

مشاهده و آنالیز تأثیر درمانی سرم انلیکسیت و رترونوکلئید بر مبتلایان پاندمی نوکستر¹

چکیده

به تازگی دو سرم جدید به نام انلیکسیت و رترونوکلئید برای درمان پاندمی مرگبار نوکستر طراحی و ساخته شده است. برای مشاهده تأثیر درمانی این دو سرم 80 بیمار مرد و زن مورد آزمایش قرار گرفتند. طبق تحقیقات اولیه، آنالیز بقای کاپلان-مایر نشان داد که در یک دوره شش هفته‌ای احتمال بهبود بیماران با سرم انلیکسیت 55٪ و با سرم رترونوکلئید 82.5٪ است. میانگین دوره درمانی برای سرم انلیکسیت با خطای استاندارد 2.534 برابر 27 روز و سرم رترونوکلئید با خطای استاندارد 1.710 برابر 21 روز میباشد؛ همینطور میانه این زمان برای سرم انلیکست با خطای استاندارد 5.000 معادل 31 روز و سرم رترونوکلئید با خطای استاندارد 2.906 معادل 19 روز است. برای سنجش اختلاف توابع بقای بین این دو سرم تست رتبه لگاریتمی منتل کاکس انجام شد و $X^2(1) = 7.772$ با مقدار معنادار $p = 0.005$ بدست آمد که عملکرد بهتر سرم رترونوکلئید را نشان میدهد. سپس برای بررسی تأثیر دو سرم موردنظر بر وضعیت بیمار - ثابت، حاد و وخیم - آنالیز رگرسیون چندجمله‌ای بکارگرفته شد. یافته‌ها نشان دادند مدل ارائه‌شده، شامل پنج متغیر پیش‌بینی نوع سرم، سندرم پاتوایمیولسیس، تراکم سلولی آنزیم، جنسیت و گروه سنی، با نسبت درست نمایی $X^2(20) = 46.039$ و $p = 0.001$ قادر به پیش‌بینی 62.7٪ مشاهدات بوده است. علاوه برین، اثبات شد که از میان پنج متغیر پیش‌بینی تنها دو متغیر نوع سرم با $X^2(2) = 3.311$ $p = 0.041$ و تراکم سلولی آنزیم با $X^2(2) = 22.840$ $p = 0.026$ به لحاظ آماری معنادارند. بر اساس نتایج، استفاده از سرم انلیکسیت به جای رترونوکلئید 33 درصد بیشتر بیماران را با وضع حاد روبرو میکند، و با این تجویز احتمال وخیم شدن وضعیت بیماری 35 درصد افزایش می‌یابد. از طرفی، هرچه تراکم سلولی آنزیم‌ها بالاتر باشد وضعیت بیماری پایدارتر خواهد ماند.

¹ Pnucaster;RetroNucleid;NLixit

این یک نمونه پروژه بوده و هرگونه تشابه نامها تصادفی هستند.

طراحی آزمایش

لابراتور نورت‌آمبرلند تحقیق جدیدی بر روی مبتلایان به بیماری ناشناخته نوکستر انجام داده‌است که در آن گروهی 80 نفره از بیماران به مدت شش هفته تحت درمان با دو سرم انکیلسیت و رترونوکلئید قرار گرفتند. آنها میخواهند به طور دقیق بدانند که این سرم‌ها باعث میشوند تا زمان بهبودی بیماران کاهش پیدا کند و تفاوتی بین آنها وجود دارد یا خیر؛ همچنین، دریافت این دو دارو چه تفاوتی در بروز علائم بیماران نوکستر ایجاد میکنند.

هدف 1

شناسایی الگوی بقای بیماران در دو گروه انلیکسیت و رترونوکلئید

- در این بررسی دو متغیر کیفی وضعیت بهبودی و نوع سرم مدنظر ماست؛ بنابراین در صورت فراهم بودن شرایط، آزمون بقای کاپلان‌مایر² بکار میرود.

هدف 2

بررسی تغییر شدت بیماری و بروز علائم در دو گروه بالا

- با توجه به متغیرهای کیفی شدت علائم بیماری و نوع سرم از آزمون رگرسیون چندجمله‌ای³ استفاده خواهد شد.



² Kaplan-Meier

³ Multinomial Logistic Regression

آماده سازی داده‌ها

اطلاعات جمع‌آوری شده این تحقیق برای انجام فرآیندهای بیشتر به شکل زیر سازماندهی شدند:

متغیر	مقادیر	نوع	نقش
1 روزهای گذشته	1 - 30	فاصله‌ای	زمان
2 وضعیت بهبودی	0 = "مرگ" 1 = "بهبودی"	اسمی	رویداد
3 سرم	0 = "انلیکسیت" 1 = "رترونوکلئید"	اسمی	پیش‌بینی
4 وضعیت بیماری	1 = "ثابت" 2 = "حاد" 3 = "وخیم"	اسمی	هدف
5 سندرم پاتوایمیولسیس ^۴	1 = "LD" 2 = "LS" 3 = "HH" 4 = "HN" 5 = "TF"	اسمی	پیش‌بینی
6 تراکم سلولی آنزیم‌ها	1 - 10	نسبتی	پیش‌بینی
7 جنسیت	0 = "زن" 1 = "مرد"	اسمی	پیش‌بینی
8 سن	18 - 65	نسبتی	پیش‌بینی

جدول 1. سازماندهی داده‌ها

Comment [#1]: همه بیماران تخت دوره درمانی کامل کرده و تماماً زیرنظر گرفته شدند، بنابراین داده‌های سانسور شده به مورد "مرگ" محدود میشوند

این آزمایش به صورت کاملاً کنترل شده انجام گرفته و همانطور که در زیر دیده میشود مورد نامعتبر در مجموعه وجود ندارد:

	معتبر		از دست رفته		کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
وضعیت بهبودی	80	%100	0	%0	80	%100
وضعیت بیماری	80	%100	0	%0	80	%100
سندرم پاتوایمیولسیس	80	%100	0	%0	80	%100
تراکم سلولی آنزیم‌ها	80	%100	0	%0	80	%100

جدول 2. سنجش موردی داده‌ها

توزیع داده در وضعیت‌های متفاوت بیماری (جدول 3) توازن خوبی نشان میدهد؛ این موضوع مهم است چراکه رگرسیون با استفاده از داده‌های کافی از هر زیرگروه متغیر هدف میتواند مدل‌سازی کاملی انجام دهد.

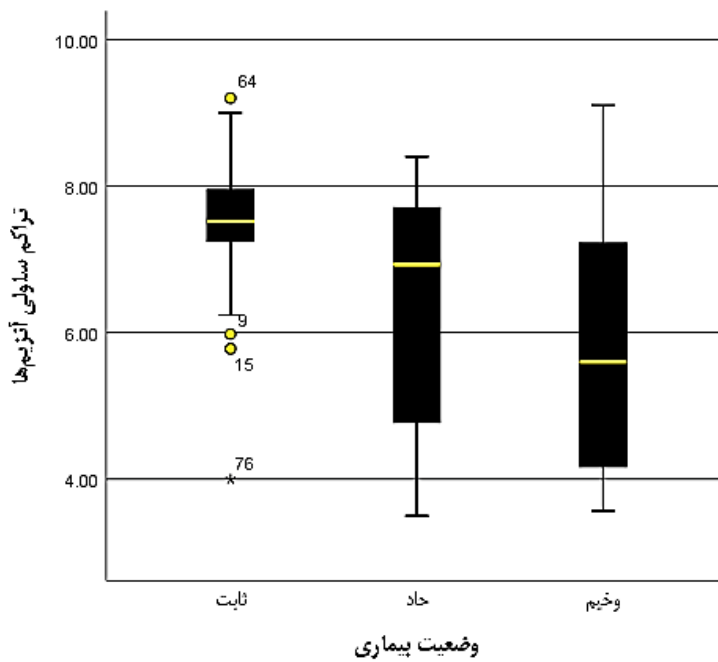
⁴ Patholmmulysis Syndrome

	نسبت	درصد	فراوانی
وضعیت بیماری	1:2	32.5%	26 ثابت
	2:3	40%	32 حاد
	2:5	27.5%	22 وخیم
	1-1	100%	40 کل

جدول 3. توزیع داده‌ها در سه زیرگروه هدف

Comment [#2]: زای هر پنج مورد از زیرگروه‌های دیگر دو مورد از زیرگروه سه موجود است؛ در مقایسه با یک نسبت یک‌طرفه 1:4 و وجود سه دسته، این نسبت متوازن است

اما با نگاه به شکل 1 به چهار داده دورافتاده برمی‌خوریم که مربوط به بیمارهای شماره 9، 15، 64 و 76 میشوند:



Comment [#3]: 76 دورافتاده‌تر از موارد 9، 15، 64 و یک استثناست

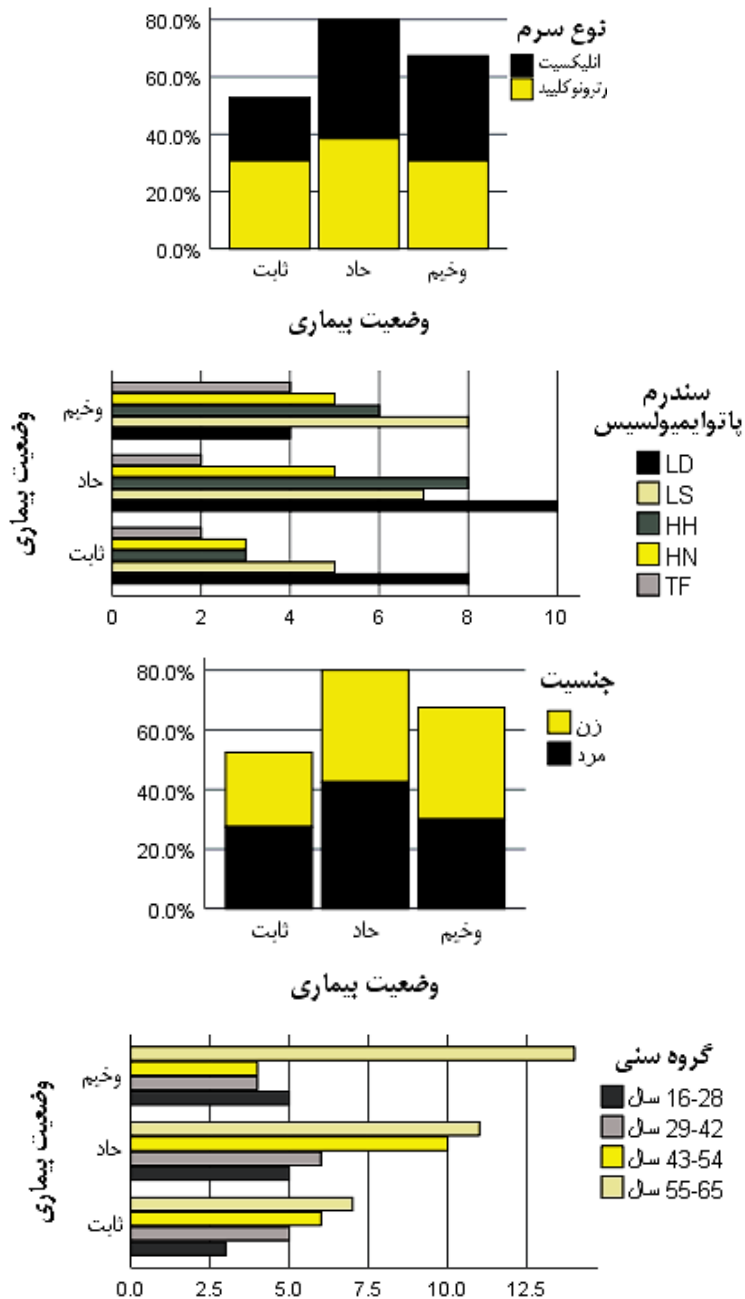
شکل 1. جانمایی وضعیت بیماری برحسب متغیر تراکم سولی آنزیم‌ها (تست نمونه‌ای توکی؛ چولگی = -1.118، کشیدگی = 2.363)

تراکم سلولی آنزیم‌ها	سندرم پاتوایمیولسیس	وضعیت بیماری	سرم	روز	وضعیت بهبودی	گروه سنی	جنسیت
5.98	HH	ثابت	انلیکسیت	9	بهبود	4	مرد بیمار 9
5.78	LS	ثابت	انلیکسیت	22	بهبود	4	بیمار 15 زن
9.20	HN	ثابت	انلیکسیت	38	بهبود	2	بیمار 64 مرد
<u>4.00</u>	<u>LD</u>	<u>ثابت</u>	<u>رترونوکلئید</u>	<u>23</u>	<u>بهبود</u>	<u>1</u>	<u>بیمار 76 مرد</u>

جدول 4. اطلاعات بیماران شماره 9، 15، 64 و 76 (موارد دورافتاده)

در آزمایش حاضر، که متغیر هدف آنالیز چندجمله‌ای وضعیت بیماریست، داده‌های مرتبط با این چهار بیمار در زیرگروه وضعیت ثابت غیرعادی هستند. گرچه، موارد 9، 15 و 64 از بُرد زیرگروه چندان دور نبوده و تنها مورد 76 مشکل‌ساز است و برای

رسیدگی از روش جایگزینی میانه استفاده میکنیم. برای زیرگروه وضعیت ثابت میانه برابر 7.52 بوده که این عدد به آمار جدید تراکم سلولی آنزیم مورد دورافتاده 76 اختصاص میابد. در متغیرهای دیگر به خاطر ماهیت کیفی آنها داده دورافتاده شکل نمیگیرد، و از نظر نسبت زیرگروهها بررسی خواهند شد:



شکل 2. الگوی توزیع داده‌ها در متغیر هدف وضعیت بیماری برحسب متغیرهای پیش‌بینی سرم، سندرم پاتوایمیولسیس، جنسیت و گروه سنی بیماران



به منظور فراهم شدن پیش‌فرض چهارم آنالیز رگرسیون چندجمله‌ای، نمیتوان متغیر سندرم پاتوایمیولسیس را با همان شکل تحت رگرسیون خطی قرار داد، بلکه لازم است به یک مجموعه متغیر مجازی تبدیل شود؛ این بخاطر واحد اندازه‌گیری نامشخص متغیر اسمی است.

	LD_X	LS_X	HH_X	HN_X	TF_X
LD	1	0	0	0	0
LS	0	1	0	0	0
HH	0	0	1	0	0
HN	0	0	0	1	0
TF	0	0	0	0	0

جدول 5. تشکیل متغیرهای مجازی از روی متغیر سندرم پاتوایمیولسیس

Comment [#4]: برای این متغیر فقط صفر است، چراکه به معنی رخ ندادن مابقی متغیرهای مجازیست

و برای تفسیر و درک راحت‌تر نتایج، بهتر است سن بیماران را به جای اعداد در گروه‌های چهارگانه 1، 2، 3 و 4 دسته‌بندی کرد. همچنین به دلایلی که قبلاً ذکر شد، برای این متغیر هم عملیات مجازی‌سازی متغیرها مانند زیر انجام میشود:

مقادیر	نوع	نقش
1 = "16-28"		
2 = "29-42"		
3 = "43-54"	اسمی	پیش‌بینی
4 = "65-55"		

جدول 6. تبدیل متغیر سن از مقیاس نسبتی به نوع اسمی

	AG_X1	AG_X2	AG_X3	AG_X4
1 گروه سنی	1	0	0	0
2 گروه سنی	0	1	0	0
3 گروه سنی	0	0	1	0
4 گروه سنی	0	0	0	0

جدول 7. تشکیل متغیرهای مجازی از روی متغیر گروه سنی

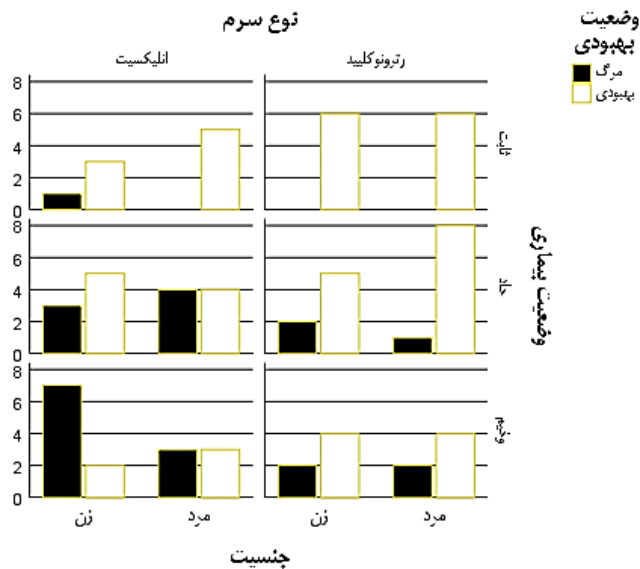
در مرحله آخر، متغیر نسبتی تراکم سلولی آنزیم‌ها را به نمرات استاندارد تبدیل خواهیم کرد تا در آنالیز رگرسیون چندجمله‌ای قادر به تفسیر یکسان نسبت شانس‌ها باشیم.

آنالیز و تحلیل

آزمایش بالینی روی 80 بیمار شامل چهل مرد و چهل زن میشود که به طور تصادفی و تعداد برابر تحت درمان با دو سرم آنلیکسیت و رترونوکلئید قرار گرفتند و پس از سپری شدن 42 روز نتایج از این قرارند:

	مرگ (31.3٪، 25)			بهبودی (69.7٪، 55)		
	فراوانی	درصد	نسبت	فراوانی	درصد	نسبت
سرم آنلیکسیت	18	45٪	5-2	22	55٪	2-3
سرم رترونوکلئید	7	17.5٪	2-5	33	82.5٪	3-2

جدول 8. نمایه توصیفی متغیر رویداد



شکل 3. توزیع متغیرها به صورت تفکیک شده

طبق جدول 8، هجده نفر از بیماران تحت درمان با سرم آنلیکسیت با مرگ روبرو شدند، درحالی برای بیماران گروه رترونوکلئید این مقدار تنها 17.5٪ (هفت نفر) است، این یعنی به ازای هر پنج مورد مرگ و میر در زیرگروه آنلیکسیت دو مورد فوتی در زیرگروه رترونوکلئید ثبت شده. همچنین، نسبت بهبودی نشان میدهد که با درمان هر دو بیمار زیرگروه آنلیکسیت سه مورد از زیرگروه رترونوکلئید رخ داده است، هرچند، از نظر میزان تلفات در هر زیرگروه، سرم رترونوکلئید با آمار بهبودی 83 درصد عملکرد بسیار خوبی داشته است؛ در مقایسه، حدود نیمی از بیماران با سرم آنلیکسیت درمان شده اند. نمودار بالا به خوبی مطلب گفته شده را تأیید میکند. به طور مثال مشاهده میشود همه بیماران زیرگروه رترونوکلئید که در وضعیت پایدار قرار داشتند بهبود یافتند، درحالی که در زیرگروه دیگر نه تنها آمار وضعیت ثابت پایین است بلکه یک مورد مرگ نیز به چشم میخورد؛ همینطور، در زیرگروه آنلیکسیت تعداد هفت بیمار زن در وضعیت وخیم فوت شدند اما در زیرگروه رترونوکلئید این آمار به مراتب کمتر است.

Comment [#5]: به آن معنا نیست که هرکدام از سرم‌ها موجب فوتی‌ها شده باشند؛ چرا که بیماری نوکستر به شدت مرگبار بوده و در حالت عادی 87 درصد مبتلایان از این بیماری جان سالم بدر نمیبرند

اما آیا تفاوت مشاهده شده در آمار بهبودی و مرگ و میر بین زیرگروه‌ها معنادار است، آیا احتمال تغییر شدت بیماری به مصرف هر کدام از سرم‌ها بستگی دارد، یا عامل دیگری در میان است؛ برای درک بهتر آزمایش به آنالیز بقا و رگرسیون دست خواهیم زد.

آنالیز بقای کاپلان‌مایر

ابتدا لازم است به بررسی پیش فرض‌ها بپردازیم:

پیش فرض 1: به حداقل رساندن سانسور از چپ، که در آن نقطه شروع آزمایش قابل شناسایی نیست

+ فرض برقرار است: موارد حاضر بر اساس اطلاعات تکمیلی در دسترس لابراتور با حاشیه اطمینان دو روز انتخاب شده‌اند.

پیش فرض 2: مستقل بودن داده‌های سانسور شده از رویداد، یعنی مورد متحمل تر برای رویداد حذف نشود

+ فرض برقرار است: سانسور موارد تنها به علت مرگ در اثر بیماری نوکستر بوده، و رویداد مورد نظر بهبودیست؛ بنابراین، بیماری که کمترین احتمال بهبودی را داشته حذف شده که این کاملاً عکس رد فرضیه است.

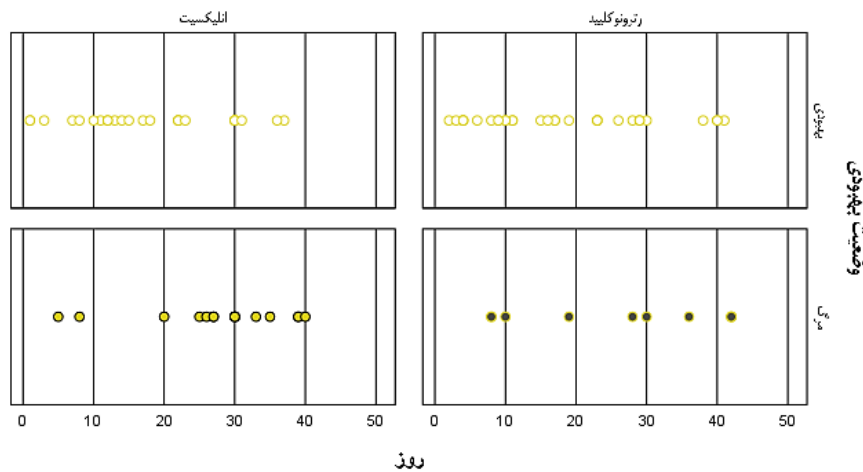
پیش فرض 3: نبود عوامل جبری تأثیرگذار

+ فرض برقرار است: بیماران از ابتدای ابتلا تحت نظارت کامل لابراتور قرار گرفته و بر اساس تاریخچه پزشکی غربالگری شده‌اند تا شرایط بهبودی بیماران با هم فرق نکنند.

پیش فرض 4: الگوی سانسور یکسان در هر زیرگروه

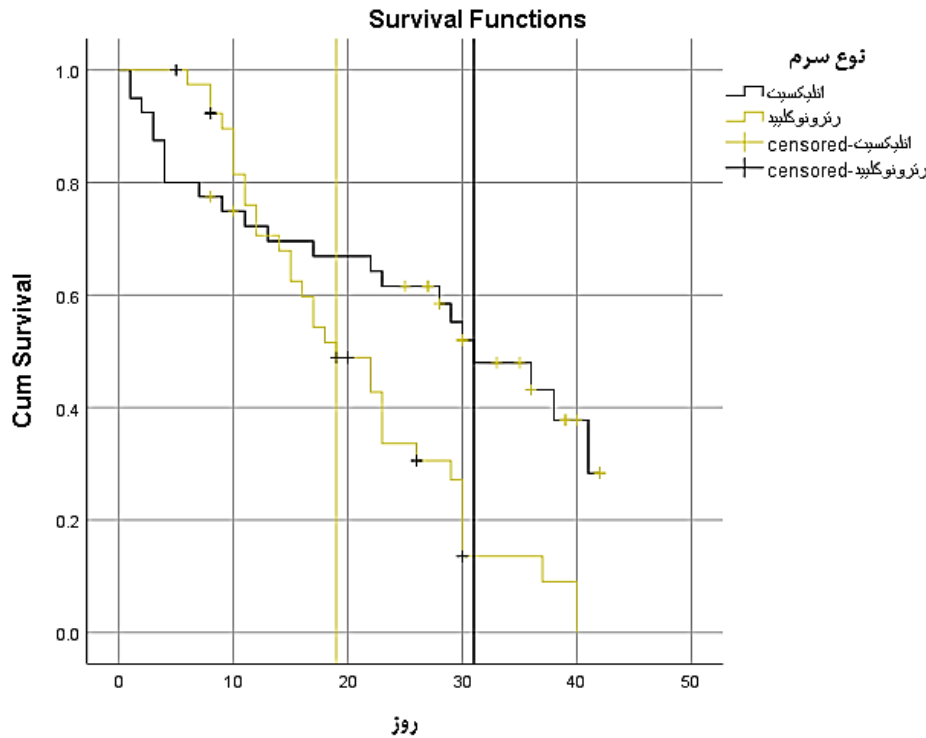
+ فرض برقرار است: سانسور در اثر مرگ زیرگروه آنلیکسیت مشابه روند زیرگروه رترونوکلئید است و نمودار پراکنندگی وضعیت بهبودی در زیر این مسئله را تأیید میکند.

نوع سرم



شکل 4. الگوی پراکنندگی مرگ و میر دو زیرگروه آنلیکسیت و رترونوکلئید

اکنون با تأیید پیشفرض‌ها انجام تست کاپلان‌مایر ممکن میشود. آنالیز با رسم منحنی بقا سرگرفته میشود.



شکل 5. نمودار توابع بقا (محور عمودی بقای جمعی و محور افقی روزهای درمان برحسب نوع سرم)

در دوهفته نخست میبینیم بیماران آزمایشی انلیکسیت سرعت بهبودی بهتری از سرم درمانی رترونوکلئید دارند اما با گذشت روزهای بیشتر روند معکوس شده و نسبت جمعی زیرگروه انلیکسیت بالا میماند؛ در طرف مقابل، شیب بهبودی زیرگروه رترونوکلئید سریعتر میگردد. در طول این مدت، نسبت بیماران بهبودیافته با سرم رترونوکلئید همواره بیشتر (منحنی بقای پایتتر) بوده به طوریکه در انتهای هفته ششم اختلاف نسبت بقای جمعی فاحش شده است.

	برآورد	خطای استاندارد	95% فاصله اطمینان	
			کرانه بالا	کرانه پایین
سرم انلیکسیت	26.824	2.534	31.792	21.857
سرم رترونوکلئید	21.025	1.710	24.376	17.673
کل	23.994	1.567	27.066	20.923

جدول 9 مقایسه زمان بقا برحسب میانگین زیرگروه‌ها

مطابق جدول بالا، میانگین زمان بقا (زمان بهبودی) بیماران با مصرف سرم انلیکسیت تقریباً 27 روز بوده که با خطای استاندارد 2.534 احتمال می‌رود که 95 درصد بیماران جامعه ظرف 22 تا 32 روز بهبود یابند. در افرادی که از سرم رترونوکلئید استفاده کرده‌اند زمان بهبودی کوتاهتر و به طور متوسط 21 روز بوده و با حاشیه اطمینان نود و پنج درصد و خطای استاندارد 1.710 میتوان دوره بهبودی جمعیت بیمار تحت درمان با این سرم را بین 18 تا 24 روز برآورد کرد

Comment [#6]: نمودار بالا برخلاف معمول، نسبت بقای می متناظر "تعداد بیمار" در هر زیرگروه بوده، پس با بروز رویداد و کم شدن نسبت‌ها میزان بهبودی افزایش پیدا میکند که این خوب است

Comment [#7]: باری این برآورد دارای 10روز خطا در منی دوره بهبودی با سرم انلیکسیت و 6روز برای سرم رترونوکلئید است

	95% فاصله اطمینان			
	برآورد	خطای استاندارد	کرانه پایین	کرانه بالا
سرم انلیکسیت	31.000	5.000	21.199	40.801
سرم رترونوکلئید	19.000	2.906	13.304	24.696
کل	23.000	3.563	16.016	29.984

جدول 10. مقایسه زمان بقا برحسب میانه زیرگروه‌ها

همچنین، در سرم انلیکسیت میانه زمان بهبودی 31 روز است و با خطای استاندارد 5 روز این تخمین را میتوان به 95 درصد جامعه بیمار زیرگروه مذکور تعمیم داد. در مقایسه، میانه دوره درمان با سرم رترونوکلئید 19 روز میباشد که با خطای استاندارد 2.903 و احتمال 95 درصد، میانه دوره درمانی برای جامعه هدف 13 تا 25 روز خواهد بود. بر این اساس، دوره بهبودی با سرم رترونوکلئید به طور میانگین 6 روز کمتر است. با توجه به میانه هم زمان بهبودیافتن بیماران 12 روز کوتاهتر از زیرگروه انلیکسیت است. همه مشاهدات تاکنون عملکرد بهتر سرم رترونوکلئید را نسبت به سرم انلیکسیت نشان داده‌اند. برای اینکه ببینیم این تفاوت واقعیت و در جامعه نمود دارد تست‌های آماری بررسی میشوند.

مقدار معناداری	درجات آزادی	کای دو
0.005	1	7.772

جدول 11. مقایسه دو زیرگروه انلیکسیت و رترونوکلئید بوسیله تست برابری توابع بقا

فرض صفر این است که،

توزیع کلی بقا دو زیرگروه انلیکسیت و رترونوکلئید در جامعه آماری فرقی با هم ندارند.

منحنی بقای جمعی مربوط به دو زیرگروه انلیکسیت و رترونوکلئید آنطور که دیده شد همدیگر را قطع میکنند؛ این شرایط برای استفاده از تست‌های برسلو⁷ و تارونور⁶ مناسب نیست. برای سنجش فرض صفر، توزیع X^2 برحسب یک درجه آزادی به وسیله تست استاندارد رتبه لگاریتمی انجام شد. یافته‌ها آماره آزمون $X^2(1) = 7.772$ و مقدار بامعنی $p = 0.005$ را نشان میدهد؛ عدد بدست‌آمده کمتر از 0.05 و به لحاظ آماری معنادار است، نتیجه اینکه فرض صفر رد شده و توزیع بقای جامعه آماری مربوط به بیماران مصرف‌کننده دو سرم انلیکسیت و رترونوکلئید با هم برابر نیست.

⁵ LogRank (Mantel-Cox)

⁶ Breslow (Generalized Wilcoxon)

⁷ Tarone-Ware

گزارش 1

دو سرم درمانی انلیکسیت و رترونوکلئید از نظر مدت زمان بهبودی بر روی 80 بیمار با استفاده از آزمون کاپلان-مایر آنالیز شدند. نقطه آغاز آزمایش برای بیماران با حاشیه دو روز و به میزان حداقل ممکن انتخاب شد. بیماران کاملاً تحت نظر قرار داشته تا سانسور وابسته به رویداد - به غیر از مرگ در اثر بیماری - اتفاق نیفتد و نیز در شرایط یکسان و بدون عامل جبری آزمایش شوند. همچنین موارد سانسور شده در دو زیرگروه با یک الگوست. منحنی توزیع بقای جمعی بهبودی سریعتر و نسبت بهبودیافتگان بیشتر زیرگروه رترونوکلئید را در مقایسه با انلیکسیت نشان میدهد. میانگین دوره درمان سرم انلیکسیت با خطای استاندارد 2.534 حدود 27 روز و سرم رترونوکلئید با خطای استاندارد 1.710 حدود 21 روز است؛ میانه زمان بهبودی با سرم انلیکسیت با خطای استاندارد 5 برابر 31 روز و میانه با سرم رترونوکلئید و خطای استاندارد 2.906 معادل 19 روز میباشند. به منظور سنجیدن وجود تفاوت در توزیع بقای جامعه آماری در دو زیرگروه انلیکسیت و تست استاندارد رتبه لگاریتمی انجام شد. یافته‌ها نشان دادند که تفاوتی معنادار $X^2(1) = 7.772$ و $p < 0.05$ بین توزیع بقای این دو سرم وجود دارد.

آنالیز رگرسیون چندجمله‌ای

مطابق معمول درستی پیشفرض‌ها موشکافی میشوند:

پیش فرض 1: مشاهدات مستقل

+ فرض برقرار است: در اندازه‌گیری متغیر هدف روی بیماران مورد آزمایش، وضعیت غالب بیماری در طول دوره درمان به عنوان مورد ثبت شد؛ پس مشاهده‌های انجام گرفته از استقلال برخوردارند.

پیش فرض 2: عدم همخطی مابین متغیرهای پیش‌بینی

+ فرض برقرار است: اینجا پنج متغیر پیش‌بینی شامل یک متغیر نسبتی تراکم سلولی آنزیم‌ها و چهار متغیر اسمی نوع سرم، سندرم پاتوایمیولسیس، جنسیت و گروه سنی داریم که باید دوبه‌دو بررسی شوند:

- اندازه‌گیری تست کای دو برای متغیرهای نوع سرم و سندرم پاتوایمیولسیس عدد لامبدای 0.122 و $p = 0.18$ است که یعنی دانستن نوع سرم کمکی به پیش‌بینی سندرم نمیکند.

- دو دسته برابر از بیماران مرد و زن به تعداد مساوی از دو سرم آنلیکسیت و رترونوکلئید داده شد. به این ترتیب هرگونه همخطی بالقوه کاملاً ساختگی خواهد بود.

- تست همخطی کای دو مربوط به دو متغیر گروه سنی و نوع سرم آماره 1.617 و $p = 0.655$ را نشان میدهد که وجود همخطی را رد میکند.

- همین اندازه‌گیری برای متغیرهای جنسیت و سندرم پاتوایمیولسیس با مقادیر لامبدای 0.102 و $p = 0.27$ بیان میکند که این دو متغیر هم خط نیستند.

- متغیرهای گروه سنی و جنسیت چون در حوزه جمعیت‌شناسی آمارگیری میشوند، تست همخطی ضروری نیست.

- رابطه خطی بین گروه سنی و سندرم پاتوایمیولسیس در نتیجه آماره کای دو 7.773 و $p = 0.8$ منتفی شد.

- برای متغیرهای نسبتی تراکم سلولی آنزیم و متغیر نوع سرم آماره تلرانس 0.98 (فاکتور تورم واریانس 1.03) هیچ همخطی تعیین نگردید.

- آزمون تورم واریانس تراکم سلولی آنزیم و جنسیت عدد 1.13 (تلرانس 0.89) به نبود رابطه خطی بین دو متغیر اشاره میکند.

- تست بالا از متغیرهای تراکم سلولی آنزیم و سندرم پاتوایمیولسیس - پس از مجازی‌سازی - با آماره تلرانس 0.93 رابطه فرض شده را اثبات نمیکند.

- و نهایتاً متغیر نسبتی تراکم سلولی آنزیم با متغیر ترتیبی گروه سنی - پس از مجازی‌سازی - با توجه به تلرانس 0.64 یا فاکتور تورم واریانس 1.55 از خود همخطی نشان نمیدهند.

پیش فرض 3: رابطه خطی متغیر پیش‌بینی نسبتی و لجیت نسبت شانس‌ها

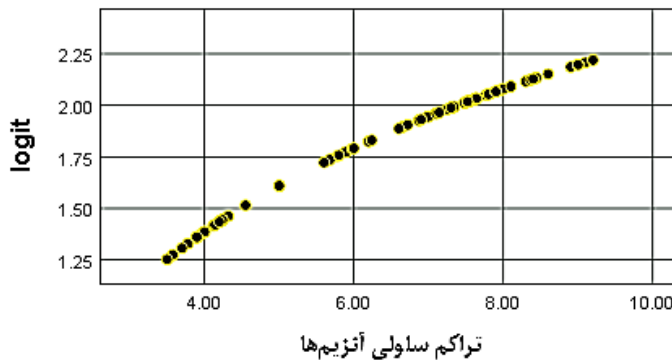
+ فرض برقرار است: این موضوع را با انجام تست باکس تیدول⁸ بررسی میکنیم و فرض صفر این است که اثر متقابل بین متغیر نسبتی تراکم سلولی آنزیم‌ها و لجیت آن در پیش‌بینی وضعیت بیماری وجود ندارد:

⁸ Box-Tidwell

	والد	مقدار معناداری
وضعیت ثابت	1.889	0.181
وضعیت حاد	2.545	0.905
وضعیت وخیم	2.066	0.113

جدول 12. نتایج تست باکس تیدول برحسب متغیر پیش‌بینی نسبتی تراکم سلولی آنزیم‌ها در وضعیت‌های سه‌گانه

احتمال رد فرض صحیح صفر در هر کدام از وضعیت‌های سه‌گانه بیشتر از 5 درصد می‌باشد، پس نمیتوان اثرمتقابل برای متغیر پیش‌بینی موردنظر و لجیت آن در مدل قائل بود. به همین ترتیب رابطه بین تراکم سلولی آنزیم‌ها لجیت نسبت شانس خطی خواهد بود. نمودار پراکندگی تراکم سلولی آنزیم‌ها برحسب لجیت شاهد محض این ادعاست:



شکل 6. پراکندگی متغیر پیش‌بینی تراکم سلولی آنزیم‌ها با لجیت

فهمیدیم که شرایط بکارگیری آنالیز رگرسیون چندجمله‌ای فراهم است.

	پیش‌بینی			درصد درستی
	ثابت	حاد	وخیم	
ثابت	5	12	4	23.8%
حاد	2	36	26	56.3%
وخیم	3	15	63	77.8%
درصد کل	6.0%	38.0%	56.0%	62.7%

جدول 13. عملکرد مدل ارائه‌شده برای پیش‌بینی وضعیت بیماری

مدل پیشنهادشده برای پیش‌بینی وضعیت بیماری برحسب پنج متغیر نوع سرم، سندرم پاتوایمیولسیس، تراکم سلولی آنزیم‌ها، جنسیت و گروه سنی موفق به پیش‌بینی درست 63 درصد داده‌ها شده که به ما میگوید بیماران مبتلا به پاندمی نوکستر عمدتاً - پنجاه و شش درصد - به وضعیت وخیم دچار میشوند؛ همچنین 38 درصد آنها در وضعیت حاد بوده و تنها کسر کوچکی معادل 6 درصد وضعیت پایداری خواهند داشت.

مطابق جدول زیر، مقدار کای دو برای آماره تست پیرسون با درجه آزادی 138 برابر 261.710 است و $p = 0.115$ به عبارت دیگر برازش داده‌ها خوب است. علاوه‌برین، به ازای هر درجه آزادی آماره انحراف 1.301 و عدد بامعنی 0.190 این مطلب را تأیید میکند.

	مقدار معناداری	درجات آزادی	کای دو
پیرسون	0.115	138	261.710
انحراف	0.190	138	179.553

جدول 14. نیکویی برازش مدل حاضر

ضریب تعیین	
کاکس اسنل	0.242
نیجل کرک	0.282
مکفادن	0.142

جدول 15. ضرایب تعیین مدل

کیفیت پیش‌بینی مدل را با محاسبه ضرایب تعیین هم میتوان سنجید. در اینجا رگرسیون چندجمله‌ای صورت گرفت و به دلیل ماهیتش از شبه‌ضریب تعیین استفاده میشود. ضریب تعیین کاکس اسنل محاسبه کرده که مدل پیشنهادی یک‌چهارم واریانس متغیر هدف را توضیح میدهد. این اندازه‌گیری توسط آماره نیجل کرک و مکفادن به ترتیب 28 و 14 درصد هست.

	معیار برازش	نسبت درست‌نمایی		
		مقدار معناداری	درجات آزادی	کای دو
	درست نمایی -2Log			
مدل عرض‌ازمبدأ	225.072	.	.	.
مدل کامل	179.033	46.039	20	0.001

جدول 16. آزمون همقواری برای مدل ارائه‌شده

برای اینکه ببینیم آیا وارد کردن هر کدام از متغیرها در پیش‌بینی هدف مؤثر است یا نه مدل عرض‌ازمبدأ را با مدل موردنظر و ضرایب بتای صفر مقایسه میکنیم. جدول بالا $p = 0.001$ را نشان میدهد، معنی اینست که تفاوت درست‌نمایی معنادار و مدل پیشنهادشده کامل کارآمدتر میباشد. با نگاه کردن به برازش جداگانه در زیر ابعاد مختلف روشن خواهند شد:

	معیار برازش	نسبت درست‌نمایی		
		مقدار معناداری	درجات آزادی	کای دو
	درست نمایی -2Log			
عرض‌ازمبدأ	179.033	0.000	0	.
نوع سرم	196.501	3.311	2	0.041
سندرم پاتوایمیولسیس	182.344	11.997	8	0.191
تراکم سلولی آنزیم‌ها	201.873	22.840	2	0.026
جنسیت	181.697	2.664	2	0.264
گروه سنی	187.795	8.762	6	0.187

جدول 17. تست نسبت درست‌نمایی متغیرهای پیش‌بینی به صورت یک‌به‌یک

آمارها بیان میکند نوع سرم در وضعیت بیماری نقش دارد؛ این موضوع با مقدار معناداری 0.041 تأیید میشود. از طرفی، متغیر سندرم پاتوایمیولسیس با $p = 0.191$ معنادار نیست. متغیر مؤثر دیگر تراکم سلولی آنزیم‌هاست، چون احتمال رد درستی تنها

2.6 درصد به لحاظ آماری با معناست. اما متغیرهای پیش‌بینی‌کننده جنسیت ($p = 0.264$) و گروه سنی ($p = 0.187$) هیچ‌کدام در توضیح وضعیت‌های سه‌گانه بیماری مؤثر نیستند. حالا با هم دقیق‌تر شده و پارامترهای پیش‌بینی را بررسی می‌کنیم:

	بتا	انحراف استاندارد	والد	درجات آزادی	مقدار معناداری	نسبت شانس بتا	95% فاصله اطمینان نسبت شانس بتا	
							کرانه بالا	کرانه پایین
عرض‌ازمبدأ	5.920	2.121	7.789	1	0.369	.	.	.
سرم اتلیکسیت	0.466	0.230	5.954	1	0.029	0.328	0.105	0.652
سندرم پاتوایمیولسیس LD	0.483	0.351	0.196	1	0.658	1.621	0.191	13.735
سندرم پاتوایمیولسیس LS	0.364	0.124	0.110	1	0.740	1.439	0.168	12.352
سندرم پاتوایمیولسیس HH	1.357	0.870	1.399	1	0.237	3.886	0.410	36.824
سندرم پاتوایمیولسیس HN	1.199	1.001	0.972	1	0.324	3.315	0.306	35.903
تراکم سلولی آنزیم‌ها	-1.364	0.461	8.742	1	0.003	0.256	0.103	0.569
جنسیت زن	-0.175	0.203	0.089	1	0.765	0.840	0.267	2.643
گروه سنی 1	-0.953	0.927	1.057	1	0.304	0.386	0.063	2.372
گروه سنی 2	-0.613	0.487	0.606	1	0.436	0.542	0.116	2.535
گروه سنی 3	-0.152	0.089	0.049	1	0.825	0.859	0.222	3.317
عرض‌ازمبدأ	8.270	2.103	15.465	1	0.000	.	.	.
سرم اتلیکسیت	0.765	0.207	8.147	1	0.016	0.352	0.169	0.782
سندرم پاتوایمیولسیس LD	-1.212	1.075	1.270	1	0.260	0.298	0.036	2.449
سندرم پاتوایمیولسیس LS	-0.184	0.098	0.030	1	0.862	0.832	0.106	6.563
سندرم پاتوایمیولسیس HH	0.211	0.124	0.035	1	0.851	1.234	0.136	11.165
سندرم پاتوایمیولسیس HN	0.702	0.360	0.351	1	0.554	2.018	0.198	20.600
تراکم سلولی آنزیم‌ها	-1.727	0.465	13.784	1	0.000	0.178	0.071	0.443
جنسیت زن	0.463	0.187	0.592	1	0.441	1.589	0.489	5.169
گروه سنی 1	-0.970	0.920	1.113	1	0.291	0.379	0.063	2.298
گروه سنی 2	-1.402	0.812	2.982	1	0.084	0.246	0.050	1.208
گروه سنی 3	-1.220	0.732	2.779	1	0.095	0.295	0.070	1.239

جدول 18. برآورد پارامترهای پیش‌بینی مدل

Comment [#8]: نقطه مرجع متغیر هدف وضعیت بیماری ثابت است

Comment [#9]: سرم رتروویروکلنید مرجع می‌باشد

Comment [#10]: اف استاندارد پایین گواه دیگری برای عدم همخطی بین متغیرهای پیش‌بینی است

Comment [#11]: زیرگروه آخر سندرم پاتوایمیولسیس پارامتر مضاف است

Comment [#12]: گروه مقابل یعنی بیماران مرد پارامتر صفر مضاف است

Comment [#13]: پارامتر گروه سنی 4 صفر است

وضعیت بیماری‌های کبد

وضعیت بیماری‌های چشم

طبق آنچه اینجا داریم، در وضعیت حاد بیماری نسبت شانس سرم انلیکسیت 0.328 و با معنیست $p = 0.029$ یا به عبارت دیگر بیماری که از سرم انلیکسیت به جای رترونوکلئید استفاده کرده 33 درصد احتمال بیشتری دارد که به وضعیت حاد دچار شود. نسبت شانس برای 95 درصد این جامعه آماری بین ده تا شصت و پنج درصد است. در مورد سندرم پاتوایمیولسیس، همانطور که دیده میشود تمامی مقادیر احتمال بالاتر از 5 درصدند که به لحاظ آماری بی‌معناست. بنابراین سندرم‌های مختلف پاتوایمیولسیس (LD، LS، HH، HN و TF) در اینکه بیمار به وضعیت حاد دچار میشود یا پایدار میماند تغییری ایجاد نمیکند. درحالیکه، تراکم سلولی آنزیم‌ها یک فاکتور بوده و با $p = 0.003$ آمار تأثیرگذاری دارد. در توضیح، با هر واحد افزایش تراکم سلولی آنزیم‌ها در بیمار، شانس پایدار ماندن وضعیت وی 25.6٪ زیاد میشود. حال اگر بیمار مرد باشد یا زن دراینکه بیشتر در وضعیت حاد قرار میگیرند آمار به ما چنین نمیگوید زیرا به احتمال 76 درصد جنسیت یک متغیر پیش‌بینی وضعیت بیماری نیست. به طرز عجیبی حتی گروه سنی هم در تعیین وضعیت بیماران مبتلا به نوکستر دخیل نیست؛ این را با نگاه به مقادیر معناداری هر سه زیرگروه 1، 2 و 3 نتیجه‌گیری کرد.

برای وضعیت وخیم بیماری هم نتایج مشابه بدست می‌آید. آندسته از بیمارانی که سرم رترونوکلئید به آنها داده شد 35 درصد شانس بیشتری دارند که وضعیت بیماری آنها ثابت باقی بماند $p = 0.016$. علاوه برین، کاهش یک واحد تراکم سلولی آنزیم خطر وخامت بیماری را تا 18 درصد افزایش خواهد داد $p = 0.000$. یافته‌ها نشان میدهند که سندرم پاتوایمیولسیس اینبار هم در تغییر وضعیت بیمار، چه بهبود یا تشدید، نمیتواند اثرگذار باشد (LD، $p = 0.000.260$ ، LS، $p = 0.0.862$ ، HH؛ $p = 0.851$ ، HN؛ $p = 0.554$). و با قطعیت نمیتوان گفت که بیمار اگر زن باشد یا مرد وخامت اوضاع او چطور خواهد بود، زیرا متغیر جنسیت برای پیش‌بینی هدف از نظر آماری $p = 0.441$ معنادار نیست. و درستی این فرض که گروه‌های سنی مختلف در وضعیت بیماری تفاوت ایجاد میکند با احتمالات زیاد (بیشتر از پنج درصد) در همه زیرگروه‌ها رد میشود.

گزارش 2

در مدل ارائه شده برای پیش‌بینی وضعیت‌های سه‌گانه بیماری ثابت، حاد و وخیم پنج متغیر نوع سرم، سندرم پاتوایمیولسیس، تراکم سلولی آنزیم‌ها، جنسیت و گروه سنی بیماران در نظر گرفته شد. سنجش همخطی متغیرهای اسمی با تست لامبدا و متغیر نسبتی با تست تلرانس اثرمتقابل متغیرها را منتفی کرد و نیز مشخص شد که رابطه متغیر نسبتی تراکم سلولی آنزیم‌ها و لجیت نسبت شانس از نوع خطی است. آمار اولیه عملکرد 62.7 درصدی مدل پیش‌بینی را نشان می‌دهد. این عملکرد با آزمون نیکویی برازش و آماره کای‌دو پیرسون 261.710 با 138 درجه آزادی مقدار معناداری 0.115 بار دیگر تأیید شد. علاوه برین، ضریب تعیین کاکس اسنل 0.242 از پوشش 25 درصدی واریانس حکایت دارد. تست درست‌نمایی مدل مقدار معنادار $p = 0.001$ را ثابت می‌کند؛ همچنین، دیده شد که متغیر پیش‌بینی نوع سرم با $X^2(2) = 3.311$ و $p = 0.041$ و متغیر پیش‌بینی تراکم سلولی آنزیم‌ها با $X^2(2) = 22.840$ و $p = 0.026$ به لحاظ آماری معنادار هستند. مطابق پارامترهای رگرسیون، پیش‌بینی می‌شود که استفاده از سرم انلیکسیت در مقایسه با رترونوکلئید احتمال حاد شدن وضعیت بیمار را 33 درصد افزایش می‌دهد؛ و نیز بالا رفتن هر واحد تراکم سلولی آنزیم 25.6٪ بیشتر پایداری وضعیت بیمار را در پی دارد. از طرفی، بیماری که سرم رترونوکلئید را مصرف کرده احتمالاً - 35 درصد - کمتر از بیماری که سرم انلیکسیت برایش تجویز شده به وضعیت وخیم دچار خواهد شد؛ به علاوه، با بالا رفتن تراکم سلولی آنزیم‌ها احتمال وخیم شدن شرایط بیمار 18٪ به ازای هر واحد کاهش می‌یابد. باید گفت که متغیرهای سندرم پاتوایمیولسیس، جنسیت و گروه سنی - به ترتیب با $p = 0.191$ ، $p = 0.264$ و $p = 0.187$ - از نظر آماری برای پیش‌بینی متغیر هدف مناسب نیستند.