

الله
البر الرحيم
حسن



تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از
پایان نامه کارشناسی ارشد

خانم الهام خدایاری معز رشته : آمار زیستی پایان نامه کارشناسی ارشد خود را با عنوان « تحلیل مدل توام بقا-طولی و کار برد آن بر داده های پزشکی » در تاریخ ۱۳۹۱/۱۱/۱۴ ارائه کردند. بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می کنند.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:

دکتر انوشیروان کاظم نژاد (استاد راهنما)

دکتر فرید زایری (استاد مشاور)

دکتر مسعود صالحی (استاد ناظر)

دکتر ابراهیم حاجی زاده (استاد ناظر ونماینده تحصیلات تکمیلی)

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی
دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهش‌های علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرح‌های تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشارمقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید بنام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد. تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده‌ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آیین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

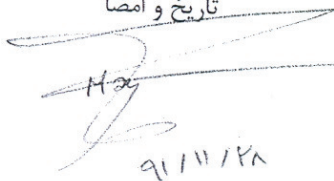
ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته‌ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب الهام خدایاری معز دانشجوی رشته آمار زیستی ورودی سال تحصیلی ۸۹ مقطع کارشناسی ارشد دانشکده علوم پزشکی متعهد می‌شوم کلیه نکات مندرج در آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته‌های علمی مستخرج از پایان‌نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین‌نامه فوق‌الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می‌دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً امضا و تاریخ نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم.»

نام و نام خانوادگی

تاریخ و امضا


۹۱/۱۱/۲۸

آئین نامه پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

" کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد نگارنده در رشته آمار زیستی است که در سال ۱۳۹۱ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر انوشیروان کاظم نژاد، مشاوره دکتر فرید زایری از آن دفاع شده است.

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب الهام خدایاری معز دانشجوی رشته آمار زیستی مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

(م) احمد کاسر

نام و نام خانوادگی

تاریخ و امضا

۹۱/۱۱/۲۸



دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

پایان نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته آمار زیستی

عنوان

تحلیل مدل توام بقا- طولی و کاربرد آن بر داده‌های پزشکی

نگارش

الهام خدایاری معز

استاد راهنما

دکترانوشیروان کاظم نژاد

استاد مشاور

دکتر فرید زایری

زمستان ۱۳۹۱

تقدیم به پدر و مادر عزیزم،

که نه میتوانم مویشان را که در راه عزت من سفید شد، سیاه کنم و نه برای دستهای پینه بسته شان که ثمره تلاش برای افتخار من است، مرهمی دارم.
پس پروردگارا، توفیقم ده که هر لحظه سگم کز ارشان باشم و ثانیه ای عمرم را در عصای دست بودنشان بگذرانم.

تشکر و قدردانی

در ابتدا می‌خواهم تا محترمانه‌ترین تشکرات خود را به استاد راهنمایم، دکتر انوشیروان کاظم‌نژاد، تقدیم کنم. حمایت همیشگی و رهنمودهای ایشان در تمام مراحل پایان‌نامه بدون تردید ضامن تحقق این مطالعه بود. استاد مشاور خود، دکتر فرید زایری، را شایسته صمیمانه‌ترین قدردانی‌ها می‌دانم، چراکه نظرات، پیشنهادات و نظارت ایشان تحقق این مطالعه را ممکن ساخت. وظیفه خود می‌دانم که از دکتر محمد توکلی که رهگشای من در زمینه پزشکی بودند و بدون هیچ چشم‌داشتی از هیچ‌گونه کمکی دریغ نکردند قدردانی کنم. همچنین، لازم است از حمایت و راهنمایی‌های دکتر باغستانی که در انجام بخش شبیه‌سازی بسیار مفید بود، سپاسگزاری کنم.

از تمامی اساتیدی که در طول این مقطع از آنان آموختم، به خصوص دکتر حاجی‌زاده و دکتر فقیه‌زاده بسیار سپاسگزارم. لازم است تا از گروه آمار زیستی دانشگاه تربیت مدرس که محیط علمی دوستانه‌ای را به‌وجود آوردند، تشکر کنم. همچنین از همکلاسی‌هایم خانم هدی نورکجوری، خانم فاطمه محمدزاده، خانم ریحانه صادقی‌نژاد، آقای پیام امینی و خانم الهه غضنفری به سبب حمایت‌ها، همکاری‌ها، پیشنهادات و تشویق‌هایشان صمیمانه متشکرم.

در نهایت، هیچ‌یک از این موارد بدون حمایت و صبوری خانواده‌ام ممکن نبود، به خصوص پدر و مادرم که همواره مشوق من در مسیر فراگیری علم بودند و هستند.

چکیده

در بسیاری از آزمایش‌های بالینی و مطالعات اپیدمیولوژی اغلب داده‌های بقا به همراه اندازه‌های مکرر جمع‌آوری می‌شوند. در زمانی که هر دوی این خروجی‌ها از یک فرد مشخص ثبت شده باشند، استفاده از مدل‌های توام بقا و طولی مناسب می‌باشد. در این مطالعه، از یک سو کاربرد مدل‌های توام بقا و طولی در یکی از موضوعات پزشکی بررسی شد و از سوی دیگر به وسیله یک مطالعه شبیه‌سازی عملکرد آن با مدل کاکس با یا بدون متغیر کمکی وابسته به زمان انجام شد. در مطالعه پزشکی، به بررسی حجم ادرار به‌عنوان نشانگر زیستی برای رویداد مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی برای بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه پس از جراحی بای‌پس عروق کرونری پرداختیم.

در این مطالعه گذشته‌نگر، تعداد ۸۴ بیمار که تحت جراحی بای‌پس عروق کرونری قرار گرفته بودند و پس از جراحی در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شدند، به‌طور تصادفی انتخاب شدند. بیماران جراحی شده توسط یک پزشک جراح و در بیمارستان جماران تهران، در سال‌های ۱۳۸۸-۱۳۸۰ انتخاب شدند. بیمارانی که سابقه اختلالات کلیوی نداشتند و در بدو ورود به بخش مراقبت‌های ویژه، مقدار نرخ فیلتراسیون گلومرولی (GFR) آن‌ها بیشتر از ۶۰ میلی‌لیتر بر دقیقه در هر ۱/۷۳ مترمربع بودند، برای مطالعه کاندید شدند. رویداد کاهش ۲۵٪ از مقدار اولیه GFR به‌عنوان رویداد تحلیل بقا و اندازه‌گیری‌های مکرر حجم ادرار تا رسیدن به رویداد، داده طولی مطالعه را تشکیل می‌دادند.

میانگین زمان بقا برای گروه شکست، ۱۷/۱۳ ساعت بود و بیشتر رویدادها در بازه زمانی (۱۹/۸ - ۱۳/۵) ساعت پس از جراحی اتفاق افتاد. نتایج به‌دست آمده در این مطالعه نشان داد که سن بالاتر ($HR=1/04$)، جنسیت مرد ($HR=4/315$)، تعداد بیشتر رگ‌های جراحی شده ($HR=1/873$) در کاهش مقدار GFR و بروز مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی موثر است. تجویز سفالوسپرین‌ها هیچ تأثیر منفی‌ای بر عملکرد کلیه نداشتند، در حالی که جنتامایسین ($HR=19$) به‌عنوان یک آمینوگلیکوزید می‌تواند بیمار را در معرض آسیب حاد کلیوی قرار دهد.

در نهایت، به افرادی که در بخش مراقبت‌های ویژه به مراقبت بیماران می‌پردازند توصیه شد که حجم ادرار و مقدار GFR را در ۲۰ ساعت اول بعد از جراحی بای‌پس عروق کرونری به تعداد دفعات زیاد چک کنند. کاهش میزان ادرار خروجی می‌تواند نشانگر پزشکی مناسبی برای بروز آسیب حاد کلیوی باشد، حتی اگر میزان ادرار در دامنه نرمال معرفی شده در معیار ریسک-آسیب-نارسایی-فقدان و مرحله آخر کلیه (RIFLE) باقی مانده باشد. حجم ادرار یک نشانگر زیستی ضعیف در هنگام مصرف جنتامایسین است.

واژگان کلیدی: مدل توام بقا و طولی، جراحی بای‌پس عروق کرونری، نرخ فیلتراسیون گلومرولی

فهرست مطالب

فصل اول. مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته.....	۱
۱-۱. مقدمه	۲
۲-۱. بیان مساله پزشکی.....	۵
۱-۲-۱. نشانگرها یا بیومارکرهای تشخیص AKI.....	۷
۲-۲-۱. ریسک فاکتورهای شناخته شده برای بروز AKI.....	۸
۳-۲-۱. بروز نارسایی حاد کلیوی در ICU و عوارض آن	۹
۴-۲-۱. جراحی بای پس عروق کرونری (CABG)	۹
۵-۲-۱. بروز نارسایی حاد کلیوی پس از عمل CABG.....	۱۱
۶-۲-۱. مصرف آنتی بیوتیک پس از جراحی CABG.....	۱۲
۳-۱. پیشینه مطالعه	۱۲
۱-۳-۱. پیشینه تحلیل داده های بقا.....	۱۲
۲-۳-۱. پیشینه تحلیل داده های طولی	۱۳
۳-۳-۱. پیشینه مطالعه بر مدل های توام بقا و طولی.....	۱۶
۴-۳-۱. پیشینه مطالعه پزشکی	۱۹
۴-۱. اهداف پژوهش	۲۲
۱-۴-۱. اهداف مطالعه آماری.....	۲۳
۲-۴-۱. اهداف مطالعه پزشکی.....	۲۳
فصل دوم. مواد و روش ها.....	۲۴
۱-۲. جمع آوری داده	۲۵
۱-۱-۲. نمونه مورد بررسی	۲۵

۲۶	۲-۱-۲. متغیرهای مورد بررسی.....
۲۷	۲-۲. روش های تحلیل داده
۲۷	۲-۲-۱. تحلیل داده های بقا.....
۲۷	۲-۲-۱-۱. خلاصه‌ای از تحلیل بقا.....
۲۷	۲-۲-۲. سانسورها.....
۲۹	۲-۲-۳. برش‌ها.....
۳۰	۲-۲-۴. شیوه تحلیل داده‌های بقا.....
۳۶	۲-۲-۲. تحلیل داده‌های طولی.....
۳۶	۲-۲-۱. تفاوت مطالعات مقطعی و طولی.....
۳۸	۲-۲-۲. مطالعات متعادل و نامتعادل، کامل و ناکامل.....
۳۹	۲-۲-۳. نمادها.....
۴۰	۲-۲-۴. مدل کردن داده‌های طولی.....
۴۷	۲-۲-۳. تحلیل توام داده‌های بقا و طولی.....
۴۸	۲-۲-۱. اهداف و دلایل استفاده از مدل‌های توام.....
۴۹	۲-۲-۲. چند مثال.....
۵۰	۲-۲-۳. برازش مدل‌های توام.....
۵۱	۲-۲-۴. برازش مدل توام بقا و طولی.....
۶۳	۲-۲-۵. تعمیم مدل‌های توام طولی و بقا.....
۶۵	۲-۳. طراحی مطالعه شبیه‌سازی.....
۶۹	فصل سوم. نتایج و یافته‌ها.....
۷۰	۳-۱. نتایج تحلیل داده‌های پزشکی.....
۷۰	۳-۱-۱. توصیف داده‌ها.....

۷۲.....۲-۱-۳. نتایج حاصل از برازش جداگانه مدل بقا.....

۷۲.....۱-۲-۱-۳. بررسی فرض خطر نسبی.....

۷۳.....۲-۲-۱-۳. تصحیح برای برقراری فرض خطر نسبی.....

۷۵.....۳-۲-۱-۳. برازش مدل کاکس با فرض خطر نسبی.....

۷۶.....۳-۱-۳. نتایج حاصل از برازش جداگانه مدل طولی.....

۷۶.....۱-۳-۱-۳. برازش اولیه مدل و بررسی کفایت آن.....

۷۷.....۲-۳-۱-۳. تبدیل متغیر پاسخ برای تصحیح فرض نرمالیتی و بررسی کفایت مدل تبدیل یافته.....

۸۰.....۳-۳-۱-۳. برازش مدل اثرات آمیخته خطی.....

۸۱.....۴-۱-۳. نتایج حاصل از برازش مدل توام طولی و بقا.....

۸۱.....۱-۴-۱-۳. برازش مدل توام طولی و بقا.....

۸۷.....۲-۴-۱-۳. بررسی کفایت مدل توام طولی و بقا.....

۸۸.....۵-۱-۳. مقایسه مدل توام و مجزا.....

۸۹.....۲-۳. نتایج مطالعه شبیه‌سازی.....

۱۰۰..... فصل چهارم. بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها.....

۱۰۱.....۱-۴. بحث.....

۱۰۱.....۱-۱-۴. بحث از جنبه پزشکی.....

۱۰۴.....۲-۱-۴. بحث از جنبه آماری.....

۱۰۵.....۲-۴. نتیجه‌گیری.....

۱۰۵.....۱-۲-۴. نتیجه‌گیری پزشکی.....

۱۰۶.....۲-۲-۴. نتیجه‌گیری آماری.....

۱۰۶.....۳-۴. پیشنهادات.....

۱۰۶.....۱-۳-۴. پیشنهادات پزشکی.....

۱۰۷.....۲-۳-۴. پیشنهادات آماری.....

۱۱۰..... فهرست منابع.....

۱۱۹.....ضمایم

۱۳۴.....چکیده انگلیسی

فهرست جداول

- جدول ۱-۱. توصیف معیارهای ADQI و AKIN برای تعریف اختلالات حاد کلیوی..... ۶
- جدول ۱-۳. توصیف متغیرهای مستقل..... ۷۱
- جدول ۲-۳. نتایج بررسی فرض خطر نسبی با استفاده از باقیمانده‌های شونفلد..... ۷۳
- جدول ۳-۳. نتایج بررسی فرض خطر نسبی بر اساس باقیمانده‌های شونفلد پس از تبدیل متغیر مستقل جنتامایسین..... ۷۵
- جدول ۴-۳. نتایج برازش مدل کاکس با فرض خطر نسبی..... ۷۶
- جدول ۵-۳. نتایج برازش مدل طولی اثرات آمیخته خطی..... ۸۰
- جدول ۶-۳. نتایج برازش مدل توام طولی و بقا..... ۸۲
- جدول ۷-۳. مقادیر تابع خطر پایه‌ای در ساعات پس از جراحی..... ۸۶
- جدول ۸-۳. میانگین مقادیر به‌دست آمده از پارامترها در ۲۰۰ بار تکرار شبیه‌سازی در شرایط تعیین شده..... ۹۰
- جدول ۹-۳. مقادیر شاخص‌های تعریف شده برای بررسی دقت مدل‌های توام طولی و بقا، مدل بقا با / بدون متغیر کمکی وابسته به زمان در شرایط متفاوت..... ۹۱

فهرست نمودارها

- نمودار ۱-۳. نمودارهای لگ-لگ برای متغیرهای مستقل ۷۲
- نمودار ۲-۳. نمودار تابع بقا به تفکیک متغیر مصرف جنتامایسین ۷۴
- نمودار ۳-۳. نمودار هیستوگرام باقیمانده‌ها و باقیمانده‌های تبدیل یافته ۷۸
- نمودار ۴-۳. نمودار احتمال نرمال باقیمانده‌ها و باقیمانده‌های تبدیل یافته ۷۸
- نمودار ۵-۳. نمودار باقیمانده‌ها و باقیمانده‌های تبدیل یافته در مقابل مقادیر پیش‌بینی شده ۷۹
- نمودار ۶-۳. نمودار باقیمانده‌ها و باقیمانده‌های تبدیل یافته در مقابل زمان ۷۹
- نمودار ۷-۳. روند باقیمانده‌ها در مقابل زمان به همراه تحقق‌هایی از همان توزیع ۸۰
- نمودار ۸-۳. نمایش رفتار طولی داده‌ها ۸۱
- نمودار ۹-۳. نمایش نسبت خطر بروز مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی برگرفته از تفاوت در حجم ادرار دو بیمار r و s در زمان مشخص t ۸۵
- نمودار ۱۰-۳. ترسیم توابع بقا و خطر برازش یافته به‌طور فردی و حاشیه‌های ۸۶
- نمودار ۱۱-۳. نمودار خطر پایه‌ای و خطر پایه‌ای تجمعی در مقابل زمان ۸۷
- نمودار ۱۲-۳. نمودارهای بررسی کفایت مدل توام طولی و بقا: نمودار احتمال نرمال باقیمانده‌ها - نمودار باقیمانده‌ها در مقابل مقادیر برزش داده شده - نمودار باقیمانده‌های فردی در مقابل مقادیر برازش یافته - نمودار باقیمانده‌های حاشیه‌ای در مقابل مقادیر برازش یافته ۸۸
- نمودار ۱۳-۳. بررسی تاثیر مقدار پارامتر ارتباطی بر دقت برآورد تابع بقا در مدل توام ۹۲
- نمودار ۱۴-۳. بررسی تاثیر مقدار پارامتر ارتباطی بر دقت پیش‌بینی‌های فردی احتمال بقا در مدل توام ۹۲
- نمودار ۱۵-۳. بررسی تاثیر مقدار پارامتر ارتباطی بر دقت برآورد تابع بقا در مدل بقا با متغیر کمکی وابسته به زمان ۹۳

- نمودار ۳-۱۶. بررسی تاثیر مقدار پارامتر ارتباطی بر دقت پیش بینی های فردی احتمال بقا در مدل بقا
با متغیر کمکی وابسته به زمان ۹۳
- نمودار ۳-۱۷. بررسی تاثیر مقدار پارامتر ارتباطی بر دقت برآورد تابع بقا در مدل بقا ۹۴
- نمودار ۳-۱۸. بررسی تاثیر مقدار پارامتر ارتباطی بر دقت پیش بینی های فردی احتمال بقا در مدل بقا
..... ۹۴
- نمودار ۳-۱۹. بررسی تاثیر مقدار حجم نمونه بر دقت برآورد تابع بقا در مدل توام ۹۵
- نمودار ۳-۲۰. بررسی تاثیر حجم نمونه بر دقت پیش بینی های فردی احتمال بقا در مدل توام ۹۵
- نمودار ۳-۲۱. بررسی تاثیر مقدار تعداد اندازه گیری ها بر دقت برآورد تابع بقا در مدل توام ۹۶
- نمودار ۳-۲۲. بررسی تاثیر تعداد اندازه گیری ها بر دقت پیش بینی های فردی احتمال بقا در مدل
توام ۹۶
- نمودار ۳-۲۳. بررسی تاثیر درصد سانسورها بر دقت برآورد تابع بقا در مدل توام ۹۷
- نمودار ۳-۲۴. بررسی تاثیر درصد سانسورها بر دقت پیش بینی های فردی احتمال بقا در مدل توام ۹۷
- نمودار ۳-۲۵. مقایسه سه مدل توام، کاکس و کاکس با متغیر کمکی وابسته به زمان از نظر میزان خطا
در برآورد تابع بقا ۹۹
- نمودار ۳-۲۶. مقایسه سه مدل توام، کاکس و کاکس با متغیر کمکی وابسته به زمان از نظر میزان خطا
در پیش بینی احتمال بقای فردی ۹۹

فصل اول

مقدمه و

مروری بر مطالعات گذشته

۱-۱. مقدمه

آزمایه‌های بالینی و مطالعات اپیدمیولوژی^۱ اغلب بیش از یک خروجی برای هر فرد جمع‌آوری می‌کنند. به این صورت که به غیر از متغیر پاسخ اصلی که هدف اصلی مطالعه بر بررسی آن قرار گرفته است، متغیرهای دوم و حتی سوم نیز در طول مطالعه ثبت می‌شوند. این داده‌ها اغلب داده‌های بقا^۲ یا اندازه‌های مکرر^۳ می‌باشند. روش‌های متفاوتی در دهه‌های گذشته به منظور تحلیل این داده‌ها به طور مجزا ارائه شده است، اما در زمانی که هر دوی این خروجی‌ها از یک فرد مشخص ثبت شده باشند، مدل‌های کلاسیک نمی‌توانند وابستگی این دو نوع متغیر پاسخ را نشان دهند. روش مناسب برای رفع این مشکل، مدل‌های توام^۴ بقا و طولی می‌باشند. مثال شناخته شده‌ای که در آن دو پاسخ طولی و بقا جمع‌آوری می‌شود، مطالعاتی هستند که بر سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز)^۵ متمرکزند. در این گونه مطالعات، نشانگرهای بیماری (سلول‌های CD4) به طور مکرر اندازه‌گیری می‌شوند و به طور هم‌زمان رویداد مشخصی (مرگ) ثبت می‌شود [۱].

مدل‌های توام با سه رویکرد متفاوت به صورت "متمرکز بر زمان وقوع رویدادها"، "متمرکز بر روند طولی" و "متمرکز بر هر دو" قابل به کارگیری است. در رویکرد اول، مدل‌های بقا با خطاهای اندازه‌گیری یا به همراه متغیرهای کمکی وابسته به زمان، در حالت دوم مدل‌های طولی با خروجی آگاهی‌بخش^۶ و در حالت سوم بررسی ارتباط دو فرآیند طولی و بقا موضوع اصلی مطالعات می‌باشد

¹ Epidemiological Studies

² Survival Data

³ Repeated Measurements

⁴ Joint Models

⁵ Acquired ImmunoDeficiency Syndrome (AIDS)

⁶ Informative

[۲]. در حالت اول که مایل به بررسی اثر یک متغیر وابسته به زمان در یک مدل بقا هستیم، روش‌های سنتی مانند مدل کاکس با خطر نسبی قابل به‌کارگیری نمی‌باشد. به بیان دیگر، مدل‌های بقای استاندارد نیازمند متغیرهای وابسته به زمان خارجی^۱ هستند؛ به این معنا که مقدار آن‌ها در زمان t تحت تاثیر وقوع یا عدم وقوع رویداد در زمان u ($u < t$) قرار نگیرد، اما متغیرهای کمکی وابسته به زمان که در مطالعات طولی به‌طور هم‌زمان برای یک فرد مشخص ثبت می‌شوند اغلب چنین پیش‌فرضی را نمی‌پذیرند. بنابراین، برای حصول استنباط معتبر، مدلی برای توزیع توام خروجی‌های طولی و بقا نیاز است [۲، ۳]. در رویکرد دوم که مشاهده یک رویداد سبب خارج شدن فرد در زمان w و یا پس از زمان وقوع رویداد می‌شود، استفاده از روش تحلیلی که این خروجی آگاهی بخش را در نظر نمی‌گیرد موجب به‌وجود آمدن اربیبی خواهد شد [۲، ۴].

در مطالعه‌ای که پیش رو دارید، کاربرد مدل‌های توام بقا و طولی در یکی از موضوعات پزشکی به‌کاربرده شده است که نگرانی بسیاری از جراحان، پزشکان و پرستاران را به خود اختصاص داده است. آسیب حاد کلیوی^۲ (AKI)، یکی از عوارض بیماری‌های شدید است که در بخش مراقبت‌های ویژه بسیار شایع می‌باشد [۵]. این عارضه به خوبی می‌تواند نرخ مرگ‌ومیر داخل بیمارستان یا مرگ و میر ۹۰ روزه [۶] یا مشکلات پس از جراحی را افزایش دهد [۷]. آسیب حاد کلیوی بر اساس علت به‌وجود آورنده آن می‌تواند به سه دسته کلیوی، پیش‌کلیوی و پس‌کلیوی تقسیم شود. آسیب پیش‌کلیوی منجر به کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی^۳ (GFR) پس از کاهش میزان نفوذ و انتقال کلیوی^۴ می‌شود [۸]. اگرچه بیش از ۳۰٪ تعریف برای AKI ارائه شده است و استفاده از آن‌ها در مطالعات دیگر سبب شده است که نتایج به‌دست آمده غیرقابل مقایسه شوند، معرفی معیار RIFLE^۵ توسط گروه ADQI^۶ در جامعه پزشکی مورد استقبال و پذیرش قرار گرفت. این معیار، سه درجه از شدت آسیب (درجه ریسک، نارسایی و آسیب) و دو کلاس رویداد (تخریب و آخرین مرحله بیماری

¹ External Time Dependent Variable

² Acute Kidney Injury

³ Glomerular Filtration Rate

⁴ Renal Perfusion

⁵ Risk – Injury – Failure – Loss – End Stage Renal Disease

⁶ Acute Dialysis Quality Initiative

کلیوی) را تعریف می‌کند. بر اساس این معیار، کلاس ریسک آسیب کلیوی با کاهش ۲۵ درصدی مقدار GFR از مقدار اولیه آن و یا افزایش ۱/۵ برابری مقدار کراتینین^۱ از مقدار اولیه آن قابل تشخیص است. به‌عنوان نشانگر دیگر، اگر حجم ادرار خروجی فرد برای بیشتر از ۶ ساعت در سطحی کمتر از ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر ساعت^۲ قرار گیرد، بیمار در مرحله ریسک آسیب کلیوی قرار می‌گیرد. برای نارسایی یا آسیب حاد کلیوی نیز شرایط سخت‌تری تعریف شده است [۸]. با وجود آن‌که نشانگر میزان خروجی ادرار به تنهایی می‌تواند همراه‌کننده باشد [۹، ۱۰]، از توجه بیشتری توسط مراقبین پزشکی برخوردار است، زیرا به دفعات زیادی در طول روز اندازه‌گیری و مشاهده می‌شود [۸]. بنابراین، مشاهده هم‌زمان حجم ادرار خروجی و مقدار GFR اطلاعات دقیق‌تری را از عملکرد کلیه بیمار به‌دست می‌دهد. عبارت "کاهش خروجی ادرار" در بسیاری از مطالعات به‌عنوان یک نشانگر اختلال در عملکرد کلیه معرفی شده است، اما هیچ‌یک از معیارهای AKI چگونگی تاثیر این کاهش را توضیح نمی‌دهند و تنها نگرانی از افت مقدار حجم ادرار از یک مقدار تعریف شده و ثابت مانند مقدار ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر ساعت توصیه شده است. در این مطالعه با برازش مدل توام طولی و بقا، نشان خواهیم داد که میزان خروجی ادرار چگونه می‌تواند بیمار ما را در سطح ریسک آسیب حاد کلیوی قرار دهد.

در بخش دوم این فصل، تاریخچه مدل‌های بقا، طولی و توام را به اختصار بیان خواهیم کرد و از مطالعاتی که در این زمینه پزشکی، تاکنون انجام شده است نیز خواهیم گفت. در فصل دوم، روش‌های برازش مدل‌های طولی و بقا را به اختصار و شیوه‌های برازش مدل توام را به تفصیل خواهیم گفت. آنچه در ادامه فصل دوم بیان خواهد شد شیوه جمع‌آوری داده‌ها و نمونه مورد مطالعه می‌باشد. در فصل سوم، نتایج حاصل از برازش مدل‌های مجزا و توام بقا و طولی بر روی داده‌های پزشکی ارائه خواهد شد. در فصل شبیه‌سازی، سه مدل توام بقا و طولی، مدل کاکس با متغیر وابسته به زمان و مدل کاکس بدون متغیر وابسته به زمان مقایسه خواهد و عملکرد مناسب مدل توام را در شرایط متفاوت خواهیم دید. در انتها، در فصل بحث و نتیجه‌گیری، نتایج به‌دست‌آمده در حوزه پزشکی و در

¹ Creatinine

² ml/kg/h

بخش شبیه‌سازی را به بحث خواهیم گذاشت و نتایج مطالعات مشابه و دلایل آن‌چه به‌دست آمده است بیان خواهد شد.

۲-۱. بیان مساله پزشکی

اگرچه که تعریف نارسایی حاد کلیوی^۱ به لحاظ مفهومی ساده است، به لحاظ عملی و تشخیصی تعاریف متفاوتی برای آن ارائه شده است که پزشکان بر سر هیچ‌کدام به اجماع نرسیده‌اند. برخی از تعاریف بر تغییرات غلظت کراتینین سرم تمرکز دارند، در حالی‌که برخی دیگر بر وجود کم‌ادراری^۲ تاکید دارند و هنوز هم برخی از تعاریف وجود نیاز برای انجام درمان به کمک جایگزین‌های کلیوی^۳ را معیاری برای بروز نارسایی حاد کلیوی می‌دانند [۱۱]. وجود توافق بر سر تعریف نارسایی حاد کلیوی از یک سو می‌تواند امکان مقایسه مطالعات مختلف را به وجود آورد و از سوی دیگر برای ارائه روش پیشگیری و مدیریت درمان نارسایی حاد کلیوی در بیمارانی که تحت مراقبت‌های ویژه قرار دارند ضروری است. موارد شمول اصطلاح "نارسایی حاد کلیوی" بسیار وسیع به‌نظر می‌رسد. به‌همین دلیل استفاده از اصطلاح "آسیب حاد کلیوی" ارجح‌تر می‌باشد. یکی از تعاریف بسیار پرکاربرد، تعریف RIFLE می‌باشد که از کنار هم قرار گرفتن کلمات ریسک کلیوی، آسیب کلیوی، نارسایی کلیوی، از بین رفتن کلیوی و آخرین مرحله کلیه استخراج شده است که در جدول زیر به خوبی توضیح داده شده است. این معیار ابتدا توسط ADQI معرفی شد و سپس توسط شبکه آسیب حاد کلیوی^۴ (AKIN) اصلاح شد [۸]. جزییات مربوط به این معیارها در جدول شماره ۱-۱ آمده است.

¹ Acute Renal Failure

² Oliguria

³ Renal Replacement Therapy(RRT)

⁴ Acute Kidney Injury Network