

## ارزیابی بیزی نشان‌گرهای زیستی وابسته به متغیرهای زمانی به‌عنوان نقطه پایانی جانشین

بهرروز کاوه‌ئی<sup>۱</sup>، سقراط فقیه‌زاده<sup>۱</sup>، فرزاد اسکندری<sup>۲</sup>، انوشیروان کاظم‌نژاد<sup>۱</sup>،  
طوبی غضنفری<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup>گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس

<sup>۲</sup>گروه آمار، دانشگاه علامه طباطبایی

<sup>۳</sup>دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۱/۲۵ تاریخ آخرین بازنگری: ۱۳۸۹/۸/۲۱

**چکیده:** گاهی در تحقیقات پزشکی نمی‌توان اثر مداخله (دارو یا روش درمانی) را به دلیل هزینه زیاد، زمان زیاد، تهاجمی بودن روش‌های درمانی، در دسترس نبودن پاسخ‌های بالینی و ... به صورت مستقیم اندازه‌گیری کرد. در این گونه موارد اثر مداخله بر متغیرهای جانشین اندازه‌گیری می‌شوند. مطالعات آماری زیادی برای اعتبارسنجی جانشین‌ها و معرفی ملاکی برای آزمون انجام شده است. اولین ملاک بر مبنای آزمون فرض بنا نهاده شد. در طی زمان ملاک‌های دیگری معرفی شدند. سپس با استفاده از روش فراوانی‌گرا عامل فروگاهی درست‌نمایی معرفی گردید. پس از آن ملاک عامل فروگاهی درست‌نمایی بیزی معرفی شد. در این مقاله عامل فروگاهی درست‌نمایی بیزی برای داده‌های وابسته به زمان معرفی می‌شود. بیماری تحت بررسی ناراحتی ریه در جانبازان شیمیایی است. روش درمانی جانشین نیز حجم هوای بازدمی تحت فشار در ثانیه اول در نظر گرفته شده است.

• آدرس الکترونیک مسئول مقاله: سقراط فقیه‌زاده، Faghihz@modares.ac.ir

• کد موضوع‌بندی ریاضی (۲۰۱۰): ۹۲B۱۵ و ۱۶F۱۵

واژه‌های کلیدی: نقطه پایانی جانشین، مطالعه وابسته به زمان، نسبت بخت‌ها، عامل بی‌بی‌زی، مونت کارلوی زنجیر مارکوفی.

## ۱ مقدمه

مدل‌های غیر خطی به عنوان یک ابزار اساسی برای تحلیل نتایج به حساب می‌آیند. یکی از این مدل‌های مهم، مدل طولی بی‌بی‌زی لوژستیک است که برای توصیف اثر تعدادی متغیر همراه، متغیر پاسخ گسسته یا پیوسته بر روی یک متغیر پاسخ گسسته به کار می‌رود. همچنین در تحقیقات پزشکی و دارویی، از علامت‌های زیستی<sup>۱</sup> به عنوان نقاط پایانی جانشین<sup>۲</sup> برای نقاط پایانی نهایی<sup>۳</sup> ناشی از دلایل مختلف استفاده می‌شود. یک فهرست تقریباً کامل از دلایل استفاده از نشانگرهای زیستی به جای نقاط پایانی در ویر و والی (۲۰۰۶) ارائه شده است. ارزیابی آماری جانشین‌ها توسط پرینتایس (۱۹۸۹) آغاز شد. او اولین ملاک را بر اساس آزمون فرض بنا نهاد.

بی‌بی‌زی و همکاران (۲۰۰۰) نشان دادند که اساساً تعریف و ملاک عملیاتی پرینتایس تنها برای نقاط پایانی دو وضعیتی مناسب است. فریدمن و همکاران (۱۹۹۲) این نظریه را برای برآورد درجه اعتبار نقطه پایانی جانشین توسعه دادند. آن‌ها ملاکی را پیشنهاد کردند که به نام نسبت اثر درمان<sup>۴</sup> ( $PTE$ ) شهرت دارد. از آن جا که آن‌ها مسئله را با استفاده از مدل‌های لوجیت فرمول بندی کردند، اعتبار  $PTE$  به شدت وابسته به عدم حضور اثر متقابل بین نشانگر زیستی و تیمار در مدلی که شامل جانشین و نقطه نهایی پایانی است، می‌باشد. چنین اثر متقابلی بیان می‌دارد که نشانگر زیستی، جانشین معتبری نیست. وقتی جانشین کامل باشد به یک  $PTE = 1$  خواهیم رسید. در مفهوم فراتحلیل<sup>۵</sup> بی‌بی‌زی و همکاران (۲۰۰۰) برای ارزیابی اعتبار جانشین در سطح آزمایش و سطح فردی به ملاک پرینتایس بر می‌گردند. آلونسو و همکاران (۲۰۰۶) اعتقاد داشتند که رهیافتی واحد برای به‌کارگیری این دو ملاک

۱ Biomarkers

۲ Surrogate endpoint

۳ True endpoint

۴ Proportion of Treatment Effect

۵ Meta-Analysis

وقتی نشانه زیستی و نقطه پایانی واقعی به صورت نرمال توزیع نمی‌شوند، وجود ندارد. بنابراین آنها عامل فروگاهی درست‌نمایی<sup>۶</sup> ( $LRF$ ) را پیشنهاد کردند که محدود به تغییرات توزیع نرمال نیست. این اندازه یک اندازه ارتباط در سطح فردی است. جلائی و همکاران (۲۰۰۸) عامل فروگاهی درست‌نمایی بی‌زی را برای محاسبه اعتبار در سطح فردی برای توزیع دو جمله‌ای و با استفاده از مدل‌های خطی تعمیم‌یافته ارائه کردند. آنها ملاک جدید را  $LRF_B$  یا عامل فروگاهی درست‌نمایی بی‌زی نام نهادند. شایان ذکر است مدل تحت بررسی جلائی و همکاران از نوع مدل‌های خطی و به صورت زیر بوده است:

$$H_o : \log(Np_i) = \beta_{i0} + \beta_{i1}Z_{i1} + \dots + \beta_{ik}Z_{ik}, \quad i = 1, \dots, s$$

از آن‌جا که تا این لحظه  $LRF$  و  $LRF_B$  به عنوان مهم‌ترین ملاک‌ها برای ارزیابی اعتبار جانشین‌ها به نظر می‌آیند، لازم است الگو برای متغیرهای زمانی و با رهیافت بی‌زی (و طبعاً برای یک مدل غیر خطی) بسط داده شود. مدل پیشنهادی برای این تحقیق به صورت مدل نیم پارامتری زیر است:

$$H_o : \log(Np_i) = \beta_{i0} + \beta_{i1}Z_{i1} + \dots + \beta_{ik}Z_{ik} + \sum_{m=1}^q f(X_m) \\ i = 1, \dots, s, \quad q = 1, 2, 3$$

روشن است که تحقیقات جلائی و همکاران (۲۰۰۸) حالت خاصی از نتایج این تحقیق خواهد بود. بنابراین پیشنهاد می‌شود که عامل فروگاهی درست‌نمایی زمانی بی‌زی به صورت  $LRF_{LB}$  نشان داده شود.  $LRF_{LB}$  بر اساس عامل بی‌زی<sup>۷</sup> برای انتخاب بهترین مدل در زمینه مدل‌های خطی تعمیم‌یافته ساخته می‌شود. در بخش ۲ اساس و استنتاج ملاک  $LRF_{LB}$  برای توزیع چند جمله‌ای و مدل رگرسیون لوژستیک بیان می‌شود. سپس برآوردگر بی‌زی با تابع زیان (۱ - ۰) ارائه می‌گردد. بخش ۳ روش پیشنهادی را با استفاده از یک مثال واقعی درباره اثرات سلاح‌های شیمیایی شرح خواهد داد. علی‌رغم گذشت بیش از بیست سال از

<sup>۶</sup> Likelihood Reduction Factor

<sup>۷</sup> Bayes Factor

زمان مصدومیت گاز خردل، مجروحین شیمیایی از اثرات درازمدت این سلاح رنج می‌برند. این‌گونه مجروحین جنگی در بنیاد جانبازان دارای رده‌بندی‌های خاصی هستند. این رده‌بندی‌ها با استفاده از  $FVC^{\wedge}$  (ظرفیت حیاتی تحت فشار) انجام می‌شوند. در این سازمان مصدومین شیمیایی به‌صورت: جانباز  $70\%$  ( $FVC \leq 30$ )، جانباز  $60\%$  ( $30 < FVC \leq 40$ ) به همراه مشکل تنفسی که ناشی از بیماری‌های زمینه‌ای نباشد)، جانباز  $50\%$  ( $40 < FVC \leq 50$ )، جانباز  $30\%$  ( $50 < FVC \leq 55$ )، جانباز  $25\%$  ( $55 < FVC \leq 60$ )، جانباز  $20\%$  ( $60 < FVC \leq 65$ )، جانباز  $15\%$  درصد ( $65 < FVC \leq 70$ )، جانباز  $10\%$  ( $70 < FVC \leq 80$ )، جانباز  $5\%$  (فردی که دارای سابقه مصدومیت شیمیایی باشد ولی هیچ‌گونه نشانه‌ای از عوارض شیمیایی نداشته باشد) رده‌بندی شده‌اند. در این مقاله از اندازه دیگری که به وسیله دستگاه اسپرومتری اندازه‌گیری می‌شود یعنی «حجم هوای بازدمی در ثانیه اول یا  $FEV_1$ » به عنوان نشانگر زیستی جان‌شینی<sup>۹</sup> برای  $FVC$  استفاده شده و مدل آماری جدیدی ارائه می‌شود. در این تحقیق تمامی مصدومین ناشی از کاربرد سلاح‌های شیمیایی در شهر سردشت از استان کردستان مورد مطالعه قرار گرفته و اندازه‌گیری‌ها در ۳ نوبت با فاصله‌های یک سال انجام شده‌اند.

## ۲ مدل‌بندی داده‌ها

فرض کنید  $Y$  متغیر پاسخ (قرار گرفتن فرد مصدوم در یکی از رده‌های بیماری که عبارتند از: سالم، کاهش حجم ریه، انسداد راه‌های هوایی، کاهش حجم ریه همزمان با انسداد راه‌های هوایی) با توزیع چند جمله‌ای و  $K + 1$  رده باشد که با  $0, \dots, K$  شماره‌گذاری شده‌اند. همچنین فرض کنید برای  $i = 1, \dots, I$  بردار مستقل  $Y_i$  به صورت چند جمله‌ای با بردار احتمال  $p_i = (p_{i0}, \dots, p_{ik})$  توزیع شده باشد به صورتی که  $Y_i' \sim Mult(N_i, p_i)$  با  $N_i$  ثابت است. ماتریس فراوانی‌ها  $Y = (y_{ij})$  با  $i = 1, \dots, I$  و  $j = 0, \dots, K$  شامل داده‌هاست. سطرهای  $Y$  نشان دهنده

<sup>۸</sup> Forced Vital Capacity

<sup>۹</sup> Surrogate Endpoint

$(y_0, \dots, y_k)$  هستند به طوری که  $Y_0 = N - \sum_{j=1}^K y_j$  با  $N = (N_1, \dots, N_I)'$  تابع درست‌نمایی عبارت است از:

$$L(P|Y = y) = \prod_{i=1}^I \frac{N_i!}{\prod_{j=0}^K y_{ij}!} \exp \left\{ \sum_{i=1}^I \sum_{j=0}^K y_{ij} \log(p_{ij}) \right\} \quad (1)$$

که در آن  $P = (p_{ij})$ ،  $0 < p_{ij} < 1$  و  $\sum_{j=0}^K p_{ij} = 1$ ، به ازای  $i = 1, \dots, I$  حال فرض کنید برای  $j = 0, \dots, K$  و  $\beta'_j = (\beta_{j0}, \dots, \beta_{jq})$  بردار پارامترهای مدل رگرسیونی مطابق با بردار  $q$  متغیری کمکی  $x'_i = (1, x_{i1}, \dots, x_{iq})$  باشد. با استفاده از لگاریتم بخت برای  $\eta_{ij} = \log\left(\frac{p_{ij}}{p_{i0}}\right)$  ساختار فرضی برای رگرسیون نیم پارامتری لوژستیک عبارت است از:

$$\eta_{ij} = x'_i \beta_j + \sum_{k=1}^I f(Z_{ik}), \quad i = 1, \dots, I \quad (2)$$

با استفاده از (1) و (2) تابع درست‌نمایی متعارف برای بردار  $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_K)$  و  $f$  برابر است با:

$$L(\beta, f|Y = y) = \prod_i \frac{N_i!}{\prod_j y_{ij}!} \exp \left\{ \sum_i \sum_{j=1}^K y_{ij} (x'_i \beta_j + \sum_{k=1}^I f(z_{ik})) - \sum_i N_i \log \left( 1 + \sum_{j=1}^K \exp(x'_i \beta_j + \sum_{k=1}^I f(z_{ik})) \right) \right\} \quad (3)$$

ابتدا باید درستی مدل آماری مورد نظر برای داده‌ها بررسی شود. یک رهیافت بیزی برای حل این مسئله استفاده از توزیع پیشینی برای  $\beta_j$  است که وزن احتمالی زیادی را برای مقادیر  $\beta_j$  نزدیک به  $\mu_j$  به عنوان میانگین توزیع ایجاد می‌کند. از آنجا که از هر متغیر تصادفی کمکی به صورت مجزا انتظار نمی‌رود که روی جواب تاثیر زیادی بگذارد، می‌توان  $\mu_j$  را در محدوده صفر و  $\sigma_j$  حداکثر ۲ برای بیان پراکندگی قبلی روی  $\beta_j$  انتخاب کرد. این مقادیر پیشین می‌توانند به وسیله توزیع پیشینی نرمال  $\beta_j \sim N(\mu_j, \Sigma_j)$  که اغلب در ادبیات به کار رفته‌اند، انعکاس پیدا کنند. لذا انتخاب مجموعه‌ای از مقادیر برای  $\mu_j, \Sigma_j$  به عنوان مثال  $(0, I)$  می‌تواند به شروع فرآیند محاسباتی کمک کند. اگر کسی ترجیح نمی‌دهد که از این توزیع پیشینی نرمال به دلیل فقدان اطلاعات پیشین استفاده کند، می‌تواند از یک پیشینی ناآگاهی بخش،

شبهه پیشینی یکنواخت به جای نرمال استفاده کند. در این حالت فرآیند برآورد برای برآورد  $\hat{P}_j$  همانند فرآیند برآورد برای پیشینی نرمال خواهد بود. فرض کنید مولفه‌های  $\beta_j$  مستقل از هم هستند، پس پیشینی کلی برای  $\beta_j$  حاصل ضرب پیشینی برای اجزاء آنها است. لذا علاوه بر تابع درستیابی  $\beta_j$  و ساختار فرضی برای مدل رگرسیون لوژستیک در (۲)، توزیع پیشینی به صورت زیر است:

$$\beta_j \sim N(\mu_j, \Sigma_j), \quad j = 1, \dots, K$$

به طوری که  $\Sigma_j = \text{diag}(\sigma_{j0}, \sigma_{j1}, \dots, \sigma_{jq})$ . همچنین فرض کنید توزیع پیشینی برای بردار پارامترها به صورت  $\pi(\beta, f, \tau^\gamma) = \pi(\beta) \cdot \pi(f) \cdot \pi(\tau^\gamma)$  است. اکنون فرض کنید  $r = \frac{1}{\gamma}$  و توزیع پیشین  $r$ ، گامای  $r \sim G(\alpha, \beta)$  است. با توجه به اینکه توزیع توام بردار تصادفی  $f_i = (f(z_{i1}), \dots, f(z_{ik}))$  به صورت

$$\pi(f(z_{i1}), \dots, f(z_{ik})) = \pi(f(z_{i1})) \cdot \pi(f(z_{i2}|z_{i1})) \dots \pi(f(z_{ik})|f(z_{i(k-1)}))$$

است، در اینجا فرض می‌شود توزیع توام بردار تصادفی  $f_i = (f(z_{i1}), \dots, f(z_{ik}))$  نرمال چند متغیره و به صورت

$$\pi(f|r) = \prod_{k=1}^S \left( \frac{r}{\gamma\pi} \right)^{\frac{1}{\gamma}} \exp \left\{ -\frac{r}{\gamma} (f(z_{ik}) - f(z_{i(k-1)})) \right\}^\gamma \quad (4)$$

است، که در آن  $f(z_{i0})$  میانگین اولیه معلوم توزیع پیشینی  $f(z_{i1})$  است. با ادغام توزیع پیشینی

$$\begin{aligned} \pi(\beta, f, r) &= \prod_{i=1}^I \left[ \prod_{j=0}^K N_{\beta_j}(\mu_j, \Sigma_j) \right. \\ &\quad \times \left. \prod_{k=1}^S \left( \frac{r}{\gamma\pi} \right)^{1/\gamma} \exp \left\{ -\frac{r}{\gamma} (f(z_{ik}) - f(z_{i(k-1)})) \right\}^\gamma \frac{r^\alpha r^{a-1}}{\Gamma(a)} e^{-\gamma r} \right] \\ &= \prod_{i=1}^I \prod_{j=0}^K N_{\beta_i}(\mu_i, \Sigma_j) \\ &\quad \times \frac{r^{IS}}{(\gamma\pi)^{IS}} \exp \left\{ -\frac{r}{\gamma} \sum_{i=1}^I \sum_{K=1}^S (f(z_{ik}) - f(z_{i(k-1)})) \right\}^\gamma \frac{\gamma^{Ia} r^{Ia-1}}{\Gamma(a)} e^{-I\gamma r} \end{aligned}$$

$$= \prod_{i=1}^I \prod_{j=0}^K N_{\beta_i}(\mu_i, \Sigma_j) \times \frac{\gamma^{I\alpha} r^{\frac{IS}{\gamma} + I\alpha - 1}}{\Gamma^I(\alpha) (\gamma\pi)^{\frac{IS}{\gamma}}} \\ \times \exp\left\{-r\left(I\gamma + \frac{1}{\gamma} \sum_{i=1}^I \sum_{K=1}^S (f(z_{ik}) - f(z_{i(k-1)}))^2\right)\right\} \quad (5)$$

و تابع درست‌نمایی (۳) توزیع پسینی به صورت

$$\pi(\beta, f, r|y) \propto \prod_{i=1}^I \frac{\exp\left(\sum_{j=1}^I (y_{ij} x'_{ij} \beta_j + \sum_{k=1}^S f(z_{ik})) - \frac{1}{\gamma} ((\beta_j - \mu_j)' \Sigma_j^{-1} (\beta_j - \mu_j))\right)}{1 + \left(\sum_{j=1}^I \exp(x'_{ij} \beta_j + \sum_{k=1}^S f(z_{ik}))\right)^{n_i}} \\ \times r^{\frac{IS}{\gamma} + I\alpha - 1} \exp\left\{-r\left(I\gamma + \frac{1}{\gamma} \sum_{i=1}^I \sum_{K=1}^S (f(z_{ik}) - f(z_{i(k-1)}))^2\right)\right\} \quad (6)$$

حاصل می‌شود. واضح است توزیع پسینی کناری  $r$  گاما با پارامترهای

$$\alpha^* = \frac{IS}{\gamma} + I\alpha, \quad \gamma^* = I\gamma + \frac{1}{\gamma} \sum_{i=1}^I \sum_{K=1}^S (f(z_{ik}) - f(z_{i(k-1)}))^2$$

است. بنابراین می‌توان تحت یک تابع ضرر مشخص، برآوردگر بیزی پارامترهای مورد مطالعه را به دست آورد.

استنباط بیزی بر اساس تحلیل توزیع پسینی ارائه شده در رابطه (۶) پایه‌گذاری شده است. در حالت کلی، این توزیع پسینی، به جز برای  $r$ ، برای بردارهای  $f$  و  $\beta$  دارای یک فرم بسته مشخص نیستند. بلکه یک چگالی چند بعدی پیچیده خواهد داشت که استنباط مستقیم را ناممکن می‌سازد. روش‌های مونت کارلوی زنجیر مارکوفی (MCMC) روش‌های هستند که برای حل این نوع مشکلات به وجود آمده‌اند. در ادامه از آنجایی که می‌توان نوشت  $\pi(\beta, f, r|y) = \pi(\beta, f|y) \pi(r|\beta, f, y)$  در نتیجه کافی است توزیع پسینی را برای بردارهای  $\beta$  و  $f$  به دست آورد. با روش نمونه‌گیری گیبز، ابتدا باید برآوردی برای  $\beta$  و  $f$  یافته و پس از تعیین تقریب مناسب برای توزیع پسینی، استنباط‌های مناسب بیزی برای پارامترها انجام شود.

اگر توزیع پسین بردارهای  $\beta$  و  $f$  به صورت

$$\pi(\beta, f|Y = y) = \frac{1}{m(y)} \prod_{i=1}^I \frac{N_i!}{\prod_j y_{ij}!} \times \frac{\exp(\sum_{j=1}^J (y_{ij}(x'_i \beta_j + \sum_{k=1}^K f(z_{ik})) - \frac{1}{\varphi}((\beta_j - \mu_j)' \Sigma_j^{-1} (\beta_j - \mu_j))))}{(1 + \sum_{j=1}^J \exp(x'_i \beta_j + \sum_{k=1}^K f(z_{ik})))^{N_i}} \quad (7)$$

باشد و تابع زیان به صورت

$$L(\beta_j, \hat{\beta}_j) = \begin{cases} 0 & |\beta_j - \hat{\beta}_j| < C \\ 1 & |\beta_j - \hat{\beta}_j| \geq C \end{cases} \quad (8)$$

در نظر گرفته شود، آنگاه  $\hat{\beta}_j$  نقطه وسط بازه  $I = \{\hat{\beta}_j, |\beta_j - \hat{\beta}_j| \leq C\}$  به طول  $2C$  است به طوری که  $P(\hat{\beta}_j \in I|y)$  را ماکسیمم نماید (رابرت، ۲۰۰۷). در این حالت،  $\hat{\beta}_j$  برآوردگر بیزی  $\beta$  در حالت پسین است. بنا بر (۹) داریم:

$$\log(\pi(\beta, f|Y = y)) = A + \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J (y_{ij}(x'_i \beta_j + \sum_{k=1}^K f(z_{ik})) - \frac{1}{\varphi}(\beta'_j \Sigma_j^{-1} \beta_j)) - \sum_{i=1}^I N_i \log(1 + \sum_{j=1}^J \exp(x'_i \beta_j + \sum_{k=1}^K f(z_{ik}))) \quad (9)$$

به طوری که

$$A = \log\left(\frac{1}{m(y)} \prod_i \frac{N_i!}{\prod_j y_{ij}!}\right)$$

محاسبات ساده نشان می دهند که ماکسیمم (??) یا به طور هم ارز (۹) تحت تابع زیان (۸)، برآوردگر بیزی  $\beta_j$  به صورت

$$\hat{\beta}_j = \mu_j + \frac{1}{I} \Sigma_j \left( \sum_{i=1}^I a_{ij} x_i \right) = \mu_j + \frac{1}{I} \Sigma_j X'(Y_j - N_i P_j) \quad (10)$$

است، که در آن  $a_{ij} = y_{ij} - N_i p_{ij}$

توزیع حاشیه‌ای می تواند از  $n$  مقدار حقیقی اولیه تولید شده توسط دنباله گیبز برآورد شود. برای  $j = 1, \dots, k$  اگر تعداد زیادی مقادیر  $\beta_{1j}, \dots, \beta_{nj}$  از رابطه‌های (۴) و (۶) تولید شوند، داریم:

$$m(y) = E_{\pi(\beta, f, r)}(L(\beta, f, r|Y = y)) \cong \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n L(\beta, f, r|Y = y) \quad (11)$$



هنگامی که پیشین پراکنده باشد یا درست‌نمایی خیلی بیشتر از پیشین متمرکز باشد برآورد کنند ثابت نیست. در چنین حالاتی، شبیه‌سازی موثر نخواهد بود. علاوه بر این، گاهی اوقات واریانس برآورد کننده (۱۱) بزرگ خواهد شد و همگرایی برآورد کننده به مقادیر واقعی خیلی کند صورت خواهد پذیرفت. مسیر جایگزین برای تقریب توزیع حاشیه‌ای تقریب لاپلاس است. کاربرد آن ایجاد رابطه

$$\log(m(y)) \cong \frac{1}{\gamma} m \log(2\pi) + \frac{1}{\gamma} \log |H^*| + \log(L(\beta^*, f^*, r^* | Y = y) \pi(\beta^*, f^*, r^*)) \quad (12)$$

است، که در آن  $r^*$ ،  $f^*$  و  $\beta^*$  بردار برآورد اولیه به ترتیب برای  $f$ ،  $r$  و  $\beta$  و  $H^*$  واریانس ماتریس هسی است.

## ۱.۲ تعیین ملاک ارزیابی جانشین‌ها در مطالعات متغیرهای وابسته به زمان

برای تعیین ملاک ارزیابی جانشین‌ها در مطالعات متغیرهای وابسته به زمان، اگر تقریب (۱۲) برای بسط صورت و منخرج عامل بیز به کار برده شود، تقریب عامل بیزی به دست خواهد آمد. در این مورد برای دو مدل  $M_i$  و  $M_{i'}$  تقریب عامل بیز عبارت است از:

$$BF_{ii'} \cong \frac{L_{M_i}(\beta_i^*, f_i^*, r_i^* | Y = y)}{L_{M_{i'}}(\beta_{i'}^*, f_{i'}^*, r_{i'}^* | Y = y)} \left| \frac{H^*(\beta_i^*, f_i^*, r_i^*)}{H^*(\beta_{i'}^*, f_{i'}^*, r_{i'}^*)} \right|^{\frac{1}{\gamma}} \left( \frac{1}{2\pi} \right)^{\frac{m_{i'} - m_i}{2}} \quad (13)$$

یا بر اساس آماره نسبت درست‌نمایی می‌توان نوشت:

$$\log(BF_{ii'}) \cong \log(\lambda_n) + S(\beta_i^*, (\beta_{i'}^*)) \quad (14)$$

که در آن آماره نسبت درست‌نمایی برای مقایسه مدل‌های  $M_{i'}$ ،  $M_i$  و  $S(\beta_i^*, \beta_{i'}^*)$  نشان دهنده جمله باقیمانده حاصل از تقریب بین عامل بیزی و آماره نسبت درست‌نمایی است. هر گاه  $M_i$  زیر مجموعه  $M_{i'}$  باشد، جمله باقیمانده  $S(\beta_i^*, \beta_{i'}^*)$  به سمت صفر میل می‌کند (گلفاند و دی، ۱۹۹۶).

با توجه به مزایای روش بیز، ملاک جدید «عامل فروگاهی درستنمایی بیزی» با روش زمانی یا  $LRFLB$  را برای محاسبه اعتبار در سطح فردی به صورت

$$\rho(T, S|Z) = LRFLB = 1 - \frac{1}{N} \sum_i \exp\left\{-\frac{2 \log(BF_{ii'} \gamma_1)}{n_1} + \frac{\log(n_i)(m_1 - m_2)}{n_i}\right\} \quad (15)$$

می توان پیشنهاد کرد، که در آن  $BF_{ii'} \gamma_1$  عامل بیز برای مقایسه دو مدل  $M_1 - 1$  و  $M_2$  با بعدهای به ترتیب  $m_2$  و  $m_1$  در مرکز  $i$ ام است و دو متغیر  $S$  و  $T$  به ترتیب متغیر جانشین و نقطه پایانی در یک مطالعه هستند. با استفاده از بسط لاپلاس در صورت و مخرج عامل بیز داریم:

$$\begin{aligned} \log BF_{\gamma_1} &\approx \log(\lambda_n) - \frac{m_2 - m_1}{\gamma} \log(n) - \frac{m_2 - m_1}{\gamma} \log(2\pi) \\ &+ \frac{1}{\gamma} \log \frac{|\hat{\Sigma}_2|}{|\hat{\Sigma}_1|} + \log \frac{\pi_1(\beta_2, f_2, r_2)}{\pi_2(\beta_1, f_1, r_1)} \end{aligned}$$

که در آن  $\lambda_n$  آماره نسبت درستنمایی مدل ۲ به ۱ است. در واقع می توان نوشت:

$$\begin{aligned} \log BF_{\gamma_1} &= \log(\lambda_n) - \frac{1}{\gamma} (m_2 - m_1) \log(n) \\ &+ k((\hat{\beta}_{2,n}, f_{2,n}, r_{2,n}), (\hat{\beta}_{1,n}, f_{1,n}, r_{1,n})) \quad (16) \end{aligned}$$

چنانچه  $M_1 \subset M_2$  باشد، مقدار باقیمانده  $K((\hat{\beta}_{2,n}, f_{2,n}, r_{2,n}), (\hat{\beta}_{1,n}, f_{1,n}, r_{1,n}))$  می تواند به صفر میل کند.

به عنوان مثال در حالت کوچک نمونه ای و برای توزیع چند جمله ای داریم:

$$\begin{aligned} G^2 &= 2 \log(BF_{\gamma_1}) - (m_1 - m_2) \log(n) \\ &+ \frac{1}{\gamma} ((\beta_{1n}, f_{1n}, r_{1n})' \Sigma_{1n}^{-1} (\beta_{1n}, f_{1n}, r_{1n})) \\ &- (\beta_{2n}, f_{2n}, r_{2n})' \Sigma_{2n}^{-1} (\beta_{2n}, f_{2n}, r_{2n}) \end{aligned}$$

در نتیجه با توجه به عبارتهای (۱۵) و (۱۶) عامل فروگاهی درستنمایی بیزی  $LRFLB$  در داده های وابسته به زمان بر مبنای توزیع دو جمله ای با تابع پیوند لوجیت در حالت کوچک نمونه ای برابر است با:

$$LRFLB = 1 - \exp\left\{-\frac{2 \log(BF_{\gamma_1})}{n} + \frac{\log(n)}{n}\right\}$$

$$\frac{\{((\beta_1, f_1, r_1)' \Sigma_1^{-1} (\beta_1, f_1, r_1) + (\beta_2, f_2, r_2)' (\Sigma_2^{-1} (\beta_2, f_2, r_2)))\}}{2n} \quad (17)$$

همان‌طور که در عبارت (۱۷) می‌توان دید، با افزایش  $n$  عبارت (۱۷) به عبارت (۱۵) تبدیل می‌شود.

اکنون (۱۷) همراه با تفسیرهای آن که توسط کس و رفری (۱۹۹۵) ارائه شده است، برای ارزیابی بیزی زمانی جانشین‌ها و در نتیجه برای انتخاب بهترین مدل در یک مثال خاص، به کار گرفته خواهد شد. مثال مربوط به بررسی اثرات مواد شیمیایی حاصل از بمب‌های شیمیایی استفاده شده توسط کشور عراق در جنگ ۸ ساله علیه ایران و انتخاب بهترین جانشین با استفاده از ملاک  $LRF_{LB}$  است.

### ۳ تحلیل اثرات سلاح‌های شیمیایی

سلاح‌های شیمیایی در جنگ عراق علیه ایران به دفعات توسط نیروهای عراقی مورد استفاده قرار گرفت (گزارش سازمان ملل متحد ۱۹۸۸). اویسن و همکاران (۲۰۰۲)، بولمن و همکاران (۲۰۰۰) و قانعی و همکاران (۲۰۰۳) نشان دادند که این گازها می‌توانند ناراحتی‌هایی از قبیل بی‌حسی، اختلالات تنفسی، خونی، گوارشی، تاول‌های شدید جلدی، سرطان زایی، تغییرات ژنتیکی ایجاد نمایند. بیشترین گاز شیمیایی مورد استفاد در این جنگ که به تایید کارشناسان سازمان ملل متحد رسیده است گاز خردل<sup>۱۰</sup> بوده است.

در تاریخ ۷ تیر ماه سال ۱۳۶۶، فاجعه بمب باران شیمیایی شهر ۱۲۰۰۰ نفری سردشت به وقوع پیوست. در طی این عملیات ۶ نقطه از این شهر مورد اصابت بمب‌های حاوی گاز شیمیایی خردل قرار گرفت. بسیاری از جانبازان شیمیایی به عوارض گاز خردل گرفتار هستند که از مهمترین آنها می‌توان به بیماری‌های تنفسی اشاره نمود. در این مقاله داده‌های بمب باران شیمیایی با استفاده از روش پیشنهادی در این مقاله تحلیل می‌شوند. با توجه به ساختار داده‌ها می‌توان یک مدل لگ خطی با پاسخ چهار جمله‌ای را به داده‌ها برازش داد که در آن با توجه به عوامل کمی

<sup>۱۰</sup> Sulfur mustard

داریم:

$$M_{1j} : \eta_{ij} = \log\left(\frac{p_{ij}}{p_{i,su}}\right) = x'_i \beta_i + \sum_{k=1} f(Z_{ik}), \quad i = 1, \dots, I \quad (M_1)$$

که در آن  $j$  نشان دهنده سطوح مختلف بیماری است. مدل اشباع شده به صورت

$$\begin{aligned} M_{1j} : \eta_{ij} &= \log\left(\frac{p_{ij}}{p_{i,su}}\right) \\ &= \beta_{0j} + \beta_{1j}Height + \beta_{2j}Age + FEV_1(Z_{14}) \\ &+ FEV_1(Z_{15}) + FEV_1(Z_{16}) \end{aligned}$$

قابل نمایش است، که در آن  $FEV_1(Z_i)$  اثر میزان حجم ریه اندازه‌گیری شده در سال نام  $(i=14, 15, 16)$   $Height$  قد بیمار،  $Age$  سن بیمار در آخرین اندازه‌گیری،  $j$  سطوح مختلف بیماری داخل هر مدل است. همچنین دو مدل فرعی<sup>۱۱</sup> به عنوان جانشین مدل  $M_1$  به صورت

$$M_{2j} : \eta_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j}Height + \beta_{2j}Age + FEV_1(Z_{14}) + FEV_1(Z_{15}) \quad (M_2)$$

$$M_{3j} : \eta_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j}Height + \beta_{2j}Age + FEV_1(Z_{14}) \quad (M_3)$$

در نظر گرفته شده‌اند. برای محاسبه نسبت بخت‌ها از رده افراد سالم به عنوان رده مبنا استفاده شده و نتایج در جدول ۱ ارائه شده‌اند. نتایج مربوط به مدل‌های دیگر در جداول ۲، ۳ و ۴ ارائه شده‌اند.

به عنوان نمونه محاسبات و تفسیر نتایج مدل  $M_{23}$  به صورت زیر است:  
با توجه به کوچک بودن مقدار خطای مونت کارلو برای همه  $\beta$  ها (عمدتاً نزدیک ۰/۰۰۲) مدل خوب ارزیابی می‌شود. با توجه به  $HPD$  برای معنی‌داری پارامترهای مدل، در نهایت مدل به صورت

$$\frac{p_{14}}{p_{11}} = \exp\{-1/21 + 0/0198FEV_1_{14} - 0/0299Age\}$$

است که به دو روش قابل بررسی است.

<sup>۱۱</sup> SubModel

مدل: کاهش حجم ریه و انسداد راه‌های هوایی به صورت هم زمان ( $M_{23}$ ):  
 روش اول: ثابت نگه داشتن سن - در این حالت نسبت بخت‌ها با استفاده از مقدار متوسط اولین اندازه‌گیری حجم ریه، برای رده کاهش حجم ریه و انسداد راه‌های هوایی نسبت به مقدار متوسط آن در رده مبنا به شرط ثابت نگه داشتن متغیر سن محاسبه می‌شود، به این ترتیب داریم:

$$OR_{Age} = \frac{e^{-1/21+0/0198(41/57)}}{e^{-1/21+0/0198(85/97)7}} = 0/42$$

که نشان می‌دهد افرادی که در اولین اندازه‌گیری حجم ریه دارای مقدار متوسط اندازه‌گیر حجم ریه در گروه افراد هم رده خود می‌باشند به میزان 0/42 برابر کمتر بخت قرار گرفتن در رده چهارم را دارند.

جدول ۱: ضرایب مدل‌های مختلف به همراه نسبت بخت و خطای مونت کارلو

خطا	نسبت بخت‌ها	ضرایب مدل	مدل
0/002	1/6	$\frac{P_{12}}{P_{11}} = \exp\{-1/622 - 0/0287F5\}$	$M_{11}$
0/002	1/62 1/05	$\frac{P_{12}}{P_{11}} = \exp\{-0/3721 - 0/0415F4 + 0/0177A\}$	$M_{12}$
0/002	1/18 1/06	$\frac{P_{14}}{P_{11}} = \exp\{-1/069 - 0/0357H + 0/0351A\}$	$M_{13}$
-	-	هیچ یک از پارامترها معنی‌دار نشدند	$M_{21}$
0/002	1/04	$\frac{P_{12}}{P_{11}} = \exp\{0/3127 + 0/0272H\}$	$M_{22}$
0/002	0/42 0/87	$\frac{P_{14}}{P_{11}} = \exp\{-1/21 + 0/0198(F4 - 0/0299A)\}$	$M_{23}$
-	-	هیچ یک از پارامترها معنی‌دار نشدند	$M_{31}$
0/002	1/80	$\frac{P_{12}}{P_{11}} = \exp\{0/7034 - 0/0506F4\}$	$M_{32}$
0/002	5/36	$\frac{P_{14}}{P_{11}} = \exp\{0/0286 - 0/0278F4\}$	$M_{33}$

روش دوم: ثابت نگاه داشتن حجم ریه در اولین اندازه‌گیری - در این حالت نسبت بخت‌ها با استفاده از متوسط سن برای رده کاهش حجم ریه و انسداد راه‌های هوایی به مقدار متوسط آن در رده مینا به شرط ثابت نگه داشتن متغیر  $FEV_{1.84}$  محاسبه می‌شود. به این ترتیب داریم:

$$OR_{/FEV_{1.84}} = \frac{e^{-1/21+0/0299(49/5)}}{e^{-1/21+0/0299(44/83)}} = 0/87$$

مقدار فوق نشان می‌دهد افرادی که از نظر سن دارای مقدار متوسط سن افراد هم رده خود می‌باشند به میزان  $0/87$  برابر کمتر بخت قرار گرفتن در رده چهارم را دارند.

#### ۴ بحث و نتیجه‌گیری

الف - مدل  $M_1$  (مدل اشباع شده):

- $M_{11}$ : بخت قرار گرفتن فرد در رده کاهش حجم ریه به شرط استفاده از  $FEV_{1.85}$ :  $1/6$  برابر.
- $M_{12}$ : بخت قرار گرفتن فرد در رده انسداد راه‌های هوایی به شرط استفاده از  $FEV_{1.84}$ :  $1/62$  برابر.
- $M_{12}$ : بخت قرار گرفتن فرد در رده انسداد راه‌های هوایی به شرط استفاده از سن:  $1/05$  برابر.
- $M_{13}$ : بخت قرار گرفتن فرد در رده کاهش همزمان حجم ریه و انسداد راه‌ها به شرط استفاده از سن:  $1/18$  برابر.
- $M_{13}$ : بخت قرار گرفتن فرد در رده کاهش همزمان حجم ریه و انسداد راه‌ها به شرط استفاده از قد:  $1/06$  برابر.

ب - مدل  $M_2$  (بدون حضور  $FEV_{1.86}$ ):

- $M_{21}$ : از نظر آماری معنی‌دار نشد.

•  $M_{22}$ : بخت قرار گرفتن فرد در رده انسداد راه‌های هوایی به شرط استفاده از قد:  $1/04$  برابر.

•  $M_{23}$ : بخت قرار گرفتن فرد در رده کاهش همزمان حجم ریه و انسداد راه‌ها به شرط استفاده از  $FEV_{184}$ :  $0/42$  برابر. (طول فاصله اطمینان:  $0/0403$ )

•  $M_{23}$ : بخت قرار گرفتن فرد در رده کاهش همزمان حجم ریه و انسداد راه‌ها به شرط استفاده از سن:  $0/87$  برابر.

ج - مدل  $M_3$  (بدون حضور  $FEV_{185}$  و  $FEV_{186}$ ):

•  $M_{31}$ : از نظر آماری معنی‌دار نشد.

•  $M_{32}$ : بخت قرار گرفتن فرد در رده انسداد راه‌های هوایی به شرط استفاده از  $FEV_{184}$ :  $1/80$  برابر. (طول بازه اطمینان:  $0/0548$ )

مدل  $M_{33}$ : بخت قرار گرفتن فرد در رده کاهش همزمان حجم ریه و انسداد راه‌های هوایی به شرط استفاده از  $FEV_{184}$ :  $5/36$  برابر. (طول بازه اطمینان:  $0/0628$ )

با توجه به زیاد بودن فاصله‌های اندازه‌گیری متغیرهای  $FEV_1$ ، مدل  $M_1$  کنار گذاشته شده و از بین مدل‌های  $M_2$  و  $M_3$  مدلی به عنوان بهترین مدل در نظر گرفته می‌شود که دارای یکی از رده‌های  $FEV_1$  بوده و همچنین دارای کوچکترین بازه اطمینان  $HPD$  باشد. با توجه به محاسبات موجود مدل  $M_{23}$  (زیرمجموعه مدل  $M_2$ ) بهترین مدل به‌دست آمده از این تحقیق می‌باشد. یعنی:

$$\frac{p_{14}}{p_{11}} = \exp\{-1/21 + 0/0198(FEV_{184}) - 0/0299(Age)\}$$

جدول ۲: برآورد بیزی پارامترهای مدل‌های لگاریتم بخت‌ها و ناحیه باور آن‌ها در مدل اشباع شده (رسته مبنا: ریه سالم)

خروجی	منبع	برآورد	انحراف معیار	خطای مونت کارلو	ناحیه باور HPD
	ثابت مدل	-۱/۶۲۲	۱/۰۶۴	۰/۱۳۰	(-۳/۶۸۰, ۰/۵۵۳)
کاهش	FEV <sub>۱۸۴</sub>	-۰/۰۰۳	۰/۰۲۱	۰/۰۰۳	(-۰/۰۴۱, ۰/۰۳۹)
حجم	FEV <sub>۱۸۵</sub>	-۰/۰۲۹	۰/۰۱۳	۰/۰۰۲	(-۰/۰۵۷, ۰/۰۰۶)
ریه	FEV <sub>۱۸۶</sub>	۰/۰۱۶	۰/۰۲۷	۰/۰۰۴	(-۰/۰۲۹, -۰/۰۸۳)
	قد	-۰/۰۱۴۵	۰/۰۲۱	۰/۰۰۳	(-۰/۰۵۲, ۰/۰۲۳)
	سن	۰/۰۳۰	۰/۰۱۶	۰/۰۰۲	(-۰/۰۰۴, ۰/۰۰۶)
	ثابت مدل	-۰۳۷۲	۰/۶۹۶	۰/۰۷۶	(-۱/۶۹۲, /۰۱۵)
انسداد	FEV <sub>۱۸۴</sub>	-۰/۰۴۱	۰/۰۱۶	۰/۰۰۲	(-۰/۰۷۷, -۰/۰۰۱)
راه‌های	FEV <sub>۱۸۵</sub>	۰/۰۲۴	۰/۰۱۵	۰/۰۰۲	(-۰/۰۰۵, ۰/۰۵۱۱)
هوایی	FEV <sub>۱۸۶</sub>	-۰/۰۲۴	۰/۰۱۳	۰/۰۰۲	(-۰/۰۵۰, ۰/۰۰۲)
	قد	۰/۰۲۳۸	۰/۰۱۵	۰/۰۰۲	(-۰/۰۰۸, ۰/۰۴۸)
	سن	۰/۰۱۸	۰/۰۰۹	۰/۰۰۱	(۰/۰۰۲, ۰/۰۳۶)
	ثابت مدل	-۱/۰۶۹	۱/۰۵۹	/۰۱۳۷	(-۳/۲۰۶, ۱/۱۲۱)
کاهش حجم	FEV <sub>۱۸۴</sub>	-۰/۰۲۱	۰/۰۲۲	۰/۰۰۳	(-۰/۰۶۴, ۰/۰۱۸)
ریه همزمان	FEV <sub>۱۸۵</sub>	-۰/۰۱۴	۰/۰۱۵	۰/۰۰۲	(-۰/۰۴۴, ۰/۰۱۵)
با انسداد	FEV <sub>۱۸۶</sub>	۰/۰۳۲	۰/۰۲۸	۰/۰۰۴	(-۰/۰۲۰, ۰/۰۸۳)
راه‌های هوایی	قد	-۰/۰۳۵۷	۰/۰۱۸	۰/۰۰۲	(-۰/۰۶۶, -۰/۰۰۵)
	سن	۰/۰۳۵	۰/۰۱۳	۰/۰۰۲	(۰/۰۰۶, ۰/۰۵۸)

### تقدیر و تشکر

از آقای دکتر محمدرضا سروش، رئیس پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی بنیاد جانبازان و مسئولین مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ‌های ایمنی دانشگاه شاهد که نهایت همکاری را در جمع‌آوری داده‌ها با محققین داشته‌اند، همچنین داوران و مسئولین محترم مجله علوم آماری که زحمات فراوانی را در بررسی و ویرایش این مقاله متحمل شده‌اند کمال تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.



جدول ۳: برآورد بیزی پارامترهای مدل‌های لگاریتم بخت‌ها و ناحیه باور آن‌ها در مدل بدون حضور  $FEV_{186}$  (رسته مینا: ریه سالم)

خروجی	منبع	ضریب	انحراف معیار	خطای مونت کارلو	ناحیه باور HPD
ثابت مدل		-۱/۳۵۹	۰/۰۷۹	۰/۰۸۶	(-۳/۱۰۹, ۰/۰۱۸۸)
کاهش حجم	$FEV_{184}$	-۰/۰۲۶	۰/۰۱۷	۰/۰۰۲	(-۰/۰۶۵, ۰/۰۰۲)
ریه	$FEV_{185}$	-۰/۰۰۶	۰/۰۲۵	۰/۰۰۴	(-۰/۰۵۵, ۰/۰۳۸۰)
سن	قد	۰/۰۳۷	۰/۰۲۹	۰/۰۰۴	(-۰/۰۱۴, ۰/۰۹۱)
	سن	-۰/۰۰۴	۰/۰۲۱	۰/۰۰۳	(-۰/۰۴۳, ۰/۰۳۳)
ثابت مدل		۰/۳۱۲	۰/۷۰۶	۰/۰۸۳	(-۱/۰۱۵, ۱/۷۲۹)
انسداد راه‌های هوایی	$FEV_{184}$	-۰/۰۱۶	۰/۰۰۹	۰/۰۰۱	(-۰/۰۳۴, ۰/۰۰۲)
	$FEV_{185}$	-۰/۰۱۵	۰/۰۱۵	۰/۰۰۲	(-۰/۰۴۲, ۰/۰۱۴)
	قد	۰/۰۳۷	۰/۰۱۵	۰/۰۰۲	(۰/۰۰۰۶, ۰/۰۷۱)
	سن	-۰/۰۱۲	۰/۰۱۱	۰/۰۰۱	(-۰/۰۳۳, ۰/۰۰۰۸)
ثابت مدل		-۱/۲۱۰	۰/۷۷۸	۰/۰۸۹	(-۲/۸۰۰, ۰/۲۵۷)
کاهش حجم	$FEV_{184}$	۰/۰۲۰	۰/۰۱۱	۰/۰۰۱	(۰/۰۰۰۱, ۰/۰۴۱)
ریه همزمان با انسداد	$FEV_{185}$	-۰/۰۱۷	۰/۰۱۵	۰/۰۰۲	(-۰/۰۴۷, ۰/۰۱۳)
راه‌های هوایی	قد	۰/۰۲۷	۰/۰۱۷	۰/۰۰۲	(-۰/۰۰۰۲, ۰/۰۶۷)
	سن	-۰/۰۳۰	۰/۰۱۳	۰/۰۰۲	(-۰/۰۶۷, -۰/۰۱)

جدول ۴: برآورد بیزی پارامترهای مدل‌های لگاریتم بخت‌ها و ناحیه باور آن‌ها در مدل بدون حضور  $FEV_{185}$  و  $FEV_{186}$  (رسته مینا: ریه سالم)

خروجی	منبع	ضریب	انحراف معیار	خطای مونت کارلو	ناحیه باور HPD
ثابت مدل		-۱/۵۹۹	۰/۸۷۰	۰/۰۹۷	(-۳/۱۵۲, -۰/۰۲۶)
کاهش حجم	$FEV_{184}$	۰/۰۲۷۵	۰/۰۱۶	۰/۰۰۲	(-۰/۰۰۰۱, ۰/۰۵۸)
ریه	قد	-۰/۰۲۰	۰/۰۱۵	۰/۰۰۲	(-۰/۰۴۸, ۰/۰۰۰۹)
	سن	-۰/۰۰۵	۰/۰۱۴	۰/۰۰۲	(-۰/۰۲۸, ۰/۰۳۱)
ثابت مدل		۰/۷۰۳	۰/۶۰۲	۰/۰۶۴	(-۱/۰۳۵۱, ۱/۹۳۲)
انسداد راه‌های هوایی	$FEV_{184}$	-۰/۰۵۱	۰/۰۱۴	۰/۰۰۲	(-۰/۰۷۹, -۰/۰۲۴)
	قد	۰/۰۱۸	۰/۰۱۲	۰/۰۰۲	(-۰/۰۰۰۸, ۰/۰۴۴)
	سن	۰/۰۲۳	۰/۰۱۶	۰/۰۰۲	(-۰/۰۰۰۳, ۰/۰۵۸)
کاهش حجم	ثابت مدل	۰/۰۲۹	۰/۶۲۰	۰/۰۵۷	(-۱/۱۴۲, ۱/۳۰۳)
ریه همزمان با انسداد	$FEV_{184}$	-۰/۰۳۸	۰/۰۱۷	۰/۰۰۲	(-۰/۰۶۷, -۰/۰۰۰۴)
راه‌های هوایی	قد	۰/۰۱۷	۰/۰۱۶	۰/۰۰۲	(-۰/۰۱۶, ۰/۰۴۱)
	سن	۰/۰۱۱	۰/۰۱۷	۰/۰۰۲	(-۰/۰۰۰۱۷, ۰/۰۴۱)

## مراجع

جلایی، ش.، فقیه زاده، س.، اسکندری، ف.، غضنفری، ط. (۱۳۸۷)، بررسی اعتبار زیست‌نشان‌گان‌ها با استفاده از رهیافت بیزی بر مبنای معیار پرینتایس و کاربرد آن در بیماری‌های پوستی ناشی از گاز خردل، مجله علوم آماری، جلد ۲، شماره ۱، ۲۳-۴۹.

Alonso, A., Molenberghs, G., Geys, H., Buyes, M. and Vangeneugden, T. (2006), A Unifying Approach for Surrogate Marker Validation Based on Prentice's Criteria, *Statistics in Medicine*, **25**, 205-211.

Bullman, T. and Kang, H. (2000), A Fifty Year Mortality Follow-up Study of Veterans Exposed to Low Level Chemical Warfare Agent, Mustard Gas, *Annals of Epidemiology*, **10**, 333-338.

Buyse, M. and Molenberghs, G., Burzykowski, T., Renard, D. and Geys, H. (2000), The Validation of Surrogate Endpoints in Meta-Analysis of Randomized Experiments, *Biostatistics* **1**, 1,49-67.

Christian, P. R. (2007), *The Bayesian Choice From Decision-Theoretic Foundations to Computational Implementation*, Springer.

Day N. E. and Diy S. W. (1996), Trial Design Based on Surrogate End Points-Application to Comparison of Different Breast Screening Frequencies, *Journal of the Royal Statistical Society, Series A*, **159**, 49-60.

Evison, D., Hinsley, D. and Rice, P. (2002), Chemical Weapons, *British Medical Journal*, **324**, 332-335.

- Flandre, P. and Saidi, Y. (1999), Letter to the Editor: Estimating the Proportion of Treatment Effect Explained by a Surrogate Marker, *Statistics in Medicine*, **18**, 107-115.
- Freedman, L. S., Graubard, B.I. and Schatzin, A. (1992), Statistical Validation of Intermediate Endpoints for Chronic Diseases, *Statistics in Medicine*, **11**, 167-178.
- Gelfand, A. E. and Dey, D. (1994), Bayesian Model Choice: Asymptotic and Exact Calculation, *Journal of Royal Statistical Society Series B*, **56**, 501-514.
- Ghanei, M., Mokhtari, M., Mirmohamad, M. and Aslani, J. (2003), Public Health Status of the Civil Population of Sardasht 15 Years Following Large-Scale Wartime Exposure to Sulfur Mustard, *Journal of Burns and Surgical Wound Care*, **2**, 7-18.
- Ghanei, M., Mokhtari, M., Mohammad, MM. and Aslani, j. (2004), Bronchiolitis Obliterans Following Exposure to Sulfur Mustard: Chest High Resolution Computed Tomography, *European Journal of Radiology*, **52**, 164-9.
- Ghasemi, H., Ghazanfari, T., Yaraee, R., Soroush, M. R., Ghasemi Broumand, M. and Pourfarzam, S. H. (2009), Systemic and Ocular Complications of Sulfur Mustard: a Panoramic Review *Toxin Rev*, **28**, 14-23.
- Kass, R. E. and Raftery, A. E. (1995), Bayes factors *American Statistics Associate*, **90**, 773-95.

- Prentice, R. L. (1989), Surrogate Endpoints in Clinical Trials: Definition and Operational Criteria, *Statistics in Medicine*, **8**, 431-440.
- Prentice, A. M. (1937), *Vesicant Agents in Chemicals in Warfare: A Treatise on Chemical Warfare*, New Your: McGraw-Hill, 177-300.
- Pourfarzam, S. H., Ghazanfari, T., Merasizadh, J., Ghanei, M., Azimi, G., Araghizadeh, H. Forotan A., Shams, J., Ghasemi, H., Yaraee, R., Shariat-Panah, Sh., Souroush, M., Hassan, Z., Moaiedmohseni, S., Nadoushan, M. R., Fallahi, F., Vaez Mahdavi, M., Moin, A., Ghazanfari, Z., Yarmohammadi, M. E., Naghizadeh, M. M., Faghihzadeh, S. (2009), Long-term Pulmonary Complications in Sulfur Mustard Victims of Sardasht, *Iran Toxin Reviews*, **1**, **28**, 8-13.
- United Nations Security Council. (1998), Report of the Mission Dispatched by the Secretary-General to Investigate Allegations of the Use of Chemical Weapons in the Conflict Between the Islamic Republic of Iran and Iraq, United Nations. New York, USA.
- Weir, C. J. and Walley, R. J. (2006), Statistical Evaluation of Biomarkers as Surrogate Endpoints: a Literature Review, *Statistics in Medicine*, **25**, 183-203.

## **Bayesian Time Dependent Evaluation of Biomarkers as Surrogate Endpoint**

**Kavehie, B.<sup>١</sup>, Faghihzadeh, S.<sup>١</sup>, Eskandari, F.<sup>٢</sup>, Kazemnejad, A.<sup>١</sup> and Ghazanfari, T.<sup>٣</sup>**

<sup>١</sup> Department of Biostatistics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

<sup>٢</sup> Department of statistics, Allameh Tabatabaie University, Tehran, Iran.

<sup>٣</sup> Department of medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

**Abstract:** Sometimes it is impossible to directly measure the effect of intervention (medicine or therapeutic methods) in medical researches. That is because of high costs, long time, the aggressiveness of therapeutic methods, lack of clinical responses, and etc. In such cases, the effect of intervention on surrogate variables is measured. Many statistical studies have been accomplished for measuring the validity of surrogates and introducing a criterion for testing. The first criterion was established based on hypothesis testing. Other criteria were introduced over time. Then by using the classic methods, the Likelihood Ratio Factor was introduced. After that, the Bayesian Likelihood Ratio Factor developed and published. This article aims to introduce the Bayesian Likelihood Ratio Factor based on time dependent data. The illness under study is lung disease in victims of chemical weapons. The surrogate therapy method uses the forced expiratory volume at first second.

**Keywords:** Surrogate Endpoint, Time Dependent Research, Odds Ratio, Bayes Factor, Markov Chain Monte Carlo.

**Mathematics Subject Classification (2010):** 62F15 and 92B15.