

## کاربرد مدل‌های آمیخته با اثرات تصادفی انعطاف‌پذیر در تعیین بهترین روش درمانی عارضه‌ی ادم ماکولای دیابتی

مرجان منصوریان<sup>۱</sup>، دکتر انوشیروان کاظم‌نژاد<sup>۲</sup>، دکتر ایرج کاظمی<sup>۳</sup>، دکتر فرید زایری<sup>۴</sup>،  
دکتر مسعود سهیلیان<sup>۵</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** ادم ماکولای دیابتی یکی از شایع‌ترین پیامدهایی است که بیماران دیابتی را درگیر می‌کند. با توجه به شیوع بالای این عارضه و پیامدهای آن در بین این بیماران، این مطالعه سعی بر آن دارد تا با به کارگیری یکی از پیشرفته‌ترین روش‌های مدل‌سازی آماری به تعیین بهترین روش درمانی این عارضه از میان روش‌های تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب (اوستین) به تنهایی یا توام با تریامسینولون و روش فوتوکواگولیشن لیزری ماکولا به عنوان درمان اولیه‌ی ادم ماکولای دیابتی بپردازد.

**روش‌ها:** این مدل‌سازی بر روی اطلاعات ۱۰۲ بیمار دیابتی که عارضه‌ی ادم ماکولای دیابتی در آنها به اثبات رسیده بود و هیچ درمانی را تا قبل از شروع این کارآزمایی بالینی دریافت نکرده بودند انجام شد. بیماران در سه گروه درمانی تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب (اوستین) به تنهایی یا توام با تریامسینولون و روش فوتوکواگولیشن لیزری قرار گرفتند. مدل‌سازی آمیخته با اثرات تصادفی غیر طبیعی جهت مقایسه‌ی اثر درمان‌های مورد نظر بر بهبود این عارضه، با حذف اثر سایر عوامل مخدوش‌گر، انجام پذیرفت. اثرگذاری گروه‌های مختلف درمانی، بر حسب میزان تغییرات حاصل در بهترین دید اصلاح‌شده و میزان ضخامت مرکزی ماکولا به عنوان پیامدهای اصلی مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** نتایج مدل‌سازی آمیخته با اثرات تصادفی غیر طبیعی با حذف اثر متغیرهای مخدوش‌گر نشان داد که در این مقطع اندازه‌گیری، اثر تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب (اوستین) با اثر درمانی توام این دارو و تریامسینولون بر بهبود بیماران دچار ادم ماکولای دیابتی یکسان است، اما دارای اثر درمانی بیشتری نسبت به روش فوتوکواگولیشن لیزری است.

**نتیجه‌گیری:** در این بررسی مشخص گردید که بیماران با سابقه‌ی بیشتر ابتلا به دیابت که دارای ضخامت مرکزی ماکولای بیشتر و قدرت دید کمتری در شروع مطالعه بودند، پاسخ بهتری به درمان نشان داده‌اند. بررسی‌های بیشتر نشان می‌دهد استفاده از گروه‌های مختلف درمانی فوق نتایج متفاوتی را در تسریع روند بهبود بیماران مبتلا به ادم ماکولای دیابتی دارد.

**واژگان کلیدی:** دیابت نوع II، ادم ماکولای دیابتی، مدل‌های آمیخته، اثرات تصادفی انعطاف‌پذیر.

### مقدمه

بیماران باشد (۳). جمعیت مبتلایان به دیابت در جهان، تا سال ۲۰۲۵، به حدود ۳۰۰ میلیون نفر خواهد رسید که با توجه به عوامل خطر موجود برای ابتلای به این بیماری مانند افزایش جمعیت، چاقی و کاهش تحرک روند رشد آن در کشورهای در حال توسعه سریع‌تر خواهد بود (۴). از عوامل مؤثر بر پیشرفت این بیماری

رتینوپاتی دیابتی به عنوان شایع‌ترین عارضه‌ی بیماران دیابتی است که مطالعات زیادی بر روی آن انجام شده است (۱). این بیماری مهم‌ترین عامل کوری در سنین کار و فعالیت اجتماعی است (۲). همین امر موجب گردیده تا خطر کوری در بیماران دیابتی ۲۵ برابر سایر

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری، گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

<sup>۲</sup> استاد، گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

<sup>۳</sup> استادیار، گروه آمار، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۴</sup> استادیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۵</sup> استاد، گروه چشم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر انوشیروان کاظم‌نژاد

تغییرپذیری اندازه‌گیری‌های مربوط به آن‌ها، نیاز به مدل‌سازی ویژه‌ای دارد. درصد عمده‌ای از این تغییرپذیری به سبب وجود تفاوت‌هایی است که قبل و یا در حین کارآزمایی ایجاد شده است (۱۱). ویژگی‌های منحصر به فرد هر یک از بیماران در طول دوره‌ی پی‌گیری، اغلب سبب اندازه‌گیری‌های مکرر مربوط به هر واحد آزمایشی خواهد شد. به این ترتیب بر خلاف سایر آزمایش‌ها مانند مطالعات مقطعی، به جای مشاهدات مستقل با مجموعه‌ای از مشاهدات وابسته سروکار خواهیم داشت.

در روش‌های متداول تحلیل داده‌های طولی در مطالعات بالینی، در حالت خاصی که تنها دو تکرار برای هر واحد آزمایشی وجود دارد می‌توان از روش‌های شناخته شده‌ای مانند Paired t-test برای پاسخ‌های پیوسته و آزمون McNemars برای پاسخ‌های دو مقداری که از توان کمی برای تحلیل‌ها برخوردارند، استفاده کرد. استفاده از روش‌های تحلیل واریانس با اندازه‌های مکرر Repeated measurements در حالت بیش از دو تکرار، راهبرد دیگری است که برای تحلیل اندازه‌های مکرر مستقل به کار می‌رود. این روش تحلیل نیز با فرض طبیعی بودن متغیر پاسخ در نظر گرفته می‌شود که این پیش شرط‌های آماری، در مباحث کاربردی تحلیل داده‌ها کمتر برقرار است (۱۲). یکی از پرکاربردترین و پیشرفته‌ترین مدل‌هایی که در تحلیل این نوع داده‌ها به کار می‌رود مدل‌های رگرسیونی آمیخته Mixed regression models است که به مدل‌های با ضرایب تصادفی نیز معروف است (۱۳). در این مدل‌ها وجود اثرهای تصادفی باعث تبیین تغییرپذیری در اندازه‌گیری تکراری از بیماران و تعدیل ساختار همبستگی میان این اندازه‌های تکراری مربوط به واحدها و یا مشاهدات وابسته‌ی درون

می‌توان به طول دوره‌ی دیابت، جنسیت، سن، فشار خون، قند خون و چربی‌های موجود در خون اشاره نمود (۵-۶). تظاهرات چشمی این بیماری از جمله رتینوپاتی نیز از مهم‌ترین دلایل بیماری‌های چشمی در جهان به شمار می‌روند (۷). یکی از مراحل اولیه‌ی این بیماری، ادم ماکولای دیابتی (DME یا Diabetic Macular Edema) است که با شیوع ۱۰ درصدی خود، از مهم‌ترین علل کاهش بینایی در بیماران دیابتی است (۸-۹).

مطالعه‌ی حاضر که بر اساس یک کارآزمایی بالینی انجام شد، با حذف اثر برخی متغیرهای اثرگذار بر روند درمان این عارضه، به تعیین مؤثرترین روش درمانی از میان درمان‌های فوتوکواگولیشن لیزری ماکولا به عنوان درمان متداول ادم ماکولای دیابتی، تزریق داخل زجاجیه‌ای اواستین و تزریق داخل زجاجیه‌ای اواستین و تریامسینولون، به عنوان گروه‌های تحت آزمایش، پرداخت.

امروزه بخش قابل توجهی از طرح‌های مطالعاتی در علوم مختلف، از جمله آزمایش‌های کلینیکی و اطلاعات وابسته به موجودات زنده، ایجاب می‌کند که واحدهای آزمایشی در زمان‌ها و یا موقعیت‌های مشخصی، به منظور کنترل تفاوت‌های بین آزمودنی‌ها، اندازه‌گیری شوند. در این نوع آزمایش‌ها که هر واحد آزمایشی به طور متناوب اندازه‌گیری می‌شود، اغلب از اصطلاح اندازه‌های مکرر و در برخی حالات خاص از واژه‌ی داده‌های طولی استفاده می‌گردد (۱۰). مدل‌سازی داده‌های طولی مجموعه‌ای از پیشرفته‌ترین روش‌های آماری است که در تحلیل داده‌های حاصل از کارآزمایی بالینی کاربرد فراوان دارد. در مطالعات کارآزمایی بالینی انسانی نیز، به دلیل تفاوت‌های خاصی که بین بیماران وجود دارد و

## روش‌ها

پژوهش حاضر بر اساس یک زیر مجموعه‌ی تصادفی از داده‌های یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده‌ی سه گروهی، بر روی ۱۰۲ چشم مبتلا به DME بارز بالینی از ۹۷ بیمار با اطلاعات کامل و بدون سابقه‌ی درمان قبلی انجام شده است. چشم‌های مورد مطالعه به صورت تصادفی به ۳ گروه تزریق داخل زجاجیه‌ای بوساسیزوماب اواستین (IVB یا Intravitreal Bevacizumab)، گروه تزریق داخل زجاجیه‌ای اواستین و تریامسینولون (IVB/IVT یا Intravitreal Bevacizumab / Intravitreal Triamcinolone) و گروه فوتوکواگولیشن لیزری ماکولا (MPC یا Macular Laser Photocoagulation) تقسیم شدند. پیامدهای اصلی مورد سنجش، بهترین دید اصلاح شده (Best-Corrected Visual Acuity) یا BCVA و میزان ضخامت مرکزی ماکولا (CMT یا Central Macular Thickness) بود. این مطالعه از مهر ماه ۱۳۸۴ تا آبان ماه ۱۳۸۶ در مرکز چشم بیمارستان لبافی‌نژاد تهران انجام پذیرفت و به وسیله‌ی هیات بررسی و کمیته‌ی اخلاق مرکز تحقیقات چشم بیمارستان لبافی‌نژاد مورد تأیید قرار گرفت. پیش از انجام مداخلات روش مداخله و کارآیی و عوارض احتمالی آن برای همه‌ی بیماران توضیح داده شد. در این مطالعه اندازه‌گیری‌های اولیه BCVA و CMT به طور جداگانه جهت حذف تأثیرات اختلاف اولیه‌ی آن‌ها بر روی نتایج، مورد اندازه‌گیری واقع گردید. در این بررسی آماری از اطلاعات بیماران در هفته‌های ۶، ۱۲، ۲۴، ۳۶ و ۴۸ به دلیل کامل بودن استفاده شد. متغیر ضخامت مرکزی ماکولا رسته‌بندی و به عنوان متغیر ترتیبی وارد مدل گردید. بر این اساس، CMT کمتر از ۳۰۰ میکرومتر دارای کمترین رتبه، ۳۰۰-۳۹۹ میکرومتر

طبقه‌بندی شده و این امر موجب افزایش دقت و کارایی برآورد پارامترها می‌گردد (۱۴). همچنین استفاده از ساختار مناسب همبستگی بین متغیرهای پاسخ در کاربرد این مدل‌ها حایز اهمیت است. یکی از نکات مهم در زمینه‌ی ایجاد بهترین مدل آمیخته به داده‌ها، انتخاب مناسب‌ترین توزیع برای اثرهای تصادفی و خطاها است که در حالت معمول، توزیع طبیعی برای آنها در نظر گرفته می‌شود. اما فرآیند تولید بسیاری از داده‌هایی که در مثال‌های واقعی مورد بررسی قرار می‌گیرند، از توزیع طبیعی پیروی نکرده و در واقع شکل متقارن و زنگوله‌ای ندارد. نقض این فرض، گاهی به سبب وجود داده‌های پرت اتفاق می‌افتد که در مطالعات بالینی وجود چنین داده‌هایی تا حد زیادی، محتمل است. در چنین مواقعی در نظر گرفتن فرض توزیع طبیعی برای توزیع خطا و اثرهای تصادفی ممکن است غیر واقعی بوده، منجر به نتایج غیر معتبر گردد. از این رو در سال‌های اخیر مدل‌هایی معرفی شده‌اند که ضمن احتساب تغییرپذیری موجود در داده‌ها به کمک اثر تصادفی، با در نظر گرفتن مناسب‌ترین توزیع برای آن‌ها به تحلیل‌هایی با دقت و کارآیی بالاتر در زمینه‌ی داده‌های طولی دست یافته‌اند.

در مطالعه‌ی حاضر نیز به کمک به کارگیری این مدل‌بندی، بدون حذف داده‌های پرت و استفاده‌ی کامل از کلیه‌ی اطلاعات و در نظر گرفتن همبستگی‌ها در ثبت اندازه‌های تکراری امکان مدل‌بندی متغیرهای مستقل بر روی پیشامدهای در نظر گرفته شده با ارایه راه‌حلی مناسب جهت رفع تمامی محدودیت‌های آماری ذکر شده در مدل‌بندی داده‌ها (الزامی بودن فرض استقلال اندازه‌ها، نبود داده‌ی پرت در میان داده‌ها و...)، پرداخته شده است.

فاصله زیادی دارند) را فراهم می‌کنند. بنابراین جایگزینی توزیع‌های نامتقارنی مانند Student t-test اسلش و یا لاپلاس به جای توزیع طبیعی برای بخش تصادفی مناسب‌تر به نظر می‌رسد (۱۷-۱۸).

در مدل‌های آمیخته‌ی معرفی شده در این بخش تنها وقتی که توزیع خطا و اثرهای تصادفی طبیعی باشند می‌توان برآورد پارامترها را به کمک روش‌های متداول به دست آورد. در غیر این صورت می‌بایست از روش‌های به‌روزتر بهره برد. برآوردها در این نوع مدل‌سازی به کمک روش‌های بی‌زی Bayesian Method انجام می‌شود.

در این تحقیق برای اجرای کلیه‌ی فرآیندهای مربوط به تحلیل داده‌ها و برآوردیابی پارامترهای مجهول در مدل‌های مختلف از نرم‌افزار آماری WinBUGS استفاده شده است (۱۹).

#### یافته‌ها

مقایسه‌ی میان گروه‌های آزمایشی مختلف با حذف اثر جنسیت، طول مدت دیابت و اندازه‌گیری اولیه‌ی CMT و BCVA صورت پذیرفت. بیماران شامل ۴۶ مرد (۴۷/۴ درصد) و ۵۱ زن (۵۲/۶ درصد) بودند. میانگین سنی این بیماران  $61 \pm 62/4$  سال (۴۷-۵۷ سال) بود. در ۹۴ چشم (۹۲/۳ درصد) رتینوپاتی دیابتی غیر پرولیفراتیو و در ۸ چشم (۷/۷ درصد) رتینوپاتی پرولیفراتیو اولیه وجود داشت. ضرایب برآوردی معادله‌ی رگرسیونی و نتایج معنی‌داری پارامترها نشان می‌دهند طول مدت دیابت بیشتر و اندازه اولیه‌ی بیشتر CMT و مقادیر اولیه‌ی کمتر BCVA از دلایل تندتر شدن روند کاهش ضخامت مرکزی ماکولا و افزایش دید بیماران با اعمال گروه‌های درمانی است. پس از رسم نمودارهای

دارای رتبه‌ی میانی و بیشتر از ۴۰۰ میکرومتر بیشترین رتبه را به خود اختصاص داد (۱۵). برای حذف تغییرات احتمالی مربوط به بیماران دارای اطلاعات ناکامل، در هر معاینه، تغییرات CMT این بیماران را با بیماران دارای پیگیری کامل، مقایسه نمودیم که هیچ اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. متغیر BCVA نیز به عنوان یک متغیر پیوسته، به وسیله جدول اسنلن اندازه‌گیری و بر حسب لوگمار ثبت شد.

در این مطالعه جهت تعیین بهترین روش درمانی با حذف اثر سایر متغیرهای اثرگذار، از مدل‌سازی رگرسیون آمیخته با اثرات انعطاف‌پذیر استفاده گردید. به دلیل آن که اندازه‌های مکرر از دو بعد زمان و واحدهای آزمایشی تشکیل می‌شوند استفاده از مدل‌هایی که اثر مؤلفه‌های مذکور را در توصیف این داده‌ها لحاظ کند، ضروری است. مباحث نظری و تجربی نشان داده‌اند که در مدل‌سازی این نوع داده‌ها، وقتی که برخی از ضرایب مدل به عنوان متغیرهای تصادفی در نظر گرفته شوند، ضمن تبیین تغییرپذیری در مشاهدات تکراری و تعدیل ساختار همبستگی بین اندازه‌های مکرر، برآوردهای بهتری با دقت و کارایی بالاتر خواهیم داشت (۱۶). از آن جایی که اغلب اثرهای تصادفی دارای یک مؤلفه‌ی ثابت هستند که در مدل به عنوان یک پارامتر ثابت عمل می‌کند، مدل‌های دارای اثرات تصادفی را مدل با اثرهای آمیخته می‌نامند (۱۱). در نوع انعطاف‌پذیر این مدل‌سازی به جای اخذ توزیع طبیعی برای بخش تصادفی مدل، خانواده‌ی جدیدی از توزیع‌های غیر طبیعی به کار گرفته می‌شود که با امکان برآورد مقادیر چولگی (میزان انحراف توزیع داده‌ها از توزیع طبیعی) و کشیدگی (فاصله‌ی توزیع داده‌ها از نقطه‌ی ماکزیمم توزیع طبیعی)، فرض پایایی برآوردها در حضور داده‌های پرت (داده‌هایی که از مقادیر طبیعی

DME دارای اختلاف معنی‌دار نبود ( $P > 0/05$ )، اما این گروه درمانی دارای اثر درمانی بیشتری نسبت به روش فوتوآگولیشن لیزری (PMC) بود ( $P < 0/05$ ). لازم به ذکر است در فرآیند مدل‌سازی برای متغیرهای چند سطحی، یکی از سطوح به عنوان طبقه‌ی مرجع در نظر گرفته شده و سایر گروه‌ها با این طبقه مقایسه می‌شوند. جهت بررسی متغیر گروه آزمایشی، گروه تزریقی IVB به عنوان طبقه‌ی مرجع در نظر گرفته شد و سایر گروه‌ها با این گروه مقایسه شدند. پس از برازش شش مدل برای متغیر پاسخ CMT، بهترین مدل بر اساس معیارهای مدل‌های بیزی برای هر یک از متغیرهای پاسخ BCVA و CMT ارائه گردید. ضرایب رگرسیونی (جدول ۱) برای متغیر کمی BCVA نشان می‌دهند که به طور مثال با افزایش هر سال به سال‌های ابتلا به دیابت مقدار  $0/39$  از دید بیمار کاسته شده است.

جدول ۲ نیز نتایج مربوط به متغیر ترتیبی CMT را نشان می‌دهد. در این جدول به عنوان مثال مقدار نسبت شانس  $2/7$  برای گروه درمانی MPC بدین معنی است که شانس قرار گرفتن بیمارانی که درمان MPC را دریافت کرده‌اند در طبقات با ضخامت بالاتر CMT (یعنی ضخامت بالاتر از  $300$  میکرومتر) تقریباً  $2/7$  برابر همین شانس برای بیماران گروه مرجع (IVB) بود.

جدول ۱. نتایج برازش مدل آمیخته با اثرات تصادفی دارای توزیع نامتقارن لاپلاس جهت مقایسه BCVA بیماران دو هر یک از گروه‌های درمانی با تعدیل متغیرهای مخدوش‌گر

متغیرها	طبقه	انحراف معیار $\pm$ برآورد	P value
جنسیت	مرد	$0/60 \pm 0/29$	$< 0/001$
	زن	گروه مرجع	
طول مدت ابتلا به دیابت (سال) گروه درمانی	IVB/IVT	$-0/39 \pm 0/28$	$< 0/001$
	MPC	$-0/51 \pm 0/32$	$< 0/001$
	IVB	$-0/65 \pm 0/38$	$0/067$

IVB: intravitreal bevacizumab, IVB/IVT: intravitreal bevacizumab and triamcinolone, MPC: macular photocoagulation

پراکندگی داده‌ها وجود چندین داده با مقادیری بیش از دامنه‌ی طبیعی داده‌ها به اثبات رسید که به دلیل ایجاد نوعی عدم تقارن بر حسب توزیع طبیعی، لزوم استفاده از مدل‌های معرفی شده را نمایان نمود. در این مرحله، برای دستیابی به آنالیزهای معتبر به جای استفاده از توزیع طبیعی در بخش تصادفی از توزیع‌های نامتقارنی همانند اسلش نامتقارن و یا لاپلاس نامتقارن جهت برازش ضرایب رگرسیونی در مدل‌های آمیخته، استفاده نمودیم. در این مرحله ذکر این نکته ضروری است که به دلیل وضعیت متفاوت متغیرهای پاسخ BCVA و CMT توزیع‌های مورد استفاده برای بخش تصادفی، در هر یک از این دو متفاوت بوده و انتخاب مدل بهتر برای هر یک، بر حسب توزیع متناسب با همان متغیر صورت پذیرفت. نتایج بر حسب برازش مدل‌های مختلف بر حسب بهترین مدل بر حسب معیارهای نیکویی برازش در مدل‌های بیزی، در جداول ۱ و ۲ ارائه گردیده است.

نتایج نشان‌دهنده آن است که در کلیه مدل‌های برازش یافته، وجود متغیرهای دوره‌ی بیماری دیابت، جنسیت و اندازه‌ی اولیه‌ی CMT و BCVA مورد تأیید قرار گرفته است ( $P < 0/05$ ). از طرفی در این مقطع اندازه‌گیری، اثر تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب (اواستین) با اثر درمانی توأم این دارو و تریامسینولون (IVB/IVT) بر بهبود بیماران دچار

جدول ۲. نتایج برازش مدل آمیخته با اثرات تصادفی دارای توزیع نامتقارن اسلش جهت مقایسه CMT بیماران در هر یک از گروه‌های درمانی با تعدیل متغیرهای مخدوش‌گر

متغیرها	طبقه	انحراف معیار ± برآورد	نسبت شانس	P value
جنسیت	مرد	۱/۴۳ ± ۰/۷۴	۴/۲	< ۰/۰۰۱
	زن		گروه مرجع	
طول مدت ابتلا به دیابت (سال)		۰/۲۶ ± ۰/۰۷	۱/۳	< ۰/۰۰۱
گروه درمانی	IVB/IVT	۰/۲۴ ± ۰/۴۵	۱/۲	۰/۰۷۵
	MPC	۱/۰۱۹ ± ۰/۵۳	۲/۷	< ۰/۰۰۱
	IVB		گروه مرجع	

IVB: intravitreal bevacizumab, IVB/IVT: intravitreal bevacizumab and triamcinolone, MPC: macular photocoagulation

## بحث

طراحی مطالعاتی با روند تکراری (داده‌های طولی)، جهت بررسی دقیق‌تر اثر روش‌های درمانی در کارآزمایی‌های بالینی به کار گرفته می‌شود. در تحلیل داده‌های طولی به دلیل وجود همبستگی میان اندازه‌های ثبت شده از یک بیمار، لزوم استفاده از روش‌هایی که علاوه بر در نظر گرفتن تغییرات اثر روش‌های درمانی در طول زمان، همبستگی میان اندازه‌ها را نیز لحاظ نماید، مورد توجه پژوهش‌گران است.

روش‌های آماری به کار گرفته شده در آنالیز این نوع داده‌ها، روش‌هایی هستند که در ابتدا به ویرایش داده‌ها می‌پردازند تا داده‌هایی که از مقادیر طبیعی جامعه فاصله دارند، برآورد پارامترها در معادلات رگرسیونی را تحت تأثیر خود قرار ندهند. اگرچه این نوع داده‌ها مقادیر بیشتر یا کمتر از مقادیر مورد انتظار هستند اما امکان وقوع آنها در آزمایشات بعدی نیز امری محتمل است. در این بین، تحلیل‌گران آماری استراتژی‌های مختلفی را جهت کنترل این نوع داده‌ها به کار می‌برند که حذف نمودن آنها به عنوان ابتدایی‌ترین روش، علاوه بر آن که موجب از دست رفتن اطلاعات می‌شود، برآوردهای غیردقیقی را از پارامترها در اختیار محققین قرار می‌دهد.

روش ارایه شده در این مقاله علاوه بر مدل‌سازی داده‌های طولی در حضور برخی متغیرهای مستقل مانند طول مدت دیابت بدون حذف نمودن هیچ داده‌ای، به تحلیل‌های آماری پرداخته است که از دقت بسیار بالاتری نسبت به روش‌های پیشین برخوردار است و به همین دلیل نتایج اخذ شده از آن دارای صحت بالاتری نسبت به پژوهش‌های پیشین است.

نتایج تحلیل در این مطالعه نشان داد که تزریق بواسیزوماب در داخل زجاجیه‌ی بیمار چه به تنهایی و چه در ترکیب با تریامسینولون اثر اصلاحی قابل توجهی بر روی BCVA و CMT بیماران مبتلا به DME دارد که در مقایسه‌ی با گروه MPC قابل توجه است. بر اساس بررسی‌های آماری انجام شده، این تغییرات مشاهده شده در هفته‌های اول مقطع زمانی مورد مطالعه (هفته‌های ۶، ۱۲ و ۲۴) محسوس بوده و به لحاظ آماری معنی‌دار بودند و در هفته‌های آخر بررسی (هفته‌های ۳۶ و ۴۸)، تغییرات کمتری مشاهده گردید. بررسی‌های بیشتر آماری نیز نشان داد که ترکیب تریامسینولون با بواسیزوماب نمی‌تواند اثر تقویت‌کننده‌ای بر اصلاح حدت بینایی بیماران و یا کاهش قطر مرکزی ماکولا داشته باشد. لازم به توضیح

پی‌گیری طولانی‌تر افراد تحت مطالعه در مقایسه‌ی با مطالعات قبلی و نیز به دلیل استفاده از روش‌های آماری پیشرفته در راستای حذف نمودن هیچ یک از اطلاعات و استفاده از کلیه داده‌های ثبت شده از یک بیمار، نتایج اخذ شده دارای دقت بالاتری نسبت به مطالعات قبلی بود. از سوی دیگر، این روش مدل‌سازی، مدل متغیرهای وابسته‌ی مورد مطالعه (CMT و BVCA) را با حذف اثر متغیرهای مخدوش‌گر و در نظرگیری کلیه‌ی همبستگی‌های موجود، ارایه می‌دهد.

در نهایت، با توجه به بررسی اثر گروه‌های سه‌گانه‌ی تحت مطالعه (IVB، IVB/IVT و MPC)، نتایج نشان می‌دهند که تزریق داخل زجاجیه‌ای می‌تواند درمان جایگزین خوبی برای بیماران مبتلا به DME باشد که البته این نتیجه به دلیل حذف اثرات متغیرهای مخدوش‌گری مانند جنس، طول مدت ابتلای به دیابت و ناهمگونی اولیه‌ی بیماران در مقادیر BVCA و CMT می‌تواند دارای اطمینان بالاتری نسبت به مطالعه مشابه خود باشد.

است، جهت کاهش اثرات جانبی این دارو، تزریق این ماده به صورت نصف مقدار معمول آن (۴ میکروگرم) انجام پذیرفت. نتایج اخذ شده از این مطالعه با بسیاری از مطالعات دیگر هم‌خوانی دارد.

در این مطالعات فواید کوتاه مدت درمان با بواسیزوماب داخل زجاجیه‌ای جهت تأثیرگذاری بر بهبود حدت بینایی بیماران و کاهش قطر مرکزی ماکولا، در بیماران مبتلا به DME مورد تأیید قرار گرفت (۲۰-۲۲).

برخی از این مطالعات نشان می‌دهند که با تکرار تزریق، فواید این روش تا دو ماه باقی می‌ماند (۲۳). مطالعه‌ی حاضر نیز نشان می‌دهد تأثیر تزریق داخل زجاجیه‌ای در درمان بیماری DME تا پایان مطالعه اثرات پایداری داشت که البته از هفته‌ی ۳۶ نسبت به زمان شروع مطالعه روند کندتری پیدا کرده بود. مطالعه‌ی آماری بر روی این کارآزمایی بالینی نشان می‌دهد که اگرچه نتایج نهایی مطالعه‌ی حاضر، مشابه نتایج قبلی اخذ شده از دیگر مطالعات بود اما به دلیل

## References

- Rodriguez J, Sanchez R, Munoz B, West SK, Broman A, Snyder RW, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population-based sample of U.S. Hispanics. *Ophthalmology* 2002; 109(4): 737-43.
- Jamal-u-Din, 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(3): 40-3.
- 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(9): 1058-60.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9): 1414-31.
- Harney F. Diabetic retinopathy. *Medicine* Abingdon 2006; 34(3): 95-8.
- 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 multicentre study. *Diabetologia* 1997; 40(3): 307-10.
- National Society to Prevent Blindness. Visual Problems in the US Data Analysis Definitions, Data Sources, Detailed Data Tables, Analysis, Interpretation. New York: 1980.
- Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984; 91: 1-9.
- Hardy RA, Crawford JB. Retina. In: Vaughn D, Asbury T, Jordan-Eva P, editors. *General Ophthalmology*. 15<sup>th</sup> ed. Stamford: Appleton & Lange; 1999. p. 178-99.
- Diggle PJ, Heagerty PJ, Liang KY, Zeger SL. *Analysis of Longitudinal Data*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford University Press; 2002.
- Davis CS. *Statistical Methods for the Analysis of*

- Repeated Measurements. Springer Texts in Statistics. New York: Springer; 2002.
12. Timm, N. H. Applied Multivariate Analysis. Springer-Verlag, New York. Laird, N. M. and Ware, J. H., Random Effects Models for Longitudinal Data. Biometrics 1982; 38: 963-74.
  13. Muller KE, Stewart PW. Linear model: Univariate, Multivariate, and Mixed Models. New Jersey: John Wiley & Sons; 2006.
  14. Fitzmaurice G, Davidian M, Verbeke G, Molenberghs G. Handbooks of Modern Statistical Methods: Longitudinal Data Analysis. New York: Taylor & Francis Group; 2009.
  15. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehpour M, Yaseri M, et al. Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab Alone or Combined with Triamcinolone versus Macular Photocoagulation in Diabetic Macular Edema. American Academy of Ophthalmology; 2009.
  16. Laird NM, Ware JH. Random Effects Models for Longitudinal Data. Biometrics 1982; 38(963): 974.
  17. Azzalini A. A class of distributions which includes the normal ones. Scand Actuar J 1985; 12(171): 178.
  18. 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.
  19. 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 from: URL: <http://www.mrc.bsu.cam.ac.uk/bugs>.
  20. Jonas JB, Kampeter BA, Harder B, Vossmerbaeumer U, Sauder G, Spandau UH. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. J Ocul Pharmacol Ther 2006; 22(3): 200-7.
  21. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. Ophthalmology 2006; 113(10): 1706-12.
  22. Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Conrath J, Bergmann JF, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. Acta Ophthalmol Scand 2006; 84(5): 624-30.
  23. 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(9): 1533-8.



## Using Mixed Models with Flexible Random Effects for Determining the Best Diabetic Macular Edema Treatment

Marjan Mansourian<sup>1</sup>, Anoshirvan Kazemnejad PhD<sup>2</sup>, Iraj Kazemi PhD<sup>3</sup>,  
Farid Zayeri PhD<sup>4</sup>, Masoud Soheilian MD<sup>5</sup>

### Abstract

**Background:** Diabetic macular edema is one of the most prevalent outcomes between diabetic patients. According to high prevalence of this disorder and its related outcomes between diabetic patients, the goal of this study is determining the efficacy of a single intravitreal injection of bevacizumab (IVB) alone or in combination with triamcinolone versus macular laser photocoagulation (MPC) as primary treatment for diabetic macular edema (DME) using updated statistical modelling.

**Methods:** This modeling was performed on 102 diabetic patients in three above-mentioned groups who had diabetic macular edema and did not get any treatment before the beginning of clinical trials. A mixed model with non-normal random effects has been proposed to compare the effects of treatment on diabetic macular edema by omitting the effects of confounders. Effect of these treatments has been investigated according to variation of best-corrected Visual Acuity and central macular thickness, as two major outcomes.

**Findings:** The results of mixed modelling with non-normal random effects according to omitting the effects of confounders in the period of study, show that the Intravitreal Bevacizumab injection alone or combined with Triamcinolone treatments have more Therapeutic effect than the Macular Photocoagulation treatment on Diabetic Macular Edema patients.

**Conclusion:** According to this investigation, patients with more diabetic duration who had more central macular thickness and less best-corrected visual acuity in the beginning of the study had better response to interventions. More investigations showed using different treatments lead to different results on diabetic macular edema.

**Keywords:** Diabetes mellitus type II, Diabetic macular edema, Mixed models, Flexible random effects.

<sup>1</sup> PhD student, Department of Biostatistics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

<sup>2</sup> Professor, Department of Biostatistics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Statistics, Isfahan University, Isfahan, Iran.

<sup>4</sup> Assistant Professor, School of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>5</sup> Professor, Department of Ophthalmologist, Shahid Beheshti University of Medical sciences, Tehran, Iran.

**Corresponding Author:** Anoshirvan Kazemnejad, Email: kazem\_an@modares.ac.ir