

الله  
البر الرحيم  
حسن



دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده علوم پزشکی

پایان نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته آمار زیستی

عنوان

کاربرد نقاط پایانی جانشین اصلی روی مصدومین شیمیایی دچار به عارضه پوستی

در سردشت

نگارش

مرجان زارع دشتکی

استاد راهنما

دکتر سقراط فقیه زاده

استاد مشاور

دکتر شهره جلائی

زمستان ۱۳۸۸

«فرم تأییدیه اعضای هیأت داوران مندرج در پایان نامه کارشناسی ارشد»

بدینوسیله پایان نامه کارشناسی ارشد خاتم مرجان زارع دشتکی رشته: آمار زیستی گواهی: -----  
تقدیم می شود. اینجانبان نسخه نهائی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوی بررسی و تأیید کرده و  
پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می کنیم.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:

دکتر سقراط ققیه زاده (استاد راهنما)



دکتر شهره جلالی (استاد مشاور)



دکتر ابراهیم حاجی زاده (استاد ناظر)



دکتر فرید زائری (استاد ناظر)



دکتر انوشیروان کاظم نژاد (نماینده تحمیلات 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 عنوان 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:** 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 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 آئین‌نامه‌های 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.

## 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 ۱۳۸۸ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر سقراط فقیه زاده، مشاوره دکتر شهره جلایی 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 **مرجان زارع دشتکی** دانشجوی رشته **آمار زیستی** مقطع **کارشناسی ارشد** تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی  
تاریخ و امضا

تقديم به :

على

## تشکر و قدردانی

منت خدایراست عزوجل که طاعتش موجب غربتست و به شکراندرش مزید نعمت هر نفسی که فرو می رود ممد حیات و چون برمی آید مفرح ذات پس در هر نفس دو نعمت باقیست و در هر نعمت شکر واجب.

از همسر مهربانم علی که در تمامی مدت پشتیبان من بود، خانواده ام، جناب آقای دکتر فقیه زاده، جناب آقای دکتر کاظم نژاد، جناب آقای دکتر حاجی زاده، خانم دکتر شهره جلالی و خانم دکتر طوبی غضنفری و تمامی دوستانم، خانم شهلا ظهراپی، خانم شیوا دیباج نهایت تشکر و برایتان آرزوی بهترین ها را دارم.

تقدیم به شما:

مطلب طاعت و پیمان و صلاح از من مست	که به پیمانہ کشی شهره شدم روز الست
من هماندم که وضو ساختم از چشمه ی عشق	چار تکبیر زدم یکسره از هرچه که هست
می بده تا دهمت آگهی از سر قضا	که به روی که شدم عاشق و از بوی که مست
کمر کوه کم است از کمر مور اینجا	نامید از در رحمت مشو ای باده پرست
بجز آن نرگس مستانه که چشمش مرساد	زیر این طارم فیروزه کسی خوش ننشست
جان فدای دهنش باد که در باغ نظر	چمن آرای جهان خوشتر از این غنچه نبست
حافظ از دولت عشق تو سلیمانی شد	یعنی از وصل تو اش نیست بجز باده به دست

## چکیده

توان کارآزماییهای بالینی براساس نقطه پایانی واقعی تعیین می شود که می تواند هم از لحاظ زمان و هم از لحاظ تعداد بیماران کاری طاقت فرسا باشد و از اینجاست که نقاط پایانی جانشین از شهرت بالایی برخوردار شده اند. تاکنون هر بیومارکری که معیارهای پرنطایس را برآورده می کرد به عنوان جانشین معرفی می شد ولی به علت اندازه گیری جانشین بعد از انتساب درمان این جانشین ها دارای اریبی پس تصادفی سازی بوده اند.

در مبحث جانشین اصلی به دنبال یافتن جانشینی بدون اریبی یعنی جانشینی که برای پیش بینی اثر درمان روی نقطه ی پایانی بالینی هم لازم و هم کافی باشد هستیم. برای از بین بردن اریبی پس درمان، از طبقه بندی اصلی استفاده می شود که به دلیل ساختاری که دارد تحت تاثیر درمان نیست و سپس استنباط ها را روی این طبقات انجام می دهیم این استنباط ها علی بوده و جانشینی که هم لزوم علیتی و هم کفایت علیتی را برآورده کند جانشین اصلی نام دارد.

پارامترهای توصیفی اثرات علی به دلیل وجود مقادیر گم شده قابل توصیف نیستند و با معرفی نمونه گیری مورد-گروهی از یک متغیر پیشگوی زمینه ای که همبستگی قوی با جانشین دارد اقدام به پیش بینی این مقادیر می شود.

در اینجا سعی می شود بعد از یافتن جانشین های آماری و تعیین اثرات مستقیم و غیر مستقیم، جانشین اصلی را روی داده های بدست آمده از مطالعه ی همگروهی تاریخی انجام شده روی ۴۹۲ فرد که ۳۶۳ نفر افراد گروه مورد که با گاز خردل مواجهه داشته و ساکن شهر سردشت بوده اند و ۱۲۹ نفر به عنوان افراد گروه مورد که با گاز خردل مواجهه نداشته و ساکن شهر ربط در مجاورت سردشت بوده اند بررسی شود.

کلمات کلیدی:

معیارهای پرنطایس، اثرات مستقیم و غیر مستقیم، مورد-گروهی، اریبی پس تصادفی سازی، طبقه

بندی اصلی.



## فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته.....	۱
۱-۱. مقدمه.....	۲
۱-۱-۱. آشنایی با مورد.....	۲
۱-۱-۲. تعریف ها و واژه ها.....	۷
۲-۱. مروری بر مطالعات انجام شده.....	۷
۱-۲-۱. نسبت اثر درمان.....	۱۰
۲-۲-۱. اعتبار در سطح فردی د اعتبار در سطح آزمایشی.....	۱۴
۳-۲-۱. مدل های نیم پارامتری.....	۲۲
۴-۲-۱. تاریخچه ی جانشین اصلی.....	۲۲
<b>فصل دوم: مواد و روش ها.....</b>	<b>۲۴</b>
۱-۲. ارزیابی نقاط پایانی جانشین با ملاک پرنتایس.....	۲۵
۱-۱-۲. بینش پشت استفاده از نقاط پایانی جانشین.....	۲۸
۲-۲. بحث روی نقاط پایانی جانشین.....	۳۵
۱-۲-۲. اثرات مستقیم و اثرات غیر مستقیم توصیف شده توسط متغیر واسط.....	۳۹
۲-۲-۲. سهم اثر درمان توصیف شده توسط جانشین یا ملاک PTE.....	۴۰
۳-۲. متغیر های نگاشت.....	۴۰
۴-۲. اثر علی.....	۴۴
۵-۲. ارزیابی نقاط پایانی جانشین اصلی.....	۴۵
۱-۵-۲. جانشین آماری و جانشین اصلی.....	۴۷
۱-۱-۵-۲. جانشین آماری.....	۴۸
۲-۱-۵-۲. جانشین اصلی.....	۴۹
۳-۱-۵-۲. میانگین لزوم علیتی.....	۵۲
۴-۱-۵-۲. میانگین کفایت علی.....	۵۲
۲-۵-۲. پارامترهای CEP.....	۵۳
۱-۲-۵-۲. حالت CB.....	۵۶
۳-۵-۲. پارامترهای توصیفی ارزش جانشین.....	۵۷
۱-۳-۵-۲. برآورد سطح CEP و نمودار CEP حاشیه ای.....	۵۹

۶۲	..... $risk_{(z)}(.,c,..),v = (F_{(1)}^{s w,x}, F^{w x})$ مدل هایی برای	۲-۵-۳-۱-۱
۶۲	..... A4-P	۲-۵-۳-۱-۱
۶۳	..... A4-NP	۲-۵-۳-۱-۱
۶۵	..... فصل سوم: نتایج و یافته ها	
۶۶	..... ۱-۳. آماره های توصیفی	
۷۲	..... ۲-۳. بررسی معیار های پرنطایس روی داده ها	
۷۲	..... ۳-۳. اثرات مستقیم و غیر مستقیم	
۷۸	..... ۴-۳. بررسی جانشین اصلی	
۸۲	..... فصل چهارم: بحث، نتیجه گیری و پیشنهاد	
۸۶	..... فهرست منابع	
۹۴	..... چکیده انگلیسی	

## فهرست شکل ها

۳۳	.....	شکل ۱-۲
۳۴	.....	شکل ۲-۲
۳۹	.....	شکل ۳-۲
۴۱	.....	شکل ۴-۲
۴۱	.....	شکل ۵-۲
۴۳	.....	شکل ۶-۲
۴۳	.....	شکل ۷-۲
۴۴	.....	شکل ۸-۲

## فهرست جداول

- جدول ۱-۱. چند مثال شناخته شده از جانشین ها ..... ۵
- جدول ۲-۱. معرفی انواع مطالعات بیز و ملنبرگ به تفکیک نوع متغیر ..... ۱۷
- جدول ۱-۲. مقادیر  $s$  به ازای مقادیر مختلف  $Z$  ..... ۴۲
- جدول ۲-۲. فشار خون احتمالی افراد در گروه درمان و دارونما ..... ۵۰
- جدول ۱-۳. جدول فراوانی بیماری گزروزیس در دو گروه مواجهه و غیر مواجهه ..... ۶۷
- جدول ۲-۳. آماره های توصیفی بیومارکرهای hemato4, hemato5, hemato9, biochem20 در تمامی افراد بدون در نظر گرفتن مواجهه و غیر مواجهه ..... ۶۸
- جدول ۳-۳. آماره های توصیفی hemato4, hemato5, hemato9, biochem20 در دو گروه مواجهه و غیر مواجهه ..... ۶۸
- جدول ۴-۳. آزمون برابری میانگین ها برای hemato4, hemato5, hemato9, biochem20 در دو گروه مواجهه و غیر مواجهه ..... ۶۹
- جدول ۵-۳. آماره های توصیفی بیومارکرهای hemato4, hemato5, hemato9, biochem20 نسبت به ابتلا و عدم ابتلا به گزروزیس ..... ۷۰
- جدول ۶-۳. آزمون برابری میانگین ها برای hemato4, hemato5, hemato9, biochem20 نسبت به ابتلا و عدم ابتلا به گزروزیس ..... ۷۱
- جدول ۷-۳. آماره های توصیفی و ضریب همبستگی پیرسن برای متغیر واسط hemato4 ..... ۷۲
- جدول ۸-۳. اثرات مستقیم و غیر مستقیم توصیف شده توسط متغیر واسط hemato4 ..... ۷۳
- جدول ۹-۳. اثر کلی  $b(YX)$  استاندارد شده به مقیاس اثر مستقیم  $b(YX.M)$  ..... ۷۶
- جدول ۱۰-۳. اثر غیر مستقیم و معنی داری با استفاده از توزیع نرمال استاندارد توصیف شده توسط متغیر واسط hemato4 ..... ۷۳
- جدول ۱۱-۳. آماره های توصیفی و ضریب همبستگی پیرسن برای متغیر واسط hemato5 ..... ۷۴
- جدول ۱۲-۳. اثرات مستقیم و غیر مستقیم توصیف شده توسط متغیر واسط hemato5 ..... ۷۴
- جدول ۱۳-۳. اثر کلی  $b(YX)$  استاندارد شده به مقیاس اثر مستقیم  $b(YX.M)$  ..... ۷۴
- جدول ۱۴-۳. اثر غیر مستقیم و معنی داری با استفاده از توزیع نرمال استاندارد توصیف شده توسط متغیر واسط hemato5 ..... ۷۵
- جدول ۱۵-۳. آماره های توصیفی و ضریب همبستگی پیرسن برای متغیر واسط hemato9 ..... ۷۵
- جدول ۱۶-۳. اثرات مستقیم و غیر مستقیم توصیف شده توسط متغیر واسط hemato9 ..... ۷۶
- جدول ۱۷-۳. اثر کلی  $b(YX)$  استاندارد شده به مقیاس اثر مستقیم  $b(YX.M)$  ..... ۷۶
- جدول ۱۸-۳. اثر غیر مستقیم و معنی داری با استفاده از توزیع نرمال استاندارد توصیف شده توسط متغیر واسط hemato9 ..... ۷۶

- جدول ۳-۱۹. آماره های توصیفی و ضریب همبستگی پیرسن برای متغیر واسط biochem20... ۷۷
- جدول ۳-۲۰. اثرات مستقیم و غیر مستقیم توصیف شده توسط متغیر واسط biochem20 ..... ۷۷
- جدول ۳-۲۱. اثر کلی b(YX) استاندارد شده به مقیاس اثر مستقیم b(YX.M) ..... ۷۷
- جدول ۳-۲۲. اثر غیر مستقیم و معنی داری با استفاده از توزیع نرمال استاندارد توصیف شده
- توسط متغیر واسط biochem20 ..... ۷۸

# فصل اول

مقدمه و مروری بر مطالعات انجام شده

## ۱-۱. مقدمه:

از آنجا که در بررسی اثر یک مداخله یا در بررسی یک سیر درمان و همچنین در مطالعات اپیدمیولوژی دسترسی به پاسخ های انتهایی بالینی در هر مرحله ارزیابی بسیار مشکل است و همچنین کیفی بودن پاسخ های بدست آمده، تحلیل و نتیجه گیری آنها را محدود می سازد، لزوم استفاده از بیومارکرها، یا اندازه هایی کمی و با قابلیت تکرار پذیری بالا که قابل حصول توسط آزمایشگاه باشند بجای پاسخ هایی مثل چگونگی احساس یا عملکرد بیماران در موقع بررسی اثرات یک مداخله، بسیار باارزش می باشد.

## ۱-۱-۱. آشنایی با مورد:

گاز خردل<sup>۱</sup>، از خانواده ی گازهای سمی<sup>۲</sup>، از عوامل جنگ شیمیایی تاول زا با توانایی ایجاد تاول های بزرگ روی پوست می باشد و بر خلاف اسمش گاز نیست یک مایع شیمیایی است که تبدیل به بخار می شود. گاز خردل خالص، بدون کلر بوده و در دمای اتاق، مایعی چسبناک است ولی زمانیکه در فرم ناخالصش، به عنوان یک عامل جنگی بکار رود معمولا زرد- قهوه ای است و بویی شبیه گوگرد یا سیر دارد، گازی است ناپایدار، التهاب آور و سرطان زا.

از آنجا که در صورت مواجهه با گاز خردل علایم آبی ابتلا، سریعا بروز نمی کند و مناطق آلوده شده کاملا نرمال بنظر می رسند، مواجهه یافتگان با این گاز ممکن است با بی خبری دوزهای بالایی از این ماده شیمیایی را دریافت کنند. با این حال حدود ۲۴ تا ۲۶ ساعت بعد از مواجهه خارش و سوزش

---

<sup>1</sup>Sulfur mustard

<sup>2</sup>Cytotoxic

شدید در پوست ایجاد شده و کم کم تاولهای بزرگی که حاوی مایعی زرد رنگ در درونشان است پدیدار شده که سوختگی شیمیایی نام دارند. اگر با چشم تماس پیدا کند سبب درد شدید، ورم پلک ها و نهایتاً کوری موقت می شود. در صورت تنفس گاز خردل، خونریزی و ایجاد تاول در دستگاه تنفسی، آسیب ماکوس ها و ورم ریه ناشی می شود. بسته به درجه آلودگی سوختگی سطح یک، سطح دو و اگر آلودگی زیاد باشد سوختگی شدید ( بیش از ۵۰٪ سوختگی، کشنده و بعد از گذشت چند روز یا چند هفته از زمان مواجهه، فرد می میرد) وجود دارد. مواجهه کم یا متوسط با گاز خردل معمولاً کشنده نیست ولی فرد مبتلا تا یک دوره ی طولانی نیاز به درمان داشته و حتی بعد از بهبودی سوختگی ها، خطر ابتلای روزافزون به سرطان وجود دارد.

گزرورزیس یک اصطلاح پزشکی بوده که به خشکی پوست ویا در حالتی خاص به خشکی ملتحمه گفته می شود. بروز بیماری گزرورزیس دلایل متعددی می تواند داشته باشد از جمله از دست دادن آب بدن، کمبود ویتامین آ، اگزما و بیماری دیابت.

از داده های بدست آمده در مطالعه ی همگروهی تاریخی سردشت، مشخص شد که مواجهه با گاز خردل شانس ابتلا به بیماری گزرورزیس را افزایش می دهد پس اگر بتوان بیومارکرهایی جهت جایگزین کردن این بیماری پیدا کرد کمک بزرگی به تشخیص بیماری در مراحل بعدی بیماری می شود.

در ارزیابی نقطه جانشین از نقطه نظر پرنتمیس<sup>۱</sup>، نقطه پایانی جانشین یک جایگزینی است برای نقطه ی پایانی بالینی و آزمونی معتبر را جهت بررسی فرض صفر: درمان هیچ اثری روی نقطه ی پایانی بالینی ندارد، ارائه می کند و دو معیار مهم زیر در مورد آن برقرار است: ۱- توزیع شرطی نقطه پایانی بالینی روی جانشین همانند توزیع شرطی نقطه پایانی بالینی روی جانشین و درمان است (یعنی تمامی اثر درمان بالینی از طریق جانشین تعدیل می شود) و ۲- جانشین و نقطه پایانی بالینی همبسته هستند. بیومارکری که معیار یک را برآورد کند جانشین آماری<sup>۲</sup> نام دارد.

---

<sup>1</sup> Prentice

<sup>2</sup> Statistical Surrogate



بدلیل اینکه جانشین ها بعد از تصادفی سازی اندازه گرفته می شوند، معیار ۱ براساس اثرات شبکه ای درمان<sup>۱</sup>، جانشین آماری را تعریف می کند. پس این تعریف دارای تفسیر علی<sup>۲</sup> نبوده و فرنکیس و روبین<sup>۳</sup>، تعریفی جدید از جانشین را براساس اثرات علی اصلی<sup>۴</sup> ارائه می کنند.

از نظر یک محقق بالینی وجود تنها یک همبستگی جهت وجود اثر درمان روی نقطه ی پایانی بالینی کافی نبوده و نیاز به یک بررسی بیشتر روی استفاده از جانشینها وجود دارد.

در این پایان نامه سعی می شود فاکتورهای ایمنی را که بتوان به عنوان تقاط پایانی جانشین اصلی یعنی جانشین هایی که برای نشان دادن اثر درمان روی نقطه ی پایانی بالینی هم لازم و هم کافی هستند در مصدومین شیمیایی دچار عارضه ی پوستی گزروزیس بررسی شوند.

فرنکیس و روبین [۱] تعریفی جدید از یک نقطه ی پایانی جانشین را بر اساس اثرات علی، تحت عنوان سطح پیشگویی کنندگی اثر علی<sup>۵</sup> ( سطح CEP) معرفی می کنند. سطح CEP نشان می دهد که چگونه می توان با استفاده از اثرات علی درمان روی بیومارکر، اثرات علی درمان روی نقطه پایانی بالینی را پیش بینی کرد. گرچه سطح CEP بدلیل وجود پیامدهای محتمل گمشده قابل شناسایی نیستند، با استفاده از متغیرهایی که بیومارکرها را پیش بینی می کنند قابل شناسایی می شوند. با داشتن یک نمونه ی مورد شاهدهی از این متغیر پیشگو و بیومارکر، برای برآورد کردن سطح CEP، از یک روش درستنمای برآورد شده کمک گرفته می شود. این برآورد، ارزش جانشینی بیومارکر را جهت پیشگویی کردن اثرات درمان بررسی می کند.

با استفاده از نمودار سطح CEP ارزش جانشینی چندین بیومارکر رامی توان بررسی کرد.

مطالعات کارآزمایی بالینی به عنوان اولین راه علمی جهت تشخیصی و تعیین کارایی و سلامت مداخله های پزشکی بوده که از سال ۱۹۸۰ به کار برده می شوند. اینگونه مطالعه ها عمدتاً دارای هزینه بالا و زمان صرف شده خیلی زیاد می باشند. برای مثال از جمله کارآزمایی های بالینی طولانی مدت، می توان به مطالعه ای در مورد درمان حملات قلبی که بر روی بیش از ۲۰/۰۰۰ بیمار و در ۵۰

<sup>1</sup>Net Treatment Effect

<sup>2</sup> Causal interpretation

<sup>3</sup> Frangakis & Rubin

<sup>4</sup>Principal causal effect

<sup>5</sup> Causal Effect Predictiveness surface(CEP surface)

مرکز انجام شد و به طور متوسط بین ۲ تا ۵ سال طول کشید اشاره کرد. لذا به نظر می‌رسد وجود روش‌های اندازه‌گیری پارامترها و روش‌های جایگزین کم هزینه و سریع الوصول می‌تواند به تسریع در نتیجه‌گیری برای پزشکان و افزایش میدان عمل برای محققین بینجامد. بنابر این هدف اصلی در اینگونه تحقیقات جایگزین کردن مسائل سخت و هزینه بر کلینیکی با جانشین‌های<sup>۱</sup> خوب و معتبر می‌باشد.

با توجه به مطلب بالا در سال‌های اخیر علاقمندی زیادی به استفاده از علامت‌های حیاتی<sup>۲</sup> به عنوان جانشین مناسب برای نقاط پایانی کلینیکی<sup>۳</sup> بوجود آمده است.

ارزش یک مارکر حیاتی در میزان بالای شناخت و فهم مبانی پاتولوژیک بیماری تحت مطالعه است. در جدول ۱-۱ چند مثال از جانشین‌ها آورده شده است.

جدول ۱-۱. چند مثال شناخته شده از جانشین‌ها:

بیماری	مارکر جانشین	نقطه پایانی بالینی
بیماری قلبی - عروقی	فشار خون	سکته قلبی
بیماری قلبی - عروقی	کلسترول	انسداد عروق قلبی
سرطان (تومور)	پاسخ تومور	مرگ
پوکی استخوان	تراکم معدنی استخوان	شکستگی استخوان
دیابت	میزان قند خون	عوارض بیماری دیابت

چند مثال دیگر از جانشین‌ها:

- میزان آنتی ژن P24 برای تعیین لود ویروسی در HIV.
- آنزیم کبدی ALT برای تعیین وجود بیماری هپاتیت B.

<sup>1</sup> Surrogate

<sup>2</sup> Biomarker

<sup>3</sup> Clinical endpoint

- استفاده از روش های تصویر برداری پزشکی مانند MRI و CTScan بجای جراحی برای تشخیص وجود انواع بیماری ها و آسیب ها مانند ناراحتی های قلبی، دیسک کمر و ...
  - آزمایش های خون مثال های خوبی از مارکرهای حیاتی شیمیایی هستند.
  - از مزایای استفاده از مارکرهای حیاتی در مطالعات کلینیکی می توان به موارد زیر اشاره نمود:
    - ۱- استفاده از جانشین ها بعد مطالعه را کاهش می دهد.
    - ۲- به دلیل کاهش دوره آزمایش، میزان همکاری بیماران با محقق افزایش می یابد.
    - ۳- در مواقعی که نقطه واقعی کلینیکی مرگ مرتبط با بیماری باشد، جانشین ها این امکان را فراهم می سازند که از تعداد بیشتری بیمار (به دلیل عدم نتیجه منجر به مرگ) استفاده نماییم.
    - ۴- کاهش هزینه های غیر ضروری.
    - ۵- اجتناب از انتظار تا رسیدن به نقطه پایانی (کوتاه شدن زمان).
    - ۶- ایجاد تشویق در بیماران برای وارد شدن به مطالعه. مخصوصاً اگر نقطه نهایی تهاجمی و ناراحت کننده باشد.
    - ۷- مورد استفاده در زمان هایی که متغیرهای همراه مزاحم وجود دارند.
    - ۸- زمانی که اندازه گیری نقاط پایانی نهایی سخت باشد.
    - ۹- رعایت اصول اخلاقی.
- بدون تردید جانشین های زیادی تا کنون معرفی شده اند. واضح است که باید اعتبار و میزان مرغوبیت آنها بررسی شود تا آن جانشین ها رسمیت پیدا کنند تا جامعه پزشکی بتواند به آنها اعتماد نماید و از آنها استفاده کند. همانطور که استفاده از جانشین ها مطلوب است، استفاده از جانشین های نا کارآمد نیز می تواند خطرناک باشد. با توجه به پیشرفت علوم، بایستی اعتبار مارکرهای قلبی نیز مورد ارزیابی قرار گیرد. برای مثال نوار قلبی سالها مورد استفاده بوده است و موفق به کاهش حملات قلبی نشده و هم اکنون روشهای دیگری جایگزین آن شده است (از قبیل آزمایشات خون).
- اعتبار یک جانشین در درستی تفسیری است که ارائه می کند.

با توجه به استفاده مکرر از برخی واژه‌ها، در زیر تعدادی از تعاریف استاندارد انجمن غذا و داروی آمریکا (FDA) را در رابطه با اصطلاحات بالا ارائه می‌دهیم:

### ۱-۲. تعاریف‌ها واژه‌ها:

الف) علامت حیاتی<sup>۱</sup>: یک صفت اختصاصی ویژه که به صورت عینی اندازه گیری و به عنوان یک شاخص جهت بررسی فرآیند بیولوژیکی طبیعی، فرآیند پاتوژنیک و یا پاسخ‌های دارویی، در یک مداخله درمان شناسی ارزیابی می‌شود.

ب) نقطه پایانی واقعی کلینیکی<sup>۲</sup>: صفت اختصاصی یا متغیری که نشان دهنده چگونگی احساس، عملکرد یا بقای بیمار است.

ج) نقطه پایانی جانشین<sup>۳</sup>: یک علامت حیاتی که نامزد جانشین شدن جهت یک نقطه پایانی کلینیکی است. از یک نقطه پایانی جانشین انتظار می‌رود که منافع کلینیکی<sup>۴</sup> را پیش بینی کند. توجه به این نکته مهم است که برای دارا بودن صلاحیت جانشین شدن، باید مارکر حیاتی جانشین در سرتاسر مسیر پاتوبیولوژیکی بهترین باشد.

### ۱-۲. مروری بر مطالعات انجام شده:

در سال ۱۹۸۹ پرنتمیس یک مقاله پایه در این زمینه منتشر کرد [۲] در این مقاله اعتبار جانشین‌ها در چارچوب آزمون فرض بررسی گردیده است. او شرح داد که «یک جانشین بایستی اطلاعات شفاف‌تری در باره اثرات درمان افتراقی بر روی نقطه پایانی واقعی کلینیکی ارائه دهد». او همچنین یک نقطه نهایی کلینیکی معتبر را تحت عنوان "یک متغیر پاسخ برای هر آزمون فرض صفر که هیچ ارتباطی بین گروه‌های تحت مقایسه وجود ندارد و همچنین یک آزمون معتبر از

<sup>1</sup> Biological marker (biomarker)

<sup>2</sup> True clinical endpoint

<sup>3</sup> Surrogate endpoint

<sup>4</sup> Clinical benefit