

کاربرد تحلیل پاسخ های دو حالتی طولی ناقص به روش بیزی در تأثیر لیدوکائین و

لیدوکائین / مورفین بر درد پس از معالجه ریشه دندان

*حبيب الله اسماعیلی، **دکتر محمدرضا مشکانی، ***دکتر ناصر رضا ارقامی، ****دکتر انوشیروان کاظم نژاد

*دانشجوی دکترای تخصصی آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس

گروه آمار، دانشگاه شهید بهشتی، *گروه آمار، دانشگاه فردوسی مشهد

**** گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

خلاصه

مطالعه طولی (Longitudinal Study) قسمت مهمی از مطالعه های اپیدمیولوژی، بالینی و علوم اجتماعی را تشکیل می دهد. در این گونه مطالعه ها، هر فرد در طول زمان و در چند نوبت متوالی مشاهده می شود. به دلیل وجود همبستگی بین پاسخ های هر فرد، هنگام تجزیه و تحلیل، مدل بندی خاصی مد نظر قرار می گیرد. پاسخ ها ممکن است، رسته ای به خصوص دو حالتی باشند. همچنین یکی از مشکلاتی که در مطالعه های طولی با آن روبرو هستیم، داده های گمشده است که در این مقاله مورد بررسی قرار خواهد گرفت. ما با استفاده از تابع پیوند پروبیت، که برای داده های طولی طراحی شده، یک مدل آمیخته را معرفی کرده، سپس نحوه برآورد مؤلفه های واریانس به روش بیزی (Bayesian Method) را ارائه خواهیم نمود. روش به کار رفته برای پیشین های غیر مزدوج نیز کارایی دارد. در انتها کاربرد مدل در یک کار آزمایشی بالینی در تأثیر لیدوکائین و لیدوکائین / مورفین بر درد، پس از معالجه ریشه دندان مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

کلمات کلیدی: مطالعه طولی، دو حالتی، گمشده، پروبیت، مؤلفه های واریانس، بیز، غیرمزدوج، معالجه ریشه دندان، مورفین، لیدوکائین، درد

مقدمه

زمان ها ثابت نمی شوند که در این صورت با داده های گمشده مواجه هستیم. حذف واحدهایی که دارای داده گمشده هستند، علاوه بر کاهش حجم نمونه و از بین رفتن هزینه های مصرف شده، ممکن است باعث ارببی در تجزیه و تحلیل نهایی گردد (۷). همچنین در بسیاری از مطالعه ها ممکن است تیمارها یا عامل ها از جامعه تیمارها یا عامل ها به تصادف انتخاب شوند، بنابراین نمی توان از مدل های اثرات ثابت استفاده نمود.

در این مقاله با فرض اینکه تیمار یا متغیر تبیینی دارای اثر تصادفی می باشد، پاسخ های دو حالتی طولی، برای داده های کامل و داده هایی که دارای مقادیر گم شده هستند، مورد بررسی قرار می گیرد. در انتها کاربرد مدل طراحی شده در تأثیر لیدوکائین و لیدوکائین / مورفین بر درد، پس از معالجه ریشه دندان، نشان داده می شود. سپس با حذف ده

در بسیاری از مطالعه ها، متغیر پاسخ برای هر فرد در چندین نوبت متوالی مشاهده می شود. یک پزشک، سلامت بیماران را به طور هفتگی ارزیابی می کند تا دریابد، آیا داروی جدید موفقیتی داشته است یا خیر. به مطالعه ای که اندازه گیری مربوط به یک صفت در طول زمان مورد بررسی قرار می گیرد، مطالعه طولی می گویند (۵).

پاسخ های ثابت شده، ممکن است کمی یا به صورت رسته ای به ویژه دو حالتی باشد، مثل وجود یا عدم وجود درد. بدیهی است تجزیه و تحلیل داده ها با توجه به نوع متغیر پاسخ متفاوت خواهد بود. مطالعه های طولی نسبت به مطالعه های مقطعی (پاسخ هر فرد، تنها یک بار مشاهده می شود) دارای دقت بیشتری است (۵)، اما دارای این اشکال می باشد که به دلایل مختلف، مشاهدات مربوط به برخی از واحدها در همه

واحدهای مورد مطالعه فرم مربوط به درد را در ۵ نوبت (۴ ساعت، ۶ ساعت، ۱۲ ساعت، ۲۴ ساعت و ۳۶ ساعت) بعد از عمل علامت می زدند. تعداد افراد مورد مطالعه در هر گروه ۵۰ نفر بود که ۲۰ پرسشنامه برگشت داده نشد و مطالعه بر روی ۸۰ نفر انجام گردیده، تجزیه و تحلیل داده های فوق در هر مقطع زمانی به طور مجزا انجام پذیرفته بود. اما با مدلی که در بخش ۲ ارائه گردید می توان به طور همزمان، دارو، متغیر مخدوش کننده و زمان را در مدل وارد نموده، با روش های بیزی تجزیه و تحلیل نمود. مدل فوق قادر است اینگونه داده ها را، حتی اگر شامل داده های گمشده نیز باشد، تجزیه و تحلیل نماید. در این مطالعه دو متغیر مخدوش کننده جنس و درد قبل از عمل به طور جداگانه در مدلی که اثرات زمان و گروه را نیز در بردارد، وارد شده و تحلیل خواهد شد. متغیر وابسته، وجود یا عدم وجود درد می باشد و بر اساس آنچه که در قسمت ۲ بیان گردید به متغیری پیوسته تبدیل گردید. به دلیل رعایت شرط نرمال بودن $F(p)$ ، چنانچه حجم نمونه به اندازه کافی بزرگ باشد، تعداد بیشتری از متغیرهای رسته ای را می توان در مدل وارد نمود.

نتایج

متغیر جنس، دارو و زمان در مدل ۱ وارد شده و نتایج به شیوه نمونه گیری زنجیره های مستقل از توزیع پسین با حجم نمونه ۱۰۰۰۰ به دست آمد. در این مدل، به دلیل معنی دار نبودن اثرات متقابل، تنها اثرات اصلی مد نظر قرار گرفت. نتایج نشان داد که واریانس ناشی از عامل تصادفی (دارو) در داده های کامل $\sigma_y^2 = 1/6899$ و واریانس خطا $\sigma_e^2 = 0.163$ می باشد. یعنی واریانس عامل دارو $10.3/6$ برابر واریانس خطا است یا به عبارتی ۹۹ درصد تغییرات مربوط به عامل دارو می باشد.

برای نشان دادن کارایی مدل در مورد داده های ناقص، ابتدا ده درصد پاسخ های خام به طور تصادفی حذف شد و سپس تجزیه و تحلیل بر اساس داده های ناقص انجام شد. براین اساس واریانس عامل تصادفی دارو

درصد پاسخ ها به طور تصادفی، مدل بندی برای زمانی که داده های گمشده وجود دارد، تعمیم داده و با داده های کامل مقایسه می شود.

مدل آماری برای مطالعه های طولی با پاسخ دو حالتی:
برای مدل بندی، ابتدا با روشی که به GSK (Grizzel, Starmer, Koch) معروف است، بردار مشاهدات، با در دست داشتن داده های خام به دست آمد (۶). سپس با توجه به بردار مشاهدات به دست آمده و عملیات ماتریسی مقادیر p Probit محاسبه شده و $F(p)$ نامیده می شود. p برداری از نسبت های موفقیت می باشد که با توجه به زیر جامعه ها و زمان های تکرار ساخته می شود. $F(p)$ تابعی از p می باشد و p تابعی از متغیرهای تبیینی یا بیماری است با فرض اینکه عامل تیمار تصادفی است و $F(p)$ بطور مجانی دارای توزیع نرمال است، مدل آمیخته ذیل نوشته می شود (۲).

$$F(p) = x\beta + zy + e$$

مدل ۱ :

که در آن β و γ به ترتیب مربوط به عوامل ثابت و تصادفی می باشند و e جمله خطاست. برای برآورد پارامترهای مدل فوق، روشهای گوناگونی در آمار کلاسیک وجود دارد (۴). اما به کارگیری روشهای بیزی به دلیل استفاده از اطلاعات پیشین، برآوردهای دقیق تری از پارامترها ارائه می دهد. با استفاده از روشهای نمونه گیری مونت کارلو پارامترهای مدل به شیوه نمونه گیری ردی برآورد می شود (۳، ۸، ۹).

کاربرد

داده های مورد استفاده مربوط به بررسی تأثیر لیدوکائین و لیدوکائین / مورفین بر درد پس از معالجه ریشه دندان انسان با پالپ آماسی می باشد (۱). این مطالعه دوسوکور، مطالعه ای دو متغیره و دو گروهه بوده که در سال ۱۳۷۹، با کمک معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و در دانشکده دندانپزشکی انجام گرفته است. یکی از متغیرهای وابسته در این مطالعه، درد پس از عمل بود که به صورت وجود یا عدم وجود درد، کدگذاری شد.

جدول ۱: ضرایب مدل آمیخته در داده های کامل و ناقص در حضور متغیرهای زمان، جنس و دارو

داده های ناقص		داده های کامل		متغیر
انحراف استاندارد	برآورد بیزی	انحراف استاندارد	برآورد بیزی	
. / .۰۰۸۷۶ . / .۰۰۰۰۳۸	۵ / ۴۱۶۱ - / .۰۰۹۷۶	. / .۰۰۹۰۶ . / .۰۰۰۰۲۳۸۶	۵ / ۵۴ - / .۰۱۲۶۸۳	عرض از مبدأ
				زمان
. / .۰۱۱۳۴ .	- / .۱۴۹ .	. / .۰۱۲۶۲۵ .	- / .۱۸۲۵ .	جنس
				مذکر
. / .۰۰۸۳۳۴۹۵ . / .۰۰۸۳۲۷۹	- / .۳۰۰۷۵۰۴ . / .۲۹۷۴۵۱	. / .۰۰۹۰۸۶۶ . / .۰۰۹۰۷۷	- / .۳۹۹۴۷۵ . / .۳۴۲۷۷۰۳	مؤنث
				دارو
				لیدوکائین / مورفین
				لیدوکائین

جدول ۲: ضرایب مدل آمیخته در حضور متغیرهای زمان، درد قبل از عمل و دارو

داده های ناقص		داده های کامل		متغیر
انحراف استاندارد	برآورد بیزی	انحراف استاندارد	برآورد بیزی	
. / .۰۰۹۵۱ . / .۰۰۰۰۴۲۴	۵ / ۴۳۰۷۹ - / .۰۱۱	. / .۰۱۰۳۳ . / .۰۰۰۰۳۳	۵ / ۶۱۱۸ - / .۰۱۳۹۷	عرض از مبدأ
				زمان
. / .۰۱۴۸۸ .	- / .۱۱۸۳ .	. / .۰۱۴۰۶ .	- / .۲۶۴۵ .	درد قبل از عمل
				خفیف
. / .۰۰۷۶۲۶ . / .۰۰۷۶۲۰۲	- / .۱۹۲۸۹۲ . / .۲۰۰۹۲۰۴	. / .۰۰۸۴۲۵ . / .۰۰۸۴۲۹	- / .۱۸۳۸۹۳۵ . / .۲۰۴۷۸	متوسط و شدید
				دارو
				لیدوکائین / مورفین
				لیدوکائین

الف) با افزایش مدت زمان، احتمال وجود درد بعد از عمل کاهش می یابد.

ب) اگر اثر جنس مؤنث مینا قرار گیرد منفی بودن ضریب در جنس مذکر بیاناتگر کم بودن احتمال درد، در جنس مذکر نسبت به افراد مؤنث می باشد.

$\sigma_y^2 = 1/3396$ و واریانس خطا $\sigma_e^2 = 0/04412$ می باشد یعنی واریانس عامل دارو حدود $30/4$ برابر واریانس خطاست و $96/8$ درصد از تغییرات مربوط به عامل تصادفی می باشد. برآورد ضرایب مدل، در جدول (۱) آمده است. بر اساس جدول (۱) در مورد اثرات ثابت مدل می توان گفت:

مدل مؤلفه های واریانس استفاده گردید. در مطالعه ای که روی داده های مورد استفاده در این مقاله انجام گرفته بود (۱)، از آزمون کی دو و آزمون های ناپارامتری استفاده شده بود بدون اینکه متغیر زمان و متغیرهای مخدوش کننده به طور همزمان در نظر گرفته شوند (۱). علاوه بر این در اغلب مطالعات پزشکی که دارای داده های کیفی هستند از آزمون χ^2 استفاده می شود. در حالی که با مدل بندی جدیدی که در این مقاله ارائه شد، داده ها به طور جامع تری تفسیر شد و متغیرها به طور همزمان تجزیه و تحلیل گردیدند. همچنین در مثال کاربردی ملاحظه گردید که مدل مذکور برای داده هایی که شامل مقادیر گمشده هستند، حتی اگر تنها در یک مرحله حضور داشته باشند، نیز از کارایی لازم برخوردار است. در روش ارائه شده امکان تحلیل کلاسیک نیز وجود داشته و می توان از نرم افزارهای در دسترس همچون S-plus, S, Spsswin و SAS استفاده نمود اما تحلیل بیزی با برنامه نویسی و به کارگیری نرم افزار SAS امکان پذیر خواهد بود.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از سرکار خانم دکتر پری قاضیانی که داده های مثال کاربردی در این مقاله را در اختیارشان قرار دادند و همچنین از همکاری بی دریغ کارکنان کتابخانه پرفسور فاطمی دانشکده علوم ریاضی دانشگاه فردوسی مشهد، آقایان اتحاد، داوودی نژاد، خالقی و سرکار خانم حسینی، کمال تشکر را دارند.

منابع

۱. صابری، اسحاق علی، تاثیر لیدو کائین و لیدو کائین / مورفین در پی حس نمودن دندان های انسان با پالپ آماسی، رساله دکتری تخصصی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۱۳۷۹.
۲. کاظم نژاد، انوشیروان، مشکافی، محمد رضا، بررسی اثرات تصادفی در مطالعات طولی همراه با داده های گمشده. دانشور، سال چهارم، شماره ۱۳ و ۱۴.
3. Carlin B. P. and Louis T. A., Bayes and empirical Bayes Methods for Data Analysis, Chapman & Hall/CRC, USA, 2000.

ج) در این مطالعه به خصوص، لیدو کائین / مورفین نسبت به لیدو کائین باعث کاهش احتمال درد می شود.

همان طور که ملاحظه می شود تفسیر نتایج در داده های کامل و ناقص تفاوت قابل ملاحظه ای ندارند. بنابراین در مواردی که داده های گمشده وجود داشته باشد به آسانی می توان از این مدل استفاده نمود.

حال متغیر درد قبل از عمل، مورد بررسی قرار می گیرد. ابتدا واریانس عامل تصادفی (دارو) به دست آمد. نتیجه حاصل نشان می دهد، واریانس ناشی از عامل تصادفی دارو $\sigma_y^2 = 1/8645$ و واریانس خطا $\sigma_e^2 = 0/03032$ می باشد. بدین ترتیب در داده های کامل واریانس عامل تصادفی $61/49$ برابر واریانس خطا یعنی $98/4$ درصد از تغییرات مربوط به دارو می باشد.

در داده های ناقص، واریانس ناشی عامل دارو $\sigma_y^2 = 1/93059$ و واریانس خطا $\sigma_e^2 = 0/052236$ یعنی واریانس عامل دارو $36/9$ برابر واریانس خطاست. یعنی $97/3$ درصد از تغییرات مربوط به دارو می باشد. حال با توجه به برآورد مؤلفه های فوق، جدول (۲) که برآورد بیزی ضرایب مدل مربوط به درد قبل از عمل، زمان و دارو را نشان می دهد، ارائه می گردد.

جدول (۲) نیز بیانگر تأثیر همزمان متغیرهای زمان، درد قبل از عمل و دارو بر درد پس از عمل می باشد. همچنین جدول (۲) نشان می دهد که درد خفیف قبل از عمل نسبت به درد (متوسط و شدید) و همچنین لیدو کائین / مورفین نسبت به لیدو کائین باعث کاهش احتمال درد می شوند.

بحث و نتیجه گیری

روشی که در این مقاله به کار گرفته شد، شامل دو قسمت بود. قسمت اول مربوط به تبدیل پاسخ های دو حالتی طولی به برداری از مشاهدات، که ابداع کننده آن گریزل، بود (۶). سپس بردار مشاهدات به دست آمده با عملیات ماتریسی و تابع پیوند پروبیت به مقادیر کمی در دامنه اعداد حقیقی تبدیل شد. در قسمت دوم با مقادیر به دست آمده از قسمت اول از

7. Little R. J. A., Rubin D. B., Statistical Analysis with Missing Data, Jhon Wiley & Sons, USA, 1987.
8. SAS Institute, SAS/STAT User's Guide, Version 8, Cary, North Carolina :SAS Institute, 2000.
9. Wolfinger R. D., Kass R. E., 2000, Nonconjugate Bayesian Analysis of Variance Component Models, Biometrics, 56:768-774.
4. Christensen R., Plane Answer to Complex Questions The Theory of Linear Models, Springer verlag, New York, 1996.
5. Diggle P. J., Liang K. Y. and Zeger S. L., Analysis of Longitudinal Data, Oxford University Press, New York, 1996.
6. Koch G. G., Imrey P. B., and Reinfort D.W., 1972, Linear Model Analysis of Categorical Data with Incomplete Response Vectors, Biometrics, 28: 663-692.