

تعیین نقاط برش زوجی با دو روش شاخص یودن تعمیم یافته و حجم زیر رویه‌ی راک برای پیش‌گویی پره‌اکلامپسی با استفاده از مقدار هموگلوبین سه ماهه‌ی اول بارداری

حمید علوی‌مجد^۱ (Ph.D)، نسرین برومندنیا^{۱*} (M.Sc)، علی‌اکبر خادم‌معبودی^۱ (Ph.D)، نورالسادات کریمان^۲ (Ph.D)، نسترن صفوی اردبیلی^۳ (M.Sc)، عباس حاجی‌فتحعلی^۴ (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه آمار زیستی
۲- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه مامایی
۳- دانشگاه آزاد، واحد اردبیل، گروه مامایی
۴- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه داخلی

چکیده

سابقه و هدف: محققین بیومارکرها را به‌طور گسترده برای تشخیص بیماری استفاده می‌کنند. اغلب یک نقطه برش برای تفکیک افراد بیمار و سالم تعیین می‌شود. گاهی لازم است برای طبقه‌بندی افراد به بیش از دو گروه، بیش‌تر از یک نقطه برش تعیین گردد. لذا در مقاله حاضر شاخص یودن تعمیم‌یافته برای طبقه‌بندی افراد به سه گروه استفاده شده است. توجه اصلی این مطالعه تعیین نقاط برش مطلوب برای مقدار هموگلوبین سه ماهه اول بارداری، به منظور پیش‌گویی پره‌اکلامپسی است.

مواد و روش‌ها: در مقاله حاضر، از داده‌های هموگلوبین سه‌ماهه اول بارداری و وضعیت ابتلا به پره‌اکلامپسی ۶۲۰ خانم باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان میلاد تهران در سال ۸۹-۱۳۸۸ استفاده گردید. با دو روش شاخص یودن تعمیم‌یافته و حجم زیر رویه (Receiver operating characteristic)، نقاط برش تعیین و معیاری برای پیش‌گویی پره‌اکلامپسی در سه ماهه اول بارداری فراهم شد. تحلیل آماری با نرم‌افزار R ورژن ۱-۱۵-۲ و بسته نرم‌افزاری Diag Test 3 Grp انجام گردید.

یافته‌ها: نقاط برش بهینه به‌وسیله‌ی شاخص یودن تعمیم‌یافته، ۱۳/۱۸ و ۱۴/۵ تعیین شد و نرخ‌های طبقه‌بندی درست برای سه گروه زایمان نرمال، پره‌اکلامپسی و اکلامپسی به ترتیب برابر ۷۰٪، ۳۵٪، ۱۵٪ بود. روش حجم زیر رویه‌ی راک نقاط برش ۱۲/۴ و ۱۳/۱، با نرخ‌های طبقه‌بندی درست ۴۲٪، ۳۵٪ و ۵۵٪ را فراهم آورد. حجم زیر رویه راک برابر ۰/۲۵ بود.

نتیجه‌گیری: شاخص یودن تعمیم‌یافته را می‌توان به عنوان مکملی برای حجم زیر رویه راک، برای طبقه‌بندی افراد به سه گروه و به‌دست آوردن صحت آزمون تشخیصی به کار گرفت.

واژه‌های کلیدی: شاخص یودن تعمیم یافته، رویه‌ی راک، پره‌اکلامپسی، هموگلوبین

مقدمه

بیومارکر برای افراد بیمار با افراد سالم، متفاوت (معمولاً بیش‌تر) است. با تعیین نقطه برش سطح بیومارکر به دو بخش تقسیم و محکی برای تشخیص افراد سالم و بیمار فراهم می‌شود. منحنی ROC (Receiver operating

امروزه بیومارکرها به‌طور گسترده در تشخیص بیماری‌ها کاربرد دارند. تشخیص بیماری به ارتباط بین سطوح بیومارکر و وضعیت بیماری وابسته است، که به موجب آن سطوح

سال ۲۰۱۰ افزایش غلظت هموگلوبین در نیمه اول بارداری به عنوان عامل خطرزا برای ابتلا به پره‌اکلامپسی در سه ماهه اول بارداری ذکر شده است [۱۱]، هم‌چنین در برخی از تحقیقات مانند هیلمن و هم‌کاران در سال ۲۰۰۴ و فریدمن و نف در سال ۲۰۰۵ و تقی‌زاده و هم‌کاران در سال ۱۳۸۸ میزان هموگلوبین به عنوان آزمایش تشخیصی زودرس پره‌اکلامپسی معرفی شده است [۱۲، ۱۰]، با تعیین نقاط برش بهینه برای هموگلوبین سه ماهه اول بارداری، بروز پره‌اکلامپسی در سه ماهه اول بارداری را پیش‌گویی و حدود خطر از این بیومارکر تعیین می‌گردد. با مقایسه سطح هموگلوبین سه ماهه اول بارداری با نقاط برش بهینه وضعیت مادر از لحاظ ابتلا به پره‌اکلامپسی خفیف و شدید پیش‌گویی می‌شود.

مواد و روش‌ها

داده‌های پژوهش. مجموعه داده‌های این مقاله، مقدار هموگلوبین سه ماهه اول بارداری و وضعیت مادر از لحاظ بروز پره‌اکلامپسی خفیف و شدید، مربوط به ۶۲۰ خانم باردار در سه ماهه اول بارداری مراجعه‌کننده به بیمارستان میلاد تهران در سال ۱۳۸۸-۸۹ است. میزان هموگلوبین سه ماهه اول بارداری در آزمایش‌گاه میلاد اندازه‌گیری گردید. سپس نمونه‌ها تا زمان زایمان پی‌گیری شده‌اند و وضعیت ابتلا به پره‌اکلامپسی تعیین گردید است.

شاخص بودن. شاخص بودن در سال ۱۹۵۰ توسط یک شیمی‌دان استرالیایی به نام بودن، برای رده‌بندی در دو گروه و تعیین یک نقطه‌ی برش معرفی شد که مجموع ویژگی و حساسیت را بیشینه می‌کند [۴]. شاخص بودن تعمیم‌یافته در سال ۲۰۱۰ توسط ناکاس و هم‌کاران برای تعیین هم‌زمان دو نقطه‌ی برش معرفی گردید [۵]. در این مقاله، از روش شاخص بودن تعمیم‌یافته، برای تحلیل داده‌های هموگلوبین سه ماهه اول بارداری برای پیش‌گویی پره‌اکلامپسی و اکلامپسی، استفاده شده است.

characteristic) رایج‌ترین تکنیک برای اعتبارسنجی بیومارکرها است و از رسم نرخ مثبت واقعی (حساسیت) در مقابل نرخ مثبت کاذب (ویژگی-۱) در همه نقطه‌های برش ممکن به دست می‌آید.

گاهی سطح بیومارکر با پیش‌رفت مرحله بیماری به‌طور افزایشی یا کاهش‌ی تغییر می‌کند و با توجه به مقدار مارکر می‌توان وضعیت پیش‌رفت بیماری را تشخیص داد. در این شرایط تعیین هم‌زمان چند نقطه برش نیاز است.

رایج‌ترین حالت رده‌بندی چند گروهی، رده‌بندی در سه گروه و تعیین هم‌زمان دو نقطه‌ی برش است. اکثر روش‌های دو گروهی تعمیمی از منحنی ROC هستند. راک سه گروهی توسط موسمن در سال ۱۹۹۹ ارائه گردید [۳، ۱]. سال ۲۰۰۱ هند و تیل روش مقایسه‌های زوجی تعمیم‌یافته را معرفی کردند، روش تار عنکبوتی (Cobweb) را فری و فرناندز در سال ۲۰۰۳ ارائه دادند، هم‌چنین فری در سال ۲۰۰۳ روشی که تعمیم‌یافته روش مقایسه یک رده با سایرین است را بیان کرد [۲، ۱].

اکثر این روش‌های گرافیکی نقاط برش بهینه را مشخص نمی‌کنند و مبنای انتخاب نقاط، نظر شخصی محقق است. در این پژوهش از شاخص بودن تعمیم‌یافته، معرفی شده در سال ۲۰۱۰ توسط ناکاس و هم‌کاران، برای تعیین هم‌زمان دو نقطه برش استفاده می‌شود [۵]. وقتی شیوع بیماری در سه گروه و یا هزینه رده‌بندی اشتباه یک‌سان نباشد، برخلاف سایر روش‌ها، شاخص بودن با جای‌گزین کردن نرخ‌های رده‌بندی درست وزن‌دار شده، امکان تعیین نقطه‌ی برش بهینه را دارد. در مقاله حاضر با استفاده از روش فوق و نیز روش رویه راک نقاط برش بهینه را محاسبه کرده و نتایج حاصل از دو روش مقایسه می‌گردد.

در قسمت کاربردی با تعیین نقاط برش بهینه، معیاری برای پیش‌گویی پره‌اکلامپسی فراهم می‌گردد. پره‌اکلامپسی از عوارض شایع و خطرناک بارداری است که برحسب شدت علائم به دو نوع خفیف و شدید تقسیم می‌شود. با توجه به این که در مطالعه‌های گوناگون از جمله کانینگهام و هم‌کاران در

که توزیع مارکر هموگلوبین در هر یک از سه گروه مدنظر نرمال بود از دیدگاه پارامتری با رویکرد توزیع نرمال، برای برآورد شاخص یودن تعمیم یافته استفاده شد. هم‌چنین از حجم زیر رویه راک به منظور مکملی برای روش یودن تعمیم یافته بهره می‌گیریم. برای رسم رویه‌ی ROC، نرخ‌های رده‌بندی درست برای همه‌ی زوج نقاط برش ممکن، در مکعب واحد رسم می‌شوند. حجم زیر رویه راک ملاک سنجش اعتبار آزمون تشخیصی است [۹،۸].

برای یافتن نقاط برش بهینه، محاسبه شاخص یودن، حجم زیر رویه راک و تحلیل آماری این پژوهش از نرم‌افزار R ورژن ۱-۱۵-۲، با بسته نرم‌افزاری DiagTest3Grp استفاده شده است [۱۵]. شیوع پره‌اکلامپسی خفیف و شدید بر اساس نتایج حاصل از مطالعات مشابه و مرتبط به ترتیب ۶٪ و ۱٪ در محاسبه لحاظ شده است [۱۰]. با توجه به این که برآورد هزینه رده‌بندی اشتباه مورد نظر به بررسی و مشاهدات بالینی جداگانه‌ای نیاز دارد، بنابراین بر اساس قاعده‌ای کلی در آمار، با توجه به معلوم نبودن هزینه رده‌بندی اشتباه در هر سه گروه، این هزینه‌ها برای سه گروه مساوی در نظر گرفته شده است.

نتایج

از بین ۶۲۰ خانم بارداری که مورد بررسی قرار گرفتند، ۵۸۰ نفر زایمان نرمال داشتند، ۳۱ نفر پره‌اکلامپسی و ۹ نفر نیز به اکلامپسی دچار شده بودند. توصیف سه گروه مذکور از نظر شاخص مقدار هموگلوبین سه ماهه‌ی اول بارداری در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار سه ماهه‌ی اول بارداری به تفکیک

وضعیت پره اکلامپسی

وضعیت	هموگلوبین (انحراف معیار) میانگین
سالم	۱۲/۶۲(۰/۰۴)
پره اکلامپسی	۱۳/۱(۰/۲۱)
اکلامپسی	۱۲/۹(۰/۵۲)

فرض کنیم x_1, x_2, \dots, x_n نمونه‌ای از جامعه‌ی اول با توزیع F و Y_1, Y_2, \dots, Y_m نمونه‌ای از جامعه‌ی دوم با توزیع G می‌باشد و بدون از دست دادن اطلاعات، فرض کنیم اندازه بیومارکر برای جامعه‌ی دوم بزرگ‌تر از جامعه‌ی اول باشد. نرخ‌های رده‌بندی درست برای دو جامعه به این شکل تعریف می‌شود:

$$\Pr[Y > c] = \text{sens}(c) = 1 - G(c)$$

$$\Pr[X < c] = \text{spec}(c) = F(c)$$

که sens و spec به ترتیب معادل حساسیت و ویژگی در منحنی راک هستند. شاخص یودن مجموع نرخ رده‌بندی درست برای دو طبقه را بیشینه می‌کند:

$$J = \max_c \{F_n(c) - G_m(c)\} = \max_c \{\text{Se}(c) + \text{Sp}(c) - 1\}$$

شاخص یودن تعمیم یافته

فرض کنیم X_1, X_2, \dots, X_n و Y_1, Y_2, \dots, Y_m و Z_1, Z_2, \dots, Z_l به ترتیب نمونه‌هایی از سه جامعه‌ی مدنظر با توزی‌های F و G و H است. مجدداً بدون از دست دادن اطلاعات، فرض می‌کنیم اندازه‌ی بیومارکر در رده‌ی اول کم‌تر از رده‌ی دوم، و در رده‌ی دوم نیز کم‌تر از رده‌ی سوم باشد، به عبارت دیگر $X < Y < Z$ مشابه حالت دو رده‌ی نرخ‌های رده‌بندی درست برای هر رده به صورت زیر تعریف می‌شوند:

$$TC_x = \Pr[X < c_1] = F(c_1)$$

$$TC_y = \Pr[c_1 < Y < c_2] = G(c_2) - G(c_1)$$

$$TC_z = \Pr[Z > c_2] = 1 - H(c_2)$$

برای بیشینه ساختن مجموع نرخ‌های رده‌بندی درست،

شاخص یودن تعمیم یافته به این شکل تعریف می‌شود:

$$J_3 = \max_{c_1, c_2} \{TC_x + TC_y + TC_z\} = \max_{c_1, c_2} \{F(c_1) + G(c_2) - G(c_1) - H(c_2) + 1\}$$

جفت نقاط c_1 و c_2 متناظر با شاخص J_3 ، نقاط برش بهینه هستند که در عمل برای هدف‌های تشخیصی می‌توانند استفاده شوند. زمانی که سه توزیع کاملاً منطبق باشند، $J_3 = 1$ است و اگر سه توزیع کاملاً جدا شوند $J_3 = 3$ می‌باشد.

برای برآورد شاخص یودن دو دیدگاه پارامتری و ناپارامتری را معرفی شده است، که با توجه به نوع توزیع داده‌ها در هر رده و حجم نمونه‌ی موجود در رده‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند [۶]. در پژوهش حاضر با توجه به این

جدول ۳. توزیع فراوانی مادران باردار بر حسب نقاط برش تعیین شده با روش حجم زیر رویه راک

مجموع	وضعیت واقعی			پیش بینی پره اکلامپسی بر حسب مقدار هموگلوبین
	اکلامپسی	پره اکلامپسی خفیف	سالم	
۲۵۶	۱	۷	۲۴۸	نرمال
۱۷۳	۳	۱۱	۱۵۹	پره اکلامپسی
۱۹۱	۵	۱۳	۱۷۳	اکلامپسی
۶۲۰	۹	۳۱	۵۸۰	مجموع

قطر اصلی در هر جدول نشان‌دهنده‌ی تعداد افرادی است که به درستی رده‌بندی شده‌اند. به عنوان نمونه از مجموع ۳۱ نفر مبتلا به پره‌اکلامپسی و ۹ نفر مبتلا به اکلامپسی، روش یودن تعمیم‌یافته به ترتیب ۹ و ۱ نفر را به درستی پیش‌گویی کرده است. در حالی که روش حجم زیر رویه راک ۱۱ و ۵ نفر را به درستی تشخیص داده است.

همان‌طور که مشاهده می‌شود نقاط برش تعیین شده از روش شاخص یودن برای گروه نرمال نرخ طبقه‌بندی بزرگ‌تری ارائه می‌دهد. در حالی که روش حجم زیر رویه راک برای گروه نرمال نرخ طبقه‌بندی پایین‌تری فراهم می‌آورد و در مقابل برای گروه‌های پره‌اکلامپسی و اکلامپسی نرخ‌های پیش‌گویی بالاتری به دست می‌دهد. بنابراین به نظر می‌رسد با توجه به این که پیش‌بینی پره‌اکلامپسی و اکلامپسی اولویت بیش‌تری دارد، نقاط تعیین شده از روش رویه راک مناسب‌تر باشند.

اگرچه در حالت کلی چون نقاط برش حاصل از دو روش، نرخ‌های طبقه‌بندی درست متفاوت برای سه رده فراهم می‌آورند، انتخاب نقاط برش مناسب برای هدف کاربردی، به نظر محقق کلینیکی بستگی دارد.

بحث و نتیجه‌گیری

در این مقاله، شاخص یودن تعمیم‌یافته به عنوان یک روش برای تعیین هم‌زمان دو نقطه برش و طبقه‌بندی به سه گروه معرفی گردید. کاربرد این شاخص در مواردی است که

مقدار شاخص یودن محاسبه شده بر اساس دیدگاه برآورد پارامتری با روی‌کرد توزیع نرمال، برابر $0/0955$ بوده است. بر اساس شاخص یودن محاسبه شده نقاط برش مربوطه برای هموگلوبین برابر $13/18$ و $14/5$ تعیین شد که با توجه به این نقاط برش، نرخ‌های طبقه‌بندی درست برای سه گروه نرمال و پره‌اکلامپسی خفیف و پره‌اکلامپسی شدید، به ترتیب برابر 70% و 35% و 15% است. به عبارت دیگر با مقایسه‌ی مقدار هموگلوبین سه ماهه‌ی اول بارداری با این نقاط برش می‌توان وضعیت 70% مادران دارای زایمان نرمال را به درستی پیش‌گویی کرد، به علاوه در سه ماهه‌ی اول بارداری می‌توان وضعیت 35% از مادرانی که به پره‌اکلامپسی خفیف مبتلا خواهند شد را نیز به درستی پیش‌گویی کرد. نهایتاً در مورد 15% از مادرانی که در آینده با اکلامپسی مواجه خواهند شد پیش‌بینی درستی صورت خواهد گرفت.

نقاط برش بهینه‌ی تعیین شده با استفاده از روش حجم زیر رویه‌ی راک برابر $12/4$ و $13/1$ است و مجدداً نرخ‌های طبقه‌بندی درست متناظر با این نقاط، برای سه گروه مذکور به ترتیب برابر 42% ، 35% و 55% محاسبه گردید، که تفسیرهایی مشابه قبل دارند. هم‌چنین مقدار حجم زیر رویه راک برابر $0/25$ است.

توزیع فراوانی نمونه‌ها در سه گروه مادران دارای اکلامپسی، پره‌اکلامپسی و زایمان نرمال، با توجه به نقاط برش تعیین شده با روش‌های آماری فوق به تفکیک در جدول ۲ و ۳ آمده است.

جدول ۲. توزیع فراوانی مادران باردار بر حسب نقاط برش تعیین شده با روش یودن تعمیم یافته

مجموع	وضعیت واقعی			پیش بینی پره اکلامپسی بر حسب مقدار هموگلوبین
	اکلامپسی	پره اکلامپسی خفیف	سالم	
۴۲۹	۴	۱۸	۴۰۸	نرمال
۱۷۳	۴	۹	۱۶۰	پره اکلامپسی
۱۸	۱	۴	۱۳	اکلامپسی
۶۲۰	۹	۳۱	۵۸۰	مجموع

۱۲/۵ از حساسیت ۷۴/۲٪ و ویژگی ۵۷/۱٪ برخوردار بود [۱۴]. قابل توجه است که مطالعات فوق و نیز سایر مطالعات مشابه، به تعیین یک نقطه برش با استفاده از منحنی راک پرداخته‌اند و فقط رده‌بندی در گروه زایمان نرمال و پره‌اکلامپسی مد نظر بوده است و تاکنون مطالعه‌ای انجام نشده است که به‌طور هم‌زمان دو نقطه برش را برای پیش‌گویی پره‌اکلامپسی و اکلامپسی تعیین کند.

همچنین قابل ذکر است که در مطالعه حاضر تعداد نمونه‌ی کافی در گروه‌های اکلامپسی و پره‌اکلامپسی وجود نداشت. این مورد از محدودیت‌های تحقیق به حساب می‌آید. این محدودیت می‌تواند نتایج به دست آمده، و به خصوص نرخ‌های طبقه‌بندی درست محاسبه شده را تحت تاثیر قرار دهد. بنابراین پیشنهاد می‌گردد مطالعه‌ای با هدف مشابه، با حجم نمونه کافی در هر یک از سه گروه تحت بررسی، انجام گردد.

تشکر و قدردانی

این پروژه با استفاده از بودجه تحقیقاتی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی میسر گردید. نویسندگان بدین وسیله مراتب قدردانی خود را از اعضاء محترم هیات رئیسه دانشکده پیراپزشکی اعلام می‌نماید.

منابع

- [1] Sampat MP, Patel AC, Wang Y, Gupta S, Kan CW, Bovik AC, Markey MK. Indexes for three-class classification performance assessment, an empirical comparison. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2009; 13: 300-312.
- [2] Patel AC, Markey MK. Comparison of three-class classification performance metrics: a case study in breast cancer CAD. *SPIE* 2005; 5749: 582-589.
- [3] Mossman D. Three-way ROCs. *Med Decis Making* 1999; 19: 78-89.
- [4] Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; 3: 32-35.
- [5] Nakas CT, Alonzo TA, Yiannoutsos CT. Accuracy and cut-off point selection in three-class classification problems using a generalization of the Youden index. *Stat Med* 2010; 29: 2946-2955.
- [6] Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden index and its associated cutoff point. *Biom J* 2005; 47: 458-472.
- [7] Nakas CT, Yiannoutsos CT. Ordered multiple-class ROC analysis with continuous measurements. *Stat Med* 2004; 23: 3437-3449.
- [8] Nakas CT, Alonzo TA. ROC graphs for assessing the ability of a diagnostic marker to detect three disease classes with an umbrella ordering. *Biometrics* 2007; 63: 603-609.

یک‌نواپی بین مارکرها در سه گروه برقرار است. شاخص مذکور می‌تواند به عنوان مکمل برای حجم زیر رویه‌ی راک (VUS)، که تعمیم‌یافته‌ی منحنی راک به فضای سه بعدی است، به کار رود. روش‌های پارامتری و ناپارامتری برای برآورد شاخص و تعیین نقاط برش وجود دارد. با توجه به توزیع مارکر در سه گروه مورد بررسی و نیز حجم نمونه در گروه‌ها، باید روش مناسب برای برآورد شاخص اعم از پارامتری یا ناپارامتری را برگزید.

با کاربرد شاخص یودن تعمیم‌یافته برای داده‌های هموگلوبین سه ماهه‌ی اول بارداری، برای تفکیک افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی، اکلامپسی و سالم، نقاط برش بهینه به ترتیب ۱۳/۱۸ و ۱۴/۵ تعیین شد که دارای نرخ‌های طبقه‌بندی درست ۷۰٪ و ۳۵٪ و ۱۵٪ است. همان‌طور که مشاهده کردیم نقاط مذکور با نقاطی که از روش حجم زیر رویه‌ی راک تعیین گردید؛ (۱۲/۴ و ۱۳/۱)، متفاوت است. انتخاب زوج نقطه برش مناسب برای هدف کاربردی به نظر متخصص بالینی بستگی دارد. با توجه به نرخ پیش‌گویی درست مورد نظر برای هر یک از سه گروه، محقق نقاط برش مناسب را از یکی از دو روش مذکور انتخاب می‌کند.

تاکنون در مطالعات گوناگون از جمله مطالعه‌ی کاینیگهام و هم‌کاران در سال ۲۰۱۰، هیلمن و هم‌کاران در سال ۲۰۰۴، فریدمن ونف در سال ۲۰۰۵ و تقی‌زاده و هم‌کاران سال ۱۳۸۸، هموگلوبین در نیمه‌ی اول بارداری به عنوان عامل خطرزا برای ابتلا به پره‌اکلامپسی در سه ماهه‌ی آخر بارداری ذکر شده است [۱۰-۱۲]. بنابراین مقدار هموگلوبین سه ماهه اول بارداری می‌تواند به عنوان عامل پیش‌گویی‌کننده پره‌اکلامپسی باشد.

در مطالعه صفوی و هم‌کاران، هموگلوبین ۱۲/۴۵ به عنوان نقطه برش تعیین گردیده است که دارای حساسیت و ویژگی به ترتیب ۸۵٪ و ۴۳/۰۴٪ بوده است [۱۰]. در مطالعه تمپل هوف و هم‌کاران مقدار ۱۲/۱ نقطه برش هموگلوبین سه ماهه دوم بارداری، با حساسیت ۷۰٪ و ویژگی ۴۱٪ محاسبه شد [۱۳]. همچنین در مطالعه شجاعیان و هم‌کاران نقطه برش هموگلوبین

- [13] von Tempelhoff GF, Heilmann L, Rudig L, Pollow K, Hommel G, Koscielny J. Mean maternal second-trimester hemoglobin concentration and outcome of pregnancy: a population-based study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008; 14: 19-28.
- [14] Shojaeian Z, Sadeghian HR, Negahban Z. Prediction value of hemoglobin and hematocrit concentration during second trimester in diagnosis of preeclampsia. *Iran J Obstet* 2010; 12: 13-17.
- [15] Xiong C, van Belle G, Miller JP, Morris JC. Measuring and estimating diagnostic accuracy when there are three ordinal diagnostic groups. *Stat Med* 2006; 25: 1251-1273.
- [9] He X, Frey EC. Three-class roc analysis—the equal error utility assumption and the optimality of three-class roc surface using the ideal observer. *IEEE Trans Med Imaging* 2006; 25: 979-986.
- [10] SafaviArbedili N, Kariman N, Hajifathali A, AlaviMajd H. The relationship between hemoglobin and hematocrit in the first trimester of pregnancy and preeclampsia. *J Arak Med Univ* 2011; 14: 1-9
- [11] Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. *Williams Obstetrics*. ed: 23. New York: McGraw Hill, 2010.
- [12] 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: 39-46.

Selection of two cut-off points via generalized Youden index and receiving operating characteristic surface to predict preeclampsia using the hemoglobin levels in the first trimester of pregnancy

Hamid AlaviMajd (Ph.D)¹, Nasrin Borumandnia (M.Sc)^{*1}, Ali akbar Khadem Mabudi (Ph.D)¹, Norosadat Kariman (Ph.D)², Nastaran Safavi Ardabili. (M.Sc)³, Abbas Hajifathali (Ph.D)⁴

1 – Dept. of Biostatistics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 - Dept. of Nursing and Midwifery Faculty, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 - Dept. of Internal Medicine, Islamic Azad University of Medical Sciences, Ardebil, Iran

4 - Dept. of Internal Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 21 Agu 2012 Accepted: 16 Dec 2012)

Introduction: Researchers are extensively using biomarkers to detect diseases. Commonly, a cut-off point is selected for separating sick and healthy people. Sometimes it is necessary to obtain more than one cut-off points, by classifying subjects into more than two groups. As such, in the present paper, generalized Youden index has been used to classify subjects into three groups. The main intention of this study was to determine the optimal cut-off points for the hemoglobin levels in the first trimester of pregnancy in order to predict preeclampsia.

Materials and Methods: We used data of the hemoglobin levels in the first trimester of pregnancy and preeclampsia from 620 pregnant women who were referred to Tehran's Milad Hospital in 2009-2010. The optimal cut-off points for prediction of preeclampsia in the first trimester were obtained by using generalized Youden index and volume under the receiving operating characteristics (ROC) surface (VUS). Statistical analysis was performed using by R software version 2-15-1 and DiagTest3Grp package.

Results: The estimated cut-off points, using by Youden index, were 13.18 and 14.5 with correct classification proportions of 70%, 35% and 15%, respectively. The estimated cut-off points, using by ROC surface were 12.4 and 13.1 and correct classification proportions were 42%, 35% and 55%, in order. The volume under the ROC surface was 0.25.

Conclusion: The generalized Youden index, as a complementary index for VUS, can be adopted to achieve greeter diagnostic accuracy; it can also be used to achieve a three group classification of subjects.

Keywords: Generalized Youden index, ROC Surface, Preeclampsia, Hemoglobin

* Corresponding author: Fax: +98 21 22707347; Tel: +98 9151220632

borumand.n@gmail.com