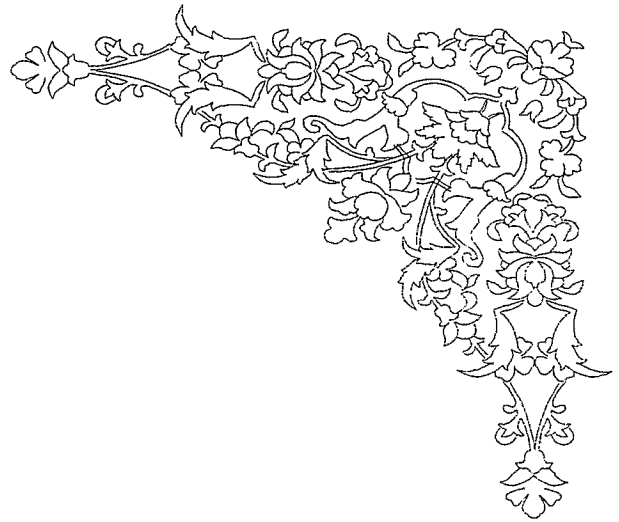


۲۴۵



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۱۲ ۳۱۹

۸۷/۱۰۸۵۸۶  
۸۸/۱۲۱



دانشگاه تربیت مدرس  
دانشکده علوم پزشکی

رساله دوره دکتری در رشته آمار زیستی

عنوان:

بررسی اعتبار نشانگرهای زیستی جانشین در  
تشخیص های پزشکی به  
روش بیزی

نگارش:

شهره جلایی

استاد راهنما:

دکتر سقراط فقیه زاده

اساتید مشاور:

دکتر فرزاد اسکندری

دکتر طوبی غضنفری

۱۳۸۸ / ۱۱ / ۱۸

زمستان ۱۳۸۷

۱۱۲۳۱۹



بسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

خانم شهره جلایی رشته آمارزیستی رساله دکتری واحدی خود را با عنوان: "ارزیابی اعتبار مارکرهای حیاتی جانشین در تشخیص کلینیکی به روش بیژی" در تاریخ ۸۷/۱۱/۱۳ 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	۱- استاد راهنما
	دکتر فرزاد اسکندری	۲- استاد مشاور
	دکتر طوبی غضنفری	۳- استاد مشاور
	دکتر ابراهیم حاجی زاده	۴- استاد ناظر
	دکتر فاطمه الحانی	۵- استاد ناظر
	دکتر حمید علوی مجد	۶- استاد ناظر
	دکتریداله محرابی	۷- استاد ناظر
	دکتر انوشیروان کاظم نژاد	۸- نماینده تحصیلات تکمیلی

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

**مقدمه:** با عنایت به سیاست های پژوهشی 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 هیات علمی، دانشجویان، دانش آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی تحت عناوین پایان نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی که با ه...گی دانشگاه انجام شده است، موارد ذیل را رعایت نمایند:


**ماده ۱-** حقوق مادی و معنوی پایان نامه ها/ رساله های مصوب دانشگاه متعلق به دانشگاه است و هر گونه بهره برداری از آن باید با ذکر نام دانشگاه و رعایت آیین نامه ها و دستورالعمل های مصوب دانشگاه باشد.

**ماده ۲-** انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و استاد راهنما مسئول مکاتبات مقاله باشند. تبصره: در مقالاتی که پس از دانش آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان نامه/ رساله نیز منتشر می شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

**ماده ۳-** انتشار کتاب حاصل از نتایج پایان نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با مجوز کتبی صادره از طریق حوزه پژوهشی دانشگاه و بر اساس آیین نامه های مصوب انجام می شود.

**ماده ۴-** ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه در جشنواره های ملی، منطقه ای و بین المللی حاصل از نتایج مستخرج از پایان نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق حوزه پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

**ماده ۵-** این دستورالعمل در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۱۳۸۴/۴/۲۵ در شورای پژوهشی دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب لازم الاجرا است و هر گونه تخلف از مفاد این دستورالعمل، از طریق مراجع قانونی قابل پیگیری خواهد بود.

نام و نام خانوادگی:    
تاریخ و امضاء:   
۱۳۸۴/۱۱/۱۴

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 فعالیتهای 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 / رساله دکتری نگارنده در رشته ..... است که در سال ..... در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی ..... مشاوره ..... 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 پرداختهای 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 ..... دانشجوی رشته ..... مقطع .....  
تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی .....  
شهره جلالی

تاریخ و امضا

۱۳، ۱۱، ۸۷

تقدیم به

روح پدر بزرگووارم که دوست داشتن را به من آموخت

مادر عزیزتر از جانم که همواره مشوق من در آموختن بوده است

همسر مهربانم که در تمام این راه صبورانه در کنارم بود

دختر دوست داشتنی ام که به من انگیزه پیمودن این مسیر را داد

خانواده عزیزم که دلگرمی من در برابر سختی های این راه بودند

## تقدیر و تشکر:

اکنون که با استعانت از الطاف الهی امر تحقیق و تدوین این رساله به پایان رسیده است، مراتب تقدیر و

تشکر خود را از کلیه کسانی که در این راه یاری ام کردند ابراز می دارم:

— از استاد بزرگوار جناب آقای دکتر فقیه زاده، به خاطر راهنمایی ها، حمایت ها و پشتیبانی های بی

دریغ شان که در سخت ترین شرایط ، مرا به ادامه راه امیدوار می کرد

— از استاد گرامی جناب آقای دکتر اسکندری که با مشاوره های ارزشمندشان من را در تدوین این رساله

یاری کردند.

— از استاد گرامی سرکار خانم دکتر غضنفری به خاطر مشاوره و زحمات ایشان در امر جمع آوری و تفسیر

داده های این رساله

— از استاد ارجمند جناب آقای دکترمشکاتی به خاطر هم فکری های ارزشمند، ژرف اندیشی و تعلیم عمیق

مفاهیم آماری

— از اساتید گرامی جناب آقایان دکتر کاظم نژاد و دکتر حاجی زاده به خاطر زحمات آنان در طول دوره

دکتری و هم چنین کمک در پیشبرد و اجرای این رساله

— از اساتید گرامی جناب آقایان دکتر محرابی و دکترعلوی مجد به خاطر صرف وقت و داوری ریزبینانه

شان

— از مهمان نوازی و مهربانی بی حد اعضای محترم گروه آمار کاربردی دانشگاه ملیبورن استرالیا که در

دوره فرصت مطالعاتی، امکان بهرمندی از تجارب بی بدیل را در اختیار من قرار دادند. به ویژه از کمک ها

و راهنمایی های ارزشمند پرفسور پیتر هال

— از زحمات پرسنل محترم آموزشی، پژوهشی و اداری دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

## چکیده

در تحقیقات پزشکی به دلایل زیادی از جمله زمان بر، پرهزینه بودن یا قابل دسترس نبودن پاسخ های بالینی، در بعضی مواقع نمی توان آثار یک مداخله را مستقیماً روی متغیرهای نهایی بالینی اندازه گیری نمود. در این مواقع آثار مداخله بر متغیرهای جانشین اندازه گیری می شود.

مطالعات آماری اعتبار سنجی جانشین ها از سال ۱۹۸۹ توسط پرتنایس با ارایه اولین ملاک اعتبار سنجی آغاز شد. تا کنون ملاک های متعددی با هدف پوشش انواع متغیرها و حالات مختلف ارایه شده است. آلونس و همکارانش (۲۰۰۶) ملاک "عامل فروگاهی درست نمایی" ( $LRF$ ) را برای ارزیابی اعتبار نشانگرهای زیستی جانشین در سطح فردی ارایه کرده اند.

در این رساله ملاک جدید عامل تقلیل درست نمایی با استفاده از رهیافت بیزی ( $LRF_B$ ) برای ارزیابی اعتبار نشانگرهای زیستی جانشین در سطح فردی معرفی شده است. مقدار دقیق آماره معرفی شده ( $LRF_B$ ) در حالت کوچک نمونه ای برای خانواده توزیع نمایی و در ادامه برای توزیع دو جمله ای بعنوان عضو خاص از این خانواده محاسبه شده است.

در نهایت هر دو ملاک روی داده های شبیه سازی شده و همچنین بر روی داده های یک مطالعه ایمنی شناسی، که به صورت همگروهی تاریخی بر روی ۵۰۰ نفر که ۳۷۲ نفر آنها از مصدومین شیمیایی سردشت و ۱۲۸ نفر آنها از شهر ربط به عنوان کنترل بودند، برای بررسی اعتبار جانشینی فاکتوهای ایمنی در بیماران با عارضه پوستی در مواجهه با گاز شیمیایی خردل مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان داد اعتبار در سطح فردی برای فاکتور ایمنی  $IFN_g$  به روش فراوانی گرا  $3/22\%$  با حدود اطمینان  $[9\% \text{ تا } 1/01\%]$  و به روش بیزی به ازای پیشین نرمال  $[5/19\% \text{ تا } 1/85\%]$  و در سطح آزمایشی  $82/22\%$  است. نتایج نشان داد این فاکتور از موارد خاصی است که با وجود دارا بودن اعتبار بالا در سطح آزمایشی ولی از اعتبار غیر قابل قبولی در سطح فردی برخوردار است.

واژگان کلیدی: نقاط پایانی جانشین - اعتبار در سطح فردی - خانواده نمایی - عامل بیزی - گاز خردل - سایتوکاینها Th1 - Th2.



فصل ۱

مقدمه

۱-۱	مقدمه	۱
۲-۱	اهداف	۵
۳-۱	فرضیات	۵
۴-۱	بررسی یک مثال کاربردی	۵
۱-۴-۱	جامعه آماری و حجم نمونه	۵
۲-۴-۱	روش و ابزار گردآوری اطلاعات	۵
۳-۴-۱	روش تجزیه و تحلیل داده‌ها	۶
۵-۱	تعریف واژه‌ها	۷

فصل ۲

کلیات و مروری بر مطالعات

۱-۲	مقدمه	۸
۲-۲	مروری بر مطالعات	۹
۱-۲-۲	ملاک پرتایس	۹
۲-۲-۲	نسبت اثر درمان	۱۳
۳-۲-۲	اعتبار در سطح _ فردی و سطح آزمایشی	۱۶
۳-۲	انتخاب مدل	۲۵

- ۲۵..... نظریه های فراوانی گرا..... ۱-۳-۲
- ۲۵..... آزمون نسبت درست نمایی..... ۱-۱-۳-۲
- ۲۹..... اطلاع فیشتر..... ۲-۱-۳-۲
- ۲۹..... نظریه های مبنی بر استنباط بیزی..... ۲-۳-۲
- ۳۱..... توزیع پیشین..... ۱-۲-۳-۲
- ۳۱..... توزیع پیشین مزدوج..... ۱-۱-۲-۳-۲
- ۳۲..... چگالی پیشین آگاهی بخش..... ۲-۱-۲-۳-۲
- ۳۲..... توزیع پیشین جفریز..... ۳-۱-۲-۳-۲
- ۳۳..... چگالی ناسره..... ۴-۱-۲-۳-۲
- ۳۴..... آزمون فرض ها در آمار بیز (عامل بیزی)..... ۲-۲-۳-۲
- ۳۷..... رابطه عامل بیز و مقدار احتمال در آزمون فرضها..... ۱-۲-۲-۳-۲
- ۳۸..... محاسبه عامل بیز..... ۲-۲-۲-۳-۲
- ۳۸..... نقش پیشین ها در محاسبه عامل بیزی..... ۳-۲-۲-۳-۲
- ۴۱..... ملاک شوارتز..... ۳-۲-۳-۲
- ۴۱..... رابطه ملاک شوارتز و عامل بیزی..... ۱-۳-۲-۳-۲
- ۴۵..... شبیه سازی..... ۳-۳-۲
- ۴۷..... شبیه سازی از توزیع های گسسته..... ۱-۳-۳-۲
- ۲-۳-۳-۲ برآوردگر عامل بیز با استفاده از شبیه سازی پسین و برآوردگر لاپلاس -
- ۴۸..... متروپولیس.....
- ۴۸..... مقدمه..... ۱-۲-۳-۳-۲
- ۴۹..... برآوردگر ساده مونت کارلو..... ۲-۲-۳-۳-۲
- ۵۰..... تقریب لاپلاس - متروپولیس..... ۳-۲-۳-۳-۲

- ۵۲.....۴-۲-۳-۳-۲ برآوردگر لاپلاس - متروپولیس
- ۵۳.....مراتبی
- ۵۴.....۵-۲-۳-۳-۲ برآورد مرکب لاپلاس - متروپولیس برای مدل‌های سلسله
- ۵۵.....۶-۱-۳-۳-۲ برآوردگر لاپلاس - متروپولیس برای مدل‌های سلسله
- ۵۶.....مراتبی لجستیکی
- ۵۷.....۴-۳-۲ نتیجه گیری

### فصل ۳

#### تحلیل بیزی اعتبار نشانگرهای زیستی جانشین

- ۵۸.....۱-۳ مقدمه
- ۵۹.....۲-۳ اعتبارسنجی نشانگرهای زیستی جانشین در روش فراوانی گرا
- ۵۹.....۱-۲-۳ اعتبار در سطح فردی
- ۶۰.....۲-۲-۳ اعتبار در سطح آزمایشی (اثرات نسبی)
- ۶۱.....۳-۲-۳ عامل فروگاهی درست نمایی
- ۶۲.....۳-۳ ملاک جدید جهت اعتبارسنجی نشانگرهای زیستی جانشین "عامل فروگاهی درست نمایی بیزی" به روش بیزی
- ۶۳.....۱-۳-۳ فرم دقیق ماتریس اطلاع
- ۶۳.....۱-۱-۳-۳ ماتریس اطلاع برای پارامتر خانواده توزیع نمایی
- ۶۴.....۲-۱-۳-۳ ماتریس اطلاع برای ضرایب معادلات رگرسیون در معادلات خطی تعمیم یافته
- ۶۵.....یافته
- ۶۷.....۳-۱-۳-۳ ماتریس اطلاع برای پارامتر توزیع دو جمله ای
- ۶۸.....۴-۱-۳-۳ ماتریس اطلاع برای ضرایب معادلات رگرسیون در معادلات خطی تعمیم یافته با تابع پیوند لجیت

۲-۳-۳ مقدار دقیق ملاک "عامل فروگاهی درست نمایی بیزی" در حالت کوچک نمونه ای ..... ۶۹

۱-۲-۳-۳ عامل فروگاهی درست نمایی بیزی برای خانواده توزیع نمایی ..... ۶۹

۲-۲-۳-۳ عامل فروگاهی درست نمایی بیزی برای توزیع دوجمله ای ..... ۷۴

۳-۳-۳ عامل فروگاهی درست نمایی بیزی در حالت بزرگ نمونه ای ..... ۷۷

## فصل ۴

کاربرد آماره های اعتبارسنجی نشانگرهای زیستی جانشین به روش فراوانی گرا و بیزی در عوارض

پوستی ناشی از گاز خردل

۱-۴ مقدمه ..... ۸۰

۲-۴ عامل فروگاهی درست نمایی بیزی برای داده های شبیه سازی شده ..... ۸۱

۳-۴ کاربرد عملی واقعی ..... ۸۴

۳-۳-۴ مدل های آماری ..... ۸۵

۴-۳-۴ نتایج ..... ۸۸

## فصل ۵

بحث و نتیجه گیری

۱-۵ مقدمه ..... ۹۳

۲-۵ بحث و نتیجه گیری ..... ۹۳

۳-۵ پیشنهادات ..... ۹۸

مراجع ..... ۹۹

# فصل اول

## مقدمه

## ۱-۱ مقدمه:

مطالعات کارآزمایی بالینی بعنوان اولین راه علمی جهت تشخیص، تعیین کارآیی و سلامت مداخلات پزشکی و همچنین شناسایی طرح های جدید جهت تشخیص، درمان و پیشگیری از بیماریها از سال ۱۹۸۰ بکار گرفته شده اند [۱]. علیرغم مزایای این مطالعات، مسئله ایی که توسط انجمن های حمایت از بیماران و گروههای مدافع جامعه و محققانی که مخالف این روش ها هستند همواره مطرح می شده، هزینه بر و زمان بر بودن این نوع مطالعات و شکل ارائه بحث های معنی داری در مورد تعمیم نتایج در زمان مناسب می باشد [۱]. بطور مثال از کارآزمایی های بالینی طولانی مدت، می توان به مطالعه ای در مورد درمان حملات قلبی اشاره که بر روی بیش از ۲۰۰۰۰ نفر در بیش از ۵۰ مرکز انجام شد و به طور متوسط ۲۵ سال به طول انجامید و هزینه ای بالغ بر میلیونها دلار برای آن صرف شد [۱].

بنابراین شناخت متغیرهایی که با هزینه کم و در زمان کوتاه، به آسانی قابل اندازه گیری بوده و از قابلیت تکرارپذیری مناسبی نیز برخوردار باشند، جهت پیش آگاهی از روند بیماری و درمان در کار آزمایی ها و مراقبت های بالینی می تواند مزایای زیادی داشته باشد. مسئله مهم جانشین نمودن این متغیرها بجای نقاط پایانی واقعی می باشد. لذا در سالهای اخیر علاقه مندی زیادی جهت استفاده از نشانگرهای زیستی<sup>۱</sup> به عنوان جانشین<sup>۲</sup> نقاط پایانی بالینی<sup>۳</sup> بوجود آمده است، بطوریکه توسط انجمن غذا و داروی آمریکا (FDA)<sup>۴</sup> [۳و۲] و گروه تخصصی (BDWG)<sup>۵</sup> تعریف جامعی از نشانگرهای زیستی بصورت ذیل ارائه گردیده است.

جدول (۱-۱): تعریف گروه تخصصی (BDWG) از نشانگر زیستی جانشین [۴]

اصطلاحات	تعاریف
نشانگر زیستی (علائم حیاتی)	یک صفت اختصاصی ویژه که به صورت عینی قابلیت اندازه گیری داشته باشد و به عنوان یک شاخص جهت بررسی روند عوامل بیولوژیکی طبیعی و آسیب دیده و یا پاسخ دارویی در یک مداخله، مورد استفاده قرار می گیرد.
نقاط پایانی واقعی بالینی	یک صفت اختصاصی که نشان دهنده چگونگی احساس، عملکرد یا بقای بیمار است.
نقاط پایانی جانشین	یک نشانگر زیستی که نامزد جانشین شدن جهت یک نقطه پایانی بالینی است.

۱ biomarker

۲ surrogate

۳ clinical endpoint

۴ United States Food and Drug Administration

۵ Biomarkers Definitions Working Group

توجه به این نکته مهم است که برای وجود قابلیت جهت جانشین شدن، باید نشانگرهای زیستی جانشین در بررسی روند تغییر و تحولات متاثر از مداخله بهترین بنظر بیاید. در واقع یک نشانگر زیستی جانشین وقتی با ارزش است که مبانی نظری آسیب شناسی مربوطه نیز آنرا تایید کند. بنابراین برای یافتن یک نشانگر زیستی معتبر، شناخت مسیر آسیب شناسی آن پدیده ضروری است. این شناخت می تواند در هر سطحی از ژنتیک ملکولی، زیست شیمی و علم تشریح باشد. در نتیجه می توان از نشانگرهای جانشین در مراحل مختلف بیماری ها استفاده نمود. بعنوان مثال می توان از آزمایش های ژنتیک ملکولی، به عنوان آزمون های تشخیصی، در مرحله اول بیماری نام برد. آزمایش های خون مثالهایی از نشانگرهای زیستی شیمیایی هستند و<sup>۶</sup> MRI و CT اسکن<sup>۷</sup> می توانند مثال هایی از این نشانگرها در مرحله علم تشریح باشند که در زمان پنهان بودن نشانه ها<sup>۸</sup> و علائم بالینی بیماری<sup>۹</sup> بکار برده می شوند.

نشانگرهای زیستی در حالت کلی می توانند در موارد پیش آگاهی دادن، تشخیصی و تشخیص افتراقی، کشف توانمندی های بالقوه یک درمان جدید (از نوع حیوانی یا انسانی)، اندازه گیری شدت و پیشرفت بیماری، تعیین عملکرد پاسخ به درمان و اندازه گیری میزان تاثیر و عوارض جانبی داروهای جدید در مداخلات پزشکی بکار گرفته شوند. از یک نقطه پایانی جانشین توقع داریم که به صورت مفیدی علائم را پیش بینی کند.

در تحقیقات پزشکی دلایل زیادی برای افزایش علاقه مندی جهت استفاده از نشانگر زیستی بعنوان نقاط جانشین در مطالعات بالینی وجود دارد، که می توان به تعدادی از آنها اشاره کرد.

- ۱- استفاده از نقاط پایانی جانشین به صورت اساسی بعد مطالعه را کاهش می دهد [۵].
- ۲- به دلیل کاهش دوره آزمایش برای هر بیمار، همکاری بیماران با محقق افزایش پیدا می کند [۶].
- ۳- در مواردی که نقاط نهایی واقعی بالینی، مرگ مرتبط با بیماری باشد، جانشین ها به ما امکان می دهند که بتوانیم موارد جدیدی از بیماران ناخوش و بدحال را در مطالعه مورد ارزیابی قرار دهیم [۷].
- ۴- این روند وضعیت هزینه های غیر ضروری را بهبود می دهد [۸].
- ۵- اجتناب از منتظر شدن تا رسیدن به نقطه پایانی واقعی بالینی، در مواردی که بیماری سخت و نهایتا کشنده است، مطالعه را اخلاقی تر می کند [۴].
- ۶- استفاده از یک نشانگر زیستی بعنوان یک جانشین، در افزایش مشارکت داوطلبین به ما کمک می کند. خصوصا زمانی که نقطه نهایی واقعی، تهاجمی و ناراحت کننده باشد (معمولا در مطالعات سخت و طولانی به طور متوسط ۴۰٪ بیماران در طی مطالعه به تدریج از مطالعه خارج می شوند) [۹].
- ۷- در مواردی که نقطه پایانی بالینی توسط خطرهای رقابتی یا متغیرهای مخدوشگر همراه می شوند استفاده از نشانگر زیستی جانشین توصیه می گردد [۱۰]

<sup>۶</sup> Magnetic Resonance Imaging

<sup>۷</sup> Computed Tomography

<sup>۸</sup> sign

<sup>۹</sup> symptom

۸- استفاده از نشانگر زیستی با علائم بالینی متعارف سازگاری دارد [۷]

۹- استفاده از یک نشانگر زیستی بعنوان یک جانشین، می تواند برای پیش بینی و عینی کردن پاسخ های بالینی در اثر مداخله کمک کننده باشد [۱۱]

۱۰- نقاط پایانی جانشین می توانند در شناختن عوارض جانبی داروها کمک کننده باشند [۱۱].

اعتبار یک نقطه پایانی جانشینی در درستی تفسیری است که به ما ارائه می کند. هرچند استفاده از جانشین ها، بسیار مطلوب است ولی خطرات استفاده از جانشین های ضعیف نیز واضح است. همچنین باید به خطر استفاده از جانشین های قبلی که اعتبار آنها مجددا ارزیابی نشده اند، اشاره داشت. مثال کلاسیک آن در مطالعات سکتی قلبی است که در سالهای قبل، از نوار قلبی بعنوان نشانگر زیستی جانشین استفاده می شد که نتوانست باعث کاهش مرگهای ناشی از بی نظمی قلبی باشد و امروزه چندین نشانگر دیگر به صورت جانشین به آنها افزوده شده است. لذا با توجه به پیشرفت های تحقیقاتی باید اعتبار نشانگرهای زیستی جانشین موجود، بطور مستمر مورد ارزیابی های مجدد قرار گیرند.

بی اغماض صدها نشانگر زیستی و دیگر اندازه های جانشین تاکنون پیشنهاد شده اند [۱۲] واضح است که اعتبار و میزان کارایی جانشین هایی که از سالهای پیش به رسمیت شناخته شده اند باید مورد ارزیابی قرار گیرد. سوال اساسی که در این زمینه پیش می آید این است که جانشین های معتبر چگونه باید ایجاد و ارزیابی شوند؟

نکته مهم برای نشان دادن اعتبار یک جانشین این است که وجود یک همبستگی خوب بین اندازه یک نشانگر زیستی به عنوان یک نقطه انتهایی جانشین با نقطه انتهایی بالینی کافی نیست. فلمینگ<sup>۱۰</sup> و همکاران (۱۹۹۶) نشان دادند، وجود یک همبستگی نمی تواند یک جانشین خوب را بسازد [۱۰]. چیزی که لازم است این است که «اثر درمان روی نشانگرهای زیستی» رابطه خوبی با «اثر درمان روی نقطه پایانی بالینی» داشته باشد. تنها در این حالت است که یک نقطه پایانی بعنوان یک جانشین معتبر به ما این امکان را می دهد که یک تفسیر درست از اثر مداخله روی نقطه پایانی بالینی مورد نظرمان را داشته باشیم. آنها همچنین نشان دادند، بعضی از نشانگرهای زیستی که به عنوان جانشین ها در مطالعات کارآزمایی های مهم و برجسته استفاده شده بودند کفایت لازم را دارا نبودند.

سطح لازم برای اعتبار نشانگرها به موضوع مورد نظر بستگی دارد [۱۱]. ولی توجه به این نکته ضروری است که حداقل اعتبار لازم برای یک جانشین بستگی به سطح تحقیقات در خصوص آن مداخله دارد، بطوریکه با گسترش مراحل تحقیق در مورد آن مداخله، سطح لازم برای اعتبار جانشین های مربوط به آن، افزایش می یابد.

در معرفی نشانگرهای زیستی جانشین باید به دو نکته توجه کرد. اول اینکه ممکن است در حالت های خاصی، با اینکه یک نشانگر زیستی جانشین، به خوبی قدرت پیش بینی نقطه پایانی بالینی را داشته باشد، ولی نتواند اثر درمان روی نقطه پایانی را نشان دهد. بطور مثال CD۴ می تواند بعنوان یک نشانگر زیستی جانشین پیش بینی کننده میزان بقا در بیماران ایدزی (HIV) باشد. در صورتی که این عامل نمی تواند اثر درمان روی بقا را پیش



بینی کند. نکته دوم اینکه، ممکن است رابطه ایی که بین یک نشانگر زیستی و نقطه پایانی بالینی دیده می شود به دلیل مصادف شدن با اثر عوامل مخدوشگر باشد [۱۲].

همچنین در استفاده از نشانگرهای جانشین، توجه به فاصله زمانی از مواجهه مهم است. بطوریکه نشانگرهای زیستی جانشین که در فاصله زمانی کوتاه بعد از مداخله، شناخته و بکار گرفته می شوند با نشانگرهای زیستی جانشین که در زمانی طولانی تر از مداخله معرفی می گردند ممکن است متفاوت باشد. بنابراین باید به زمان ارزیابی نقطه های پایانی بالینی و جانشین به صورت ویژه توجه داشت. از طرف دیگر نیز ممکن است نشانگرهای زیستی جانشین که در مطالعات کوتاه مدت معرفی می شوند با نشانگرهای زیستی جانشین که در مطالعات بلند مدت معرفی شده اند، متفاوت باشند [۱۳].

همچنین باید بین جانشین هایی که در طول یک تحقیق تواما بکار برده می شوند از نظر این که در میانه تحقیق از آنها استفاده می شود یا در انتهای مطالعه اندازه گیری می شوند و یا آنهایی که اثر درمان را در زمانهای آینده نشان می دهند تفکیک قائل شد چون از نظر طول زمان متفاوتند و ممکن است از نظر اعتبار، ارزش های کمی متفاوتی داشته باشند [۱۴].

مطالعاتی که به منظور معرفی یک جانشین جدید طراحی می گردند، شبیه طراحی مطالعاتی هستند که اجازه ثبت و استفاده یک دارو را می دهند. بنابراین در شروع لازم است یک مطالعه مقدماتی برای اعتبارسنجی این جانشین ها صورت گرفته و به دنبال آن طراحی اصلی به منظور تعمیم و گسترش بکارگیری آنها صورت گیرد [۱۵].

خطر استفاده از جانشین های نادرست ممکن است منجر به اخذ تصمیم های نادرست جهت توقف و یا ادامه روند درمانی گردد. و استفاده بجا از جانشین های مناسب می تواند مزایای زیادی از جمله کاهش هزینه و زمان خصوصا در مطالعات گسترده داشته باشد. بنابراین جهت اخذ مجوز استفاده از جانشین ها لازم است بعد از شناسایی و اندازه گیری خطرها و مزایا، با استفاده از تحلیل های تصمیم گیری به یک راهنمای مناسب دست یابیم.

مجوز استفاده از جانشین ها می بایست بر اساس اعتبار<sup>۱۱</sup> هر نشانگر زیستی که به عنوان جانشین استفاده می شود، بررسی گردد. این اعتبار با ملاک های مختلفی از سال ۱۹۸۹ تاکنون به وسیله افراد متفاوتی مورد بررسی قرار گرفته است.

پرنتایس<sup>۱۲</sup> (۱۹۸۹) در یک مقاله بنیادی، اعتبار جانشین ها را در چارچوب آزمون فرض معرفی می کرد. این ملاک یک روش عملکردی جهت بررسی اعتبار برای زمان شکست در خروجی بالینی بود. بعد از او ملاک های متفاوتی جهت کمی کردن اعتبار نشانگرهای زیستی ارائه گردیده و به تدریج این معیارها اصلاح شدند و تعمیم پیدا کرده اند. هر یک از ملاک های ارائه شده جهت بررسی اعتبار در انواع خاصی از متغیرهایی که بعنوان نشانگر زیستی جانشین و به عنوان نقطه پایانی بالینی واقعی به کار برده می شوند، کاربرد داشته. مثلا ملاک پرنتایس برای بررسی اعتبار در حالتی که هم نقطه پایانی بالینی واقعی و هم نشانگر زیستی جانشین

۱۱ Validity

۱۲ Prentice

هر دو ، دوحالتی باشند، کاربرد داشته است. نهایتاً آلونس<sup>۱۳</sup> و همکاران (۲۰۰۶) به وسیله روشهای کلاسیک یک روش متحد جهت ارزیابی جانشین ها بر اساس محک پرتایس، که یک اندازه جدید جهت اعتبار جانشین ها (LRF) می باشد را معرفی می کنند که تعمیمی از ملاک های قبلی است.

در این رساله در فصل دوم، مطالعاتی که به روش فراوانی گرا جهت بررسی اعتبار نشانگرهای زیستی تاکنون انجام گرفته است، مورد بررسی قرار می گیرد. در فصل سوم، به معرفی اعتبار در سطح فردی و آزمایشی می پردازیم. همچنین ملاک جدید بیزی در حالت بزرگ نمونه ای و در حالت کوچک نمونه ای برای توزیع هایی از خانواده نمایی و خصوصاً در توزیع دوجمله ای معرفی می گردد. در فصل چهارم با استفاده از داده های شبیه سازی شده دو ملاک  $LRF_B$  و  $LRF$  مقایسه شده است. در ادامه در یک مثال پس از معرفی داده های یک مطالعه کار آزمایشی بالینی در ایمنی شناسی به آنالیز داده ها توسط ملاک  $LRF_B$  و  $LRF$  و مقایسه آنها می پردازیم. نهایتاً در فصل پنجم مدل و روش تحلیل  $LRF_B$  و  $LRF$  مورد بحث و نتیجه گیری قرار می گیرد.

#### ۲-۱ اهداف:

در این رساله، هدف ما:

- برآورد اعتبار جانشین ها به روش بیزی و ارایه یک ملاک جدید بیزی "عامل فروگاهی درستنمایی بیزی  $LRF_B$ " می باشد.
- مقایسه ملاک جدید معرفی شده جهت بررسی اعتبار جانشین ها « عامل فروگاهی درستنمایی به روش بیزی  $LRF_B$  » با ملاک مشابه کلاسیک آن « عامل فروگاهی درستنمایی به روش فراوانی گرا  $LRF$  ».

#### ۳-۱ فرضیات:

- برآورد اعتبار جانشین ها به روش بیزی، با ملاک « عامل فروگاهی درستنمایی به روش بیزی  $LRF_B$  »، نسبت به روش کلاسیک با ملاک « عامل فروگاهی درستنمایی به روش فراوانی گرا  $LRF$  » برآورد بهتری را ارائه می کند.

#### ۴-۱ بررسی يك مثال کاربردی:

##### ۱-۴-۱ جامعه آماری و حجم نمونه:

داده های بکار گرفته شده در این رساله بخشی از مطالعه غضنفری و همکاران [۱۶] می باشد که به صورت همگروهی تاریخی بر روی ۵۰۰ نفر شامل ۳۷۲ نفر از مصدومین شیمیایی در منطقه سردشت و ۱۲۸ نفر از ساکنان شهر ربط به عنوان گروه کنترل انجام پذیرفته است. از ۳۷۲ نفر مصدومین شیمیایی ، ۱۶۹ نفر پس از

مواجهه در بیمارستان بستری و ۲۰۳ نفر به صورت سرپایی درمان شده بودند که در اینجا به عنوان گروه غیر بستری شناخته می شوند. ساکنین شهر ربط که در مجاورت سردشت قرار دارد از نظر قومی، فرهنگی، مذهبی و حتی وجود استرس‌های ناشی از قرار گرفتن در منطقه جنگی همگون با ساکنان سردشت می باشند و تنها نقطه افتراق این دو جمعیت بمباران شیمیایی سردشت می باشد. گروه کنترل در مطالعه فوق از نظر سن نیز هماهنگ با گروه مواجهه انتخاب شده بودند.

#### ۲-۴-۱ روش و ابزار گردآوری داده ها:

در مطالعه حاضر بررسی و محاسبه میزان اعتبار ۱۶ فاکتور ایمنی جهت استفاده برای جایگزین شدن بجای علائم بالینی پوست در اثر مواجهه شیمیایی با گاز خردل مورد توجه قرار گرفته است. تشخیص یزشک متخصص پوست بر وجود یا عدم وجود عارضه پوستی بر اثر مواجهه با گاز شیمیایی خردل بر اساس دستورالعمل تایید شده در کمیسیون پزشکی بنیاد شهید و امور ایثارگران به عنوان نقطه پایانی بالینی انتخاب شد. نقاط پایانی جانشین جهت جایگزینی بجای علائم بالینی پوست در اثر مداخله شیمیایی با گاز خردل فاکتورهای سایتوکاینی IL۲, IL۱۰, IL۱۲, IFN $\gamma$ , IL۴ که هر یک در ۴ محیط سرم و کشت بدون تحریک<sup>۱۴</sup> کشت پس از تحریک (میتوزن)<sup>۱۵</sup> و اثر تحریک با کسر پاسخ پایه<sup>۱۶</sup> (ایندکس تحریکی) توسط آزمایشگاه با استفاده از تکنیک الایزا اندازه گیری شده اند، می باشند. جهت سنجش الایزا از کیت های شرکت R&D برای تک تک سایتوکاینهای مورد نظر استفاده گردیده است.

#### ۳-۴-۱ روش تجزیه و تحلیل داده ها:

برای تحلیل داده های جمع آوری شده به روش استنباط بیزی، بر اساس ملاک شوارتز و با استفاده از عامل بیزی و تکنیک های MCMC، مقدار عددی برای برآورد ملاک LRF $\beta$  "کاهش عامل درستیمایی به روش بیزی" به ازای یک پیشین مشخص محاسبه می گردد. این عدد نشاندهنده اندازه اعتبار نشانگرهای زیستی جانشین در سطح فردی است. در نهایت نتایج بدست آمده با روش فراوانی گرا مقایسه خواهد شد. در روش فراوانی گرا، دلیل گسسته بودن نقطه پایانی بالینی اندازه اعتبار در سطح فردی جهت هر یک از فاکتورهای ایمنی جانشین از روش LRF ارائه شده توسط آلونس و همکاران (۲۰۰۶) استفاده گردیده است [۲۰] در این روش اندازه LRF برابر با مقدار همبستگی بین دو نقطه پایانی جانشین و بالینی به ازای هر فرد بعد از تعدیل اثرات مواجهه، بر اساس آماره نسبت درست نمایی محاسبه می گردد. جهت بررسی اعتبار در سطح آزمایشی از روش ارائه شده توسط ملنبرگ و همکاران (۲۰۰۱) استفاده می کنیم [۲۱] که مناسب زمانی است که نقطه پایانی بالینی گسسته و نقطه پایانی جانشین پیوسته باشد. به وسیله فرمولهای پیشنهادی  $\alpha$  و  $\beta$  حاصل، تعدیل و استاندارد و برای هر

۱۴ Nill

۱۵ Mitogen

۱۶ Mitogen-Nill

یک از متغیرهای ایمنی جانشین به تفکیک محاسبه می شود و نهایتاً مقدار اعتبار آزمایشی (PE) که عبارت است از  $PE = \beta / \alpha$  با توجه به  $\alpha$ ،  $\beta$  تعدیل شده، جهت هر کدام از جانشین‌ها محاسبه و آورده می شود.

#### ۵-۱ تعریف واژه‌ها:

- نشانگر زیستی (علائم حیاتی): یک صفت اختصاصی ویژه که به صورت عینی قابلیت اندازه گیری داشته باشد و به عنوان یک شاخص جهت بررسی روند عوامل بیولوژیکی طبیعی و آسیب دیده و یا پاسخ دارویی در یک مداخله، مورد استفاده قرار می گیرد.

- نقاط پایانی واقعی بالینی: یک صفت اختصاصی که نشان دهنده چگونگی احساس، عملکرد یا بقای بیمار است.  
- نقاط پایانی جانشین: یک نشانگر زیستی (علامت حیاتی) که نامزد جانشین شدن جهت یک نقطه پایانی بالینی است.

- اعتبار در سطح فردی: ارتباط بین نقطه پایانی جانشین و نقطه پایانی واقعی بالینی به شرط تعدیل اثر مداخله را اعتبار در سطح فردی می نامیم.

- اعتبار در سطح آزمایشی: اندازه قدرت پیش بینی اثرات یک مداخله روی نقطه پایانی واقعی بالینی براساس مشاهده اثرات آن مداخله روی نقطه پایانی جانشین را اعتبار در سطح آزمایشی می نامیم