران گروه گزنه 25.76 ± 7.266 و میانگین سنی گروه کنترل 27.32 ± 7.865 بود. بیشترین واحدهای پژوهش دو گروه ۱۸ تا ۲۵ سال بودند و نتایج آزمون تی مستقل نشان داد که میانگین سنی دو گروه، اختلافی معنادار با یکدیگر ندارد ($p=0.305$).

میانگین شاخص توده بدنی گروه گزنه 22.631 ± 2.98 و میانگین شاخص توده بدنی گروه کنترل 23.406 ± 3.312 بود. بیشترین واحدهای پژوهش دو گروه دارای شاخص توده بدنی ۲۵-۲۱ بودند و نتایج آزمون تی مستقل نشان داد که میانگین توده بدنی دو گروه، اختلافی معنادار با یکدیگر ندارد ($p=0.222$).

متغیر پاسخ اول در این مطالعه، تعداد روزهای قاعدگی بیماران در دو سیکل قاعدگی (ماه دوم و سوم پس از مداخله) است. نتیجه آزمون اندازه‌های مکرر نشان می‌دهد در گروه گزنه و کنترل، کاهشی معنادار در میانگین تعداد روزهای قاعدگی پس از درمان نسبت به پیش از درمان ایجاد شده است؛ اثر متقابل گروه و زمان نیز معنادار است ($p=0.001$) به این مفهوم که کاهش در گروه گزنه، دارای شیئی بیشتر نسبت به گروه کنترل بوده است. کاهش در میانگین تعداد روزهای قاعدگی گروه گزنه، پس از رسم نمودار ۱ به وضوح دیده می‌شود.



نمودار ۱. مقایسه میانگین تعداد روزهای قاعدگی در دو گروه گزنه و کنترل

جدول ۱. مقایسه میانگین تعداد روزهای قاعدگی در گروه گزنه و کنترل

گروه کنترل		گروه گزنه		گروه‌های درمان
انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	ماه‌های درمان
۱.۳۱۷	۷.۰۲	۱.۶۳۶	۷.۳۴	ماه اول پیش از مداخله
۱.۷۱۵	۶.۲۸	۱.۳۸۹	۵.۹۰	ماه اول (سیکل اول مصرف دارو)
۱.۸۱۹	۶.۲۸	۱.۴۴۱	۵.۵۲	ماه دوم (سیکل دوم مصرف دارو)

در این مرحله برای دستیابی به تحلیل‌های معتبر و با توجه به همبستگی موجود میان دو متغیر پاسخ، از مدل توأم طولی آمیخته و تعمیم‌یافته خطی و برای بررسی اثر گزنه بر بهبود منوراژی از اطلاعات تعداد روزهای قاعدگی به‌عنوان متغیر واسطه‌ای طبق مدل توأم استفاده می‌شود. نتایج حاصل از برازش مدل توأم با استفاده از نرم‌افزار WinBugs در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲. نتایج برازش مدل توأم برای بررسی تأثیر گزنه بر بهبود منوراژی در بیماران مبتلا به منوراژی

مؤلفه	مدل	مدل توأم	
		انحراف معیار	میانگین پسین
آمیخته خطی (پاسخ پیوسته طولی)	عرض از مبدأ	۱.۰۵۳	۳.۰۹۲
	زمان	۰.۱۹۱	-۰.۱۸۶۱
	مقدار اولیه	۰.۰۶۷	۰.۴۸۲
	گروه درمانی	۰.۲۰۱	۰.۷۵۰
	BMI	۰.۰۳۲	-۰.۰۱۹، -۰.۱۲۶
	سن	۰.۰۱۳۶	۰.۰۱۷۲
تعمیم‌یافته خطی (پاسخ دوحالتی)	عرض از مبدأ	۳.۶۳۲	۸.۰۲۷
	مقدار اولیه	۰.۲۴۳	-۰.۰۵۷
	گروه درمانی	۰.۷۱۸	-۰.۶۳۲
	BMI	۰.۱۲۰	-۰.۱۷۰
	سن	۰.۰۵۲	-۰.۰۷۰
	فاصله معتبر (۰.۹۵)		
			(۰.۱۲۷, -۰.۵۰۱)
			(۰.۵۹۱, ۰.۳۶۸)
			(۱.۰۷۷, ۰.۴۱۶)
			(۰.۰۳۹, -۰.۰۰۵)
			(۲.۰۲۸, ۱۴.۵۳)
			(۰.۳۹۹, -۰.۴۵۱)
			(۰.۵۸۵, -۲.۰۰۷)
			(۰.۵۸۵, -۰.۳۶۸)
			(۰.۰۱۲, -۰.۱۵۸)

یکی از ملاک‌های مورد استفاده در بخش معیارهای مقایسه بیزی، معیار اطلاع انحرافی^۱ DIC است که توسط اشپیگل هالتر و همکاران معرفی شده است. براساس این معیار، مدلی که دارای کمترین DIC است به‌عنوان بهترین مدل انتخاب می‌شود (۱۴). برای مقایسه مدل توأم با مدل‌های معمول، از شاخص DIC استفاده شده است که نتایج آن در جدول ۳ آمده است؛ این شاخص از مجموع دو شاخص که به ترتیب نشان‌دهنده نیکویی برازش و پیچیدگی مدل است به دست می‌آید. براساس نتایج جدول ۳، مدل توأم، مدلی مناسب‌تر است.

در جدول ۲، برآورد نقطه‌ای میانگین پسین و فواصل معتبر ۹۵ درصد نشان داده شده است. با توجه به نتایج حاصل از برازش مدل توأم طولی می‌توان گفت، اثر گروه درمانی، معنادار است و می‌توان گفت گروهی که گزنه دریافت کرده‌اند به‌طور متوسط، تعداد روزهای قاعدگی‌شان ۰.۷۵۰ روز نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است. میانگین تعداد روزهای قاعدگی در ماه دوم، نسبت به ماه اول به‌طور متوسط، حدود ۰.۲ روز کاهش می‌یابد. با افزایش یک سال سن، میانگین تعداد روزهای قاعدگی به‌طور متوسط ۱.۷۲ روز افزایش می‌یابد.

^۱ Deviance Information Criterion

جدول ۳. نتایج مقایسه مدل توأم با مدل‌های معمول

مدل	توأم		
	طول آمیخته	تعمیم یافته خطی	طول آمیخته خطی
DIC	۶۹۸.۷۳۴	۹۲.۶۲۸	۷۰۲.۲۸۴
			۱۳۲.۸۹۹

بحث و نتیجه گیری

طراحی مطالعاتی به صورت اندازه‌های تکراری (مطالعات طولی)، برای بررسی دقیق‌تر اثر روش درمانی در کارآزمایی بالینی به کارگرفته می‌شود. هدف ابتدایی در مطالعات طولی، بررسی تغییرهای متغیر پاسخ در طول زمان و عوامل موثر بر آن است. زمانی که در خصوص یک مطالعه طولی صحبت می‌شود، دو دسته از تغییرها اهمیت پیدایمی‌کنند؛ یکی تغییرهای هر بیمار در طول زمان که بررسی آن از طریق یک مطالعه طولی امکان‌پذیر است و دیگری، تغییرهای میان بیماران است (۱۵). در مطالعات طولی به دلیل همبستگی میان اندازه‌های ثبت شده از یک بیمار، لزوم استفاده از روش‌هایی که علاوه بر لحاظ کردن تغییرهای اثر روش درمانی در طول زمان، همبستگی میان اندازه‌ها را نیز در نظر بگیرد، مورد توجه محققان بوده است. در صورت عدم لحاظ همبستگی میان مطالعات طولی، بیش برآوردی از تغییرها، فواصل اطمینان خیلی عریض، در نهایت استنباط‌هایی غلط خواهیم داشت (۱۶).

کاتالانو و رایان در سال ۱۹۹۲، مفهوم متغیر پنهان را برای استخراج توزیع توأم از یک پاسخ پیوسته و گسسته و بسط مدل با استفاده از معادلات برآورد تعمیم یافته (GEE) همراه با خوشه‌بندی مطرح کردند. پارامتربندی مدل به این صورت بود که توزیع توأم به شکل حاصل ضرب توزیع حاشیه‌ای متغیر پیوسته و توزیع شرطی پاسخ دو حالتی به فرض پاسخ پیوسته نوشته می‌شود. توزیع حاشیه‌ای پاسخ پیوسته با استفاده از تابع ربط خطی با متغیرهای کمکی، مرتبط می‌شود، در حالی که برای توزیع شرطی از ربط پروبیت استفاده می‌شود؛ ایراد این روش، این بود که تفسیر حاشیه‌ای برای مؤلفه‌های رگرسیونی در مدل پروبیت

وجود نداشت (۱۷). مدل‌های توأم طولی و تعمیم یافته خطی برای اولین بار را در سال ۲۰۰۰، ونگ معرفی کرد و در سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۷، هانگ و ونگ و لی آنها را بسط دادند (۱۸).

در تحلیل داده‌های آمیخته با پاسخ‌های گسسته و پیوسته، مدل‌های زیادی در نظر گرفته می‌شوند تا همبستگی میان دو پاسخ در نظر گرفته شوند که از میان مدل‌های موجود، تمرکز ما بر مدل‌سازی توأم با استفاده از مدل آثار تصادفی است؛ زیرا مدل آثار تصادفی به صورت واضح، منابعی تغییرپذیر میان افراد و درون افراد را تشخیص داده، ساختار کوواریانس نیز، بدون توجه به تعداد مؤلفه و زمان اندازه‌گیری با تعداد کمی مؤلفه توصیف می‌شود (۱۹).

لزوم بررسی عوامل مؤثر بر افزایش طول مدت قاعدگی و ناآگاهی افراد نسبت به ابتلا به منوراژی و شیوع بالای بیماری، ضرورت انجام برنامه‌های غربالگری از سنین پایین‌تر و آموزش همگانی و عوارض آن در صورت عدم درمان را آشکار می‌کند.

در مطالعات اخیر، اثر متغیرهای کمکی مختلف بر کاهش مدت خون‌ریزی قاعدگی و تلاش برای درمان منوراژی بدون در نظر گرفتن همبستگی میان آنها بررسی شده است، در حالی که در مطالعه حاضر، علاوه بر در نظر گرفتن متغیرهای کمکی، نظیر سن، گروه درمانی، شاخص توده بدنی (BMI) برای پیش‌بینی بهبود منوراژی (میزان خون‌ریزی کمتر از ۱۰۰، معادل ۸۰ سی‌سی) برای بیماران مبتلا از طریق تعداد روزهای قاعدگی از مدل توأم استفاده شده است.

هدف از این مطالعه، تأکید بر به کارگیری تحلیل توأم به جای استفاده از تحلیل‌های جداگانه برای دستیابی به نتایج دقیق‌تر است.

به طور کلی، نتایج حاصل از تحلیل آماری داده‌های مورد بررسی نشان دادند که استفاده از عصاره گزنه در کاهش تعداد روزهای قاعدگی بیماران مبتلا به منوراژی، تأثیری مثبت و معنادار داشته است؛ از طرفی، یافته‌های ما

ممکن است کم بودن دوره پیگیری و استفاده از عصاره گزنه (تنها دو ماه) باشد؛ بنابراین، مطالعه‌ای با دوره درمان طولانی به منظور بررسی دقیق تر اثر عصاره گزنه بر بهبود بیماران از نظر کاهش خونریزی پیشنهاد می شود.

منابع

1. Fritz M, Speroff L. Postmenopausal hormone therapy. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 2011; 749-857.
2. Moukhah S. The effect of tranexamic acid on the quality of life and blood loss of women with menorrhagia, A clinical trial. *Arak Medical University Journal* 2012; 15(3): 75-84.
3. Livdans-Forret AB, Harvey PJ, Larkin-Their SM. Menorrhagia: A synopsis of management focusing on herbal and nutritional supplements and chiropractic. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association* 2007; 51(4): 235-46.
4. Lethaby A. Treatments for heavy menstrual bleeding. *British Medical Journal* 2003; 327:1243-4.
5. Rahimy M, Ziaey S, Babai G, Rabeay M. Effect of vitamin E in treatment of menorrhagia in patient with DUB. *Daneshvar Medical Journal* 2009; 82: 59-66.
6. Savica R. Anemia or low hemoglobin levels preceding Parkinson disease, A case-control study. *Neurology Journal* 2009; 73(17):1381-1387.
7. Ghaziany T, Shahraz S, Mesgarpour B. Iranian journal pharmaceutical research, Tehran. Teymourzade publisher 2008; 478-481.
8. Saadati M, Faghihzadeh S, Hashemi F, esharaki S, Gharakhani M. Joint modeling factors affecting interictal epileptiform discharge and seizure occurrence among epileptic patients. *Koomesh Journal* 2012; 14(1): 27-32.
9. Fitzmaurice G, Davidian M, Verbeke G, Molenbergh G. *Longitudinal data analysis*. 2nd ed. CRC press. New York: Taylor & Francis Group; 2008.319-321.
10. Hogan JW, Xihong L, Benjamin H. Mixtures of varying coefficient models for longitudinal data with discrete or continuous nonignorable dropout. *Biometrics* 2004; 60(4): 854-864.
11. Sourtiji A. Comparison of the effect of Mefenamic acid and the hydro alcoholic extract of *Urtica dioica* on the volume of heavy menstrual bleeding in students at Azad University of Babul. *Arak Medical University Journal* 2012; 16(4): 27-36.
12. Mansourian M, Kazemnejad A, Kazemi I, Zayeri F, Soheilian M. Bayesian analysis of longitudinal ordered data with flexible random effects using MCMC: Application to diabetic macular Edema data. *Journal of Applied Statistics* 2012; 39(5):1087-1100.
13. Horrocks J, Marianne J, Van Den H. Prediction of pregnancy: a joint model for longitudinal and binary data. *Bayesian Analysis* 2009; 4(3): 523-538.
14. Baghestani AR, Hajizadeh E, and Fatemi SR. Bayesian analysis for survival of patients with gastric cancer in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2009; 10: 823-6.
15. Esmaeili H, Shakeri MT, Jabari H, Salmani F, Dalirsani Z. Drug Therapy for Psychological Disorders of Patients with Lichen Planus, A Longitudinal Ordinal Study. *Journal of Mashhad Dental School* 2011; 157-163.
16. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. *Applied longitudinal analysis*. 2nd ed. John Wiley & Sons 2012; 36-44.
17. Fitzmaurice G, Davidian M, Verbeke G, Molenberghs G. *Handbooks of Modern Statistical Methods: Longitudinal Data Analysis*. New York: Taylor & Francis Group; 2009.
18. Huang Yu, and Wang MC. Joint modeling and estimation for recurrent event processes and failure time data; 2003.
19. Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982; 38(963):974.

The effect of nettle extract and mefenamic acid on reducing the symptoms of menorrhagia patients by joint modeling

Ali Akbar Khadem Maboudi¹, Farid Zayeri¹, Atefe Sourteji², Nourossadat Kariman³, Ahmad Reza Baghestani¹, Zahra SedghiFard¹, Razieh Olade Dilmaghanian^{1*}

1. Department of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Islamic Azad University of Babul, Babul, Iran.
3. Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

E-mail: rdilmaghanian@sbmu.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Menorrhagia is considered as one of the most common gynecological problem at child-bearing age of women. Regarding the prevalence of this disease, this study examined the effect of Nettle extract in menorrhagia improvement by statistical modeling.

Materials and Methods: The statistical modeling was performed by data collection from 100 patients with menorrhagia. One-hundred patients were randomly assigned to two groups, i.e. intervention group (nettle and mefenamic acid) and control group (placebo and mefenamic acid) with an equal size of 50. In this study, joint longitudinal and generalized linear model were used for predicting the probability of recovery of women who participated in the study. Joint modeling with common random effects was performed by controlling variables such as age and body mass index to assess the impact of nettle extract on improving menorrhagic patients.

Results: Based on the results, the average number of menstrual days in the third month (second cycles after intervention) were 5.52 ± 1.44 and 6.19 ± 1.82 in nettle extract and control groups, respectively. The difference between the two groups was statistically significant ($p = 0.023$). The chance of improvement who were in nettle group was 1.5 times of control group, but there was no significant difference regarding improvement between the two groups ($p = 0.347$).

Conclusion: In general, joint model is more accurate than the conventional models. Probability of improvement was higher in the intervention group than the control group. Using nettle extract in reducing the number of days of menstrual cycle in patients with menorrhagia has a positive impact.

Key words: Joint model, Longitudinal data, Binary outcome, Nettle extract, menorrhagia.

Received: 2013/07/16

Last revised: 2014/01/27

Accepted: 2014/01/29