

اللَّهُ
الرَّحْمَنُ
الرَّحِيمُ



بسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

آقای بهروز کاوه ئی رشته آمار زیستی رساله دکتری خود را با عنوان: ارزیابی اعتبار مارکرهای حیاتی جانشین وابسته به زمان در تشخیص های کلینیکی با استفاده از روش بیسی به صورت نیم پارامتری در تاریخ ۸۹/۱۰/۲۹ ارائه کردند. اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده است و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه دکتری پیشنهاد می کنند.

امضاء	نام و نام خانوادگی	اعضای هیات داوران
	دکتر سقراط فقیه زاده	استاد راهنما
	دکتر فرزاد اسکندری	استاد مشاور
	دکتر انوشیروان کاظم نژاد	استاد مشاور
	دکتر فضل ا... غفرانی پور	استاد ناظر
	دکتر محمد رضا مشکانی	استاد ناظر
	دکتر فرید زایری	استاد ناظر
	دکتر ابراهیم حاجی زاده	استاد ناظر و نماینده تحصیلات تکمیلی

آیین نامه 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- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام 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 ۵: 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، پژوهشکده ها، 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 یافته ها 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 بهروز کاوه‌ئی دانشجوی رشته آمار زیستی ورودی سال تحصیلی ۱۳۸۳ مقطع دکتری 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 و کالت 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 نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم.»

امضا
تاریخ

۸۰۱۸۱۴

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 رساله دکتری نگارنده در رشته آمار زیستی است که در سال ۱۳۸۹ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی آقای دکتر سقراط فقیه زاده ، مشاوره آقایان دکتر انوشیروان کاظم نژاد و دکتر فرزاد اسکندری 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.

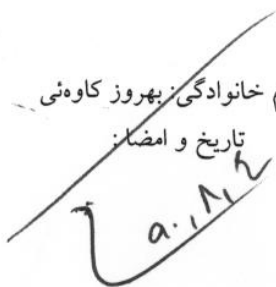
ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

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 بهروز کاوهئی دانشجوی رشته آمار زیستی مقطع دکتری تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: بهروز کاوهئی

تاریخ و امضا:





رساله

دوره دکتری تخصصی (Ph.D.) در رشته آمار زیستی

عنوان

ارزیابی اعتبار مارکرهای حیاتی جانشین وابسته به زمان در تشخیص‌های کلینیکی با استفاده از روش بیزی به صورت نیم پارامتری

نگارش

بهروز کاوه‌ئی

استاد راهنما

دکتر سقراط فقیه زاده

اساتید مشاور

دکتر انوشیروان کاظم نژاد

دکتر فرزاد اسکندری

زمستان ۱۳۸۹

تقدیم:

تقدیم به میترا ی عزیز، همسری که زندگی دشوار دانشجویی مرا تا به امروز با لبخندی زیبا و اراده ای آهنین در بدوش کشیدن بار زندگی تحمل کرد. با شجاعت می گویم که این دکتری متعلق به اوست.

تقدیم به تارای عزیزم، که کوتاهی های مرا به عنوان یک پدر در کمک به تحصیل خود تحمل کرد، لبخند زد و خود وظایف تحصیلی را به درستی انجام داد و این بخش از بار بزرگی را از دوش من برداشت.

تقدیم به رویای عزیزم که با سن کم مجبور شد شرایط ایجاد آرامش را در خانه بپذیرد و همیشه با انرژی و لبخندش مرا نیز آرام کند.

و تقدیم به همه همسنگرانم که در طول دوران دفاع از مرز و بوم، جان خود را فدای اقتدار و آرامش ایران همیشه سرفراز کردند.
مردانی از تبار رستم، آرش و کاوه آهنگر. روح بزرگشان شاد باد.

تشکر و قدر دانی

همیشه این بخش سخت ترین بخش از یک کار بزرگ است. به این دلیل که افراد بسیار زیادی در بخش‌های مختلف به یاری دانشجو می‌شتابند و او را از دانش اندوخته خود بهره‌مند می‌سازند. با این وجود همیشه فهرستی از اسامی وجود دارند که نقش‌های کلیدی تری در نقاط بحرانی ایفا کرده‌اند. در ابتدا مراتب قدردانی خود را از زحمات استاد محترم راهنما، جناب آقای دکتر سقراط فقیه زاده برای پیشنهاد نقاط پایانی جانشین را با استفاده از روش‌های طولی به عنوان موضوع تحقیق و هدایت و راهنمایی این رساله تا سرانجام کار اعلام می‌دارم. سپس مایل هستم که مراتب سپاسگذاری خود را به آقای دکتر فرزاد اسکندری، استاد محترم مشاور که ایشان هم به حق در تمامی مراحل انجام تحقیق تکیه گاه محکم اینجانب بوده‌اند و پیشنهاد استفاده از روش‌های بیزی نیم پارامتری را در دستور کار قرار دادند تقدیم کنم. و تشکر برای تمامی زحماتی هم که ایشان در دوره کارشناسی ارشد اینجانب متحمل شدند. پس از آن شایسته است که تشکر ویژه‌ای از دیگر استاد محترم مشاورم، جناب آقای دکتر انوشیروان کاظم نژاد که در طول تحصیل در دوره دکتری همیشه از نظر علمی و اجتماعی به عنوان یک پشتیبان از من حمایت کرده‌اند بجای آورم و سپاس از استاد گرامی، جناب آقای دکتر ابراهیم حاجی زاده که در طول دوره‌های کارشناسی ارشد و دکتری بارها مرا یاری کرده‌اند. همچنین از آقای دکتر ابراهیم خدایی، دوست بسیار عزیزم که شرایط انجام این مهم را برای اینجانب محقق ساخت نهایت قدردانی را بعمل می‌آورم. در ادامه مراتب تشکر خود را از سرکار خانم دکتر طوبی غضنفری، جناب آقای دکتر محمد رضا سروش، سرکار خانم دکتر شهره جلائی و آقای سلیمان قادری اعلام می‌دارم.

در پایان تشکر ویژه خود را تقدیم می‌کنم به پروفسور محمد رضا مشکانی، مشوق اینجانب در طول دوره دانشگاهی که اگر ایشان و بزرگواری‌هایشان نبود، شاید هرگز این افتخار بزرگ که اکنون بخشی از جامعه علمی کشور می‌باشم نسیب اینجانب نمی‌شد.

بهر روز کاوه نئی

زمستان ۱۳۸۹

چکیده:

گاهی اوقات در تحقیقات پزشکی نمی‌توان اثر مداخله را به صورت مستقیم اندازه‌گیری کرد. برخی از این دلایل عبارتند از هزینه زیاد، زمان زیاد، تهاجمی بودن روشهای درمانی، در دسترس نبودن پاسخهای بالینی و ... در این گونه موارد اثر مداخله را بر روی متغیرهای جانشین اندازه‌گیری می‌کنند. مطالعات آماری زیادی برای اعتبار سنجی جانشین‌ها و معرفی ملاکی برای آزمون انجام شده است. اولین بار پرینتایس (۱۹۸۹) ملاک خود را که بر مبنای آزمون فرض بنا نهاده شده بود معرفی کرد. سپس در طی سال‌ها ملاک‌های دیگری معرفی شدند. با استفاده از روش فراوانی‌گرا آلونسو (۲۰۰۶) عامل فروگاهی درستنمایی را معرفی کرد. پس از آن جلایی و همکاران (۲۰۰۸) ملاک عامل فروگاهی درستنمایی بیزی را معرفی کردند. تا کنون همه مطالعات انجام شده به صورت مقطعی انجام شده است. ما در این رساله برآنیم که عامل فروگاهی درستنمایی بیزی را برای داده‌های طولی (LRF_{BL}) معرفی نمائیم. بیماری تحت بررسی ناراحتی ریه در جانبازان شیمیایی است. روش تشخیصی جانشین نیز حجم هوای بازدمی تحت فشار در ثانیه اول در نظر گرفته شده است.

واژگان کلیدی:

اعتبار سنجی، نشانگر زیستی جانشین، روش‌های بیزی، مدل‌های نیم پارامتری، متغیرهای زمان وابسته، عامل بیز، مسمومیت شیمیایی جنگی، عامل فروگاهی درستنمایی بیزی زمان وابسته.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل یکم: کلیات
۲ (۱-۱) مقدمه
۵ (۲-۱) اعتبار نقاط پایانی جانشین
۷ (۳-۱) معیار پرنمایش
۹ (۴-۱) عدم قابلیت استفاده از همبستگی به جای جانشین
۱۰ (۵-۱) ملاک PTE
۱۲ (۶-۱) اعتبار در سطوح - فردی و آزمایشی
۱۷ (۷-۱) عامل فروگاهی واریانس
۱۹ (۸-۱) عامل فروگاهی درست نمایی
۲۰ (۹-۱) عامل فروگاهی درست نمایی بیزی
۲۱ (۱۰-۱) هدف از این رساله
۲۲ (۱۱-۱) بیماری تحت مطالعه
۲۶	فصل دوم: مدل‌های نیم پارامتری، تحلیل بیزی
۲۷ (۱-۲) مدل‌های نیم پارامتری
۲۷ (۱-۱-۲) مقدمه
۲۹ (۲-۱-۲) تاریخچه
۳۱ (۳-۱-۲) مدل‌های نیم پارامتری
۳۳ (۲-۲) تحلیل بیزی
۳۳ (۱-۲-۲) مقدمه
۳۵ (۲-۲-۲) مونت کارلوی زنجیر مارکوفی
۳۵ (۱-۲-۲-۲) انتگرالگیری مونت کارلو
۳۶ (۲-۲-۲-۲) زنجیره‌های مارکوف
۳۹ (۳-۲-۲-۲) الگوریتم متروپلیس هستینگز
۴۲ (۴-۲-۲-۲) نمونه گیری متروپلیس هستینگز به عنوان یک زنجیره مارکوف
۴۳ (۵-۲-۲-۲) دوره داغیدن
۴۳ (۶-۲-۲-۲) انتخاب توزیع پیشنهادی در الگوریتم متروپلیس هستینگز
۴۵ (۷-۲-۲-۲) آزمون‌هایی برای همگرایی
۴۶ (۸-۲-۲-۲) نمونه گیری گیبز
۴۸ (۹-۲-۲-۲) استفاده از نمونه گیری گیبز برای برآورد توزیع‌های حاشیه‌ای

۴۸ تشخیص همگرایی (۲-۲-۱۰)
۴۹ فرآیند قدم زدن تصادفی (۳-۲-۲)
۵۲ فصل سوم: تحلیل بیزی جانشین‌ها
۵۳ (۱-۳) مقدمه
۵۴ (۲-۳) اعتبار در سطح فردی
۵۵ (۳-۳) اعتبار در سطح آزمایشی (اثر نسبی)
۵۶ (۴-۳) عامل فروگاهی درست‌نمایی LRF
۵۷ (۵-۳) عامل فروگاهی درست‌نمایی بیزی LRF_B
۵۹ توضیح ۱: ملاک شوارتز
۶۰ توضیح ۲: رابطه ملاک شوارتز با BIC
۶۰ توضیح ۳: رابطه ملاک شوارتز با آماره نسبت درست‌نمایی G^2
۶۰ (۶-۳) ماتریس اطلاع برای پارامتر خانواده توزیع نمایی
۶۱ (۷-۳) ماتریس اطلاع برای ضرایب معادلات رگرسیون در معادلات خطی تعمیم یافته
۶۳ (۸-۳) ماتریس اطلاع برای پارامتر توزیع دوجمله‌ای
۶۵ (۹-۳) ماتریس اطلاع برای ضرایب معادلات رگرسیون در معادلات خطی تعمیم یافته با تابع پیوند لجیت ..
۶۵ (۱۰-۳) عامل فروگاهی درست‌نمایی بیزی LRF_B برای خانواده توزیع نمایی
۷۰ (۱۱-۳) عامل فروگاهی درست‌نمایی بیزی LRF_B برای توزیع دوجمله‌ای
۷۴ (۱۲-۳) عامل فروگاهی درست‌نمایی بیزی LRF_B در حالت بزرگ نمونه‌ای
۷۷ فصل چهارم: تعیین ملاک عامل فروگاهی به شیوه نیم پارامتری بیزی زمان وابسته
۷۸ (۱-۴) مقدمه
۸۰ (۲-۴) مدل ریاضی
۸۹ (۳-۴) برآوردگر بیزی با تابع زیان (۰-۱)
۹۴ (۴-۴) عامل بیز کسری و عامل بیز کسری تعمیم یافته
۹۷ فصل پنجم: تحلیل داده‌ها (مثال کاربردی)
۹۸ (۱-۵) تحلیل سلاح‌های شیمیایی
۱۰۰ (۲-۵) بکارگیری مدل

صفحه	عنوان
۱۰۲ نتایج محاسبات (۳-۵)
۱۰۵ نمونه‌ای از تفسیر مندرجات جدول‌ها..... (۱-۳-۵)
۱۰۶ تعیین بهترین مدل پیشنهادی در کاربرد (۴-۵)
۱۰۷ نمودارها (۵-۵)
۱۰۸ خلاصه‌ای از توصیف داده‌ها (۶-۵)
۱۰۹ فهرست منابع.....
۱۱۸ چکیده انگلیسی.....

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۱۰۲	جدول ۱-۵ الف: پارامترهای برآورد شده MCMC به روش بیز برای مدل‌های لگاریتم بخت‌ها و ناحیه اطمینان آنها در مدل اشباع شده M_{1j} (رسته مینا: ریه سالم)
۱۰۳	جدول ۱-۵ ب: پارامترهای برآورد شده MCMC به روش بیز برای مدل‌های لگاریتم بخت‌ها و ناحیه اطمینان آنها در مدل M_{2j} بدون حضور FEV_{186} (رسته مینا: ریه سالم)
۱۰۳	جدول ۱-۵ پ: پارامترهای برآورد شده MCMC به روش بیز برای مدل‌های لگاریتم بخت‌ها و ناحیه اطمینان آنها در مدل M_{3j} بدون حضور FEV_{186} و FEV_{185} (رسته مینا: ریه سالم)
۱۰۴	جدول ۲-۵: ضرایب بدست آمده برای مدل‌های مختلف به همراه نسبت بخت محاسبه شده
۱۰۸	جدول ۳-۵: آمارهای توصیفی مشاهدات به تفکیک وضعیت سلامت ریه و میزان هوای بازدم در ثانیه اول تحت فشار برای سال‌های تحت بررسی

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۹	نمودار ۱-۱) بررسی ارتباط نقاط پایانی حقیقی و جانشین
۱۰۷	نمودار ۱-۵: بخت قرار گرفتن در رده انسداد راه های هوایی با استفاده از FEV1 در سال ۸۴
۱۰۷	نمودار ۲-۵: بخت قرار گرفتن در رده کاهش حجم ریه با استفاده از FEV1 در سال ۸۵

فصل یکم

کلیات

بیماری تحت مطالعه

۱-۱) مقدمه

یکی از مهمترین عوامل اثرگذار بر دوره و پیچیدگی فرآیند توسعه درمان‌های جدید انتخاب نقطه پایانی است که برای ارزیابی میزان سودمندی درمان مورد نظر مورد استفاده قرار خواهد گرفت. دو ملاک اصلی برای انتخاب نقطه پایانی، حساسیت (برای تعیین اثر درمان) و رابطه بالینی (با اهداف مطالعه) نقطه پایانی هستند^۱ [۱]. برای مثال، ارتباط به این وابسته است که آیا شواهدی برای فعالیت‌های زیست‌شناختی یک دارو یافت شده (تحت عنوان مرحله II آزمایش) و یا اینکه آیا یک ارزیابی قاطع از منافع بالینی برای بیماران بدست آمده است (تحت عنوان مرحله III آزمایش). برای مثال در بیماری‌هایی که طول عمر را تهدید می‌کنند از قبیل بیماری‌های رگ‌های قلب یا سرطان، نقطه پایانی مناسب برای ارزیابی قاطع از یک درمان به طور عمومی بقای بیمار (طول دوره زنده ماندن بیمار) می‌باشد.

این نقطه نهایی اغلب آشکار است، هرچند استفاده از نقطه پایانی مناسب و خیلی حساس که از این پس ما در این رساله آن را **نقطه پایانی واقعی**^۲ خواهیم نامید، در عمل برای استفاده‌های بالینی بسیار مشکل است. این مشکل زمانی اتفاق می‌افتد که اندازه‌گیری نقطه پایانی واقعی دارای شرایط زیر باشد:

1- Fleming (1996)
2- Clinical True Endpoint

۱- به سختی انجام شود (برای مثال مرتبط با اندازه گیری‌های مرکب یا غیر قابل درجه بندی مانند کیفیت زندگی و یا ارزیابی میزان درد).

۲- پر هزینه باشد (برای مثال برای تشخیص "ضعف بنیه"، شرایط توام از سوء تغذیه و تحلیل رفتن عضلات و نسج چربی، ابزارهای اندازه‌گیری گران قیمت اندازه‌گیری میزان نیتروژن، پتاسیوم و آب در بدن بیماران مورد نیاز است).

۳- زمان پیگیری در مطالعه را طولانی کند (برای مثال بقاء در ابتدای ابتلا به سرطان‌ها).

۴- حجم نمونه بزرگ برای بدست آوردن یک شیوع کوچک لازم باشد (برای مثال تعداد کم مرگ و میر در بیمارانی که وجود ناراحتی قلبی در آنها محرز است).

در این گونه موارد، استفاده از نقاط پایانی حقیقی پیچیدگی و یا طول مدت تحقیق را افزایش خواهد داد. برای چیره شدن بر این مشکلات یک راه حل ظاهری و مطلوب جانشین کردن نقطه نهایی پایانی با چیز دیگری است که سریع‌تر، راحت‌تر و فراوان‌تر قابل اندازه‌گیری باشد. این قبیل نقاط پایانی جایگزین را **نقاط پایانی جانشین**^۱ می‌نامیم [۲]. واژه‌های زیادی پیشنهاد شده است که تعدادی از مختصرترین و با معنی ترین آنها عبارتند از: نقطه جانشین پایانی، نشانگر جانشین، یا نشانگر زیستی جانشین. نقطه جانشین پایانی، به معنی جانشینی یک نقطه پایانی حقیقی بوسیله چیزی دیگر در یک مطالعه بالینی است. از طرف دیگر یک نشانگر، یک برآیند، یک اندازه یا یک مجموعه از اندازه‌هاست که اطلاعاتی در مورد یک متغیر و یا یک مفهوم عمومی ارائه می‌کند. به عنوان مثال یک عدد اندازه‌گیری شده از عناصر خون، میزان ادرار و یا اندازه‌های دیگر می‌توانند برای تعیین وجود استرس در یک ارگانیزم زنده مورد استفاده قرار گیرد. هرچند جنبه‌های مشترکی در ارزیابی نقاط پایانی جانشین و نشانگرهای زیستی وجود دارد، اما زمینه‌ها متفاوت هستند. در این رساله، ما به طور گسترده‌ای بر روی نقاط پایانی جانشین و با تاکید بر آزمایش‌های بالینی تصادفی شده تمرکز خواهیم کرد. تعدادی از مثال‌هایی که در مطالعات واقعی به آنها اشاره شده است در جدول (۱-۱) آمده است.

1- Surrogate Endpoint

جدول (۱-۱) مثال‌هایی از نقاط پایانی جانشین استفاده شده در تحقیقات پزشکی

نقطه پایانی		بیماری
حقیقی	جانشین	
زمان بقا	پاسخ تومور	سرطان پیشرفته
شکستگی استخوان	تراکم استخوان	پوکی استخوان
فعالیت‌های بینایی طولانی مدت	فشار intraocular داخل چشم	افزایش فشار داخل چشم
عفونت جدی	تولید اتر اکسید	بیماری سل مزمن
عفونت جدی	توانایی نابود کردن باکتری‌ها	
سکته قلبی	ترشحات برون زایی	بیماری رگ‌های قلبی
زمان بقا	فشار خون	
زمان بقا	بی‌نظمی قلب	
پیشرفت ADIS و زمان بقا	تعداد سلول‌های CD4 بار ویروسی	ابتلا به HIV

*: مولنبرگ و همکاران^۱

برای روشن شدن مطلب، مثال هفتم جدول (۱-۱) (ابتلا به HIV) را بیشتر توضیح می‌دهیم. همانگونه که می‌دانیم، لنفوسیت‌ها گروهی از گلبول‌های سفید خون هستند که نقش مهمی را در اجرای پاسخ‌های ایمنی اختصاصی بدن بر ضد عوامل بیگانه به عهده دارند. این سلول‌ها به ۲ گروه تقسیم می‌شوند که شامل لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های T می‌باشند. لنفوسیت‌های T نیز بر اساس مارکر سطحی‌شان به ۲ گروه عمده لنفوسیت‌های T با مارکر CD4 و لنفوسیت‌های T با مارکر CD8 تقسیم میشوند. لنفوسیت‌ها با مارکر CD4 را عموماً با عنوان سلول‌های T کمک کننده یا-T helper و سلول‌های T با مارکر CD8 را با عنوان لنفوسیت‌های T کشنده می‌شناسند. این ۲ گروه نقش مهمی را در دفاع بدن علیه بسیاری از عوامل عفونی مانند باکتری‌ها، قارچ‌ها و حتی عوامل غیر عفونی دارند. سلول‌های T-helper عمدتاً با فعال کردن لنفوسیت‌های B و یا ماکروفاژها سبب از بین

1- Molenberghs G., Burzykowski T., Buyse M.E. The evaluation of surrogate endpoints. New Yourk (2005).

بردن عوامل عفونی شده و سلول‌های CD8 مستقیماً سلول‌های سرطانی یا سلول‌های آلوده به عوامل عفونی و داخل سلولی را از بین می‌برند و باعث مرگ این سلول‌ها می‌شوند. سلول‌های CD4 مهمترین گروه سلولی تحت تاثیر ویروس ایدز می‌باشد. این ویروس با اتصال به مارکرهای سطح سلول وارد این گروه از لنفوسیت‌ها شده و در این سلول‌ها شروع به همانند سازی می‌نماید و در نتیجه باعث از بین رفتن این سلول‌ها و کاهش تعداد آنها می‌شود. هدف اصلی در درمان بیماران HIV کند کردن روند کاهش سلول‌های CD4 و ثابت نگه داشتن آنها در یک وضعیت به منظور جلوگیری از ابتلای فرد به بیماری‌ها و عفونت‌های مختلف می‌باشد. بنابراین لازم است که همزمان با درمان در این افراد تعداد سلول‌های CD4 اندازه گیری شود. از آنجا که لنفوسیت‌های CD4 اولین گروه سلول‌هایی هستند که تحت تاثیر ویروس قرار گرفته و تعداد آنها به سرعت کاهش می‌یابد اندازه گیری آنها شاخص مهمی برای ارزیابی میزان تاثیر درمان‌ها و پیشرفت بیماری به سوی فاز نهایی ایدز می‌باشد. ولی اندازه گیری این سلول‌ها معمولاً همراه با اندازه گیری پارامترهای دیگری چون سلول‌های CD8 و اندازه گیری تعداد کل لنفوسیت‌ها و همچنین همراه با بررسی میزان بار ویروس در خون (Viral load) ارزشمند است. اندازه گیری این سلول‌ها به ۳ صورت انجام می‌شود: ۱) شمارش مطلق سلول‌های CD4 (۲) شمارش سلول‌های CD4 و CD8 و بیان نسبت CD4/CD8 و در نهایت، ۳) شمارش تعداد TCD4 در کل لنفوسیت‌های خون و بیان میزان این سلول‌ها به صورت درصد.

۱-۲) اعتبار نقاط پایانی جانشین

با توجه به شکست تلاش‌های گذشته برای استفاده از نقاط پایانی جانشین، این مطلب روشن می‌شود که قبل از تصمیم به استفاده از یک نقطه پایانی جانشین، مهمترین موضوع بررسی اعتبار یا ارزیابی آن است. در نتیجه روش‌های معتبر برای اعتبار سنجی مورد نیاز می‌باشند. از قبیل روش‌هایی که در دهه‌های اخیر در تحقیقات مهم ارائه شده‌اند. بیکر و کرامر^۱ (۲۰۰۳) نشان دادند که برقراری

1 - Baker & Keramer

یک همبستگی ساده بین نقطه پایانی حقیقی و نقطه پایانی جانشین کافی نیست. تعدادی از روش‌های مرسوم برای رسیدن به این هدف پیشنهاد شده‌اند. به عنوان مثال پرن‌تایس (۱۹۸۹) با استفاده از آزمون فرض جانشین‌ها را بررسی کرد، دی و دافی^۱ (۱۹۹۶) نشان دادند که استفاده از ملاک پرن‌تایس حجم نمونه را کوچک می‌کند. بگ^۲ و همکاران (۲۰۰۰) در اهمیت این ملاک نشان دادند که رابطه بین نشانگر با نقطه پایانی در درجه اول اهمیت و واریانس نشانگر در مرحله بعدی اهمیت قرار دارد. دی و دافی نشان دادند که امکان دیدن اثرات جانبی^۳ جمعی، غیرمرتبط با اثر مداخله، در نقطه پایانی بالینی واقعی نیز وجود دارد. با روش‌های آماری موجود، بایستی امکان هدایت به یک تحقیق مرسوم روی کیفیت نقاط پایانی مختلف مورد استفاده به عنوان جانشین در تجربیات بالینی وجود داشته باشد.

در خصوص نقاط پایانی جانشین بجای نقاط پایانی حقیقی، پرن‌تایس (۱۹۸۹) تعریف جامعی را ارائه نموده است. بر اساس این تعریف اگر S را به عنوان نقطه پایانی جانشین، T را به عنوان نقطه پایانی حقیقی و Z را به عنوان کلیه متغیرهای کمکی موجود در مسئله مورد توجه قرار دهیم، در این صورت یک آزمون معتبر برای ارزیابی نقطه پایانی جانشین آن است که همواره داشته باشیم:

$$f(S|Z) = f(S) \Leftrightarrow f(T|Z) = f(T) \quad (1-1)$$

که در آن $f(\cdot)$ توزیع احتمال یک متغیر تصادفی است. همانطور که در رابطه (۱-۱) مشاهده می‌شود، توزیع آماری که بر اساس $S|Z$ بدست می‌آید همان توزیع آماری است که بر اساس $T|Z$ بدست خواهد آمد. بنابر این به استثنای زمانی که S یک جانشین کامل برای T است، فقط با توجه به برخی از رفتارهای مشخص درمان Z ، نقطه پایانی S یک نقطه پایانی جانشین برای T خواهد بود. برای مثال زمانی S و T نقاط پایانی همانند خواهند بود که ترکیب قطعی (غیر تصادفی) از هم به حساب بیایند ($S \equiv T$). نقاط پایانی S و T می‌توانند متغیرهای تصادفی پیوسته، گسسته و احتمالاً سانسور

1 - Duffy & Day
 2 - Begg
 3 - Side Effect (Noise)

شده باشند. پرنطایس تمرکز خود را بر روی مواردی که در آن‌ها T زمان تا شکست می‌باشد، قرار داد. این تعریف خیلی محدود است زیرا یک بازبینی مستقیم از سه تایی (T, S, Z) سوالات زیادی را در مورد اعتبار داده‌ها در سه تایی مورد نظر، تکرارپذیری آزمایش‌ها و غیره ایجاد می‌کند. حتی اگر تعداد زیادی آزمایش در دسترس باشند، ممکن است هم‌ارزی آزمون آماری ارائه شده در فرمول (۱-۱) در همه آنها برقرار نباشد. علت آن هم می‌تواند نوسانات شانس یا توان پایین آماری آزمون باشد. بنابراین این اگر رابطه مورد نظر درست باشد آنگاه معیارهای عملیاتی بایستی کنترل شوند.

۳-۱) معیار پرنطایس^۱

با فرض اینکه سه تایی (T, S, Z) تعریف را کامل کند، پرنطایس چهار معیار عملیاتی را برای

کنترل پیشنهاد داد که به صورت نمادین عبارتند از:

$$f(S | Z) \neq f(S), \quad (۲-۱)$$

$$f(T | Z) \neq f(T), \quad (۳-۱)$$

$$f(T | S) \neq f(T), \quad (۴-۱)$$

$$f(T | S, Z) = f(T | S), \quad (۵-۱)$$

ماهیتاً این معیارها نیازمند آن هستند [۳] که:

۱. درمان رابطه معنی داری با نقطه پایانی *جانشین* داشته باشد،
۲. درمان رابطه معنی داری با نقطه پایانی *حقیقی* داشته باشد،
۳. نقطه پایانی *جانشین* رابطه معنی داری با نقطه پایانی *حقیقی* داشته باشد و
۴. اثر کامل درمان روی نقطه پایانی *حقیقی* توسط *جانشین* پوشش داده شده باشد.

توجه داشته باشید که روابط (۲-۱) و (۴-۱) بر مبنای نامساوی (رد فرض صفر) و رابطه (۵-۱) بر

مبنای مساوی بنا شده‌اند.