

کاربرد رگرسیون لجستیک تاوانیده در شناسایی اثرات متقابل عوامل خطر فلج مغزی کودکان

سپیده زارع دلاور^۱ (M.Sc)، عنایت‌اله بخشی^۱ (Ph.D)، فرین سلیمانی^۲ (M.D)، اکبر بیگلریان^{۱*} (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران، گروه آمار زیستی

۲- دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران، مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال

چکیده

سابقه و هدف: شناسایی عوامل خطر و اثرات متقابل آن‌ها، در مطالعات پزشکی بسیار مهم است. هدف از این مطالعه شناسایی اثرات متقابل عوامل خطر فلج مغزی در کودکان ۱-۶ ساله است. مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، اطلاعات ۲۲۵ کودک ۱-۶ ساله که در سال‌های ۱۳۸۶-۸۷ جمع‌آوری شده بود، مورد استفاده قرار گرفت. برای شناسایی اثرات متقابل از رگرسیون لجستیک تاوانیده استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار R نسخه ۲-۱۵-۲ استفاده شد. یافته‌ها: مدل رگرسیونی برگزیده از تحلیل داده‌های ۸۹ کودک دارای فلج مغزی و ۱۰۹ کودک سالم با روش گام به گام پیش‌رو تنها اثرات اصلی معنی‌دار-آسفیکسی ($P < 0/001$)، ازدواج فامیلی والدین ($P = 0/003$)، زایمان نارس ($P = 0/002$)، سابقه بیماری ($P = 0/001$) در ارتباط با فلج مغزی را نشان داد. در حالی که با روش مرحله‌ای پیش‌رو، اثرات آسفیکسی ($P < 0/001$)، ازدواج فامیلی والدین ($P < 0/001$) و اثرات متقابل زایمان نارس: ازدواج فامیلی ($P = 0/040$)، سابقه بیماری: ازدواج فامیلی ($P = 0/002$) شناسایی شدند. نتیجه‌گیری: رگرسیون لجستیک تاوانیده، برای شناسایی اثرات متقابل بین عوامل خطر ساز بیماری‌ها، از جمله فلج مغزی، پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: رگرسیون لجستیک، فلج مغزی، کودک، عوامل خطر

مقدمه

رفتاری ناشی از آسیب مغزی. یک فرد ممکن است تنها یکی از تقایص آسیب مغزی مثل نقص حرکتی را از خود بروز دهد، در حالی که دیگری ممکن است دارای ترکیبی از این علائم باشد [۲].

فلج مغزی شایع‌ترین اختلال سیستم اعصاب مرکزی در دوران کودکی است [۳]. شیوع فلج مغزی در ایران ۲ در هزار تولد زنده [۴] و شیوع آن در امریکا ۱/۴ تا ۲/۴ در هزار تولد

فلج مغزی (Cerebral palsy) به عنوان یکی از انواع معلولیت‌های جسمی، ناتوانی در کنترل حرکات و وضع اندامی بدن بر اثر آسیب مغزی است که این آسیب به طور معمول در حین فرایند تولد و یا مدت کوتاهی پس از آن رخ می‌دهد [۱]. در واقع، فلج مغزی سندرومی است که دارای علائم زیر است: اختلالات حرکتی، اختلالات شناختی، تشنج و اختلال‌های

رویکرد در شناسایی اثرات متقابل عوامل خطر ژنتیکی بیماری آرایمر استفاده نمودند [۱۰]. یک روش جایگزین دیگر به‌کارگیری رگرسیون لجستیک تاوانیده است که می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. هدف اصلی از انجام این پژوهش، شناسایی اثرات متقابل عوامل خطر فلج مغزی کودکان با استفاده از رگرسیون لجستیک تاوانیده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه مقطعی بود که در آن از داده‌های ۲۲۵ نفر کودک ۱-۶ ساله استفاده شد. داده‌های این مطالعه، مربوط به طرح "بررسی کودکان ۱-۶ ساله مبتلا به فلج مغزی مراجعه‌کننده به مرکز جامع توان‌بخشی اسما، از نظر نوع فلج مغزی، اختلالات هم‌راه و عوامل مؤثر پری‌ناتال و نئوناتال در سال‌های ۸۷-۱۳۸۶" است که در مرکز تحقیقات توان‌بخشی اعصاب اطفال دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی انجام شده بود [۱۱]. اطلاعات مربوط در خصوص عوامل مؤثر پری‌ناتال و نئوناتال از پرونده نوزادی، شرح حال و پرکردن پرسش‌نامه توسط متخصص کودکان آشنا به طب تکامل کودک به‌دست آمد. متغیرهای مرتبط با عوامل خطر فلج مغزی کودکان شامل: جنس کودک (دختر/پسر)، زایمان بریج تلال تنفس نوزادی، زردی نوزادی، عفونت نوزادی، سابقه بیماری، ازدواج فامیلی، پارگی زودرس کیسه آب، سابقه درمان ناباروری، چند قلوزایی، خون‌ریزی واژینال، آسفیکسی، جثه کوچک نسبت به سن حاملگی، زایمان نارس (سن حاملگی ۳۷ هفته یا کم‌تر) زایمان پرخطر (اولین زایمان یا بیش از ۴ زایمان)، سابقه سقط جنین، حاملگی‌های قبلی، زایمان طبیعی یا سزارین، سن مادر (پرخطر: کم‌تر از ۱۶ سال یا بیش‌تر از ۴۰ سال)، انتخاب و مورد استفاده قرار گرفت.

در مرحله‌ی تحلیل داده‌ها، تعداد ۲۷ نمونه دارای مقادیر گم‌شده در یک یا چند متغیر مورد مطالعه بودند که با حذف این نمونه‌ها تعداد ۱۹۸ نمونه، ۸۹ کودک دارای فلج مغزی و ۱۰۹ کودک سالم، وارد تحلیل شدند. ابتدا با آزمون‌های کای-دو و دقیق فیشر رابطه‌ی تک تک متغیرها با متغیر ابتلا به فلج

زنده تخمین زده شده است. علاوه بر این ۵۰۰۰ نوزاد و ۱۲۰۰ تا ۱۵۰۰ کودک پیش از مدرسه در امریکا هر ساله با فلج مغزی تشخیص داده می‌شوند [۵]. با وجود پیشرفت‌های فن‌آوری در مراقبت‌های ویژه نوزادی و بهبود مراقبت‌های دوران بارداری در دو دهه‌ی اخیر، هنوز یکی از علت‌های اصلی و رایج اختلالات تکاملی دوران کودکی باقی مانده است [۶].

بیش‌تر موارد ابتلا، به جز موارد خفیف، در ۱۸ ماه اول زندگی مشخص می‌شوند. علائم به صورت ناتوانی در رسیدن به استانداردهای حرکتی، وجود اختلالاتی مثل عمل‌کرد حرکتی خشن و نامتقارن و افزایش تون عضلات یا کاهش تون عضله است [۷]. برخی عوامل به تنهایی به عنوان عامل خطر قابل شناسایی نیستند اما اگر تاثیر آن‌ها در تعامل با عوامل دیگر ارزیابی شود، آنگاه ممکن است از نظر بالینی عوامل خطر مهمی محسوب شوند. وجود چنین اثرات تعاملی، برای پزشکان و درمان‌گران مهم و شناسایی آن مهم‌تر است.

یکی از روش‌های شناسایی اثرات متقابل بین عوامل خطر، استفاده از روش‌های رگرسیونی است. برای پاسخ‌های دو حالتی، روش‌های رگرسیونی مانند رگرسیون لجستیک قابل استفاده است. اما وقتی که تعداد متغیرهای مستقل زیاد باشد، و حجم نمونه ناکافی، تعداد پارامترهایی که باید برآورد شوند افزایش خواهد یافت و در عین حال وجود هم‌خطی احتمالی بین متغیرها نیز منجر به انحراف از برازش مدل خواهد شد. لذا رگرسیون لجستیک در شناسایی اثرات متقابل ناکارآمد خواهد بود. هم‌چنین وقتی که مرتبه اثرات متقابل از ۲ افزایش یابد، خانه‌هایی که در جداول توافقی به عنوان یک اثر متقابل تعریف می‌شوند، اغلب خالی یا تقریباً خالی رخ می‌دهند که در این حالت به پارامتربندی خاصی نیاز است [۸]. در یکی از روش‌های شناسایی اثرات متقابل عوامل خطر، رگرسیون منطقی است که برخی از پژوهش‌گران آن را در مطالعه‌ی خود به کار گرفتند. مانند علوی‌مجد و همکاران که از رویکرد شناسه‌گزینی منطقی در تعیین اثرات متقابل در بیماری پرفشاری خون [۹] و ترکش اصفهانی و همکاران از این

نامربوط می‌شود. در این حالت، اغلب از مقدار کوچک λ استفاده می‌شود. وقتی مقادیر بزرگ‌تر استفاده شود روشی دیگر و محدودتر به نام روش مرحله‌ای پیش‌رو پیشنهاد می‌شود. به این ترتیب که وقتی یک متغیر به مدل اضافه می‌شود ضرایب برای همه عامل‌های قبلی ثابت هستند و فقط ضریب متغیر جدید جریمه می‌شود. در این مطالعه با استفاده از تمام مجموعه داده‌ها، مدل‌های بهینه بر مبنای ملاک BIC و با مقادیر متفاوت λ محاسبه و λ ی معادل با کم‌ترین مقدار ملاک انحرافی برابر $0/05$ به عنوان پارامتر تنظیم انتخاب شد. برای برآورد پارامترها و تجزیه و تحلیل داده‌ها از بسته step-plr نرم‌افزار R-2-15-2 استفاده شد. تفسیر نهایی نتایج بر اساس مدل برگزیده و با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری آماری برای مقادیر P کم‌تر از $0/05$ صورت پذیرفت.

نتایج

۵۲/۵ درصد از کودکان مورد بررسی پسر بودند. در کل، ۱۴/۷ درصد از کودکان دارای اختلال تنفسی، ۲۴/۴ درصد دارای زردی نوزادی، ۱۴/۶ درصد دارای عفونت نوزادی، ۱۸/۰ درصد دارای سابقه بیماری، ۷۱/۰ درصد دارای والدین با ازدواج فامیلی، ۹/۴ درصد دارای پارگی زودرس کیسه آب، ۴/۹ درصد دارای درمان کمکی ناباوروری، ۴/۹ درصد دارای چند قلبی‌زایی، ۷/۲ درصد دارای خون‌ریزی واژینال، ۵۲/۸ درصد دارای آسفیکسی، ۲۱/۳ درصد کوچک جثه نسبت به سن حاملگی، ۱۹/۹ درصد دارای زایمان نارس، ۱/۴ درصد دارای زایمان پرخطر، ۱۷/۶ درصد دارای سابقه سقط جنین، ۱۹/۷ درصد دارای حاملگی‌های قبلی، ۵۸/۴ درصد دارای زایمان طبیعی و ۷/۶ درصد از مادران دارای سن پرخطر بودند. (جدول ۱) در عین حال، با آزمون‌های کای-دو و دقیق فیشر رابطه‌ی تک تک این متغیرها با متغیر ابتلا به فلج مغزی بررسی و در جدول ۱ گزارش گردید.

مغزی بررسی شد. در ادامه، با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک معمولی عوامل خطر فلج مغزی کودکان بررسی شد. پس از آن به شناسایی اثرات متقابل، حداکثر تا چهارتایی، عوامل خطر با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک تاوانیده پرداخته شد. رگرسیون لجستیک تاوانیده یک روش رگرسیونی تعمیم‌یافته است که از آن می‌توان در حل مسائلی با تعداد زیاد متغیر مستقل و برای یافتن اثرات متقابل استفاده نمود. در این حالت ملاک رگرسیون لجستیک به وسیله ترکیب آن با اعمال جریمه‌ای بر ضرایب اصلاح می‌شود که در آن تابع جریمه متقارن و در بازه $(0, +\infty)$ افزایش می‌یابد. اعمال این جریمه باعث می‌شود تا به هر سطح عامل‌ها به وسیله متغیرهای ساختگی کدی تخصیص یابد که این امر منجر به تفسیر مستقیم ضرایب می‌شود. این روش کدهی در رگرسیون لجستیک معمولی به کار نمی‌رود؛ چون متغیرهای ساختگی نشان‌دهنده عواملی هستند که کاملاً هم‌بسته‌اند و مجموع آن‌ها یک است.

راه‌برد تحلیل در این مطالعه، مبتنی بر روش گام به گام پیش‌رو (Forward step-wise procedure) و مرحله‌ای پیش‌رو (Forward stage-wise procedure) بود. در روش انتخاب پیش‌رو از حذف پس‌رو استفاده شد. به این ترتیب که در هر گام پیش‌رو، یک عامل / اثر متقابل از عامل‌ها به مدل اضافه می‌شود. تعداد کل گام‌های پیش‌رو که از قبل تنظیم شده‌اند تکرار می‌شوند. در گام پس‌رو بعدی، یک عامل / اثر متقابل از عامل‌ها حذف می‌شود. حذف پس‌رو تا جایی ادامه می‌یابد که فقط یک عامل در مجموعه متغیرهای جاری در مدل باقی بماند. در این راه‌برد، مدلی که کم‌ترین مقدار C را تولید کند $C = \text{deviance} + cp \times df$ ، که در آن cp پارامتر پیچیدگی است) به عنوان مدل مناسب انتخاب می‌شود. رایج‌ترین انتخاب برای cp، ۲ و (حجم نمونه) log است که معادل با ملاک‌های AIC و BIC خواهد بود [۸]. لازم به ذکر است وقتی از ملاک BIC استفاده می‌شود، اگر پارامتر تنظیم λ بزرگ باشد، تابع جریمه درجه دو اثر جانبی نامشخصی دارد؛ به این معنی که منجر به شناسایی اثرات متقابل بالاتر به

جدول ۱. توزیع متغیرهای مورد بررسی در دو گروه سالم و فلج مغزی و رابطه آنها با فلج مغزی

مقدار احتمال	ملاک آزمون	سالم تعداد (درصد)	فلج مغزی تعداد (درصد)	وضعیت	متغیر
۰/۱۲۲	۲/۳۸۸	۴۷ (۴۴/۳) ۶۴ (۵۴/۷)	۵۹ (۵۵/۷) ۵۳ (۴۵/۳)	دختر پسر	جنس کودک
*۶	-	۴ (۵۰/۰) ۱۰۹ (۵۰/۲)	۴ (۵۰/۰) ۱۰۸ (۴۹/۸)	دارد ندارد	زایمان بریج
< ۰/۰۰۱	۳۰/۱۶۸	۲ (۶/۱) ۱۱۱ (۵۷/۸)	۳۱ (۹۳/۹) ۸۱ (۴۲/۲)	دارد ندارد	اختلال تنفس نوزادی
۰/۰۴۰	۴/۲۲۱	۲۱ (۳۸/۲) ۹۲ (۵۴/۱)	۳۴ (۶۱/۸) ۷۸ (۴۵/۹)	دارد ندارد	زردی نوزادی
< ۰/۰۰۱	۱۹/۰۲۶	۵ (۱۵/۲) ۱۰۸ (۵۶/۳)	۲۸ (۸۴/۸) ۸۴ (۴۳/۸)	دارد ندارد	عفونت نوزادی
۰/۰۰۱	۱۱/۵۴۱	۳۰ (۷۵/۰) ۸۳ (۴۵/۴)	۱۰ (۲۵/۰) ۱۰۰ (۵۴/۶)	دارد ندارد	سابقه بیماری
< ۰/۰۰۱	۸۰/۶۸۵	۵۰ (۳۱/۸) ۶۳ (۹۸/۴)	۱۰۷ (۶۸/۲) ۱ (۱/۶)	دارد ندارد	ازدواج فامیلی
۰/۰۰۳	۹/۱۳۹	۴ (۱۹/۰) ۱۰۹ (۵۳/۷)	۱۷ (۸۱/۰) ۹۴ (۴۶/۳)	دارد ندارد	پارگی زودرس کیسه آب
۰/۰۲۸	۴/۸۱۷	۲ (۱۸/۲) ۱۱۱ (۵۲/۱)	۹ (۸۱/۸) ۱۰۲ (۴۷/۹)	دارد ندارد	درمان کمکی ناباروری
۰/۰۰۱	۱۱/۷۷۷	۰ (۰) ۱۱۳ (۵۳/۱)	۱۱ (۱۰۰) ۱۰۰ (۴۶/۹)	دارد ندارد	چند قلبی
۰/۲۸۲	۱/۱۵۵	۶ (۷۳/۵) ۱۰۷ (۵۱/۴)	۱۰ (۶۲/۵) ۱۰۱ (۴۸/۶)	دارد ندارد	خونریزی واژینال
< ۰/۰۰۱	۱۰۱/۱۶۳	۲۳ (۲۰/۴) ۹۰ (۸۹/۱)	۹۰ (۷۹/۶) ۱۱ (۱۰/۹)	دارد ندارد	آسفیکسی
۰/۰۹۸	۲/۷۳۸	۱۹ (۴۰/۴) ۹۴ (۵۴/۰)	۲۸ (۵۹/۶) ۸۰ (۴۶/۰)	دارد ندارد	کوچک جثه نسبت به سن حاملگی
< ۰/۰۰۱	۴۱/۷۹۲	۳ (۶/۸) ۱۰۹ (۶۱/۲)	۴۱ (۹۳/۲) ۶۹ (۳۸/۸)	دارد ندارد	زایمان نارس
*۰/۲۴۷	-	۰ (۰/۰) ۱۱۱ (۵۰/۷)	۳ (۱۰۰/۰) ۱۰۸ (۴۹/۳)	دارد ندارد	زایمان پرخطر
۰/۳۷۸	۰/۷۷۸	۱۷ (۴۳/۶) ۹۴ (۵۱/۴)	۲۲ (۵۶/۴) ۸۹ (۴۸/۶)	دارد ندارد	سابقه سقط جنین
۰/۰۸۰	۳/۰۵۵	۱۷ (۳۸/۶) ۹۶ (۵۳/۳)	۲۷ (۶۱/۴) ۸۴ (۴۶/۷)	دارد ندارد	حاملگی های قبلی
۰/۵۹۳	۰/۲۸۶	۶۴ (۴۹/۶) ۴۹ (۵۳/۳)	۶۵ (۵۰/۴) ۴۳ (۴۶/۷)	دارد ندارد	زایمان واژینال
۰/۲۰۰	۱/۶۳۹	۶ (۳۵/۳) ۱۰۷ (۵۱/۴)	۱۱ (۶۴/۷) ۱۰۱ (۴۸/۶)	پرخطر کم خطر	سن مادر

*آزمون دقیق فیشر

شانس (۱۲۷/۵۷۹) معنی دار به دست آمدند. سایر متغیرهای مورد مطالعه هیچ ارتباط معنی داری را نتیجه ندادند. اثرات اصلی و متقابل به دست آمده از مدل رگرسیون لجستیک تاوانیده با روش گام به گام پیش رو و نیز مرحله ای پیش رو با پارامتر تنظیم λ برابر ۰/۰۰۵، در جدول ۲ گزارش شده است. نتایج نشان داد که تنها اثرات اصلی معنی دار آسفیکی (P<۰/۰۰۱)، ازدواج فامیلی (P=۰/۰۰۳)، زایمان نارس (P=۰/۰۰۲)، سابقه بیماری (P=۰/۰۰۱) در ارتباط با فلج مغزی شناسایی شده است. اما در روش مرحله ای پیش رو، اثرات اصلی آسفیکی (P<۰/۰۰۱)، ازدواج فامیلی (P<۰/۰۰۱) و اثرات متقابل زایمان نارس: ازدواج فامیلی (P=۰/۰۴۰)، سابقه بیماری: ازدواج فامیلی (P<۰/۰۰۲) ارتباط معنی داری با فلج مغزی داشتند. یعنی زایمان نارس و همچنین سابقه بیماری بر فلج مغزی در سطوح مختلف ازدواج فامیلی اثرات متفاوتی داشتند.

نتایج نشان داد، اختلال تنفس نوزادی (P<۰/۰۰۱)، زردی نوزادی (P=۰/۰۴۰)، عفونت نوزادی (P<۰/۰۰۱)، سابقه مثبت پزشکی حاملگی فعلی (P=۰/۰۰۱)، سابقه ازدواج فامیلی (P<۰/۰۰۱)، پارگی زودرس کیسه آب در حین زایمان (P=۰/۰۰۳)، درمان کمکی ناباروری (P=۰/۰۲۸)، چند قلبی (P=۰/۰۰۱)، آسفیکی در حین زایمان یا تولد (P<۰/۰۰۱)، زایمان نارس (P<۰/۰۰۱) ارتباط معنی داری با فلج مغزی داشتند. علاوه بر این، شواهدی مبنی بر ارتباط متغیرهای کوچک جنه نسبت به سن حاملگی (P=۰/۰۹۸) و سابقه حاملگی های پرخطر قبلی (P=۰/۰۸۰) با فلج مغزی وجود دارد.

با انجام تحلیل رگرسیون لجستیک معمولی، تنها متغیرهای سابقه بیماری (با مقدار احتمال ۰/۰۰۲ و نسبت شانس ۰/۰۳)، آسفیکی (با مقدار احتمال ۰/۰۰۱) و نسبت

جدول ۲: برآورد ضرایب رگرسیون لجستیک تاوانیده با روش گام به گام و مرحله ای پیش رو

متغیر	ضریب	انحراف معیار	ملاک آزمون	مقدار احتمال
ثابت رگرسیونی*	۹/۵۸	۲/۶۱	۳/۶۸	< ۰/۰۰۱
آسفیکی	۴/۲۸	۰/۷۱	۶/۰۲	< ۰/۰۰۱
ازدواج فامیلی والدین	۷/۳۶	۲/۴۸	۲/۹۷	۰/۰۰۳
زایمان نارس	۷/۵۹	۲/۴۶	۳/۰۸	۰/۰۰۲
سابقه بیماری	-۲/۹۵	۰/۹۰	-۳/۲۹	۰/۰۰۱
زایمان پرخطر	۵/۱۴	۳/۷۸	۱/۳۶	۰/۱۷۴
ثابت رگرسیونی**	۶/۲۱	۱/۱۹	۵/۲۱	< ۰/۰۰۱
آسفیکی	۳/۵۰	۰/۵۹	۵/۸۹	< ۰/۰۰۱
ازدواج فامیلی والدین	۴/۵۷	۱/۱۲	۴/۰۶	< ۰/۰۰۱
زایمان نارس: ازدواج فامیلی والدین	۶/۵۲	۳/۱۷	۲/۰۵	۰/۰۴۰
سابقه بیماری: ازدواج فامیلی والدین	-۲/۷۵	۰/۸۸	-۳/۱۴	۰/۰۰۲
جنس کودک: زایمان نارس: ازدواج فامیلی والدین	۱/۶۵	۳/۷۴	۰/۴۴	۰/۶۶۰

* مدل گام به گام پیش رو؛ ** مدل مرحله ای پیش رو

بحث و نتیجه گیری

این پژوهش به منظور کاربرد رگرسیون لجستیک تاوانیده، در یافتن اثرات متقابل عوامل خطر فلج مغزی کودکان صورت گرفت و طی آن چهار اثر اصلی آسفیکی، ازدواج فامیلی والدین، زایمان نارس، سابقه بیماری و اثرات متقابل ازدواج فامیلی: زایمان نارس و سابقه بیماری: ازدواج فامیلی معنی دار به دست آمد. لازم به ذکر است در برازش رگرسیون لجستیک معمولی، اثرات متقابل معنی داری به دست نیامد. این بدان معنی است که در صورت زیاد بودن تعداد متغیرهای مستقل، استفاده از رگرسیون لجستیک تاوانیده می تواند کارساز باشد. بهبود برازش مدل ها با استفاده از این روش ها در مطالعات متعددی گزارش شده است. از جمله پارک و هستی (Park M, Hastie T) که با به کارگیری رگرسیون لجستیک تاوانیده و کاهش ابعاد چند عاملی به شناسایی اثرات متقابل در داده های فشار خون و سرطان مثانه پرداختند. این مقاله اختصاص به تعیین اثرهای متقابل ژنی و اثرهای متقابل بین ژنتیک و محیط داشت [۸]. هاو هی (He H) و همکاران در یک مطالعه مورد-شاهدی مربوط به شناسایی اثرات متقابل زن-ژن به این نتیجه رسیدند که در مدل جمع پذیر، رگرسیون لجستیک تاوانیده نسبت به روش کاهش ابعاد چند عاملی عملکرد بهتری داشت [۱۳]. سان (Sun H) و همکاران در یک مطالعه مورد-شاهدی از رگرسیون لجستیک تاوانیده برای تحلیل داده های ژنتیکی استفاده کرده و نشان دادند وقتی که داده های بین گروهی هم بسته اند، این روش از روش های لاسو (Lasso) و شبکه ارتجاعی (Elastic-net) بهتر عمل می کند [۱۴]. استوکنس (Stoknes M) و همکاران در مطالعه ای که بر روی کودکان نروژی مبتلا به فلج مغزی انجام داده اند اثرات متقابل دو تایی سابقه بیماری و نمره آپگار کم در پنج دقیقه (آسفیکی)، سابقه بیماری و زایمان نارس در ابتلا به فلج مغزی را شناسایی کردند، آن ها نتیجه گرفتند که خطر ابتلا به فلج مغزی با افزایش عوامل خطر افزایش می یابد. در اکثر کودکان متولد شده در ترم، احتمال فلج مغزی شدن به یک علت قبل از تولد یا به علتی خاص بیشتر بود و اکثر

بچه های متولد شده در نارس احتمال بیشتری به فلج مغزی شدن داشتند. بنابراین، نتایج با تصور این که فلج مغزی در کودکان نارس است سازگار گزارش شد در حالی که در کودکان متولد شده در ترم، چنین گزارش شد که آسیب پذیری شخصی کودک به یک حادثه مضر ممکن است نقش بیش تری داشته باشد [۱۵]. عوامل خطر گزارش شده در این مطالعه با مطالعه استوکنس و همکاران یکسان نبود اما متغیرهای سابقه بیماری، زایمان نارس و آسفیکی شناسایی شده در هر دو مطالعه به عنوان عوامل خطر نتیجه شدند. اکلاغان (O'Callaghan ME) و همکاران با همکاری گروه پژوهشی فلج مغزی در استرالیا، در مطالعه ای خود، بیش ترین عوامل خطر فلج مغزی را زایمان نارس، وزن کم حین زایمان و چند قلبی معرفی کردند. هم چنین یک اثر متقابل احتمالی عفونت قبل از زایمان را با سابقه ای مثبت فامیلی و پسر بودن گزارش کردند [۱۶]. دالسنگ و همکاران عوامل قبل از تولد که منجر به رشد غیر طبیعی در رحم می شود را مرتبط با فلج مغزی دانسته و کوچکی جثه و کوچکی قد و دور سر را به عنوان یک خطر اضافی در بروز فلج مغزی معنی دار گزارش کردند [۱۷].

در بیش تر مطالعات انجام شده در خصوص فلج مغزی، گزارشی از شناسایی اثرات متقابل وجود نداشت. بدیهی است که اگر تعداد متغیرهای مستقل زیاد باشد تعیین اثرات متقابل می تواند در عمل مشکل یا حتی غیر ممکن باشد. یافته های این پژوهش نشان داد که رگرسیون لجستیک تاوانیده برای شناسایی اثرات متقابل کارآمد بوده و لذا پیشنهاد می شود. پژوهشگران می توانند با به کارگیری رگرسیون لجستیک تاوانیده مواردی از اثرهای متقابل میان عوامل مؤثر بر یک حالت یا بیماری نظیر فلج مغزی را شناسایی کنند. لازم به یادآوری است که وقتی متغیرها به مدل اضافه یا از آن حذف می شوند، از اصل سلسله مراتبی پیروی می کنند. یعنی وقتی اثر متقابلی در مدل وجود داشته باشد عامل مرتبه پایین تر نیز باید در مدل موجود باشد. در روش به کار گرفته شده که مبتنی بر اصل سلسله مراتبی نامتقارن بود [۸]، تأکید بر شناسایی اثرات

- [6] Soleimani F, Vameqi R, Hemati S, Biglarian A, Surtchi H. A study types of cerebral palsy and associated disorders in Tehran northern and eastern. *J Rehab* 2011; 73: 72-79. (Persian).
- [7] Marcadante K, Kliegman RM, Behrman RE. *Nelson essentials of pediatrics*, 6th ed. Saunders 2011.
- [8] Park MY, Hastie T. Penalized logistic regression for detecting gene interactions. *Biostatistics* 2008; 9: 30-50.
- [9] Majd Y, Paknazar F, Mehrabi Y, Daneshpour M, Hedayati M, Mirmohammadkhani M, et al. Logic features selections in identification of the most important interactions of Interleukin-6 and two important single nucleotide polymorphisms of its gene (IL-60174 , IL-6-572) with some other factors in association with in Tehran adults. *Knowledge Health* 2012; 7: 93-109. (Persian).
- [10] TarkeshEsfehani N, Rahgozar M, Biglarian A, KhorramKhorshid H. Identification of genetic polymorphism interactions in sporadic alzheimer's disease using logic regression. *Iranian Rehabil J* 2011; 9: 45-50.
- [11] Soleimani F, Karimi H, Soleimani N, Biglarian A. A study of 1-6 years old children with Cerebral palsy in Asma Rehabilitation center in terms of type, associated disorders and prenatal and neonatal risk factors on 2007-2008. Deputy of researches and technology. *J Rehabil Sci* 2009. (Persian).
- [12] Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Öhrvall AM, Rosenbaum P. The manual ability classification system (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 549-554.
- [13] He H, Oetting WS, Brott MJ, Basu S. Power of multifactor dimensionality reduction and penalized logistic regression for detecting gene-gene Interaction in a case-control study. *BMC Med Genet* 2009; 10: 127.
- [14] Sun H, Wang S. Penalized logistic regression for high-dimensional DNA methylation data with case-control studies. *Bioinformatics* 2012; 28: 1368-1375.
- [15] Stoknes M, Andersen GL, Elkamil AI, Irgens LM, Skranes J, Salvesen KA, Vik T. The effects of multiple pre- and perinatal risk factors on the occurrence of cerebral palsy. A Norwegian register based study. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 56-63.
- [16] O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, McMichael GL, Haan EA, Broadbent JL, et al. Fetal and maternal candidate single nucleotide polymorphism associations with cerebral palsy: a case-control study. *australian collaborative cerebral palsy research group. Pediatrics* 2012; 129: e414-423.
- [17] Dahlseng MO, Andersen GL, Irgens LM, Skranes J, Vik T. Risk of cerebral palsy in term-born singletons according to growth status at birth. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 53-58.

متقابل و گزارش آن‌ها بود و این محدودیت وجود داشت که در مواردی اثرات اصلی غیر معنی‌دار، در مدل انتخابی گزارش نشدند که این امر نیز محاسبه و گزارش نسبت‌های بخت را ناممکن ساخت.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از مجری طرح، به‌خاطر در اختیارگزاری داده‌ها تشکر و قدردانی نمایند. این مقاله بخشی از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد آمار زیستی در دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی است.

منابع

- [1] Williams F. *The Culture of exceptional children descriptive*. (Translated by Behpajoh A, Alizadeh A, Yadegari F and Yousefi M) 1st ed. Tehran Be'sat J 1996. (Persian).
- [2] Kauffman JM, Halahan D. *Exceptional children an introduction to special education*. (Translated by Javadian M, Akhlaghi H and Saliari A) 2nd ed. Astan-e Qods Razavi Found Publish 1993. (Persian).
- [3] Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Öhrvall AM, Rosenbaum P. The manual ability classification system (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 549-554.
- [4] Razaviafzal ZS. A survey on knowledge and application of Iranian caregivers regarding special care of children 1-5 years old with cerebral palsy [dissertation]. Tehran: University of Social J Rehabil Sci 2011. (Persian).
- [5] Rogers SL. Common conditions that influence children's participation. In J. Case-Smith (Ed.), *Occupational therapy for children*. St. Louis, MO: Elsevier Mosby; 2005; P: 160-215.

Application of penalized logistic regression for detecting interactive risk factors in children with Cerebral Palsy

Sepide Zare Delavar (M.Sc)¹, Enayatollah Bakhshi (Ph.D)¹, Farin Soleimani (M.D)², Akbar Biglarian (Ph.D)^{*1}

1 - Dept. of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

3-University of Social Welfare and Rehabilitation Science, Pediatric Neurorehabilitation Research Center, Tehran, Iran

(Received: 10 Jun 2013; Accepted: 6 Jul 2014)

Introduction: Identification of risk factors and their interactions is important in medical studies. The aim of this study was to identify the interaction of risk factors of cerebral palsy in children with 1-6 years of age.

Materials and Methods: In this cross-sectional study the data of 225 children, 1-6 years of age and from 2008 to 2009, were corporate in penalized logistic regression analysis to identify the interactions between the risk factors for cerebral palsy in affected children. Data analysis was performed using the software R version 2.15.2.

Results: Selective regression model analyzed the data from 89 children with cerebral palsy and 109 healthy children by using forward step-wise procedure showed the significant difference between the main effects of asphyxia ($P<0.001$), consanguinity ($P=0.003$), preterm delivery ($P=0.002$) and current pregnancy ($P=0.001$) with cerebral palsy. While using a forward stage-wise procedure of any main effects of asphyxia ($P<0.001$), consanguinity ($P<0.001$) and the effects of preterm delivery: consanguinity ($P=0.040$), current pregnancy: consanguinity ($P=0.002$) were identified.

Conclusion: Penalized logistic regression is suggested to identify interactions between risk factors of disease such as cerebral palsy

Keywords: Logistic regression, Cerebral palsy, child, Risk Factors

* Corresponding author. Fax: +98 21 22180146; Tel +98 09121595159

abiglarian@uswr.ac.ir

How to cite this article:

Zare Delavar S, Bakhshi E, Soleimani F, Biglarian A. Application of penalized logistic regression for detecting interactive risk factors in children with Cerebral Palsy. koomesh. 2015; 16 (2) :159-165

URL http://koomeshjournal.semums.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-428-2&slc_lang=fa&sid=1