

مقایسه روش‌های آمتری نیمه‌آمتری و پارامترهای مدل کنندگی در بررسی اثر بر بقای لنت‌های لاستیک در دهان

حسین حسینی فرد^۱ (M.Sc)، احمدرضا باغستانی^۱ (Ph.D)، محمد جعفریان^۲ (Ph.D)، محمد بیات^۳ (Ph.D)، سایناس شمس‌زاده^۴ (Ph.D)، علیرضا اکبرزاده‌باغبان^{۵*} (Ph.D)

- ۱- گروه آمار زیستی، دانشکده بیابان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۲- پژوهشکده علوم دندانپزشکی، گروه جراحی دهان و فک و صورت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۳- مرکز تحقیقات جراحی‌های دهان و فک و صورت، گروه جراحی دهان و فک و صورت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۴- مرکز تحقیقات دندانپزشکی، پژوهشکده علوم دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۵- مرکز تحقیقات پروتئومیکس، گروه علوم پایه، دانشکده علوم توان‌بخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

هدف: مقایسه روش‌های آمتری نیمه‌آمتری و پارامترهای مدل‌های بقا در بررسی اثر بر بقای لنت‌های لاستیک در دهان. روش: روش آمتری نیمه‌آمتری و پارامترهای مدل‌های بقا در بررسی اثر بر بقای لنت‌های لاستیک در دهان. نتایج: روش آمتری نیمه‌آمتری و پارامترهای مدل‌های بقا در بررسی اثر بر بقای لنت‌های لاستیک در دهان. نتیجه: روش آمتری نیمه‌آمتری و پارامترهای مدل‌های بقا در بررسی اثر بر بقای لنت‌های لاستیک در دهان.

روش‌های آمتری نیمه‌آمتری و پارامترهای مدل‌های بقا در بررسی اثر بر بقای لنت‌های لاستیک در دهان. نتایج: روش آمتری نیمه‌آمتری و پارامترهای مدل‌های بقا در بررسی اثر بر بقای لنت‌های لاستیک در دهان. نتیجه: روش آمتری نیمه‌آمتری و پارامترهای مدل‌های بقا در بررسی اثر بر بقای لنت‌های لاستیک در دهان.

کلیدواژه‌ها: کلیدی: تحلیل بقا، مدل‌های آری، آگوریتم بقا، تابع بقا، استقامتی، اثر بر بقای لنت‌های دندان

مقدمه

مدل فرض می‌شود که زمان بقای افراد، مستقل از هم هستند [۱]. در بسیاری از وضعیت‌های تحلیل بقای قرار گرفتن چند واحد آزمایشی در یک خوشه (جایگذاری بیش از یک

مدل رگرسیونی کاکس ساده‌ترین و پرکاربردترین مدلی است که در تحلیل‌های بقا مورد استفاده قرار می‌گیرد، در این

کیفیت استخوان بافت نرم [۹-۱۴] شرایط پزشکی بیمار [۹، ۱۳، ۱۵، ۱۶]، عادات نامطلوب بیمار مانند دندان قروچه، سیگاری بودن فرد، بهداشت نامناسب دهان [۱۲، ۱۳، ۱۵]، تکنیک و پروتز نامناسب [۱۷، ۱۸]، طرح ایمپلنت دارای حداقل شرایط بهینه [۱۸-۲۰]، محل جایگذاری و وضعیت ایمپلنت [۱۹] و دیگر عوامل ناشناخته نام برد. به دلیل استفاده‌ی بیش از یک ایمپلنت برای هر بیمار، میزان بقای این ایمپلنت‌ها داخل دهان یک فرد از نظر آماری به هم وابسته می‌باشند و باید این وابستگی در تحلیل داده‌ها در نظر گرفته شود. چانگ (۲۰۰۲)، (۲۰۰۵) و (۲۰۰۶) در مطالعاتی که به منظور پیش‌بینی بقاء ایمپلنت‌های دندانی انجام داد به منظور در نظر گرفتن وابستگی زمان بقاء در افرادی که بیش از یک ایمپلنت دریافت کرده بودند از مدل‌های شکنندگی پارامتری و نیمه‌پارامتری استفاده نمود [۲۱-۲۳]. ژئی ژیوو (۲۰۱۶) به منظور بررسی تاثیر داروهای فشار خون بر نرخ بقاء ایمپلنت در بیماران مسن از مدل‌های شکنندگی پارامتری استفاده نمود [۲۴]. کوکووینوس (۲۰۱۲) از تابع درست‌نمایی تاوانیده برای مدل‌های شکنندگی استفاده نمودند [۷]. به دلیل استفاده‌ی بیش از یک ایمپلنت برای هر بیمار، میزان بقای این ایمپلنت‌ها داخل دهان یک فرد از نظر آماری به هم وابسته می‌باشند و باید این وابستگی را در تحلیل داده‌ها در نظر بگیریم. اما متأسفانه این امر در مطالعات اخیر به ندرت مشاهده می‌شود. همچنین، از نتایج درمان ایمپلنت به خصوص تاثیر قطر و طول آن بر بقاء ایمپلنت، در ایران اطلاعات مستند محدودی وجود دارد بنابراین ضرورت ایجاب می‌کند تا نتایج درمان جانبازان جنگ تحمیلی که طی سال‌های ۱۳۸۹-۱۳۷۹ به درمانگاه قاضی طباطبایی مراجعه نموده‌اند، به عنوان گروه خاصی از بیماران مورد بررسی قرار گیرد. هدف از این مطالعه مقایسه روش‌های برآورد پارامتریک و نیمه پارامتریک پارامترها در مدل‌های شکنندگی به منظور بررسی عوامل موثر بر بقاء ایمپلنت‌های کاشته شده در دهان جانبازان جنگ تحمیلی می‌باشد.

ایمپلنت در دهان یک فرد) باعث می‌شود زمان بقاء این واحدها وابسته باشند در این حالت استفاده از مدل کاکس باعث بی‌اعتبار شدن نتایج به دست آمده می‌شود در نتیجه مدل‌های شکنندگی (Frailty Models) برای در نظر گرفتن این وابستگی در زمان‌های بقاء پیشنهاد می‌شود [۲]. برای برآورد پارامتریک پارامترهای مدل شکنندگی، علاوه بر عبارت شکنندگی، برای تابع مخاطره پایه نیز توزیعی در نظر گرفته می‌شود و پارامترها با استفاده از تابع درست‌نمایی پیشینه برآورد می‌شوند. رایج‌ترین توزیع‌هایی که برای این تابع در نظر گرفته می‌شود شامل توزیع‌های وایبل، گاما، گامپرتز (Gompertz Distribution) و توزیع تک‌ه‌ای ثابت (Piecewise Constant Distribution) می‌باشد. به خاطر این‌که مخاطره افراد در ابتدای مطالعه با هم متفاوت می‌باشد بنابراین تابع مخاطره پایه در عمل هموار نبوده در نتیجه مدل‌های شکنندگی در حالت پارامتری، قادر به تشخیص درست تابع مخاطره پایه نبوده و پارامترها با رویکرد نیمه‌پارامتری برآورد می‌شوند [۳-۶]. در این روش توزیعی برای تابع مخاطره پایه در نظر گرفته نمی‌شود و پارامترها با در نظر گرفتن شکنندگی و درست‌نمایی جزئی به روش الگوریتم EM برآورد می‌شوند. الگوریتم EM به یک توزیع گسسته برای تابع مخاطره تجمعی منجر می‌شود که نمی‌توان تابع مخاطره پایه را به دلیل هموار نبودن، از تابع مخاطره تجمعی به دست آورد هم‌چنین همگرایی در الگوریتم EM بسیار کند صورت می‌گیرد و به تکرارهای بالایی نیاز است. بنابراین برای حل مشکلات الگوریتم EM روش درست‌نمایی تاوانیده (Penalized Likelihood) برای برآورد نیمه‌پارامتری پارامترها در یک مدل شکنندگی پیشنهاد می‌شود. در این روش به جای استفاده از درست‌نمایی جزئی، همانند یک روش پارامتری از درست‌نمایی کامل استفاده می‌شود [۲، ۳، ۷]. امروزه استفاده از ایمپلنت‌های دندانی برای جایگزینی دندان طبیعی از دست رفته یک گزینه درمانی استاندارد است [۸]. بر اساس مرور مطالعات انجام شده، از دلایل شکست درمان به روش جایگذاری ایمپلنت می‌توان به موارد، کمیت و

مواد و روش‌ها

در این مطالعه نمونه‌گیری صورت نگرفته بود، بلکه برای مقایسه روش‌های برآورد پارامترها در مدل شکستگی، از داده‌های مربوط به تعداد ۲۱۳ نفر از مجروحین جنگی که طی سال‌های ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۹ جهت جایگزینی دندان‌های از دست رفته در درمانگاه قاضی طباطبایی تحت درمان بودند، استفاده شد. جهت تکمیل چک‌لیست، از پرونده بیماران استفاده شد و بیمارانی که دارای پرونده‌هایی حاوی اطلاعات ناقص بودند از مطالعه خارج شدند. چک‌لیست حاوی سئوالاتی مربوط به اطلاعات فردی بیمار شامل نام، سن، جنس، نوع صدمه، و اطلاعات مرتبط با نوع درمان دریافتی بود. مراحل درمان توسط دو جراح فک و صورت با تجربه صورت گرفت. پس از زمان ترمیم ۲ تا ۴ ماه در مندیبل و ۵ تا ۷ ماه در ماکزیلا، بیماران جهت تکمیل درمان به متخصص پروتز ارجاع داده شدند. ایمپلنت‌هایی که در طول دوره پیگیری با معیارهای موفقیت اسمیت زارب (Smith-Zarb) (۱۹۸۹) منطبق بوده و از حفره دهان خارج نشده بودند به عنوان درمان موفق جراحی در نظر گرفته شدند [۲۵]. برای تعیین عوامل موثر بر بقاء ایمپلنت‌ها از مدل شکستگی استفاده شد و جهت برآورد پارامترها رویکرد پارامتری و نیمه-پارامتری به کار برده شد. به منظور مقایسه این روش‌های از معیار آکائیک استفاده گردید [۲۶].

برای مقایسه مدل‌هایی که برای برآزش آن‌ها از روش حداکثر درست‌نمایی استفاده می‌شود معمولاً از مقایسه مقادیر لگاریتم درست‌نمایی یا معیار اطلاع آکائیک (AIC) آن‌ها استفاده می‌شود. معیار اطلاع آکائیک برابر است با:

$$AIC = -2L + 2P$$

که L بیانگر لگاریتم تابع درست‌نمایی و P تعداد پارامترها

می‌باشد [۲۶].

فرض کنید T_{ij} و C_{ij} به ترتیب زمان شکست و زمان سانسور از راست برای فرد $i=1, \dots, n$ ، $j=1, \dots, n_i$ از گروه $i=1, \dots, n$ باشد. برای این فرد مقدار $Y_{ij} = \min(T_{ij}, C_{ij})$ را مشاهده

می‌کنیم. هم‌چنین نشانگر سانسور است که به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\delta_{ij} = I_{\{T_{ij}, C_{ij}\}} = \begin{cases} 1, & T_{ij} \leq C_{ij} \\ 0, & T_{ij} > C_{ij} \end{cases}$$

تعداد پیشامدهای مشاهده شده در i -امین گروه برابر با $d_i = \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij}$ است. اگر U_i شکستگی مربوط به گروه i -ام باشد که یک نمونه تصادفی مستقل و هم توزیع با چگالی $f_u(u)$ با میانگین ۱ و واریانس نامعلوم θ هستند که معمولاً به دلیل سادگی محاسبات، این توزیع را گاما در نظر می‌گیرند. در این صورت نرخ مخاطره برای عضو j -ام در گروه i -ام به شرط شکستگی به شکل زیر تعریف می‌شود.

$$h(t_{ij}|u_i) = u_i h_i(t) \exp(\beta X_{ij}), \quad i=1, 2, \dots, n, \quad j=1, 2, \dots, n_i$$

آورد پارامترهای شکستگی:

الف. پارامتری: در این روش برای برآورد پارامترهای مدل شکستگی، یک توزیع برای زمان‌های بقاء و در نتیجه برای تابع مخاطره پایه انتخاب می‌شود که می‌توان برآورد پارامترها را از طریق حداکثر درست‌نمایی به دست آورد. در روش پارامتری ابتدا با انتگرال‌گیری از درست‌نمایی مدل شرطی نسبت به شکستگی، درست‌نمایی حاشیه‌ای را به دست آورده و چون عبارت درست‌نمایی حاشیه‌ای فقط تابعی از پارامترهای مجهول می‌باشد، می‌توان به طور مستقیم برآورد پارامترها را با ماکزیم کردن درست‌نمایی حاشیه‌ای به دست آورد. لگاریتم تابع درست‌نمایی برای مدل شکستگی گاما با میانگین یک به صورت رابطه زیر به دست می‌آید.

$$\begin{aligned} \log L(\beta, \theta, \sigma^2) = & \sum_{i=1}^n [d_i \log \sigma^2 + \log \Gamma(\sqrt{\sigma^2} + d_i) - \log \Gamma(\sqrt{\sigma^2})] - (\sqrt{\sigma^2} \\ & + d_i) \log(1 + \sigma^2 \sum_{j=1}^{n_i} H_i(t_{ij}; \theta) e^{\beta' X_{ij}}) \\ & + \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} (\beta' X_{ij} + \log h_0(t_{ij}; \theta)) \end{aligned}$$

ب. آورد نیمه-آمتری: الگوریتم EM: در این رویکرد، فرض می‌شود شکستگی‌ها متغیرهای تصادفی مشاهده شده هستند در نتیجه لگاریتم درست‌نمایی داده‌های کامل، از چگالی توام Z و U پیروی می‌کنند (U بردار شکستگی‌های مشاهده نشده و Z شامل زمان‌های مشاهده

پارامتری از درست‌نمایی کامل استفاده می‌کنیم و یک برآورد هموار از تابع مخاطره پایه به دست می‌آوریم. فن و لی (Fan and Li) در مباحث رگرسیون خطی (Linear Regression)، رگرسیون خطی استوار (Robust Linear Regression) و مدل‌های خطی تعمیم یافته (Generalized Linear Model)، حالت کلی تابع درست‌نمایی تاوانیده را به صورت رابطه (۴) تعریف کردند.

(۴)

$$Q(\beta) \equiv \sum_{i=1}^n l_i(g(x_i^T \beta), y_i) - n \sum_{j=1}^d p_\lambda(|\beta_j|)$$

که در رابطه فوق $l_i = \log f_i$ نشان‌دهنده لگاریتم درست‌نمایی شرطی y_i و $p_\lambda(\cdot)$ یک تابع تاوان λ پارامتر هموارسازی می‌باشد که به روش‌های داده رهنمون مانند اعتبارسازی متقابل و اعتبارسازی متقابل تعمیم یافته از روی داده‌ها به دست می‌آید [۲۹، ۲۸]. در نتیجه با در نظر گرفتن سهم داده‌های سانسور شده در تابع درست‌نمایی، طبق تعریف درست‌نمایی در تحلیل بقاء و همچنین با در نظر گرفتن تعریف فن و لی که از درست‌نمایی تاوانیده ارایه نموده‌اند، لگاریتم درست‌نمایی تاوانیده برای مدل‌های شکنندگی گاما به صورت زیر تعریف می‌گردد.

$$\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} \log h(z_{ij}) - [(A_i + \alpha) \log \sum_{j=1}^{n_i} H_0(z_{ij}) \exp(x_{ij}^T \beta) + \alpha] + \sum_{i=1}^n [\beta^T \left(\sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} x_{ij} \right) + \alpha \log \alpha - \log \Gamma(\alpha)] - n \sum_{j=1}^d p_\lambda(|\beta_j|)$$

به منظور حذف پارامتر مزاحم $h(\cdot)$ به روش درست‌نمایی نیم‌رخ (Profile likelihood) اقدام می‌کنیم و مدل‌بندی ناپارامتری "حداقل آگاهی بخش" برای $H_0(\cdot)$ به صورت رابطه (۵) در نظر می‌گیریم:

$$H_0(z) = \sum_{l=1}^N \lambda_l I(z_l \leq z) \quad (۶)$$

که z_1, \dots, z_N زمان‌های شکست مشاهده شده آمیخته هستند. با جایگذاری رابطه (۶) در رابطه (۵) سپس با مشتق‌گیری از لگاریتم درست‌نمایی تاوانیده نسبت به λ_l خواهیم داشت:

شده). اگر می‌توانستیم U_i ها را مشاهده کنیم، لگاریتم درست‌نمایی داده‌های کامل عبارت بود از:

$$l(\theta, \beta, H, X, U) = \log(f(z, u | \theta, \beta, H)) = \log(f(u | \theta)) + \log(f(z | \beta, H, u)) = l_1(\theta) + l_2(\beta, H)$$

که:

$$l_1(\theta) = \sum_{i=1}^n \log(f_{iU}(u_i)) = -G[(1/\theta) \log(\theta) + \log(\Gamma(1/\theta))] + \sum_{i=1}^n [(1/\theta + d_i - 1) \log(u_i) - \frac{u_i}{\theta}]$$

و

$$l_2(\beta, H) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} [\beta^T X_{ij} + \log(h(Y_{ij}))] - u_i H(Y_{ij}) \exp(\beta^T X_{ij})$$

مرحله E: انتخاب برآوردهای به دست آمده از مدل کاکس به عنوان مقادیر آغازین، از این حقیقت استفاده می‌کنیم که به شرط داده‌های مشاهده شده، U_i ها متغیرهای تصادفی مستقل گاما با پارامترهای شکل $A_i = 1/\theta + d$ و مقیاس $C_i = 1/\theta + \sum_{j=1}^{n_i} H_0(Y_{ij}) \exp(\beta^T X_{ij})$ هستند. بنابراین:

$$E(U_i | data) = \frac{A_i}{C_i}, \quad E(\log(U_i) | data) = \psi(A_i) - \log(C_i)$$

که در آن تابع دایگاما، یعنی مشتق اول لگاریتم تابع گاما است. در نتیجه مقدار مورد انتظار l به شرط داده‌ها و مقادیر جاری A_i و C_i به صورت رابطه (۱) می‌باشد:

$$l = l_1(\theta) + l_2(\beta, H)$$

در رابطه فوق:

(۲)

$$l_1(\theta) = -G[(1/\theta) \log(\theta) + \log(\Gamma(1/\theta))] + \sum_{i=1}^n [\log(A_i) - \log(C_i) - \frac{A_i/C_i}{\theta}]$$

و

(۳)

$$l_2(\beta, H) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} [\beta^T X_{ij} + \log(h(Y_{ij}))] - \frac{A_i}{C_i} H_0(Y_{ij}) \exp(\beta^T X_{ij})$$

مرحله M: نیازمند ماکزیم‌سازی روابط (۲) و (۳) نسبت به پارامترهای نامعلوم θ و β است. برای به روز شدن برآورد θ ، ماکزیم‌سازی (۲) باید به صورت عددی (مثلاً به روش نیوتن رافسون) انجام شود. برای به دست آوردن برآورد به روز شده β ، رابطه (۳) باید ماکزیم شود [۲۷].

ج) برآورد نیمه پارامتری به روش درست‌نمایی تاوانیده: در این روش به جای استفاده از درست‌نمایی جزئی، همانند روش

(۷)

$$\frac{1}{\lambda_l} = \sum_{i=1}^n \frac{(A_i + \alpha) \sum_{j=1}^{n_i} e^{x_{ij}^T \beta} I(z_l \leq z_{ij})}{\sum_{k=1}^N \lambda_k \sum_{j=1}^{n_i} e^{x_{ij}^T \beta} I(z_k \leq z_{ij}) + \alpha} \quad l = 1, \dots, N$$

وایبل و گامپرتز برای مخاطره پایه در نظر گرفته شد (شکل ۱) که از بین آن‌ها توزیع وایبل دارای مقدار AIC کم‌تری داشت.

جدول ۱. توزیع فراوانی ایمپلنت‌های به‌کار رفته برای هر یک از فاکتورهای مورد بررسی و میزان موفقیت درمان در هر طبقه

متغیر	تعداد	تعداد شکست	تعداد موفقیت	درصد موفقیت
3I	۵۸۲	۱۹	۵۶۳	۹۶/۷
XIVE	۴۶۱	۱۲	۴۴۹	۹۷/۴
F2	۱۶۳	۱۷	۱۴۶	۸۹/۶
BH	۲۴۴	۱۱	۲۳۳	۹۵/۵
MKIII	۶۸	۱	۵۷	۹۸/۵
NB	۱۴	۱	۱۳	۹۲/۹
سیگار	می‌کشد	۱۲	۱۴۴	۹۲/۳
	نمی‌کشد	۴۹	۱۳۲۷	۹۶/۴
طول	۸-۱۰	۲۱	۲۵۴	۹۲/۴
	۱۱-۱۳	۳۲	۱۱۷۹	۹۷/۳
ایمپلنت	۱۴-۱۵	۸	۷۸	۸۹/۷
	۳-۳/۵	۷	۲۱۸	۹۶/۹
قطر	-۳/۷۵	۴۴	۱۱۶۰	۹۶/۳
ایمپلنت	۴/۸	۱۰۳	۹۳	۹۰/۳

جدول ۲: برآورد میانگین بقاء و آزمون لگاریتم رتبه‌ای برای مقایسه هر یک از سطوح متغیرها

متغیر	برآورد میانگین بقاء (ماه)	انحراف استاندارد	سطح معنی داری
3I	۷۶/۲۶	۰/۵۴۳	
XIVE	۷۹/۳۷	۰/۵۵۱	
F2	۱۰۰/۰۳	۲/۰۰	۰/۰۱۹
BH	۹۵/۱۰	۱/۲۲۹	
MKIII	۷۹/۱۶	۱/۱۲۵	
NB	۶۷/۴۷	۴/۴۸۸	
سیگار	می‌کشد	۱۰۰/۸۴	۰/۰۲۷
	نمی‌کشد	۱۰۳/۹۶	
طول	۸-۱۰	۹۹/۹۲	
ایمپلنت	۱۱-۱۳	۱۰۵/۴۲۲	۰/۰۰۰۰
	۱۴-۱۵	۹۸/۱۴	
	۳-۳/۵	۹۶/۳۰۰	
قطر	-۳/۷۵	۱۰۴/۳۹۱	۰/۰۱۳
ایمپلنت	۴/۸	۰/۵۶۷	
	۵-۶	۹۷/۸۹۳	

روابط (۵) و (۶) فرم بسته‌ای ندارند بنابراین برای ماکزیمم کردن درست‌نمایی به این صورت عمل می‌شود که با مقادیر اولیه برای α , β و λ_l رابطه (۷) مجموعه مقادیر $\{\lambda_l\}$ ارائه می‌دهد و می‌توان درست‌نمایی (۵) را با توجه به α و β ماکزیمم کرد. با تکرار بین این دو مرحله می‌توان به همگرایی رسید و برآورد پارامترها را به‌دست آورد. برای برازش مدل‌های شکستگی به داده‌ها از پکیج Frailtypack در نرم‌افزار R استفاده شد.

نتایج

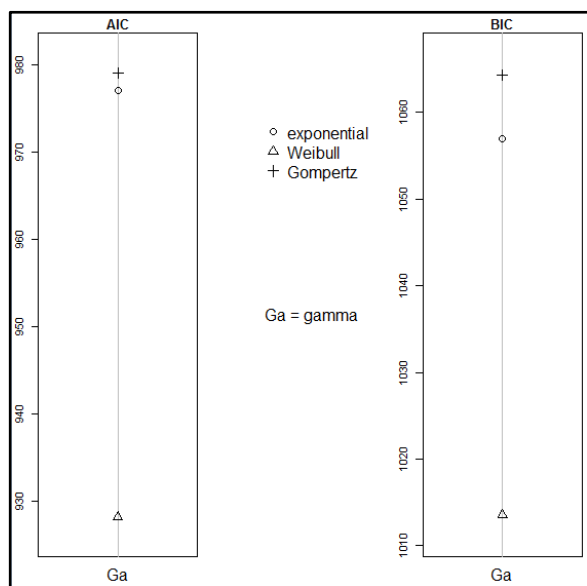
بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه همگی مرد بودند. در مجموع ۱۵۲۵ ایمپلنت برای ۲۱۳ بیمار قرار داده شد. بیماران به طور میانگین ۵۴ ماه تحت پیگیری بودند. در پایان مطالعه تعداد ۶۱ ایمپلنت از دهان بیماران خارج شده بود. میزان موفقیت کاشت ایمپلنت در بیماران ۹۶ درصد بود. جدول ۱ تعداد ایمپلنت‌های استفاده شده و میزان موفقیت برای هر یک از متغیرها را نشان می‌دهد. برای مقایسه سطوح هر یک از فاکتورهای تحقیق روی بقاء ایمپلنت‌ها از روش کاپلان-مایر آزمون لگاریتم رتبه‌ای استفاده شد نتایج این بررسی در جدول ۲ آورده شده است.

نتایج مدل‌سازی یک متغیره با استفاده از آزمون لگاریتم رتبه‌ای که در جدول ۲ آورده شده است، نشان داد که هر یک از فاکتورهای برند، طول و قطر ایمپلنت تاثیر معناداری روی بقاء ایمپلنت‌ها دارد. برای مقایسه هر یک از مدل‌های شکستگی پارامتری و نیمه‌پارامتری، این مدل‌ها برای داده‌ها برازش داده شد. در این مدل‌ها برای عبارت شکستگی توزیع گاما با میانگین یک در نظر گرفته شد نتایج این مدل‌سازی در جدول ۳ آورده شده است. در مدل شکستگی پارامتری به منظور مشخص کردن توزیع مخاطرات پایه، توزیع‌های نمایی،

جدول (۳): مدلسازی چند متغیره برای برآورد پارامترهای مدل شکنندگی با روش‌های پارامتری و نیمه پارامتری

نیمه پارامتری با درست‌نمایی تاوانیده		نیمه پارامتری با الگوریتم EM		پارامتری		روش برآورد	متغیر
P-Value	HR(SE)	P-Value	HR(SE)	P-Value	HR*(SE)**		
-----	مرجع	-----	مرجع	-----	مرجع	3I	نوع ایمپلنت
۰/۷۶۷	۰/۸۸(۰/۴۲)	۰/۷۵	۰/۸۷(۰/۳۸)	۰/۷۰	۰/۸۴(۰/۳۶)	XIVE	
۰/۹۸۲	۰/۹۴(۰/۴۸)	۰/۸۵	۰/۹۱(۰/۴۱)	۰/۷۴	۰/۸۵(۰/۴۱)	F2	
۰/۴۵۳	۱/۴۱(۰/۴۵)	۰/۴۹	۱/۳۷(۰/۴۱)	۰/۶۱	۱/۲۵(۰/۵۷)	BH	
۰/۴۸۳	۰/۴۶(۱/۰۹)	۰/۴۹	۰/۴۶(۱/۰۳)	۰/۴۷	۰/۴۵(۰/۵۰)	MKIII	
۰/۲۷۹	۳/۶۷(۱/۱۹)	۰/۲۹	۳/۴۸(۱/۰۵)	۰/۲۷	۳/۶۹(۴/۴۵)	NB	
---	مرجع	---	مرجع	---	مرجع	نمی‌کشد	سیگار
۰/۰۰۰۰	۵/۰۴(۰/۳۹)	۰/۰۰۰۰	۴/۶۹(۰/۳۱)	۰/۰۰۰۰	۵/۱۱(۲/۰۴)	می‌کشد	
۰/۰۰۷	۲/۵۶(۰/۳۵)	۰/۰۰۷	۲/۵۵(۰/۳۳)	۰/۰۰۸	۲/۵۵(۰/۸۹)	۸-۱۰	طول ایمپلنت
---	مرجع	---	مرجع	---	مرجع	***۱۱-۱۳	
۰/۰۴۱	۲/۷۳(۰/۴۹)	۰/۰۴	۲/۶۸(۰/۴۶)	۰/۰۴۱	۲/۷۴(۱/۳۵)	۱۴-۱۵	
۰/۹۵۸	۰/۹۸(۰/۴۵)	۰/۹۳	۰/۹۵(۰/۴۴)	۰/۹۴۱	۰/۹۶(۰/۴۴)	۳-۳/۵	قطر ایمپلنت
---	مرجع	---	مرجع	---	مرجع	***۳/۷۵-۴/۸	
۰/۳۲۰	۱/۵۶(۰/۴۴)	۰/۳۳	۱/۵۴(۰/۴۳)	۰/۳۰۸	۱/۵۸(۰/۷۱)	۵-۶	
---	مرجع	---	مرجع	---	مرجع	فک بالا- جلو	محل جایگذاری
۰/۷۹۴	۰/۹۱(۰/۳۴)	۰/۷۶	۰/۸۹(۰/۳۴)	۰/۷۳۱	۰/۸۸(۰/۳۰)	فک بالا-عقب	
۰/۹۲۱	۰/۵۱(۰/۳۹)	۰/۰۷	۰/۵۰(۰/۳۸)	۰/۰۸۰	۰/۴۹(۰/۱۹)	فک پایین- جلو	
۰/۱۴۹	۰/۴۹(۰/۴۹)	۰/۱۴	۰/۴۸(۰/۴۸)	۰/۱۳۲	۰/۴۷(۰/۲۳)	فک پایین- عقب	

* نسبت خطر ** خطای انحراف معیار *** انتخاب سطح مرجع با نظر متخصص بالینی انجام شد.



شکل ۱. مقادیر معیار AIC برای توزیع‌های مختلف مخاطرات پایه

در هر سه روش برآورد پارامترها در مدل‌سازی شکنندگی، برای فاکتورهای نوع ایمپلنت، محل جایگذاری ایمپلنت و قطر ایمپلنت اثر معناداری در بقاء ایمپلنت‌های دندان‌ی مشاهده نشد. در حالی‌که اثر عوامل سیگار و طول ایمپلنت بر بقاء ایمپلنت‌ها از نظر آماری معنادار بود ($p < 0.05$) به طوری‌که در رویکرد پارامتری نرخ خطر شکست ایمپلنت در افرادی که سیگار می‌کشیدند ۵/۱۱ برابر افراد غیر سیگاری بود و در روش برآورد نیمه‌پارامتری با الگوریتم EM و درست‌نمایی تاوانیده این نرخ، برای افراد سیگاری به ترتیب ۴/۶۹ و ۵/۰۴ برابر افراد غیر سیگاری بود. مدل‌های برازش شده با معیار AIC برای انتخاب بهترین مدل، مقایسه شدند. برای روش برآورد نیمه‌پارامتری با درست‌نمایی تاوانیده مقدار آکائیکه کم‌تری مشاهده شد (جدول ۴).

در برآورد پارامترها می‌باشد. در روش الگوریتم EM برای برآورد تابع مخاطره پایه به تعداد زمان‌های شکست متمایز، پارامتر تعریف می‌شود. که این تعداد پارامتر به طور مستقیم با افزایش حجم نمونه افزایش می‌یابد اما در روش درست‌نمایی توان داده تعداد پارامترها به طور چشم‌گیری کاهش می‌یابد.

سه دهه پیش جامعه دندان پزشکی در مورد استفاده از ایمپلنت‌های دندانی در درمان بیماران بی‌دندان با تردید مواجه بود ولی امروزه پس از مطالعات گسترده و طولانی مدت علمی، ایمپلنت‌های دندانی به عنوان جایگزین مناسب برای روش‌های درمان پیشین شناخته شده‌اند. البته این درمان‌ها نیز خالی از مشکلات نبوده و مسایل مختلفی را در طرح درمان بیماران باید مدنظر قرار داشت. از آن جمله می‌توان به تعداد ایمپلنت‌های مورد نیاز جهت بازسازی دندان‌های از دست رفته، محل مناسب قرارگیری ایمپلنت‌ها، طرح پروتز از نظر نحوه اتصال ایمپلنت‌ها به یکدیگر، طول کانتی لور، قطر و طول مناسب ایمپلنت‌ها، جنس سازنده پروتز و نحوه بهداشت دهان و دندان اشاره کرد. پیش‌بینی موفقیت ایمپلنت جهت بازسازی بیماران مجروح جنگی ممکن است کم‌تر از بیماران نرمال امکان‌پذیر باشد که به دلیل اثرگذاری فاکتورهای دیگری نظیر مشکلات اعصاب روان، اعتیاد به مواد مخدر، انتظارات غیر واقعی، همکاری کم، بهداشت نامناسب، بیماری‌های متابولیک که باعث شکست بیش‌تر در این بیماران می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط مک درموت [۳۰] و پاکویت [۳۱] انجام شد مشابه مطالعه ما ارتباط معناداری بین شکست ایمپلنت و محل قرارگیری آن مشاهده نشد. هر چند در این مطالعه قطر ایمپلنت اثر معناداری نشان نداد اما همانند مطالعه رنوارد [۳۲] استفاده از ایمپلنت‌های کوتاه و قطور خطر شکست بیش‌تری نسبت به ایمپلنت‌هایی با سایز استاندارد داشت. بر اساس نتایج مطالعه حاضر، بیش‌ترین میزان شکست مربوط به قطر ۶-۵ میلی‌متر به میزان ۷/۵ درصد و کم‌ترین میزان شکست در قطرهای کم‌تر از ۴/۸ میلی‌متر برابر با ۳/۳ درصد بود. در مطالعه میجیراسکای و همکاران [۳۳] که بر روی ۳۰۴۳ ایمپلنت انجام گرفت، میزان شکست برای ایمپلنت

جدول ۱. مقدار اطلاع آکائیکه برای مقایسه روش‌های برآورد پارامترها در مدل شکندگی

روش برآورد	مقدار AIC
پارامتری	۹۲۸/۲۶۷
نیمه پارامتری با الگوریتم EM	۸۹۴/۱۲۹
نیمه پارامتری بادرست‌نمایی تاوانیده	۸۷۰/۵۶۷

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه ضمن مقایسه سه روش مختلف برآورد پارامترها در مدل‌های شکندگی به بررسی عوامل موثر بر بقاء ایمپلنت‌های کاشته شده در دهان مجروحین جنگی پرداخته شد. مدل‌سازی چند متغیره (جدول ۳) نشان داد که عوامل سیگار کشیدن و طول ایمپلنت به عنوان ریسک فاکتورهای موثر بر بقاء ایمپلنت‌ها در دهان شناخته شدند. هم‌چنین روش درست‌نمایی تاوانیده در برآورد پارامترها نسبت به الگوریتم EM و روش‌های پارامتری عمل‌کرد بهتری داشت.

در مطالعه حاضر اگرچه برای پارامترها مقادیر تقریباً یکسانی به دست آمد اما مقدار AIC برای روش نیمه پارامتری با استفاده از درست‌نمایی تاوانیده نسبت به دیگر رویکردها کم‌تر بود در نتیجه در رویکرد درست‌نمایی تاوانیده در مقایسه با دیگر روش‌های برآورد پارامترها، اطلاعات کم‌تری از دست می‌رود و برآوردهای دقیق‌تری ارائه می‌شود از طرفی در برآورد مدل شکندگی به روش درست‌نمایی تاوانیده از درست‌نمایی جزئی استفاده نمی‌شود، بلکه از خود درست‌نمایی مدل استفاده می‌شود بنابراین می‌توان این روش را برای سانسور از چپ یا سانسور فاصله‌ای و یا حتی سانسور آگاهی بخش به‌کار برد. در روش درست‌نمایی تاوان داده، پس از به‌دست آوردن درست‌نمایی حاشیه‌ای، به طور مستقیم با ماکزیم کردن درست‌نمایی حاشیه‌ای تاوان داده برآورد پارامترها به دست می‌آید در حالی که در روش EM با تکرار بین دو مرحله E و M برآورد پارامترها صورت می‌گیرد که باعث کندی در همگرایی این الگوریتم می‌شود بنابراین روش درست‌نمایی تاوان داده از این جهت دارای سرعت بیش‌تری

از جمله محدودیت‌های این مطالعه ناقص بودن اطلاعات در مورد میزان مصرف افراد سیگاری بود که عامل مهمی در بررسی تاثیر سیگار روی بقاء ایمپلنت‌ها به شمار می‌رود. همچنین در این پژوهش به دلیل بالا بودن درصد سانسور شدگی پیشنهاد می‌شود که مقایسه روش‌های برآورد عنوان شده در این تحقیق، برای حالتی که درصد سانسور شدگی پایین می‌باشد نیز انجام شود. همچنین بقاء ایمپلنت‌های کاشته شده در دهان با استفاده از مدل‌های شفا یافته نیز بررسی گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل کار بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته آمار زیستی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد. از مسئولین محترم گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات دانشکده دندان پزشکی تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

- [1] David CR. Regression models and life tables (with discussion). J Royal Stat Soc 1972; 34: 187-220.
- [2] Wienke A. Frailty models in survival analysis: CRC Press; 2010.
- [3] Hougaard P. Statistical inference for shared frailty models. Analysis of Multivariate Survival Data: Springer; 2000. p. 263-311.
- [4] Klein JP. Semiparametric estimation of random effects using the Cox model based on the EM algorithm. Biometrics 1992; 48: 795-806.
- [5] Martinussen T, Phipper CB. Estimation in the positive stable shared frailty Cox proportional hazards model. Lifetime Data Anal 2005; 11: 99-115.
- [6] Moger TA, Aalen OO. A distribution for multivariate frailty based on the compound Poisson distribution with random scale. Lifetime Data Anal 2005; 11: 41-59.
- [7] Androulakis E, Koukouvinos C, Vonta F. Estimation and variable selection via frailty models with penalized likelihood. Stat Med 2012; 31: 2223-2239.
- [8] Zarb G, Bolender C, Hickey J. Prosthodontic treatment for edentulous patients, Mosby, St. Louis; 1997.
- [9] Albrektsson T, Lekholm U. Osseointegration: current state of the art. Dent Clin North Am 1989; 33: 537-554.
- [10] Degidi M, Piattelli A. A 7-year follow-up of 93 immediately loaded titanium dental implants. J Oral Implantol 2005; 31: 25-31.
- [11] Iezzi G, Degidi M, Scarano A, Perrotti V, Piattelli A. Bone response to submerged, unloaded implants inserted in poor bone sites: a histological and histomorphometrical study of 8 titanium implants retrieved from man. J Oral Implantol 2005; 31: 225-233.

با قطر بیش از ۵ میلی‌متر را برابر با ۴/۵ درصد، میزان شکست ایمپلنت مربوط به قطر ۳/۷۵-۵ میلی‌متر را برابر با ۱/۳ درصد و میزان شکست مربوط به ایمپلنت‌های با قطر کم‌تر از ۳/۷۵ را برابر با ۱/۸ درصد گزارش کردند. در مطالعه‌ای که اتارد و ضارب انجام دادند [۳۴] میزان موفقیت ایمپلنت با قطر ۳/۷۵ میلی‌متر را برابر ۹۱/۶ درصد و با قطر ۵ میلی‌متر را برابر ۷۶/۳ درصد گزارش کردند. همچنین شاین و همکاران [۳۵] دریافتند که میزان بقاء ایمپلنت با قطر ۵ میلی‌متر در مقایسه با ایمپلنت با قطر معمول ۱۸ درصد کم‌تر بوده است. این گزارش‌ها بر رابطه افزایش قطر ایمپلنت و افزایش خطر شکست آن‌ها در مقایسه با ایمپلنت‌هایی با قطر عادی تاکید کردند به طوری که در مطالعه حاضر هم میزان شکست در ایمپلنت‌هایی با قطر بیش‌تر در همه برندهای مورد بررسی در مقایسه با ایمپلنت‌های متوسط بیش‌تر بود. رنوارد در مطالعه خود عنوان کرد که در استفاده از ایمپلنت‌هایی با قطر بیش‌تر امکان بروز Stress Shielding مطرح می‌شود. این پدیده زمانی اتفاق می‌افتد که تفاوت Modulus of Elasticity دو جسم در تماس با یک‌دیگر زیاد باشد. در ایمپلنت‌هایی با قطر بیش‌تر این تفاوت با استخوان اطراف سبب کاهش تنش لازم به استخوان و ایجاد آتروفی استخوان می‌گردد. داس نویس و همکاران در سال ۲۰۰۶ نشان دادند که قطر ایمپلنت با شکست درمان ارتباط معناداری دارد [۳۶] و استفاده از ایمپلنت‌های ۴ میلی‌متری کم‌ترین شکست را به همراه دارد. در این مطالعه ایمپلنت‌های کوتاه، نرخ بقای کم‌تری نسبت به ایمپلنت‌های استاندارد داشتند که بنا به گفته وینکلر دلیل این امر می‌تواند به پایین بودن کیفیت استخوان در نواحی خلفی ماگزیلار و نواحی انجام graft و سینوس لفت در جانبازان باشد [۳۷].

مهم‌ترین نتیجه‌ای که این مطالعه در پی داشت عمل‌کرد بهتر روش برآورد درست‌نمایی تاوانیده نسبت به دیگر روش‌های برآورد در مدل‌های شکنندگی بود که می‌توان در تحلیل داده‌های مربوط به بقاء استفاده کرد.

- osseointegrated dental implants: a cohort study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2016; 18: 1171-1182.
- [25] Smith DE, Zarb GA. Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J Prosthet Dent*. 1989; 62: 567-572.
- [26] Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE trans Autom Control* 1974; 19: 716-723.
- [27] Yu B. Estimation of shared Gamma frailty models by a modified EM algorithm. *Computational statistics & data analysis* 2006; 50: 463-474.
- [28] Craven P, Wahba G. Smoothing noisy data with spline functions. *Numerische Mathematik* 1978; 31: 377-403.
- [29] Fan J, Li R. Variable selection via nonconcave penalized likelihood and its oracle properties. *J Am Stat Assoc* 2001; 96: 1348-1360.
- [30] McDermott NE, Chuang SK, Woo VV, Dodson TB. Complications of dental implants: identification, frequency, and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18: 848-855.
- [31] Paquette DW, Brodala N, Williams RC. Risk factors for endosseous dental implant failure. *Dent Clin North Am* 2006; 50: 361-374.
- [32] Renouard F, Nisand D. Impact of implant length and diameter on survival rates. *Clin Oral Imp Res* 2006; 17: 35-51.
- [33] Mijiritsky E, Mazor Z, Lorean A, Levin L. Implant diameter and length influence on survival: interim results during the first 2 years of function of implants by a single manufacturer. *Implant Dent* 2013; 22: 394-398.
- [34] Attard NJ, Zarb GA. Implant prosthodontic management of partially edentulous patients missing posterior teeth: the Toronto experience. *J Prosthet Dent* 2003; 89: 352-359.
- [35] Shin S-W, Bryant SR, Zarb GA. A retrospective study on the treatment outcome of wide-bodied implants. *Int J Prosthodont* 2004; 17: 52-58.
- [36] das Neves FD, Fones D, Bernardes SR, do Prado CJ, Neto AJF. Short implants--an analysis of longitudinal studies. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21: 899-906.
- [37] Winkler S, Morris HF, Ochi S. Implant survival to 36 months as related to length and diameter. *Ann Periodontol* 2000; 5: 22-31.
- [12] Lemmerman KJ, Lemmerman NE. Osseointegrated dental implants in private practice: a long-term case series study. *J Periodontol* 2005; 76: 310-319.
- [13] Rosenberg ES, Cho SC, Elian N, Jalbout ZN, Froum S, Evian CI. A comparison of characteristics of implant failure and survival in periodontally compromised and periodontally healthy patients: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19: 873-879.
- [14] Tolstunov L. Dental implant success-failure analysis: a concept of implant vulnerability. *Implant Dent* 2006; 15: 341-346.
- [15] Kourtis SG, Sotiriadou S, Voliotis S, Challas A. Private practice results of dental implants. Part I: survival and evaluation of risk factors—Part II: surgical and prosthetic complications. *Implant Dent* 2004; 13: 373-385.
- [16] Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-534.
- [17] Ashley ET, Covington LL, Bishop BG, Breault LG. Ailing and failing endosseous dental implants: a literature review. *J Contemp Dent Pract* 2003; 4: 35-50.
- [18] Steigenga JT, Al-Shammari KF, Nociti FH, Misch CE, Wang HL. Dental implant design and its relationship to long-term implant success. *Implant Dent* 2003; 12: 306-317.
- [19] Drago CJ. Rates of osseointegration of dental implants with regard to anatomical location. *J Prosthodont* 1992; 1: 29-31.
- [20] El Askary AS, Meffert RM, Griffin T. Why do dental implants fail? Part I. *Implant Dent* 1999; 8: 173-185.
- [21] Chuang S, Cai T, Douglass C, Wei L, Dodson T. Frailty approach for the analysis of clustered failure time observations in dental research. *J Dent Res* 2005; 84: 54-58.
- [22] Chuang S, Tian L, Wei L, Dodson T. Predicting dental implant survival by use of the marginal approach of the semi-parametric survival methods for clustered observations. *J Dent Res* 2002; 81: 851-855.
- [23] Chuang S-K, Cai T. Predicting clustered dental implant survival using frailty methods. *J Dent Res* 2006; 85: 1147-1151.
- [24] Wu X, Al-Abedalla K, Eimar H, Arekunnath Madathil S, Abi-Nader S, Daniel NG, et al. Antihypertensive medications and the survival rate of

Comparison of parametric and semi-parametric methods for estimation of the parameters in frailty models in order to investigation effective factors in survival of the dental implants placement

Hossein Hosseinifard (M.Sc)¹, Ahmad Reza Baghestani (ph.D)¹, Mohammad Jafarian (ph.D)², Mohammad Bayat (ph.D)³, Sayna Shamszadeh (ph.D)⁴, Alireza Akbarzadeh Baghban (ph.D)^{5*}

1- Dept. of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 - Research Institute of Dental Science, Department of Oral and Maxillofacial Surgery Shahid Beheshti University of Medical sciences, Tehran, Iran

3 - School of Dentistry, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

4 - Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran

5 - Proteomics Research Center, Department of Basic Sciences, School of Rehabilitation, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 21 Jan 2016; Accepted: 19 Dec 2016)

Introduction: Frailty models were utilized in survival models to take into account created heterogeneity and dependence between experimental units. Parametric and semi-parametric methods are considered for estimation of parameters in frailty models. In parametric frailty models, to frailty and baseline hazard, a parametric distribution is assumed, while the distribution for baseline hazard function is not considered in semi-parametric methods. Besides, the parameters using EM algorithm or penalized likelihood are estimated in the mentioned methods. The purpose of this study is the comparison of parametric and semi-parametric methods in frailty models.

Materials and Methods: Two hundred thirteen of the warfare victims that treated with dental implants during 2000 to 2010 were enrolled in this study. In order to investigation effective factors in survival of the dental implants placement, frailty models are fitted. Parameters are estimated using the three methods, parametric approach, semi- parametric using EM algorithm and Semi parametric using penalized likelihood. Statistical analysis was carried out using Frailtypack package in R software version 3.3.1.

Results: Estimation of the semi parametric using penalized likelihood approach is contained a smaller magnitude of AIC as compared to parametric and semi-parametric approach of EM algorithm. Smoking and implant length are significant factors on survival implants ($p < 0.05$).

Conclusion: In survival analysis using frailty models made more valid results in order to consider depending between survival times of experimental units. The penalized likelihood method has a better fit in order to estimate parameters in the frailty models.

Keywords: Survival Analysis, Statistical Models, Algorithms, Likelihood Functions, Dental Implants

* Corresponding author. Tel: +98 9122955411
akbarzad@gmail.com