

## تاثیر وزن نوزاد و دمای محیط بر میزان انتقال بین وضعیت‌های هیپوترمی در نوزادان بستری در NICU، با استفاده از مدل مارکوف

### چکیده

علیرضا اکبرزاده باغبان<sup>\*۱</sup>

سارا جام برسنگ<sup>۲</sup>

حمید پزشکی<sup>۳</sup>

فاطمه نیری<sup>۴</sup>

۱- گروه علوم پایه، دانشکده علوم توان‌بخشی، مرکز تحقیقات فیزیوتراپی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.  
۲- گروه آمار زیستی، دانشجوی دکتری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.  
۳- گروه آمار، دانشکده ریاضی، آمار و علوم کامپیوتر، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران.  
۴- مرکز تحقیقات مادر، جنین و نوزاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، میدان امام حسین (ع)، ابتدای خیابان دماوند، روبروی بیمارستان بوعلی، دانشکده علوم توان‌بخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
تلفن: ۰۲۱-۷۷۵۶۱۷۲۲  
E-mail: akbarzad@sbmu.ac.ir

### مقدمه

هیپوترمی نوزادی (Neonatal hypothermia) را می‌توان به‌عنوان حالت غیرنرمال دمایی که در آن دمای بدن نوزاد زیر  $36/5^{\circ}\text{C}$  افت می‌کند، تعریف کرد.<sup>۱</sup> ادامه روند کاهش دمای بدن می‌تواند منجر به اثرات نامطلوب بالینی، شامل مشکلات متابولیک تا مرگ گردد. در هنگام تولد، نوزاد تازه متولد شده‌ی خیس ناگهان با محیطی سرد و

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۱۲/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۳/۰۶

**زمینه و هدف:** هیپوترمی یکی از عوامل مهم در بقای نوزادان، به‌خصوص در میان نوزادان کم وزن است. ماندگاری طولانی مدت در وضعیت هیپوترمی منجر به ورم، خون‌ریزی، یرقان و مرگ می‌شود. از این جهت پژوهش حاضر تلاشی در جهت بررسی عوامل موثر بر گذار از وضعیت هیپوترمی در نوزادان است.

**روش بررسی:** نمونه‌ی به‌کار گرفته شده در این پژوهش شامل ۴۳۹ نوزاد بستری در بخش NICU در بیمارستان امام خمینی (ره) شهر تهران بود. در این مطالعه، درجه حرارت رکتال نوزادان در بدو تولد و سپس در ادامه به فاصله‌های ۳۰ دقیقه‌ای، تا رسیدن به دمای نرمال اندازه‌گیری شد. در تحلیل داده‌ها و برآورد نرخ انتقال از وضعیت هیپوترمی از مدل چند وضعیت مارکوف (Markov models) با دو متغیر همراه وزن و دمای محیط تولد استفاده و نرم‌افزار R برای برازش به‌کار گرفته شد.

**یافته‌ها:** نرخ انتقال از وضعیت هیپوترمی شدید به وضعیت خفیف آن  $0/1192$  در دقیقه و برای انتقال از وضعیت هیپوترمی خفیف به وضعیت نرمال،  $0/0549$  در دقیقه برآورد شد. متغیر وزن اثر معنی‌داری بر انتقال از وضعیت هیپوترمی به حالت نرمال داشت، فاصله اطمینان  $95\%$  ( $0/4165$  و  $0/1364$ )، ( $P < 0/001$ ). دمای محیط تولد نیز اثر معنی‌داری بر تغییر وضعیت نوزاد از حالت هیپوترمی به وضعیت نرمال داشت، فاصله اطمینان  $95\%$  برای پارامتر اثر دمای محیط بر نرخ انتقال ( $0/4963$  و  $0/0439$ ) و ( $P < 0/001$ ) برآورد شد.

**نتیجه‌گیری:** مطالعه نشان داد، نوزادان با وزن نرمال و متولد شده در دمای بالای  $28^{\circ}\text{C}$  سریع‌تر از وضعیت هیپوترمی منتقل می‌شوند. چون وزن نوزاد در زمان تولد در اختیار کادر پزشکی نیست، کنترل دمای محیط تولد می‌تواند بهبودی را تسریع کند.

**کلمات کلیدی:** هیپوترمی نوزادی، وزن نوزاد، دمای محیط تولد، مدل چند وضعیت مارکوف، نرخ انتقال.

خشک مواجه می‌شود و با افزایش تولید حرارت و تلاش برای حفظ حرارت موجود به‌وسیله انقباض عروق جلدی به این مساله پاسخ می‌دهد. پاسخ‌دهی در لحظه‌ای از زمان صورت می‌گیرد و می‌تواند ساعت‌ها ادامه پیدا کند.<sup>۲</sup> در فقدان محافظت حرارتی، نوزاد ممکن است مقدار قابل توجهی از حرارت بدن را از دست بدهد. گاه در اولین دقایق تولد، دمای پوست  $2-4^{\circ}\text{C}$  افت می‌کند.<sup>۳</sup> و<sup>۴</sup> در واقع، نرخ از دست دادن حرارت وقتی که نوزاد عریان در دمای  $23^{\circ}\text{C}$  قرار

شبکه ناشی از دیابت.<sup>۱۸،۱۹</sup> در مطالعاتی که در گذشته انجام شده، با استفاده از روش های توصیفی و رگرسیون لجستیک شیوع هیپوترمی برآورد و عوامل مخاطره آن مورد آزمون قرار گرفته و تعیین شده اند.<sup>۲۰،۲۱</sup> با این حال تاکنون نرخ انتقال بین وضعیت های هیپوترمی و هم چنین گذار از وضعیت هیپوترمی و عوامل موثر بر این انتقال مورد مطالعه قرار نگرفته است، لذا در این مطالعه سعی شده است تا با استفاده از مدل مارکوف، نرخ انتقال بین وضعیت های مختلف هیپوترمی نوزادی برآورد و اثر وزن نوزاد و دمای محیط تولد بر این نرخ تعیین شود.

## روش بررسی

نمونه به کار گرفته شده در این مطالعه بخشی از مطالعه طولی مشاهده ای بزرگ تری که توسط Nayeri و Nili بر روی نوزادان بستری در بخش مراقبت های ویژه نوزادان (NICU) در بیمارستان ولیعصر (عج) شهر تهران انجام شده است، می باشد.<sup>۱۱</sup> معیارهای ورود عبارت هستند از هیپوترم بودن نوزاد در بدو تولد و ماندگاری در این وضعیت حداقل تا دومین زمان اندازه گیری درجه حرارت و معیار خروج عبارت است از رسیدن نوزاد به وضعیت نرمال. با منظور نمودن این ملاک ها، ۴۳۹ نوزاد در این تحقیق بررسی شدند.

در این مجموعه داده درجه حرارت رکتال نوزادان ابتدا در بدو تولد اندازه گیری شد و در صورتی که درجه حرارت رکتال کم تر از ۳۶/۵ بود اندازه گیری ها به فاصله های ۳۰ دقیقه تا خارج شدن نوزاد از وضعیت هیپوترمی ادامه یافت. پاسخ در نظر گرفته شده شدت هیپوترمی بود که به صورت، درجه حرارت نرمال (دمای رکتال ۳۸°C-۳۶/۵)، هیپوترمی خفیف (درجه حرارت رکتال ۳۶/۵-۳۵°C)، هیپوترمی متوسط (درجه حرارت رکتال ۳۵-۳۲°C) و هیپوترمی شدید (درجه حرارت زیر ۳۲°C) درجه بندی شد.

در این مطالعه، دو گروه آخر ترکیب شده و به عنوان وضعیت هیپوترمی شدید در نظر گرفته شد. در مطالعه مذکور درجه حرارت نوزادان بنابر توصیه سازمان بهداشت جهانی تا رسیدن به وضعیت نرمال اندازه گیری شد،<sup>۱۲</sup> در نتیجه هر نوزاد به تعداد دفعات مختص خود معاینه گردید. در مدل های چند وضعیتی داده ها به صورت سری مشاهدات  $x_{i0}, x_{i1}, \dots, x_{im}$  در زمان های  $t_{i0}, \dots, t_{im}$  در نظر گرفته می شوند که

می گیرد، همانند نرخ حرارتی است که یک فرد بالغ در دمای ۰°C از دست می دهد.<sup>۵</sup> اعمالی مثل، رها کردن نوزاد بدون محافظت حرارتی، به تاخیر انداختن خشک کردن و قنداق کردن، حمام دادن نوزاد بلافاصله بعد از تولد از مواردی است که می تواند احتمال هیپوترم شدن نوزاد را افزایش دهد.<sup>۱</sup>

هیپوترمی در ساعات اولیه تولد یکی از دلایل مهم ایجاد بیماری و در نهایت مرگ نوزادان در کشورهای در حال توسعه است. شیوع بالای هیپوترمی در کشورهایی با بیشترین بار مرگ نوزادان گزارش شده است.<sup>۶</sup> سازمان بهداشت جهانی (WHO) قوانین کنترل دمای بدن را در میان قوانین مراقبت های نوزادی برای کشورهای در حال توسعه گنجانده است.<sup>۵</sup> هیپوترمی حتی در کشورهایی که دارای آب و هوای گرمسیری هستند نیز شیوع دارد. به عنوان مثال در نپال ۸۵٪ از نوزادان تازه متولد شده در دو ساعت اولیه زندگی دمایی کم تر از ۳۶°C دارند.<sup>۷</sup> در اتیوپی،<sup>۸</sup> زامبیا<sup>۹</sup> و زیمبابوه<sup>۱۰</sup> از یک دوم تا دو سوم نوزادان بعد از تولد هیپوترم هستند.

در مطالعه ای که در ایران بر روی ۹۴۰ نوزاد انجام شد شیوع هیپوترمی ۵۳/۳٪ عنوان گردید.<sup>۱۱</sup> در مطالعات پزشکی وضعیت سلامت افراد یا پاسخ به یک درمان یا محرک خاص اغلب به صورت وضعیت های مختلف ثبت می شود، گاهی این مشاهده وضعیت در طول زمان تکرار می شود. مدل های چند وضعیتی پیوسته زمان به شکل گسترده ای در مدل بندی متغیرهای طبقه بندی شده و جمع آوری شده در طول زمان به کار می روند. در کاربردهای پزشکی، متغیر پاسخ ممکن است مربوط به وضعیت های بیماری باشد و این وضعیت ها ممکن است در فواصل زمانی نامنظمی مشاهده شده باشند. چنین برنامه مشاهده ای را مشاهده پانلی گویند.<sup>۱۲</sup> در این شرایط زمان های انتقال اغلب با سانسور فاصله ای همراه است، بدین معنی که زمان دقیق انتقال ها از یک وضعیت به وضعیت دیگر بیماری معلوم نیست. وجود این نوع از سانسور، کار برآورد پارامترهای مدل را در حالت کلی مشکل می سازد. از این رو فرآیندهای چند وضعیتی گاهی اوقات به گونه ای فرض می شوند که دارای ویژگی مارکوف باشند.<sup>۱۳</sup> این فرض موجب می شود محاسبه تابع درست نمایی و در نتیجه برآورد پارامترهای مدل ساده تر شود.<sup>۱۴</sup>

این نوع از مدل ها در سطح وسیعی از کاربردهای پزشکی به کار رفته اند، برای مثال در HIV/AIDS،<sup>۱۵،۱۶</sup> سرطان پستان<sup>۱۷</sup> و آسیب

تولد در دو طبقه، دمای محیط تولد زیر  $28^{\circ}\text{C}$  و دمای محیط بالای  $28^{\circ}\text{C}$ ، به‌عنوان متغیرهای همراه به مدل وارد شد.

## یافته‌ها

تمام ۴۳۹ نوزاد وارد شده به مطالعه در بدو تولد هیپوترم بوده‌اند، از میان آن‌ها ۱۱ نفر (۲/۵٪) در وضعیت هیپوترمی متوسط تا شدید و ۴۲۸ نفر (۹۷/۵٪) در وضعیت هیپوترمی خفیف قرار داشتند. توزیع فراوانی وضعیت هیپوترمی نوزادان در زمان‌های مورد مطالعه در جدول ۱ آمده است. با برازش مدل چند وضعیتی مارکوف با دو متغیر همراه، نرخ انتقال از وضعیت هیپوترمی شدید به خفیف و از وضعیت هیپوترمی خفیف به نرمال به ترتیب، ۰/۱۱۹۲ و ۰/۰۵۴۹ در دقیقه برآورد شد. به این معنی که انتقال از وضعیت هیپوترمی شدید به حالت هیپوترمی خفیف سریع‌تر از انتقال از وضعیت هیپوترمی خفیف به نرمال اتفاق می‌افتد. متغیر وزن نوزاد اثر معنی‌داری بر نرخ انتقال از هیپوترمی شدید به حالت هیپوترمی خفیف نداشت. فاصله اطمینان ۹۵٪ برای پارامتر اثر وزن نوزاد بر نرخ انتقال (۲/۲۷۶) و (۱/۶۱۹-) به‌دست آمد، اما اثر وزن نوزاد بر انتقال از وضعیت هیپوترمی خفیف به وضعیت نرمال معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ) و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای این پارامتر (۰/۴۱۶۵ و ۰/۱۳۶۴) برآورد شد. تاثیر وزن بر نرخ انتقال از وضعیت هیپوترمی خفیف به نرمال به تفکیک

حاصل از فرآیند  $X(t)$  است، این فرآیند مقادیر  $1, \dots, R$  وضعیت را برای هر بیمار  $i = 1, \dots, N$  اختیار می‌کند. در این صورت لگاریتم تابع درست-

$$l(\theta) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{m_i} \log(p_{x_{i(j-1)}x_{ij}}(t_{i(j-1)}, t_{ij}; \theta))$$

که در آن  $p_{rs}(t_0, t_1, \theta) = p(x(t_1) = s | x(t_0) = r; \theta)$  درایه  $(r, s)$  از ماتریس  $R \times R$  احتمال انتقال است که به‌وسیله حل معادله پیشرو کولموگروف زیر قابل دستیابی است.<sup>۲۴</sup>

درایه‌های آن به شکل زیر با شرط  $q_r = -\sum_{s=1}^R q_{rs}$  برای  $r = 1, \dots, R$  تعریف می‌شود. با به‌دست آوردن ماتریس شدت انتقال در این مدل می‌توانیم میانگین زمان ماندگاری در هر وضعیت بیماری را محاسبه کنیم، این معیار با عکس درایه‌های قطر اصلی ماتریس شدت انتقال برابر است. الگوریتم عددی، در سال ۱۹۸۵ برای محاسبه برآوردهای ماکزیمم درست‌نمایی مدل فوق‌ارایه شده است.<sup>۲۵</sup> با برازش این مدل هم‌چنین امکان برآورد نسبت مخاطره برای هر دو سطح از سطوح بیماری را در سطوح متغیرهای مستقل را داریم. در مطالعه حاضر مدل چند وضعیتی مارکوفی با دو متغیر همراه وزن نوزاد و دمای محیط تولد، به داده‌ها برازش داده شد. اثر این متغیرها به‌عنوان عوامل موثر بر نرخ انتقال از وضعیت هیپوترمی شدید به خفیف و خفیف به نرمال بررسی شد. وزن نوزاد در سه طبقه، بسیار کم وزن (زیر  $1500\text{ gr}$ )، کم وزن ( $1500 - 2500\text{ gr}$ ) و نرمال وزن (بالای  $2500\text{ gr}$ ) و دمای محیط

جدول ۱: توزیع فراوانی وضعیت هیپوترمی نوزادان در زمان‌های مشاهده شده و درصد آن

زمان به دقیقه				وضعیت هیپوترمی	
۱۲۰*	۹۰*	۶۰*	۳۰	۱	
۰	۰	۰	۰	۱۱	تعداد
٪۰	٪۰	٪۰	٪۰	٪۲/۵	درصد در زمان
۰	۲	۱۶	۱۰۰	۴۲۸	تعداد
٪۰	٪۱۲/۵	٪۱۶/۰	٪۲۲/۸	٪۹۷/۵	درصد در زمان
۲	۱۴	۸۴	۳۳۹	۰	تعداد
٪۱۰۰/۰	٪۸۷/۵	٪۸۴/۰	٪۷۷/۲	٪۰	درصد در زمان
۲	۱۶	۱۰۰	۴۳۹	۴۳۹	تعداد
٪۱۰۰/۰	٪۱۰۰/۰	٪۱۰۰/۰	٪۱۰۰/۰	٪۱۰۰/۰	درصد در زمان
مجموع					

\* در این زمان‌ها توزیع فراوانی وضعیت هیپوترمی فقط برای نوزادانی ارایه شده است که در زمان قبل در وضعیت هیپوترمی خفیف بوده‌اند

جدول-۲: برآورد میانگین زمان ماندگاری در وضعیت هیپوترمی خفیف به تفکیک گروه های وزنی و دمای محیط تولد در نوزادان هیپوترمی مورد مطالعه

نام متغیر کمکی	سطوح متغیر کمکی	برآورد میانگین (دقیقه)
	بسیار کم وزن (<۱۵۰۰)	۳۸/۰۴۹
وزن نوزاد در زمان تولد	کم وزن (۱۵۰۰-۲۵۰۰)	۲۸/۸۵۸
	نرمال (>۲۵۰۰)	۲۱/۸۸۷
دمای محیط تولد	زیر ۲۸ درجه سانتی گراد	۳۸/۲۹۲
	بالای ۲۸ درجه سانتی گراد	۲۹/۲۲۸

## بحث

هیپوترمی نوزادی یکی از عوامل تاثیرگذار در بقای نوزادان به خصوص نوزادان کم وزن است. عدم توجه پرسنل بهداشتی و درمانی به اقدامات اولیه ساده ای چون، فراهم آوردن محیطی گرم، بدون جریان هوا و تمیز در هنگام تولد نوزاد، از عوامل اصلی بروز این عارضه است.<sup>۱</sup>

همان طور که در مقدمه ذکر کردیم طبق تحقیقات، با باقی ماندن نوزاد در حالت هیپوترمی صدمات جبران ناپذیری از لحاظ بالینی، از مشکلات متابولیکی گرفته تا مرگ، به وی وارد خواهد شد، بنابراین انتقال هر چه سریع تر نوزاد از وضعیت هیپوترمی بسیار حایز اهمیت است و در همین جهت آگاهی از عواملی که این انتقال را تسریع می کنند می تواند گام موثری در جلوگیری از وقوع مشکلات پس از بروز هیپوترمی باشد، به همین دلیل این مطالعه به منظور برآورد زمان ماندگاری موقت نوزاد در وضعیت هیپوترمی و تعیین عوامل موثر بر انتقال نوزاد از وضعیت هیپوترمی به حالت نرمال انجام گرفت.

در این مطالعه سه سطح برای وزن نوزادان در نظر گرفته شد، نوزادان بسیار کم وزن (زیر ۱۵۰۰ گرم)، نوزادان کم وزن (۱۵۰۰-۲۵۰۰ گرم) و نوزادان با وزن نرمال (بالای ۲۵۰۰ گرم). اثر وزن نوزاد در انتقال از وضعیت هیپوترمی به وضعیت نرمال معنی دار بود به این شکل که نوزادان بسیار کم وزن با نرخ کم تر و نوزادان نرمال وزن با نرخ بیش تری از وضعیت هیپوترمی خارج شدند. این نتیجه موید نتایج مطالعاتی است که شیوع هیپوترمی را در نوزادان مورد بررسی قرار داده اند.

گروه های وزنی در غالب برآورد زمان ماندگاری در وضعیت هیپوترمی خفیف در جدول-۲ نشان داده شده است. اثر دمای محیط تولد بر نرخ انتقال از وضعیت هیپوترمی خفیف به وضعیت نرمال معنی دار بود ( $P < 0/001$ )، فاصله اطمینان ۹۵٪ برای پارامتر اثر دمای محیط بر نرخ انتقال، (۰/۴۹۶۳ و ۰/۴۳۹) به دست آمد. اثر این متغیر بر انتقال از وضعیت هیپوترمی شدید به خفیف معنی دار نبود. فاصله اطمینان ۹۵٪ برای پارامتر اثر این متغیر در انتقال از وضعیت هیپوترمی شدید به خفیف (۲/۴۴۸ و -۱/۹۱۵) به دست آمد. زمان ماندگاری در وضعیت هیپوترمی خفیف به تفکیک دو طبقه دمایی، در جدول-۲ آمده است. بر اساس این جدول نوزادان بسیار کم وزن، تقریباً به طور میانگین ۳۸ دقیقه زمان می برد تا از وضعیت هیپوترمی خفیف به وضعیت نرمال برسند در حالی که نوزادان با وزن کم تقریباً به طور متوسط ۲۹ دقیقه در وضعیت هیپوترمی خفیف باقی می ماندند. متوسط زمانی که نوزاد در وضعیت هیپوترمی خفیف به سر می برد تا به حالت نرمال برسد در دمای بالای  $28^{\circ}\text{C}$  کم تر از زمانی است که دمای محیط زیر  $28^{\circ}\text{C}$  است، این زمان در دمای زیر  $28^{\circ}\text{C}$  به طور متوسط ۳۸ دقیقه در مقابل ۲۹ دقیقه برای دمای بالای  $28^{\circ}\text{C}$  است.

نسبت مخاطره برای وضعیت هیپوترمی خفیف نسبت به شدید  $1/388$  با فاصله اطمینان ۹۵٪، (۹/۷۴۰ و ۰/۱۹۸۰) و برای وضعیت هیپوترمی نرمال نسبت به هیپوترمی خفیف  $1/318$  با فاصله اطمینان ۹۵٪، (۱/۵۱۶۷ و ۱/۱۴۶۱) در سطوح متغیر وزن برآورد شد. نسبت مخاطره برای وضعیت هیپوترمی خفیف نسبت به شدید  $1/3058$  با فاصله اطمینان ۹۵٪ (۱۱/۵۶۹۲ و ۰/۱۴۷) و  $1/3101$  با فاصله اطمینان ۹۵٪، (۱/۶۴۲۶ و ۱/۰۴۴۸) برای وضعیت هیپوترمی نرمال نسبت به هیپوترمی خفیف در سطوح متغیر دمای محیط برآورد شد.

وجود، از مطالب مورد توجه در برازش این مدل‌ها هستند. در مطالعات پزشکی داده‌ها در اغلب موارد، شامل یک سری از تشخیص‌های سطوح بیماری در زمان‌های منحصر به فرد برای هر بیمار است. به دلیل این‌که تغییر وضعیت بیمار در بازه‌های پیوسته‌ای از زمان رخ می‌دهد و مشاهده وضعیت بیمار در نقاط زمانی گسسته صورت می‌گیرد، امکان از دست دادن زمان دقیق تغییر وضعیت وجود دارد. مدل‌های بسیاری برای برازش به داده‌های طولی پزشکی و تحلیل آن‌ها در دست است. در این میان، مدل‌های چند وضعیت این قابلیت را دارند که برآورد نرخ‌های انتقال را با لحاظ کردن این سانسور فاصله‌ای به دست دهند.<sup>۲۷</sup>

به دلیل وجود این ویژگی در داده‌های مطالعه حاضر، از این مدل برای برآورد نرخ‌های انتقال استفاده شد. لازم به ذکر است در اکثر مطالعات در زمینه هیپوترمی نوزادی به بررسی عوامل موثر بر شیوع آن پرداخته شده است، به‌عنوان مثال مطالعه Bhatt<sup>۲۸</sup> که شیوع هیپوترمی را در نوزادان نارس در وزن‌های مختلف مورد مطالعه قرار داده است و بررسی به‌صورت تعیین عوامل موثر بر انتقال به وضعیت نرمال کم‌تر صورت گرفته است. هر چند در این مطالعه اثر وزن زمان تولد نوزاد و دمای محیط تولد بر انتقال از وضعیت هیپوترمی شدید به وضعیت هیپوترمی خفیف از دیدگاه آماری معنی‌دار نبود، با این حال می‌تواند ناشی از حجم کم نوزادان در گروه هیپوترمی شدید باشد. این مطلب را می‌توان با انجام مطالعاتی با حجم نمونه بالاتر در این گروه بررسی نمود. ضمن این‌که بررسی نرخ انتقال با در نظر گرفتن نمره آپگار نوزادان می‌تواند نتایج کامل‌تری به دست دهد.

از آنجایی که وزن نوزاد در هنگام تولد در اختیار کادر پزشکی نیست، نگه داشتن درجه حرارت محیط تولد نوزاد در دمای مناسب می‌تواند منجر به تغییر وضعیت سریع‌تر نوزاد از وضعیت هیپوترمی به حالت نرمال شود. از این جهت آموزش در این زمینه می‌تواند بسیار حایز اهمیت باشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "مدل‌های چند وضعیت مارکوف و کاربرد آن‌ها در تحلیل داده‌های هیپوترمی نوزادی" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی در سال ۱۳۹۰ به کد ۷۵۲۸ می‌باشد، که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی انجام شده است.

اکثر مطالعات انجام شده در بررسی شیوع هیپوترمی وزن را به عنوان یکی از عوامل مخاطره در بروز هیپوترمی نوزادی معرفی کرده‌اند،<sup>۱۱</sup> با توجه به نتیجه به دست آمده در این مطالعه می‌توان گفت نه تنها وزن عامل موثر بر شیوع هیپوترمی است، بلکه عامل مهمی در گذار از وضعیت هیپوترمی نیز می‌باشد. هم‌چنین اثر دمای محیط تولد نوزاد بر نرخ انتقال از وضعیت‌های هیپوترمی مورد بررسی قرار گرفت. دمای محیط تولد در دو سطح دمای زیر ۲۸ °C و بالای ۲۸ °C به مدل وارد شد. نتایج نشان داد نوزادان متولد شده در دمای بالای ۲۸ °C زمان کم‌تری را در وضعیت هیپوترمی می‌گذرانند، این مطلب نیز موید توصیه‌های سازمان‌های بین‌المللی مبنی بر گرم نگه داشتن نوزاد هنگام تولد است.<sup>۵</sup>

مطالعاتی که در سال‌های گذشته در زمینه هیپوترمی نوزادی صورت گرفته است اغلب به بررسی شیوع هیپوترمی نوزادی و عوامل موثر بر شیوع به‌صورت مقطعی پرداخته‌اند و مطالعه آن به شکل طولی و بررسی روند انتقال از وضعیت هیپوترمی کم‌تر مد نظر بوده است. همان‌طور که ذکر گردید، ماندن نوزاد در وضعیت هیپوترمی منجر به صدمات بالینی بسیاری خواهد شد. در این پژوهش با استفاده از مدل‌های چند وضعیت مارکوف به بررسی نرخ انتقال و به‌ویژه بررسی و تعیین عوامل موثر بر این نرخ پرداخته شد. از این رو نقطه قوت و نیز علت تمایز این مطالعه با مطالعات پیشین، بررسی نرخ انتقال و عوامل موثر بر آن است که می‌تواند کمک شایانی در کاهش صدمات ناشی از هیپوترمی نوزادی شود.

مدل‌های چند وضعیت مارکوف به‌طور معمول در مطالعه بیماری‌های مزمن به‌کار رفته است که در آن، وضعیت بیمار بین وضعیت‌های گسسته بیماری در طول زمان تغییر می‌کند، به‌عنوان مثال برای بررسی مشکلات پس از پیوند رگ در بیماران قلبی مدلی با چهار وضعیت برازش داده شد و در آن اثر سن فرد گیرنده، سن فرد اهدا کننده و جنس فرد گیرنده را بر موفق بودن پیوند را در طبقات مختلف و ترکیبی از متغیرهای همراه بررسی کردند، در آن مطالعه نویسندگان با استفاده از این مدل چهار وضعیت نشان دادند افراد در برخی از این ترکیب‌های متغیرهای همراه با نرخ بیش‌تری به وضعیت چهارم بیماری می‌رسند.<sup>۲۶</sup>

برآورد نرخ انتقال بین وضعیت‌های بیماری، مطالعه اثر عوامل مخاطره بر این انتقال‌ها و بررسی اثر مداخله‌های پزشکی در صورت

## References

1. Kumar V, Shearer JC, Kumar A, Darmstadt GL. Neonatal hypothermia in low resource settings: a review. *J Perinatol* 2009;29(6):401-12.
2. Alexander G, Williams D. Shivering and non-shivering thermogenesis during summit metabolism in young lambs. *J Physiol* 1968;198(2):251-76.
3. Dahm LS, James LS. Newborn temperature and calculated heat loss in the delivery room. *Pediatrics* 1972;49(4):504-13.
4. Adamson KJ Jr, Towell ME. Thermal homeostasis in the fetus and newborn. *Anesthesiology* 1965;26:531-48.
5. World Health Organization (WHO). Thermal Protection of the Newborn: A Practical Guide. Maternal and Newborn Health. [Internet] 1997 [cited 2012 Jun 15]; Available from: [http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO\\_RHT\\_MSM\\_97.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_RHT_MSM_97.2.pdf)
6. Darmstadt GL, Bhutta ZA, Cousens S, Adam T, Walker N, de Bernis L; Lancet Neonatal Survival Steering Team. Evidence-based, cost-effective interventions: how many newborn babies can we save? *Lancet* 2005;365(9463):977-88.
7. Johanson RB, Malla DS, Tuladhar C, Amatya M, Spencer SA, Rolfe P. A survey of technology and temperature control on a neonatal unit in Kathmandu, Nepal. *J Trop Pediatr* 1993;39(1):4-10.
8. Tafari N, Olsson EE. Neonatal cold injury in the tropics. *Ethiop Med J* 1973;11(1):57-65.
9. Christensson K, Ransjö-Arvidson AB, Kakoma C, Lungu F, Darkwah G, Chikamata D, et al. Midwifery care routines and prevention of heat loss in the newborn: a study in Zambia. *J Trop Pediatr* 1988;34(5):208-12.
10. Kambarami RA, Mutambirwa J, Maramba PP. Caregivers' perceptions and experiences of 'kangaroo care' in a developing country. *Trop Doct* 2002;32(3):131-3.
11. Nayeri F, Nili F. Hypothermia at birth and its associated complications in newborns: a follow up study. *Iranian J Publ Health* 2006;35(1):48-52.
12. Jackson CH. Multi-state modelling with R: the msm package. [internet] 2007 Oct 1 [cited 2012 Jun 15]; Available from: <http://rss.acs.unt.edu/Rdoc/library/msm/doc/msm-manual.pdf>
13. Hung-Wen Yeh. Estimating parameters in Markov models for longitudinal studies with missing data or surrogate outcomes. [Internet] 2007 Jan 1 [cited 2012 Jun 15]; Texas Medical Center Dissertations (via ProQuest). Available from: <http://digitalcommons.library.tmc.edu/dissertations/AA13290040>
14. Titman AC, Sharples LD. A general goodness-of-fit test for Markov and hidden Markov models. *Stat Med* 2008;27(12):2177-95.
15. Aalen OO, Farewell VT, De Angelis D, Day NE, Gill ON. A Markov model for HIV disease progression including the effect of HIV diagnosis and treatment: application to AIDS prediction in England and Wales. *Stat Med* 1997;16(19):2191-210.
16. Gentleman RC, Lawless JF, Lindsey JC, Yan P. Multi-state Markov models for analysing incomplete disease history data with illustrations for HIV disease. *Stat Med* 1994;13(8):805-21.
17. Duffy SW, Chen HH, Tabar L, Day NE. Estimation of mean sojourn time in breast cancer screening using a Markov chain model of both entry to and exit from the preclinical detectable phase. *Stat Med* 1995;14(14):1531-43.
18. Marshall G, Jones RH. Multi-state models and diabetic retinopathy. *Stat Med* 1995;14(18):1975-83.
19. Kosorok M, Chao WH. The analysis of longitudinal ordinal response data in continuous time. *J Am Stat Assoc* 1996;91(434):807-17.
20. Zayeri F, Kazemnejad A, Ganjali M, Babaei G, Nayeri F. Incidence and risk factors of neonatal hypothermia at referral hospitals in Tehran, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2007;13(6):1308-18.
21. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365(9460):663-70.
22. Maternal Health and Safe Motherhood Programme. Thermal control of the newborn: a practical guide. Pennsylvania State University: Maternal Health and Safe Motherhood Programme, Division of Family Health, World Health Organization, 1993.
23. Titman AC. Computation of the asymptotic null distribution of goodness-of-fit tests for multi-state models. *Lifetime Data Analysis* 2009;15(4):519-33.
24. Cox DR, Miller HD. The Theory of Stochastic Processes. London: Chapman and Hall; 1965.
25. Kalbfleisch JD, Lawlrs JF. The analysis of panel data under a Markov assumption. *J Am Stat Assoc* 1985;80(392):863-71.
26. Jackson CH, Sharples LD, Thompson SG, Duffy SW, Couto E. Multi-state Markov models for disease progression with classification error. *Statistician* 2003;52(2):193-209.
27. Jackson CH. Multi-state models for panel data: the msm package for R. *J Statistic Software* 2011;38(8):11-24.
28. Bhatt DR, White R, Martin G, Van Marter LJ, Finer N, Goldsmith JP, et al. Transitional hypothermia in preterm newborns. *J Perinatol* 2007;27 Suppl 2:S45-7.

## The effects of temperature and birth weight on the transition rate of hypothermia in hospitalized neonates using Markov models

Alireza Akbarzadeh Baghban  
Ph.D.<sup>1\*</sup>  
Sara Jambarsang M.Sc.<sup>2</sup>  
Hamid Pezeshk Ph.D.<sup>3</sup>  
Fatemeh Nayeri M.D.<sup>4</sup>

1- Department of Basic Sciences,  
School of Rehabilitation Sciences,  
Physiotherapy Research Center,  
Shahid Beheshti University of  
Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Biostatistics,  
Ph.D. Student, Faculty of  
Paramedical Sciences, Shahid  
Beheshti University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

3- School of Mathematics, Statistics  
and Computer Science, College of  
Science, University of Tehran,  
Tehran, Iran.

4- Maternal, Fetal & Neonatal  
Research Center, Tehran University  
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Emam Hossein  
Sq., Damavand St., Opposite Boali  
Hospital, School of Rehabilitation  
Science, Shahid Beheshti University of  
Medical Sciences, Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-77561722  
E-mail: akbarzad@sbmu.ac.ir

### Abstract

Received: March 13, 2012 Accepted: May 26, 2012

**Background:** Hypothermia is an important determinant of survival in newborns, especially among low-birth-weight ones. Prolonged hypothermia leads to edema, generalized hemorrhage, jaundice and ultimately death. This study was undertaken to examine the factors affecting transition from hypothermic state in neonates.

**Methods:** The study consisted of 439 neonates hospitalized in NICU of Valiasr in Tehran, Iran in 2005. The neonates' rectal temperature was measured immediately after birth and every 30 minutes afterwards, until neonates passed hypothermia stages. In order to estimate the rate of transition from neonatal hypothermic state, we used multi-state Markov models with two covariates, birth weight and environmental temperature. We also used R package to fit the model.

**Results:** Estimated transition rates from severe hypothermia and mild hypothermia were 0.1192 and 0.0549 per minute, respectively. Weight had a significant effect on transition from hypothermia to normal condition (95% CI: 0.1364–0.4165,  $P < 0.001$ ). Environmental temperature significantly affected the transition from hypothermia to normal stage (95% CI: 0.0439–0.4963,  $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** The results of this study showed that neonates with normal weight and neonates in an environmental temperature greater than 28 °C had a higher transition rate from hypothermia stages. Since birth weight at the time of delivery is not under the control of medical staff, keeping the environmental temperature in an optimum level could help neonates to pass through the hypothermia stages faster.

**Keywords:** birth weight, environmental, hypothermia, multi-state Markov models, neonatal, temperature, transition rate.