

Using Asymmetric Mixed Bivariate Modeling for Comparing Diabetic Macular Edema Treatments According to Visual Acuity and Central Macular Thickness Outcomes

Mansourian M¹, Kazemnejad A^{1*}, PhD; Kazemi I², PhD; Zayeri F³, PhD; Soheilian M, MD⁴

¹Tarbiat Modares University, Tehran, Iran; ²University of Isfahan, Isfahan, Iran; ³School of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Tehran, Iran ⁴Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding author: kazem_an@modares.ac.ir

Purpose: One of the major causes of visual acuity loss in diabetic patients is diabetic macular edema (DME). Best-corrected visual acuity and central macular thickness changes are considered as two main outcomes in diabetic macular patients. The goal of this study was to compare the effect of intravitreal bevacizumab injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment for diabetic macular edema according to the clinical trial data sets.

Methods: A new method was proposed to determine the best treatment for DME; i.e. intravitreal bevacizumab injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation using asymmetric mixed modeling based on the recorded data in 97 diabetic patients. Effect of these treatments was investigated according to simultaneous investigation of visual acuity and central macular thickness as two major outcomes without omitting any outlier.

Results: The results of bivariate asymmetric mixed model revealed that intravitreal bevacizumab injection alone or combined with Triamcinolone treatments had more therapeutic effect than the macular photocoagulation in terms of increasing visual acuity and decreasing central macular thickness in patients with DME.

Conclusion: Using asymmetric bivariate mixed model, there was a significant difference among the treatment modalities, duration of diabetes and gender in terms of visual acuity and central macular thickness.

Keywords: Asymmetric Mixed Models, Best-Corrected Visual Acuity, Bivariate Modelling, Central Macular Thickness, Diabetic Macular Edema

• Bina J Ophthalmol 2012; 17 (3): 220-226.

Received: 7 February 2011

Accepted: 29 May 2011

استفاده از مدل‌سازی دو متغیره آمیخته نامتقارن برای مقایسه روش‌های درمانی ادم ماکولای دیابتی بر اساس پیامدهای تغییرات بینایی و ضخامت مرکزی ماکولا

مرجان منصوریان^۱، دکتر انوشیروان کاظم‌نژاد^۲، دکتر ایرج کاظمی^۳، دکتر فرید زایری^۴، دکتر مسعود سهیلیان^۵

هدف: تعیین بهترین روش درمانی ادم ماکولا از میان روش‌های تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب به تنهایی و یا به همراه تریامسینولون در مقایسه با روش درمان اولیه فوتوکواگولاسیون لیزری ماکولا به عنوان درمان ابتدایی این عارضه بر حسب داده‌های یک کارآزمایی بالینی.

روش پژوهش: تحقیق حاضر با استفاده از مدل‌سازی آمیخته نامتقارن با روش جدیدی در تحلیل داده‌های کارآزمایی بالینی درمان ادم ماکولای دیابتی از میان روش‌های تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب، تزریق این دارو به همراه تریامسینولون و روش فوتوکواگولاسیون لیزری، بر اساس اطلاعات حاصل از ۹۷ بیمار دیابتی انجام گرفته است. اثرگذاری گروه‌های درمانی، با

بررسی هم‌زمان میزان تغییرات بهترین دید اصلاح شده و هم‌چنین میزان ضخامت مرکزی ماکولا، بدون حذف هیچ از یک داده‌های دور افتاده بررسی گردیده است.

یافته‌ها: مدل دو متغیره آمیخته نامتقارن، برتری اثر درمانی دو گروه تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب و تزریق توام این دارو و تریامسینولون را نسبت به گروه فوکوآگولاسیون لیزری، در افزایش بهترین دید اصلاح شده و نیز کاهش ضخامت مرکزی ماکولای آنان نشان داد.

نتیجه‌گیری: مدل دو متغیره آمیخته نامتقارن علاوه بر اثر گذاری دو متغیر طول مدت ابتلا به دیابت و جنسیت، اثر متفاوت روش‌های درمانی ارائه شده را بر تغییرات بهترین دید اصلاح شده و میزان ضخامت مرکزی ماکولا نشان داد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۱؛ دوره ۱۷، شماره ۳: ۲۲۶-۲۲۰.

• پاسخ‌گو: انوشیروان کاظم‌نژاد (e-mail: kazem_an@modares.ac.ir)

۱- دانشجوی دکتری آمار زیستی - دانشگاه تربیت مدرس

۲- استاد - آمار زیستی - دانشگاه تربیت مدرس

۳- استادیار - آمار محض - دانشگاه اصفهان

۴- استادیار - آمار زیستی - دانشکده پیراپزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۵- استاد - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران - بزرگراه جلال آل‌احمد - دانشگاه تربیت مدرس - گروه آمار زیستی

دریافت مقاله: ۱۸ بهمن ۱۳۸۹
تایید مقاله: ۸ خرداد ۱۳۹۰

مقدمه

رتینوپاتی دیابتی یکی از شایع‌ترین عوارض بیماران مبتلا به دیابت و از مهم‌ترین دلایل ضعف بینایی است که موجب گردیده تا احتمال بروز نابینایی در افراد دیابتی نسبت به افراد عادی افزایش یابد^۱. در حدود ۶۰-۹۰ درصد افراد مبتلا به هر دو نوع اول و دوم دیابت، پس از گذر دو دهه از ابتلا به این بیماری، به عارضه رتینوپاتی مبتلا می‌شوند که تنها نیمی از این مبتلایان به دلیل بروز تظاهرات چشمی، به چشم‌پزشک مراجعه می‌نمایند^{۲،۳}. شناخت عوامل مؤثر بر بیماری رتینوپاتی، تشخیص به موقع و کنترل آن از طریق دستیابی به روش‌های درمانی مؤثر این بیماری، کمک قابل توجهی را در جهت بهبودی و جلوگیری از پیشرفت این بیماری می‌نماید.

بر اساس مطالعات انجام شده، تاثیر عوامل متعددی بر پیشرفت عارضه رتینوپاتی به اثبات رسیده است که می‌توان از میان آنان به متغیرهای طول مدت ابتلا به دیابت، سن زمان تشخیص، جنس، شاخص توده بدنی، مصرف سیگار و یا میزان چربی‌های خون اشاره نمود^{۴،۵،۶}. از مهم‌ترین عوامل ذکر شده، طول مدت ابتلا به بیماری دیابت است که بر اساس آمارهای ثبت شده، ۸۰ درصد بیماران پس از گذشت ۱۵ سال از ابتلا به این بیماری، به عارضه رتینوپاتی مبتلا می‌شوند^۷.

در این میان، تشخیص و درمان ادم ماکولای دیابتی (DME: Diabetic Macular Edema) که در مراحل اولیه بیماری دیابت رخ

می‌دهد، نقش موثری را در درمان این عارضه ایفا می‌نماید^{۸،۹}. پژوهش حاضر قصد دارد بر اساس داده‌های ثبت شده از یک کارآزمایی تصادفی‌شده بر روی افراد مبتلا به DME با رویکرد جدید آماری، به تعیین موثرترین روش درمانی از میان درمان‌های تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب (IVB: Intravitreal Bevacizumab)، تزریق داخل زجاجیه هم‌زمان بواسیزوماب و تریامسینولون (IVB/IVT: Intravitreal Bevacizumab / Intravitreal Triamcinolone) و در نهایت، روش درمانی متداول این عارضه یعنی فوتوکوآگولاسیون لیزری (MPC: Macular Laser Photocoagulation) بپردازد.

در مطالعات کارآزمایی بالینی به دلیل وابستگی اندازه‌های ثبت شده از پیامدهای بالینی در چند بار اندازه‌گیری تکراری در دوره انجام کارآزمایی، لزوم استفاده از روش‌های متناسب آماری پدیدار می‌گردد. مدل‌سازی داده‌های طولی از جدیدترین روش‌های آماری می‌باشد که در تحلیل این نوع داده‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این نوع مطالعات، ویژگی‌های منحصر به فرد هر یک از افراد در طول زمان پی‌گیری همانند متفاوت بودن نوع پاسخ دهی فرد به درمان در مقایسه با سایر افراد، موجب به وجود آمدن نوعی تغییرپذیری می‌شود که در نظر گرفتن این تغییرپذیری در تحلیل‌های آماری، امری لازم است^{۱۰}. از سوی دیگر، گاهی وضعیت‌هایی در مطالعات بالینی وجود دارد که در آن‌ها، ثبت بیش از یک پیامد بالینی از بیمار مد نظر محقق قرار می‌گیرد. گاهی نیز مدل‌سازی جداگانه چندین پیامد بالینی به نتایجی متفاوت با

نفر) و گروه MPC که مورد عمل فوتوکواگولاسیون لیزری ماکولا قرار گرفتند (۳۳ نفر). جهت کاهش اثرات جانبی تریامسینولون، تزریق این ماده با میزان نصف مقدار معمول آن (۴ میلی‌گرم)، انجام پذیرفت. در موارد دوچشمی، هر چشم به طور جداگانه وارد مطالعه گردید و طی مدت دو سال، پیامدهای بهترین دید اصلاح شده (BCVA) و میزان ضخامت مرکزی ماکولا (CMT: Central Macular Thickness) بر حسب میکرومتر در هریک از مراحل معاینه، برای هر یک از افراد شرکت‌کننده اندازه‌گیری شد. در این راستا، OCT به کمک تجهیزات Time domain اندازه‌گیری گردید. به دلیل اجتناب از نوسانات عددی، کلیه اندازه‌گیری‌ها برای بیماران مختلف توسط دستگاه واحدی انجام گرفت.

سابقه قبلی فوتوکواگولاسیون لیزری موضعی یا کامل و نیز عمل یا تزریق داخل چشمی، تاریخچه گلوکوم یا افزایش فشار داخل چشم، از معیارهای خروج افراد از مطالعه بودند.

در روند انجام کارآزمایی بیماران، محققین طرح و تحلیل‌گران داده‌های حاصل از آن، همگی جهت کور سازی کارآزمایی از نحوه اختصاص روش‌های درمانی بیماران بی‌اطلاع بودند. جهت کورسازی بیماران گروه‌های IVB و IVB/IVT، یک منبع نوری بدون خاصیت درمانی به مدت ۲۰ ثانیه به ماکولای بیمار تابانده می‌شد. در گروه MPC نیز شبیه‌سازی روش‌های تزریقی به وسیله تزریق دارونما از طریق فشار دادن سرنگ بدون سوزن در ناحیه ملتحمه، انجام می‌گرفت.^{۱۵}

در مدل‌بندی آماری این مقاله که بر اساس اطلاعات ثبت شده از هفته‌های ۶، ۱۲، ۲۴، ۳۶ و ۴۸ به دلیل کامل بودن اطلاعات بیماران در تمامی هفته‌های پی‌گیری انجام پذیرفت، متغیر BCVA به صورت پیوسته (بر مبنای نمودار اسنلن) و متغیر CMT به صورت گروه‌بندی (ترتیبی)، به عنوان متغیرهای پاسخ (پیامدهای مطالعه) و متغیرهای طول مدت ابتلا به دیابت با سابقه بیش از ۱۰ سال (به دلیل اثر آن در به وجود آمدن عوارض چشمی)، جنسیت بیمار و مقادیر پایه اندازه‌گیری شده از پیامدهای مورد بررسی در ابتدای مطالعه (BCVA و CMT) به عنوان متغیرهای مستقل (پیش‌گو)، در نظر گرفته شدند. لازم به ذکر است متغیر گروه‌بندی شده CMT بر اساس سه گروه ترتیبی کم‌تر از ۳۰۰ میکرومتر، ۳۰۰-۳۹۹ میکرومتر و بیش‌تر از ۴۰۰ میکرومتر مورد تحلیل قرار گرفت.^{۱۵} به دلیل نامتقارن بودن توزیع دو متغیره، داده‌ها بر اساس پیامدهای ثبت شده بر حسب مقادیر ضرایب کشیدگی و چولگی دو متغیره با محاسبه اندازه‌های چولگی و کشیدگی ماردیا (Mardia's skewness and kurtosis measures)^{۱۶} که به ترتیب ۰/۸۸ و ۰/۶۷

مدل‌سازی هم‌زمان آن‌ها می‌انجامد.^{۱۱} یکی از پرکاربردترین روش‌های آماری جهت انجام استنباط اندازه‌های تکراری چند متغیره، تحلیل چند متغیره آمیخته داده‌های طولی (Multivariate Mixed Analysis) است.^{۱۲} این مدل‌ها با در نظر گرفتن اثر تصادفی در مدل، تغییرات فردی را مدل‌بندی نموده و نتایج دقیق‌تری را در اختیار محقق قرار می‌دهند.^{۱۳} و از آن جهت آمیخته نامیده می‌شوند که ترکیبی از اثرات تصادفی (Random Effects) و اثرات ثابت (Fixed Effects) در یک مدل هستند. از مهم‌ترین مفروضات در مدل‌بندی چند متغیره آمیخته، در نظر گرفتن توزیع طبیعی (نرمال) برای بخش تصادفی مدل است. در نظر گرفتن این فرض هنگام نامتقارن بودن توزیع داده‌ها به دلیل وجود داده‌های دور افتاده به نتایج نادرستی می‌انجامد.

روش‌های متداول آماری همانند تحلیل واریانس با اندازه‌های مکرر در حالت بیش از دو تکرار، با فرض طبیعی (نرمال) بودن اندازه‌های ثبت شده، کاربرد کمی را در تحلیل داده‌های واقعی ثبت شده داراست.^{۱۳} بنابراین در نظر گرفتن توزیعی که قادر باشد با شکل غیر متقارن خود کلیه مقادیر ثبت شده را پوشش دهد در مقابل روش‌هایی همانند حذف داده‌های دور افتاده، کاربردی‌تر به نظر می‌رسد چرا که با در نظر گرفتن همه داده‌ها، به آزمون اثرات مورد بررسی می‌پردازد.^{۱۴} در حقیقت عدم حذف داده‌هایی که با روش‌های معمول، دور افتاده تلقی می‌گردند منجر به برآوردهای دقیق‌تری (واریانس کمتر) خواهد شد که از جمله مزیت‌های روش آماری مورد استفاده در این مقاله است. در ادامه، به معرفی دقیق‌تر این روش آماری پرداخته و به کمک آن به تحلیل داده‌های حاصل از کارآزمایی بالینی تصادفی شده بر روی بیماران مبتلا به ادم ماکولای دیابتی پرداخته می‌شود.

روش پژوهش

مطالعه کارآزمایی حاضر که بر اساس اطلاعات ثبت شده از ۹۷ بیمار مورد مطالعه از سال ۱۳۸۴ طی مدت دو سال در مرکز چشم بیمارستان لبافی‌نژاد تهران انجام پذیرفت، به وسیله کمیته اخلاق مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مورد تایید قرار گرفت. بیماران پس از توجیه درباره شیوه مداخله و کارآیی روش‌های درمانی و عوارض احتمالی آن‌ها، در یکی از ۳ گروه زیر وارد شدند: گروه IVB با تزریق داخل زجاجیه‌ای ۱/۲۵ میلی‌گرمی (۰/۱۰۵ میلی‌لیتر) بواسیزوماب به تنهایی (۳۲ نفر)؛ گروه IVB/IVT با تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب به مقدار قبلی، همراه با ۲ میلی‌گرم (۰/۱۰۵ میلی‌لیتر) تریامسینولون (۳۲

از سادگی برخوردار نیست، اما به دلیل حاصل شدن برآوردهایی با واریانس کمتر و دقت بالاتر، انجام استنباط‌های نامتقارن مورد توجه پژوهش‌گران قرار گرفته است.^{۱۶} در این مدل‌ها، روش برآورد ضرایب به کمک روش‌های بی‌زی (Bayesian Method) صورت می‌گیرد. به همین دلیل جهت انجام تحلیل‌های آماری از نرم‌افزار WinBUGS نسخه ۱۴، استفاده شد.^{۱۸} جهت انتخاب بهترین مدل از میان مدل‌های برازش یافته بر اساس توزیع‌های نامتقارن متفاوت، از معیار DIC (Deviance Information Criteria) که معیار مقایسه مدل‌ها در روش‌های بی‌زی است، استفاده و بهترین مدل انتخاب شد.

یافته‌ها

از میان افراد شرکت‌کننده در مطالعه، ۴۷/۴ درصد مرد و ۵۲/۶ درصد زن بودند. شرکت‌کنندگان از میان گروه سنی ۵۷ - ۴۷ سال انتخاب شدند. میانگین طول مدت ابتلا به دیابت در افراد شرکت‌کننده برابر ۱۰/۲۴ ± ۱/۲ سال بود. در میان این بیماران، ۹۲/۳ درصد رتینوپاتی دیابتی غیرپرولیفراتیو و در ۷/۷ درصد رتینوپاتی پرولیفراتیو اولیه وجود داشت. میانگین و انحراف معیار متغیر BCVA و متغیر CMT به صورت غیر گروه بندی شده در پنج بار اندازه‌گیری به تفکیک گروه‌های درمانی در جدول ۱ ارایه و مقادیر BCVA بر حسب لوگمار گزارش شده‌اند.

به دست آمدند، استفاده از مدل‌بندی نامتقارن داده‌ها امری لازم بود.

جهت مدل‌بندی دو متغیره آماری داده‌های فوق که در پنج بار اندازه‌گیری مکرر در طول زمان انجام گرفته بودند و نیز به دلیل اثرات فردی افراد شرکت‌کننده در مطالعه، از مدل‌سازی آمیخته داده‌ها با مقدار ثابت تصادفی استفاده شد. از سویی دیگر به دلیل ارتباط نسبی دو پیامد اندازه‌گیری شده (CMT و BCVA)، مدل‌بندی دو متغیره پیامدها مورد استفاده قرار گرفت. بر اساس مدل دو متغیره آمیخته خطی برای دو پیامد مورد مطالعه داریم:

$$\text{خطا} + \beta_{12} + \beta_{13} (\text{IVB/IVT}) + \beta_{14} (\text{MPC}) + \beta_{11} (\text{جنسیت}) + \text{مقدار ثابت تصادفی} = \text{CMT}$$

$$\text{خطا} + \beta_{22} + \beta_{23} (\text{IVB/IVT}) + \beta_{24} (\text{MPC}) + \beta_{21} (\text{جنسیت}) + \text{مقدار ثابت تصادفی} = \text{VABC}$$

توزیع‌های نامتقارن اخذشونده برای بخش تصادفی مدل، از خانواده توزیع‌هایی انتخاب شدند که یا کشیدگی بیش‌تری نسبت به توزیع طبیعی دارند و یا به دلیل امکان پوشش داده‌های دور افتاده دارای انتهای کشیده‌تری نسبت به توزیع طبیعی هستند. از جمله این توزیع‌های غیرطبیعی می‌توان به توزیع‌های طبیعی-چوله (Skew-normal distribution) و تی-چوله (Skew-t distribution) اشاره نمود.^{۱۶،۱۷}

اگرچه به دلیل شکل پیچیده ریاضی توابع چگالی توزیع‌های ذکر شده، روند محاسبات ریاضی جهت انجام برآورد ضرایب آماری

جدول ۱: تغییرات بهترین دید اصلاح شده و ضخامت مرکزی ماکولا در ابتدای مطالعه و هفته‌های مختلف پی‌گیری

گروه‌های درمانی	IVB میانگین±انحراف معیار	CMT IVB/IVT میانگین±انحراف معیار	MPC میانگین±انحراف معیار	IVB میانگین±انحراف معیار	BCVA IVB/IVT میانگین±انحراف معیار	MPC میانگین±انحراف معیار
اندازه‌گیری پایه	۱۱۸±۳۲۰	۱۱۶±۳۵۰	۱۴۹±۳۴۱	۰/۲۶±۰/۷۱	۰/۲۸±۰/۷۳	۰/۱۸±۰/۵۵
هفته ۶	۱۱۱±۳۱۸	۱۰۹±۳۴۸	۱۲۴±۳۴۰	۰/۱۸±۰/۷۲	۰/۲۵±۰/۷۴	۰/۲۲±۰/۶۰
هفته ۱۲	۱۱۷±۲۹۵	۱۱۵±۳۴۰	۱۲۲±۳۳۸	۰/۱۶±۰/۷۵	۰/۲۲±۰/۷۶	۰/۳۲±۰/۵۴
هفته ۲۴	۱۱۰±۲۹۰	۱۰۵±۳۳۸	۱۳۲±۳۳۵	۰/۱۷±۰/۷۹	۰/۱۹±۰/۷۷	۰/۲۹±۰/۵۷
هفته ۳۶	۱۱۵±۲۸۹۰	۱۱۸±۳۳۵	۱۲۱±۳۳۳	۰/۱۹±۰/۷۹	۰/۲۰±۰/۷۷	۰/۱۷±۰/۵۷
هفته ۴۸	۱۱۳±۲۸۶	۱۱۶±۳۲۴	۱۱۴±۳۳۲	۰/۲۳±۰/۷۹	۰/۲۵±۰/۷۸	۰/۲۴±۰/۵۸

CMT: ضخامت مرکزی ماکولا، BCVA: بهترین دید اصلاح شده بر حسب لوگمار، IVB: گروه تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب، IVB/IVT: گروه تزریق داخل زجاجیه هم‌زمان بواسیزوماب و تریامسینولون، MPC: گروه فوتوکواگولاسیون لیزری

۲ نمایش داده شده‌اند. این نتایج بر اساس بهترین مدل برازش یافته بنا بر معیار انتخاب مدل بی‌زی (DIC) گزارش شده است. بررسی این معیار انتخاب مدل نشان داد مدل نامتقارن آمیخته با

ضرایب برآوردی معادله رگرسیونی و نتایج معنی‌داری متغیرهای طول مدت ابتلا به دیابت، جنسیت بیمار، گروه‌های مورد آزمایش و مقادیر اندازه‌گیری پایه پیامدهای بالینی در جدول

بهتری به درمان نشان داده‌اند، به این صورت که میزان بهترین دید اصلاح شده و کاهش در ضخامت مرکزی ماکولای آن‌ها بیش‌تر از افرادی است که طول مدت کم‌تری مبتلا به دیابت بوده‌اند. همچنین بررسی متغیر جنسیت با در نظر گرفتن گروه زنان به عنوان طبقه مرجع در تحلیل‌ها، نشان می‌دهد زنان پاسخ بهتری نسبت به درمان نشان داده‌اند. بررسی ضرایب متغیرهای اندازه‌گیری پایه پیامدها نیز نشان می‌دهد مقدار بهترین دید اصلاح‌شده کم‌تر و ضخامت مرکزی ماکولای بیش‌تر در ابتدای مطالعه باعث افزایش پاسخ‌دهی بیمار به درمان می‌شود. لازم به توضیح است که به دلیل گروه‌بندی نمودن متغیر پیامد CMT، نسبت شانس‌ها و فاصله اطمینان مربوط به آنها، تنها برای این متغیر گروه‌بندی شده، گزارش داده شده است (جدول ۲).

توزیع دو متغیره تی- چوله، بهترین مدل از میان مدل‌های برازش‌یافته می‌باشد. این توزیع نسبت به توزیع طبیعی، نامتقارن بوده و تعداد بیش‌تری از داده‌های دور افتاده را پوشش می‌دهد. نتایج ارزیابی شده (جدول ۲) نشان می‌دهند اثر درمانی تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب با اثر درمانی این دارو به همراه تریامسینولون (IVB/IVT) بر بهبود بیماران دچار DME، دارای اختلاف معنی‌دار آماری نمی‌باشد ($P > 0.05$)، اما این گروه درمانی دارای اثر درمانی بیش‌تری نسبت به روش فوکوآگولاسیون لیزری (PMC) می‌باشد ($P < 0.05$). اثر گروه‌های درمانی یاد شده بر افزایش بهترین دید اصلاح‌شده و کاهش ضخامت مرکزی ماکولا موثر است. بررسی ضرایب و مقدار P برای سایر متغیرها نشان می‌دهد که بیماران با طول مدت بیش‌تر مبتلا به دیابت، پاسخ

جدول ۲: نتایج برازش مدل دو متغیره آمیخته نامتقارن در بررسی اثر گروه‌های درمانی و سایر متغیرهای اثر گذار بر جهت مقایسه پیامدهای بالینی مورد مطالعه بیماران (CMT و BCVA)

پیامد	متغیرها	طبقه	میانگین±انحراف معیار	نسبت برتری	فاطمه اطمینان نسبت شانس	میزان P
CMT	جنسیت:	مرد	۱,۲۵±۰,۶۳	۴,۶	(۳,۸ و ۵,۹)	<۰,۰۰۱
		زن	گروه مرجع			
	طول مدت ابتلا به دیابت (سال)	IVB/IVT	۰,۳۴±۰,۶۵	۱,۳	(۱,۲ و ۳,۵)	<۰,۰۰۱
		گروه درمانی	۰,۲۳±۰,۵۷	۱,۲	(۰,۷ و ۱,۲)	۰,۰۷۵
BCVA	جنس	MPC	۱,۰۲۳±۰,۴۹	۲,۸	(۳,۱ و ۳,۹)	<۰,۰۰۱
		گروه مرجع	IVB			
	طول مدت ابتلا به دیابت (سال)	مرد	۰,۷۳±۰,۱۴	-	-	<۰,۰۰۱
		زن	گروه مرجع			
گروه درمانی	IVB/IVT	-۰,۴۱±۰,۷۶	-	-	<۰,۰۰۱	
	IVB/IVT	-۰,۵۴±۰,۵۵	-	-	<۰,۰۶۷	
	MPC	-۰,۷۳±۰,۵۹	-	-	<۰,۰۰۱	
	گروه مرجع	IVB				

IVB: گروه تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب، IVB/IVT: گروه تزریق داخل زجاجیه هم‌زمان بواسیزوماب و تریامسینولون، MPC: گروه فوکوآگولاسیون لیزری

در مطالعات پزشکی امری عادی است و امکان آن که همواره داده‌های حاصل از آزمایش‌های بالینی دارای توزیع طبیعی باشند، در کاربرد کم است. در این میان، راه‌هایی ابتدایی همانند حذف داده‌های دور افتاده، گاهی منجر به از دست رفتن حجم قابل توجهی از اطلاعات ثبت شده می‌شود که اثریابی مداخلات انجام شده را با مشکلات بسیاری مواجه می‌نماید^{۲۰}. از این رو در تحلیل داده‌های حاصل از کارآزمایی بالینی، استفاده از روش‌هایی که

بحث

مطالعات کارآزمایی بالینی که در طول زمان بیماران را مورد پی‌گیری قرار می‌دهند، از کامل‌ترین نوع مطالعات انجام‌شده در زمینه پزشکی به شمار می‌روند. به دلیل طراحی ویژه این مطالعات، محقق با انجام آن قادر است علاوه بر کنترل مناسب متغیرهای مخدوش‌گر، تغییرات احتمالی پیامدهای مورد مطالعه در طول زمان را مورد بررسی دقیق قرار دهد^{۱۹}. وقوع داده‌های غیرطبیعی

اثر مثبت تزریق بواسیزوماب در داخل زجاجیه را بر بهبود دید بیماران مورد تایید قرار می دهند اما اثر ترکیبی این دارو با تریامسینولون نمی تواند اثر تقویت کننده ای بر اصلاح دید بیماران و یا کاهش قطر مرکزی ماکولا داشته باشد^{۲۳،۲۴}. وجود اثرگذاری متغیرهای جنس و طول مدت دیابت (با سابقه بیش از ده سال)، بر نحوه پاسخ بیماران به درمان نیز مانند مطالعات مشابه انجام شده بود^{۲۵،۲۶} اما مطالعات مشابه، اشاره ای به نحوه اثر جنس بر میزان بهبود بیماران نداشتند که در این مطالعه، پاسخ دهی بهتر بیماران زن به درمان به اثبات رسید، در حالی که همه این مطالعات به تاثیر مثبت متغیر طول مدت ابتلا به دیابت با سابقه بیش از ده سال اذعان داشتند که در این مطالعه نیز این نتیجه حاصل شد. بدین معنی که هر چه سال های افزایش ابتلا به دیابت بیش تر باشد، پاسخ دهی بیمار به درمان نیز مطلوب تر است^{۲۷}.

بنابراین تحلیل های انجام شده نشان می دهند که تزریق بواسیزوماب در داخل زجاجیه بیمار به تنهایی و یا در ترکیب با تریامسینولون، می تواند به عنوان جایگزین مناسبی برای روش متداول فوتوکواگولاسیون لیزری باشد. علاوه بر آن، روش های درمانی فوق بر بیمارانی که دارای بهترین دید اصلاح شده کم تر و ضخامت مرکزی ماکولای بیش تری در ابتدای مطالعه بودند، اثر بهتری داشته است.

نتیجه گیری

در این مطالعه میان روش های تزریق بواسیزوماب در داخل زجاجیه بیمار به تنهایی و یا در ترکیب با تریامسینولون تفاوت معنی داری وجود نداشت. هر دو گروه درمانی، اثر بهتری را نسبت به روش فوتوکواگولاسیون لیزری که روش متداول درمانی بیماران مبتلا به ادم ماکولای دیابتی می باشد، نشان دادند. این اثرگذاری بهتر بر افزایش بهترین دید اصلاح شده و کاهش ضخامت مرکزی ماکولای بیماران دیابتی در دوره دو ساله این کارآزمایی بالینی مورد تایید قرار گرفت.

وابستگی داده های ثبت شده از یک بیمار در طول چندین بار اندازه گیری پیامدها را مورد نظر قرار داده و طبیعی نبودن توزیع داده ها را مورد پذیرش قرار دهد، امری است که در سال های اخیر مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است.

روش آماری ارائه شده در این مقاله علاوه بر مدل سازی پیامدهای بالینی کارآزمایی بالینی در حضور برخی متغیرهای اثرگذار همانند طول مدت دیابت، جنس و اندازه های پایه پیامدها، بدون حذف نمودن هیچ داده ای به تحلیل های آماری اطلاعات می پردازد که از دقت بسیار بالاتری نسبت به روش های پیشین برخوردار است. از سویی در نظر گرفتن هم زمان دو پیامد بهترین دید اصلاح شده و ضخامت مرکزی ماکولا موجب گردیده تا ارتباط این دو متغیر نیز در تحلیل ها در نظر گرفته شده و دقت تحلیل ها افزایش یابد و به همین دلیل نتایج اخذ شده از این تحلیل ترکیبی، دارای صحت بالاتری نسبت به پژوهش های پیشین می باشد.

برآورد ضرایب رگرسیونی بر مبنای روش های بیزی انجام گرفته است. اگرچه این روش برآوردی دارای معایبی همانند وابستگی برآوردها به انتخاب توزیع های پیشین است اما به دلیل آن که برخلاف فرم پیچیده توابع درست نمایی، امکان برآورد متغیرها را فراهم می نماید از بهترین روش های برآوردی در مطالعات طولی چندمتغیره به شمار می رود^{۱۰،۱۱}.

نتایج تحلیل حاضر علاوه بر تاثیر مثبت گروه های تزریق بواسیزوماب در داخل زجاجیه بیمار به صورت تنها و یا در ترکیب با تریامسینولون بر بهترین دید اصلاح شده، اثر معنی دار این دو گروه را در کاهش ضخامت مرکزی ماکولا نیز نشان داد که در مطالعات قبلی انجام شده، معنی دار بودن آن به اثبات نرسیده بود^{۱۵}. تغییرات یاد شده بر روی پیامدهای آزمایش تا هفته ۲۴ محسوس تر از سایر هفته های پی گیری بود. مطالعات مشابه نیز باقی ماندن تاثیر بواسیزوماب تا دو هفته را نشان می دهند^{۲۱}. بررسی متون روی موضوع مشابه نشان داد که سایر مطالعات نیز

منابع

1. National Society to Prevent Blindness. Visual Problems in the US Data Analysis Definitions, Data Sources, Detailed Data Tables, Analysis, Interpretation. New York: National Society to Prevent Blindness. 1980: 1-46.
2. Jamal D, Qureshi MB, Khan AJ, Khan MD, Ahmad K. Prevalence of diabetic retinopathy among individuals screened positive for diabetes in five community-based eye camps in northern Karachi, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006;18:40-43.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-526.
4. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990;39:1116-1124.
5. Donaghue KC, Fairchild JM, Chan A, Hing SJ, Howard

- NJ, Silink M. Diabetes complication screening in 937 children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:185-192.
6. Kernell A, Dedorsson I, Johansson B, Wickstrom CP, Ludvigsson J, Tuvemo T, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with IDDM. A population-based multicenter study. *Diabetologia* 1997;40:307-310.
 7. Rema M, Deepa R, Mohan V. Prevalence of retinopathy at diagnosis among type 2 diabetic patients attending a diabetic centre in South India. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1058-1060.
 8. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.
 9. Harney F. Diabetic retinopathy. *Medicine-Abingdon* 2006;34:95-98.
 10. Fitzmaurice, G., Davidian, M., Verbeke, G. and Molenberghs, G. Handbooks of Modern Statistical Methods: Longitudinal Data Analysis. Taylor & Francis Group. New York, 2009.
 11. Keselman H and Lix L. Analyzing multivariate repeated measures designs when covariance matrices are heterogeneous. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology* 1997;50:319-338.
 12. Muller K. E and Stewart P W. Linear model Univariate, Multivariate, and Mixed Models. John Wiley & Sons, New Jersey, 2006.
 13. Davis C. Statistical Methods for the Analysis of Repeated Measurements. Springer Texts in Statistics, New York, 2002.
 14. Azzalini A, Dal-Cappello T, Kotz S. Log-skew-normal and log-skew-t distributions as models for family income data. *Journal Income Distribution* 2003;11:12-20.
 15. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehpour M, Peyman et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with Triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009;5:234-236.
 16. Klar B. A treatment of multivariate skewness, kurtosis, and related statistics. *J Multivariate Anal* 2002;83:141-165.
 17. Azzalini A. A class of distributions which includes the normal ones. *Scand Actuar J* 1985;12:171-178.
 18. Spiegelhalter D, Thomas A, Best N, Lunn D. WinBUGS User Manual, Version 1.4. MRC Biostatistics Unit, Institute of Public Health and Department of Epidemiology & Public Health, Imperial College School of Medicine, available at <http://www.mrc.bsu.cam.ac.uk/bugs>, 2003.
 19. Davis S, Wright P, Schulman S, Hill LD, Pinkham RD, Johnson LD, et al. Participants in prospective, randomized clinical trials for resected non-small cell lung cancer have improved survival compared with nonparticipants in such trials. *Cancer* 1985;56:1710-1718.
 20. DerSimonian R, Charette L, McPeck B and Mosteller F. Reporting on methods in clinical trials. *N Engl J Med* 1982;306:1332-1337.
 21. Chun DW, Heier JS, Topping TM. A pilot study of multiple, intravitreal injection of ranibizumab in patient with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-1712.
 22. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533-1538.
 23. Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Conrath J, Bergmann JF, et al. Intravitreal triamcinolone acetamide for diffuse diabetic macular edema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:624-630.