

## Eternal Weibull Regression analysis for Evaluation of the Effects of Different Covariates on Retinal Redetachment following Retinal Detachment Surgery

Golestan B, PhD; Rennolls K, PhD; Mohammad K, PhD; Ahmadi H, MD; Moradian S, MD

**Purpose:** To evaluate the effect of age, sex, type of surgery, extent of retinal detachment (RD), vitreous incarceration in wound, and myopic degeneration on the rate of retinal redetachment following RD surgery using eternal Weibull regression analysis.

**Methods:** We performed a survival analysis on a multi-center randomized controlled trial conducted on patients with pseudophakic or aphakic RD to compare the anatomic outcome of scleral buckling vs primary vitrectomy alone. Patients were examined one week and then 1, 2, 4 and 6 months after the operations. We applied modification to the survival, density and hazard function and considered the two-parameter Weibull distribution for survival times. Herein we evaluated the appropriateness of the modified model vs unmodified model with and without the effects of covariates.

**Results:** The mean survival time for the unmodified model was 2920 days confirming the eternal nature of the survivor function whereas the mean survival time for the modified model was 43.06 days. In the absence of covariates, the eternal proportion in the modified model was estimated to be 0.73. Taking the effects of covariates into account, the modified model revealed that the risk of redetachment is 76% higher among males than females and is almost 4 times greater in eyes with myopic degeneration, while this risk was 2.6 times for males and 2.7 times for those with myopia in the unmodified model. Moreover, vitreous incarceration in the wound played a significant role in the unmodified model whereas it had been set aside in the modified model. Comparing the two final models showed the superiority of modified model:  $-2 \log \hat{L}_m - (-2 \log \hat{L}_{Um}) = 46.274$  ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** This study strongly suggests the benefit of using the modified over the unmodified model of eternal Weibull regression analysis in situations such as the present study in which some cases will have the event of interest whereas others will never have the event, given enough time.

- Bina J Ophthalmol 2006; 12 (1): 28-36.

## ارزیابی تأثیر عوامل مختلف بر وقوع جداشدگی مجدد شبکیه بعد از جراحی ترمیم جداشدگی شبکیه با استفاده از مدل بقای رگرسیونی ویبل جاودان

دکتر بنفشه گلستان<sup>۱</sup>، دکتر کیت رنولز<sup>۲</sup>، دکتر کاظم محمد<sup>۳</sup>، دکتر حمید احمدیه<sup>۴</sup> و دکتر سیامک مرادیان<sup>۵</sup>

**هدف:** تعیین تأثیر عوامل مختلف بر رخداد جداشدگی مجدد شبکیه با استفاده از مدل بقای رگرسیونی ویبل جاودان (Eternal Weibull Regression Analysis) بعد از جراحی ترمیم جداشدگی شبکیه در بیماران دارای سابقه جراحی آب‌مرورارید.

**روش پژوهش:** در یک مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی چندمرکزی بر روی بیماران دارای سابقه جراحی آب‌مرورارید و دچار جداشدگی شبکیه (RD) انجام شد؛ بیماران به طور تصادفی به یکی از دو روش ویتراکتومی اولیه و باکل صلبیه و طبق برنامه تعیین‌شده، تحت عمل جراحی قرار گرفتند. بیماران در فواصل یک هفته و ۱، ۲، ۴ و ۶ ماه پس از عمل پی‌گیری شدند و از نظر RD مجدد مورد بررسی قرار گرفتند. از آنجا که انتظار می‌رود تعدادی از موارد، در فاصله‌ای

دکتر بنفشه گلستان - مدل بقای رگرسیونی ویبل جاودان در بقای چسبندگی شبکه‌ی بعد از عمل

نه چندان دور، دچار RD مجدد شوند و عده‌ای هرگز دچار این عارضه نگردند؛ از مدل پارامتری ویبل اصلاح‌شده استفاده شد. مدل فوق در حالت ساده (در غیاب متغیرهای مستقل) و در حالت رگرسیونی (در حضور متغیرهای مستقل) با توجه به این نسبت، اصلاح شد و با مدل اصلاح‌نشده مورد مقایسه قرار گرفت. متغیرهای مورد بررسی شامل سن، جنس، نوع جراحی RD، وسعت RD، گیر افتادن زجاجیه داخل زخم جراحی آب‌مرورید و استحاله نزدیک‌بینی بودند.

**یافته‌ها:** برآورد میانگین زمان بقای چسبندگی شبکه برای مدل اصلاح‌نشده تقریباً ۲۹۲۰ روز محاسبه شد که نشان‌دهنده ماهیت جاودان داده‌های فوق است. با نادیده گرفتن فرض وجود نسبت همیشه‌جاودان، متوسط زمان رخداد RD مجدد در کسانی که انتظار این رخداد در آن‌ها می‌رفت؛ حدود ۲۹۰۰ روز بود ولی با در نظر گرفتن نسبت همیشه‌جاودان، برآورد میانگین زمان رخداد، ۴۳/۰۶ روز محاسبه شد. در غیاب متغیرهای مستقل، برآورد نسبت همیشه‌جاودان ۰/۷۳ به دست آمد. ضرایب مدل نهایی نشان دادند که احتمال RD مجدد در مردان نسبت به زنان، ۷۶ درصد بیش‌تر است. در عین حال، این خطر در افراد دچار استحاله نزدیک‌بینی، ۴ برابر بالاتر بود. در مدل اصلاح‌نشده نیز خطر RD مجدد در مردان ۲/۶ برابر بیش‌تر از زنان بود که در مقایسه با مدل اصلاح‌شده، خطر بالاتری است. در عین حال، خطر RD مجدد در افراد دارای استحاله نزدیک‌بینی، ۲/۷ برابر بیش‌تر بود که این خطر در مقایسه با مدل اصلاح‌شده کم‌تر است. هم‌چنین متغیر گیرافتادگی زجاجیه در زخم جراحی، در مدل اصلاح‌نشده دارای نقش موثری است؛ در حالی که در مدل اصلاح‌شده، می‌تواند از مدل کنارگذاشته شود. در نهایت، برای نتیجه‌گیری نهایی و این که استفاده از کدام مدل، برازش بهتری به دست می‌دهد؛ دو مدل نهایی در حالت اصلاح‌شده و اصلاح نشده، توسط نسبت درست‌نمایی (likelihood ratio) مقایسه شدند که نتیجه این مقایسه حاکی از برازش بسیار بهتر مدل اصلاح‌شده بود ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** در شرایطی که انتظار می‌رود در طول زمان کافی، مواردی دچار پیامد موردنظر بشوند و مواردی هرگز دچار آن پیامد نگردند؛ استفاده از مدل اصلاح‌شده تحلیل بقای رگرسیونی ویبل جاودان ارجح است.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۵؛ دوره ۱۲، شماره ۱: ۲۸-۳۶.

• پاسخ‌گو: دکتر بنفشه گلستان (e-mail: bgolestan@sina.tums.ac.ir)

- ۱- دانشجوی PhD آمار حیاتی - دانشکده بهداشت - دانشگاه علوم پزشکی تهران
  - ۲- استاد - PhD آمار حیاتی - دانشکده بهداشت - دانشگاه علوم پزشکی تهران
  - ۳- استاد - PhD آمار حیاتی - گروه آمار و ریاضی - دانشگاه گرین ویچ لندن
  - ۴- استاد - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
  - ۵- استادیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- تهران - پاسداران - بوستان نهم - بیمارستان لیافی‌نژاد - مرکز تحقیقات چشم

تاریخ دریافت مقاله: ۲۳ خرداد ۱۳۸۵

تاریخ تایید مقاله: ۱۴ تیر ۱۳۸۵

## مقدمه

استفاده از مدل‌های متداول که اغلب بر اساس فرض نرمال بودن توزیع داده‌ها استوارند؛ چندان مناسب نیست. این مشکل البته تا حدودی به کمک اعمال تغییر متغیر، قابل کنترل است اما آنچه داده‌های بقا را از سایر داده‌ها متمایز می‌سازد؛ وجود موارد ناتمام (censored cases) می‌باشد<sup>۱</sup>. داده‌های ناتمام، داده‌هایی هستند که به دلایل مختلف، زمان رخداد برای آن‌ها ثبت نمی‌شود که می‌تواند به دلیل تمام شدن زمان مطالعه و یا

در تحلیل داده‌های بقا، عموماً فرض بر این است که با گذشت زمان، رخداد مورد انتظار، قطعاً به وقوع خواهد پیوست؛ فرضی که در بسیاری از موارد ممکن است چندان منطقی نباشد. تحلیل بقا در مطالعات طولی، در مدل‌سازی زمان رخداد پیشامد مورد نظر، جایگاه ویژه‌ای دارد. در این مطالعات، توزیع زمان رخداد، دارای چولگی (skewness) به راست است و لذا

در مواردی که بتوان توزیع مشخصی را برای تابع بقا و در نتیجه تابع مخاطره فرض کرد؛ مدل‌های رگرسیونی پارامتری، نه تنها قدرتمندترند بلکه به دلیل قابلیت اعمال اصلاح در شکل توزیع، ارجحیت دارند. یکی از فرضیات مهم در تحلیل داده‌های بقا این است که با گذشت زمان، تابع بقا به صفر خواهد رسید؛ به عبارت دیگر پیشامد مورد نظر در نهایت برای همه رخ خواهد داد. لیکن مواردی مانند تحقیق دکتر احمدیه و همکاران<sup>۵</sup> وجود دارند که پیشامد مورد انتظار (جداشدگی مجدد شبکه‌ی یا RD مجدد) حتی با گذشت زمان، برای درصد قابل ملاحظه‌ای از موارد رخ نخواهد داد؛ این درصد همیشه‌ماندگار یا جاودان، لزوم اصلاحاتی در تابع بقا و تابع مخاطره را ایجاب می‌کند.

### روش پژوهش

از تحقیق دکتر احمدیه و همکاران<sup>۵</sup> متغیرهایی که به نظر بر وقوع RD مجدد موثر بودند؛ شامل سن، جنس، نوع جراحی RD، وسعت RD (RD expansion)، گیر افتادن زجاجیه داخل زخم جراحی آب‌مروراید (vitreous incarceration in wound) و استحاله نزدیک‌بینی (myopia degeneration) مشخص شدند و تاثیر آن‌ها در ماه‌های ۱، ۲، ۴ و ۶ بعد از عمل بر روی وقوع RD مجدد مورد بررسی قرار گرفت.

از آن‌جا که فواصل مراجعه بیماران چندان دور از هم نبود؛ زمان‌های بررسی در این مطالعه با نقاط میانی این فواصل جایگزین شدند. برای مثال، زمان وقوع رخداد در فاصله پس از عمل جراحی تا یک ماه بعد، ۱۵ روز در نظر گرفته شد و هم‌چنین زمان رخداد در فاصله بین یک تا دو ماه، با نقطه میانی فاصله یعنی ۴۵ روز جایگزین گردید و به همین ترتیب برای سایر فواصل عمل شد.

### روش تحلیل آماری

به منظور تحلیل نهایی داده‌ها از تحلیل بقا با در نظر گرفتن مدل پارامتری ویبل استفاده شد. این مدل در مواردی که رخداد RD مجدد برای درصد قابل ملاحظه‌ای از بیماران رخ ندهد؛ نیاز به اصلاح دارد. توابع اصلی مورد استفاده در تحلیل بقا که عموماً عبارتند از تابع بقا، تابع مخاطره و تابع چگالی، به همراه مدل اصلاح‌شده، در صفحه ضمیمه (پایان مقاله) ارائه شده‌اند. اگرچه برآورد نسبت همیشه‌ماندگار در این مطالعه به دست آمد اما این

خارج شدن از مطالعه به دلیل سفر، عدم همکاری و یا فوت بیمار در اثر پیشامدی دیگر باشد. تحلیل داده‌های بقا، به دو روش متمایز صورت می‌گیرد؛ روش پارامتری و روش ناپارامتری. در روش ناپارامتری، تابع بقا (survivor function) توزیع مشخصی ندارد. یکی از روش‌های متداول در برآورد تابع بقا، برآورد کاپلان-مایر است که جایگزین مناسبی برای جداول طول عمر، به ویژه در نمونه‌های کم می‌باشد. در روش پارامتری، تابع بقا دارای توزیع معینی است و در نتیجه، تابع مخاطره (hazard function) دارای شکل مشخصی می‌باشد. از متداول‌ترین این توابع می‌توان به تابع نمایی (exponential distribution) و نیز تابع ویبل (Weibull distribution) اشاره کرد.<sup>۴</sup>

در مدل نمایی، فرض بر این است که خطر رخداد پیشامد در طول زمان ثابت است. این فرض ممکن است عملاً با واقعیت چندان سازگار نباشد. در توزیع ویبل، نیازی به ثابت فرض کردن تابع مخاطره در طول زمان نمی‌باشد و تغییرات مخاطره با زمان در این مدل، می‌تواند به طور یکنواخت، افزایشی و یا کاهش‌ی باشد. در واقع می‌توان گفت که این توزیع در تحلیل داده‌های بقا به اندازه توزیع نرمال در تحلیل مدل‌های خطی، اهمیت و مرکزیت دارد.<sup>۱</sup>

بحث مشابهی در مدل‌های رگرسیونی وجود دارد و تاثیر متغیرهای مستقل بر رخداد پیشامد مورد نظر را می‌توان در حالت پارامتری و ناپارامتری بررسی کرد. در حالت ناپارامتری، مدل مخاطره متناسب (proportional hazard function) که به مدل رگرسیونی کاکس (Cox regression model) نیز معروف است؛ جایگزین مناسبی برای برآورد کاپلان-مایر می‌باشد<sup>۳،۴</sup>. زیرا اگرچه مقایسه توابع بقا در برآورد کاپلان-مایر در گروه‌های مختلف به کمک آزمون‌هایی چون log rank قابل انجام است ولی با افزایش تعداد متغیرها، انجام مقایسه‌ها پیچیده‌تر می‌شود. هدف اصلی اغلب مطالعات طولی، معمولاً فقط برآورد تابع بقا و تابع مخاطره نیست و محققان به دنبال آنند که بدانند کدام یک از متغیرهای تحقیق دارای بیش‌ترین اثر بر بقا و یا بر مخاطره بیماران بوده‌اند؛ در چنین مواردی است که استفاده از مدل‌های رگرسیونی بقا جایگاه پیدا می‌کنند. لیکن در مواردی که یک نسبت همیشه‌ماندگار وجود دارد؛ این مدل‌ها نیز نیاز به اصلاح دارند.

سطح معنی‌داری در این بررسی، ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

از ۲۲۵ بیمار مورد مطالعه در تحقیق دکتر احمدیه و همکاران که شامل ۶۳ درصد مرد و ۳۷ درصد زن بودند؛ ۳۶ نفر به علت فقدان ثبت زمان و یا خروج از مطالعه، کنار گذاشته شدند و ۱۸۹ بیمار جهت تحلیل در مطالعه حاضر، مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران ۶۲/۹ سال (انحراف معیار ۱۲/۳) بود و ۵۸/۶ درصد از بیماران را مردان تشکیل می‌دادند. نسبت بیماران در دو گروه درمانی تقریباً مشابه بود (۴۴/۰ درصد در گروه ویتراکتومی ۵۶/۰ درصد در گروه باکل صلیبه). در ۲۲/۶ درصد از بیماران، استحاله نزدیک‌بینی و در ۱۷/۰ درصد موارد، گیر افتادن زجاجیه در داخل زخم آب‌مرورید روی داده بود. هم‌چنین فراوانی RD در ربع‌های اول، دوم، سوم و چهارم به ترتیب ۱/۱، ۲۹/۱، ۲۸/۱ و ۴۱/۸ درصد بود.

برآورد کاپلان-مایر و  $CI_{1/95}$  آن در نمودار (۱) نشان داده شده است. هم‌چنین این برآورد به همراه برآورد تابع بقا ویبل اصلاح‌نشده و اصلاح‌شده در نمودار (۲) آمده است. میانگین زمان بقا در دو حالت اصلاح‌شده و اصلاح‌نشده در جدول (۱) ارایه شده است. این میانگین برای مدل اصلاح‌نشده تقریباً ۲۹۰۲ روز به دست آمد که نشان‌دهنده طبیعت جاودان داده‌های فوق است. یعنی اگر فرض وجود نسبت همیشه‌جاودان را نادیده بگیریم؛ متوسط زمان رخداد حدود ۲۹۰۰ روز است ولی با در نظر گرفتن نسبت همیشه‌جاودان، میانگین زمان رخداد برای کسانی که انتظار رخداد در آن‌ها می‌رود؛ حدود ۴۳ روز است. برآورد تابع مخاطره با توجه به وجود نسبت همیشه‌جاودان و عدم وجود این نسبت، در نمودار (۳) ارایه شده است. این نمودار نشان می‌دهد که اگر نسبت همیشه‌جاودان را در نظر نگیریم؛ همواره درصد قابل ملاحظه‌ای از خطر، با افزایش زمان وجود دارد ولی با در نظر گرفتن این نسبت، تابع مخاطره با افزایش زمان به صفر خواهد رسید.

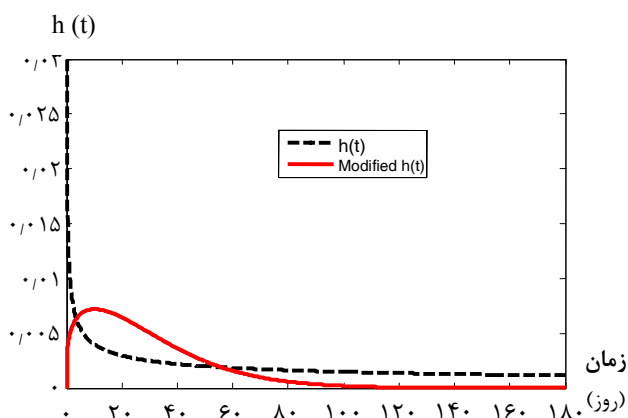
در غیاب متغیرهای مستقل، برآورد نسبت همیشه‌جاودان ۰/۷۳ به دست می‌آید. این مقدار با مقداری که بر آورد کاپلان-مایر در آن به ثبات می‌رسد؛ تقریباً یکی است. در مرحله بعد که تاثیر متغیرهای مستقل به کمک مدل رگرسیونی ویبل جاودان

نسبت برای همه بیماران مورد مطالعه یکسان نخواهد بود و خود می‌تواند تابعی از متغیرهای مورد بررسی باشد. در مطالعه حاضر این نسبت همیشه‌ماندگار، به صورت تابعی لوجستیک‌گونه از متغیرها در نظر گرفته شد که با توجه به ماهیت نسبت همیشه‌ماندگار، انتخاب قابل توجیهی است؛ زیرا بیماران، یا از مواردی هستند که هیچ‌گاه دچار RD مجدد نمی‌شوند و یا در دسته‌ای قرار دارند که این حادثه برایشان رخ می‌دهد.

ارتباط صفاتی از این قبیل با متغیرها، در مطالعات اپیدمیولوژیک، توسط نسبت شاناس (OR: odds ratio) مورد بررسی قرار می‌گیرد. برای مثال، احتمال رخ ندادن RD مجدد در گروه دچار استحاله نزدیک‌بینی نسبت به آن‌هایی که دچار استحاله نزدیک‌بینی نیستند؛ به وسیله OR بررسی می‌گردد. تحلیل نسبت شاناس، معمولاً با تغییر متغیری همراه است تا ارتباط خطی آن را با سایر متغیرها ممکن سازد. لذا مدل بقای مورد استفاده در این تحقیق، ترکیبی از مدل بقای متداول و مدل لوجستیک برای نسبت همیشه‌ماندگار است و از این نظر، یک مدل ترکیبی (mixture model) محسوب می‌شود. در این مدل ترکیبی نیز طبیعتاً به دنبال برآورد ضرایب متغیرهای اثرگذار هستیم. لیکن باید توجه داشت که هر بخش از این مدل، ضرایب مربوط به خود را دارد که به منظور تمایز آن‌ها، ضرایب بخش اصلی با  $\beta$  و ضرایب بخش همیشه‌ماندگار با  $\beta'$  نمایش داده می‌شود.

از آن‌جا که فرض تغییرات یکنواخت مخاطره بر حسب زمان، با توجه به مطالعه دکتر احمدیه و همکاران<sup>۵</sup>، قابل قبول است؛ در این تحقیق، داده‌ها با توجه به مدل رگرسیونی ویبل مورد تحلیل قرار گرفتند. برآورد کاپلان-مایر و حدود اطمینان ۹۵ درصد ( $CI_{1/95}$ ) آن نیز ارایه شده است. هم‌چنین برآورد تابع بقا با توجه به توزیع ویبل در حالت اصلاح‌نشده و اصلاح‌شده نیز محاسبه گردید. برآورد نسبت همیشه‌جاودان با توجه به مدل اصلاح‌شده، محاسبه گردید. تابع مخاطره نیز در هر دو حالت، محاسبه و نمودار آن ارایه شده است.

در مدل رگرسیونی، برآورد مولفه‌ها و انحراف معیار آن‌ها در هر دو حالت محاسبه شده است. در نهایت برای به دست آوردن مهم‌ترین متغیرهای اثرگذار و مدل نهایی پیش‌گویی، از روش انتخاب شرطی پیش‌رو با توجه به ملاک نسبت درست‌نمایی (forward conditional likelihood ratio) بهره گرفته شده است.



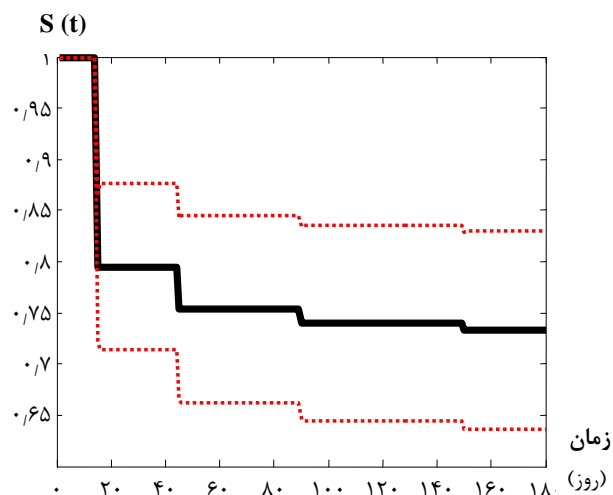
نمودار ۳- برآورد تابع مخاطره در حالت اصلاح شده و اصلاح نشده

جدول ۱- برآورد تابع بقا به روش کاپلان- مایر و مدل اصلاح شده و اصلاح نشده ویبل

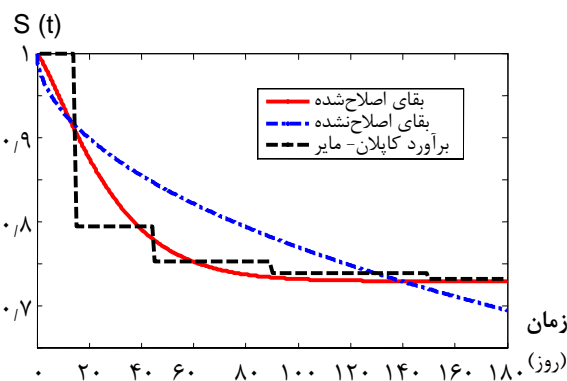
زمان (روز)	برآورد کاپلان- مایر $S(t)$	برآورد اصلاح نشده $S(t)$	برآورد اصلاح شده $S_m(t)$
۰	۱,۰۰۰	۱,۰۰۰	۱,۰۰۰
۱۵	۰,۷۹۴۷	۰,۹۱۴۴	۰,۹۰۶۱
۴۵	۰,۷۵۳۶	۰,۸۴۶۹	۰,۷۷۸۸
۹۰	۰,۷۵۳۶	۰,۷۸۲۲	۰,۷۳۴۵
۱۵۰	۰,۷۳۹۹	۰,۷۲۰۶	۰,۷۳۰۱
۱۸۰	۰,۷۳۳۰	۰,۶۹۵۵	۰,۷۳۰۰
میانگین زمان بقا	-	$2,92 e+003$	$43,062$
واریانس زمان بقا	-	$3,8813 e+007$	$835,0616$

در مرحله بعد، هر ۶ متغیر با هم در نظر گرفته شدند و متغیری که بیشترین افزایش را در ملاک مقایسه ایجاد می‌کرد؛ در مدل باقی می‌ماند و بقیه حذف می‌شدند. با کنار گذاشتن روش درمان (ویترکتومی و باکل صلبیه)، سن، گیرافتادگی زجاجیه در زخم و وسعت RD، به ترتیب افزایشی به اندازه ۰,۰۶۳، ۱,۰۰۹، ۲,۱۰۳ و ۴,۳۸ در ملاک آزمون ایجاد می‌شد که هیچ یک از این تغییرات (با توجه به توزیع مربع کای با درجه آزادی ۲) معنی‌دار نبودند. حذف متغیر جنس و یا استحالته نزدیک‌بینی، به ترتیب افزایشی معادل ۷,۴۵ و ۹,۲۶ را در ملاک آزمون سبب می‌شدند و تنها این دو متغیر، در مدل نهایی اصلاح شده باقی ماندند.

(اصلاح شده) و مدل رگرسیونی ویبل متداول (اصلاح نشده) سنجیده شدند. روش انتخاب مدل نهایی، روش انتخاب پیش‌رو با ملاک نسبت درست‌نمایی است. (جدول ۲- الف و ۲- ب) برآورد مولفه‌ها و انحراف معیار آن‌ها و ملاک مقایسه ( $-2 \log L$ ) را در هر دو حالت نشان می‌دهند. مدلی که بیشترین کاهش را در این شاخص نسبت به مدل مبنا (مدلی که در غیاب متغیرها برآزنده می‌شود) ایجاد کند؛ مدل مناسبی است. با توجه به نتایج جدول ۲- الف (مدل ویبل اصلاح شده)، هر یک از متغیرها، در مرحله اول به تنهایی به داده‌ها برآزنده شدند و ملاک مقایسه نشان داد که هر شش متغیر نسبت به مدل مبنا، کاهش قابل ملاحظه‌ای در این ملاک را باعث شده‌اند و همگی در سطح ۰,۰۵ معنی‌دار بودند.



نمودار ۱- برآورد کاپلان- مایر تابع بقا با حدود اطمینان ۹۵ درصد



نمودار ۲- برآورد کاپلان- مایر و برآورد تابع بقا با استفاده از مدل اصلاح شده و اصلاح نشده ویبل

و اصلاح نشده را به همراه  $CI_{7/95}$  آن‌ها نشان می‌دهد. عبارت  $\exp(\beta)$  در جدول، در واقع برآورد نسبت خطر (relative risk) برای ضرایب قسمت اصلی مدل و برآورد نسبت شانس برای نسبت همیشه‌ماندگار می‌باشد. در نهایت برای نتیجه‌گیری نهایی و این که استفاده از کدام مدل، برازش بهتری به دست می‌دهد؛ دو مدل نهایی را در حالت اصلاح‌شده و اصلاح‌نشده توسط نسبت درست‌نمایی مقایسه کردیم که نتیجه این مقایسه حاکی از برازش بسیار بهتر مدل اصلاح‌شده بود ( $P < 0.001$ ).

ضرایب مدل نهایی نشان می‌دهند که احتمال RD مجدد در مردان نسبت به زنان، ۷۶ درصد بیش‌تر است. در عین حال، این خطر در افراد دچار استحالہ نزدیک‌بینی، ۴ برابر بالاتر است. ضرایب قسمت جاودان، تاییدی بر نتایج این قسمت است؛ بدین معنی که ضریب  $\exp(-0.97)$  برای جنس حاکی از پایین‌تر بودن احتمال موفقیت (جاودان ماندن) در مردان به میزان ۴۰ درصد نسبت به زنان است و هم‌چنین افراد دارای استحالہ نزدیک‌بینی، ۳۶ درصد کم‌تر به موفقیت دایم دست می‌یابند. جدول (۳) برآورد ضرایب متغیرها در مدل نهایی اصلاح‌شده

جدول ۲- الف: برآورد پارامترها و انحراف معیار آن‌ها به همراه ملاک  $2 \log L$  - در مدل اصلاح‌شده ویبل

	$\Lambda$	s.e.	$\gamma$	s.e.	$B_n$	s.e.	$\beta_1$	s.e.	$\beta_n$	s.e.	-2 x log L
Null#	0.02235	0.00353	0.51731	0.02948	--	--	--	--	--	--	553.411
Group	0.01564	0.00248	1.3073	0.04020	-0.48136	0.21991	0.83214	0.18565	0.28912	0.25145	508.655
AGE	0.04804	0.00762	1.35	0.04034	-0.02381	0.00243	1.066	0.18528	-0.00116	0.00288	506.998
SEX	0.00865	0.00137	1.3065	0.04026	0.46276	0.18616	1.4978	0.18783	-0.78987	0.22727	505.634
MYO.DEG	0.00547	0.00086	1.4483	0.04083	1.2699	0.3035	1.1278	0.18652	-0.60725	0.38165	501.078
RD.EXP	0.02635	0.00418	1.2911	0.04004	-0.22429	0.04768	1.7018	0.18594	-0.22605	0.05667	508.857
IN.V.INJ	0.01363	0.00216	1.3009	0.04019	-0.40969	0.32063	1.1412	0.1872	-0.79313	0.41397	507.396
Group+	0.01518	0.00240	1.5609	0.04158	-0.30176	0.21916	3.4783	0.19418	0.05747	0.26198	484.902
AGE+					-0.01047	0.00243			-0.01127	0.00299	
SEX+					0.35863	0.18592			-1.0837	0.23567	
MYO.DEG+					1.0579	0.30265			-1.0615	0.3996	
RD.EXP+					-0.22158	0.04762			-0.21812	0.05918	
IN.V.INJ					-0.17823	0.31858			-1.0475	0.43282	
AGE+	0.01216	0.00192	1.5502	0.04150	-0.01273	0.00243	3.5039	0.19418	-0.01103	0.00299	485.536
SEX+					0.43096	0.18587			-1.086	0.23563	
MYO.DEG+					1.1185	0.30231			-1.0716	0.39989	
RD.EXP+					-0.16955	0.04758			-0.21913	0.05919	
IN.V.INJ					-0.17212	0.31838			-1.0599	0.43255	
Group+	0.00711	0.00112	1.5516	0.041569	-0.36223	0.21931	2.6923	0.19393	0.026542	0.26102	485.997
SEX+					0.39995	0.18594			-1.0329	0.23579	
MYO.DEG+					1.21	0.3028			-1.0323	0.40183	
RD.EXP+					-0.19763	0.047667			-0.20458	0.05916	
IN.V.INJ					-0.15826	0.31875			-1.0239	0.43529	
Group+	0.02749	0.00436	1.542	0.041511	-0.38094	0.21928	2.2487	0.18971	0.12186	0.25703	492.356
AGE+					-0.01226	0.002444			-0.004545	0.00294	
MYO.DEG+					0.93795	0.30373			-0.7495	0.38437	
RD.EXP+					-0.24239	0.047677			-0.2254	0.05783	
IN.V.INJ					-0.26061	0.31892			-0.87616	0.41732	
Group+	0.10353	0.016464	1.4372	0.041145	-0.46645	0.22031	2.7236	0.19088	0.13847	0.25803	494.164
AGE+					-0.02071	0.002446			-0.007975	0.00295	
SEX+					0.16169	0.1864			-0.85953	0.23093	
RD.EXP+					-0.33072	0.047811			-0.19163	0.05820	
IN.V.INJ					-0.18951	0.32038			-0.83828	0.4233	
Group+	0.01445	0.0022915	1.5549	0.041477	-0.30158	0.21885	2.955	0.1911	0.17462	0.25918	489.290
AGE+					-0.00984	0.002433			-0.008647	0.00296	
SEX+					0.40527	0.18589			-0.9737	0.23107	
MYO.DEG+					1.0589	0.30272			-0.8762	0.39274	
RD.EXP					-0.23689	0.047562			-0.22288	0.05828	
Group+	0.00620	0.0009841	1.5424	0.041453	-0.17041	0.21885	2.6929	0.19365	0.088053	0.26008	486.935
AGE+					-0.00845	0.002435			-0.009995	0.00298	
SEX+					0.40144	0.18588			-1.084	0.23507	
MYO.DEG+					1.16	0.30246			-1.0452	0.3994	
IN.V.INJ					-0.25757	0.31828			-1.0572	0.43365	
SEX+	0.00281	0.000446	1.5192	0.041351	0.56854	0.18588	1.8002	0.19016	-0.96718	0.2299	492.827
MYO.DEG*					1.3528	0.30236			-0.86479	0.39215	

جدول ۲- ب: برآورد پارامترها و انحراف معیار آنها به همراه ملاک  $-2 \log L$  در مدل اصلاح‌نشده ویبل

	$\lambda$	s.e.	$\Gamma$	s.e.	$B_n$	s.e.	-2 x log L
Null#	0.022353	0.0035343	0.51731	0.029486	--	--	553.4114
Group	0.02591	0.0040968	0.51855	0.029514	-0.27524	0.21822	552.6617
AGE	0.02263	0.0035781	0.51729	0.029485	-0.000191	0.0024567	553.4112
SEX	0.013582	0.0021476	0.52388	0.029636	0.72048	0.18569	548.8834
MYO.DEG	0.019232	0.0030408	0.52152	0.029578	0.58292	0.30151	550.9514
RD.EXP	0.012251	0.0019371	0.51865	0.029518	0.18918	0.047598	552.3659
IN.V.INJ	0.019221	0.0030392	0.5217	0.029585	0.66275	0.31623	550.4901
SEX+ Group	0.015628	0.002471	0.52506	0.029662	0.71094 -0.25045	0.1857 0.21822	548.2629
SEX+ AGE	0.011523	0.001822	0.524	0.029639	0.72587 0.0025315	0.1857 0.0024605	548.852
SEX+ MYO.DEG*	0.0095934	0.0015168	0.53305	0.029833	0.89979 0.83597	0.1857 0.30151	544.3006
SEX+ RD.EXP	0.0077063	0.0012185	0.52569	0.029678	0.71174 0.17921	0.1857 0.047609	547.9547
SEX+ IN.V.INJ	0.010962	0.0017333	0.53098	0.029793	0.77357 0.74282	0.1857 0.31623	545.295
SEX+ MYO.DEG+ Group	0.010897	0.001723	0.5348	0.029871	0.88806 0.82453 -0.22485	0.1857 0.30151 0.21822	543.8015
SEX+ MYO.DEG+ AGE	0.0094493	0.0014941	0.533	0.029832	0.9004 0.83548 0.0002380	0.1857 0.30151 0.0024584	544.3003
SEX+ MYO.DEG+ RD.EXP	0.0052077	0.0008234	0.53541	0.029886	0.89759 0.84939 0.19002	0.1857 0.30151 0.047599	543.2505
SEX+ MYO.DEG+ IN.V.INJ**	0.0069788	0.0011034	0.54732	0.030139	0.95264 0.99628 0.92516	0.1857 0.30151 0.31623	539.1006
SEX+ MYO.DEG+ IN.V.INJ+ Group	0.0074678	0.0011808	0.54827	0.030159	0.945 0.98532 0.89998 -0.10691	0.1857 0.30151 0.31623 0.21822	538.9922
SEX+ MYO.DEG+ IN.V.INJ+ AGE	0.0062331	0.00098554	0.54666	0.030126	0.96031 0.99753 0.92882 0.0017311	0.1857 0.30151 0.31623 0.0024535	539.0836
SEX+ MYO.DEG+ IN.V.INJ+ RD.EXP	0.0039167	0.00061928	0.54994	0.030196	0.9619 1.0119 0.91322 0.17689	0.1857 0.30151 0.31623 0.047594	538.1919

جدول ۳- ضرایب متغیرها در مدل نهایی اصلاح‌شده و اصلاح‌نشده

متغیر	مدل اصلاح‌نشده		مدل اصلاح‌شده	
	CI <sub>۰.۹۵</sub>	exp ( $\beta$ )	CI <sub>۰.۹۵</sub>	exp ( $\beta$ )
جنس	۱,۸-۳,۷۱	۲,۵۸	۱,۲۳-۲,۵	۱,۷۶
استحاله نزدیک‌بینی	۱,۴۹-۴,۹۵	۲,۷	۲,۱۱-۷,۰۲	۳,۸۵
گیرافتادن زجاجیه داخل زخم	۱,۳۶-۴,۷۲	۲,۵	-	-

چيست و در چه صورت بايد از مدل جديد استفاده کرد؟ در مورد تحليل جاودان (eternity analysis)، اولين سوالی که بايد پاسخ داده شود؛ اين است که آیا اصلاً نسبت هميشه‌جاودانی

### بحث

هنگامی که مدل متداولی را اصلاح می‌کنیم؛ سوال اصلی اين است که مزایای استفاده از مدل جديد نسبت به مدل قديم

وجود دارد؟ و اگر چنین است؛ آیا استفاده از مدل رگرسیونی اصلاح شده، بر مدل رگرسیونی اصلاح نشده، ارجحیت دارد؟ شاید برآورد کاپلان-مایر، ذهنیت اولیه مناسبی از وجود نسبت جاودان به دست دهد اما همان گونه که پیش تر نیز اشاره شد؛ استفاده از یک مدل پارامتری مانند ویبل، امکان اصلاح در برآوردها را به نحو بهتری فراهم می سازد. همان گونه که نمودار (۲) نشان می دهد؛ برآورد کاپلان-مایر به برآورد حاصل از مدل ویبل اصلاح شده، بسیار نزدیک است و هر دو، وجود نسبت جاودان را تایید می کنند. با این حال، برآورد این نسبت در مدل اصلاح شده است که وجود آن را تثبیت می نماید.

جدول (۲ ب) برآورد مولفه ها را در مدل اصلاح نشده نشان می دهد. روش انتخاب بهترین مدل، مانند حالت قبل است. در مرحله نخست، تنها متغیر جنس بیشترین کاهش را در ملاک آزمون نسبت به مدل حاصل از فرضیه پوچ ایجاد نمود. (۴/۵۲۸ که در سطح ۰/۰۵ معنی دار بود). در مرحله بعد، متغیرها به نوبت به مدلی که شامل متغیر جنس بود؛ اضافه شدند. از بین متغیرهای این مرحله، تنها متغیر استحاله نزدیک بینی توانست به مدل فوق افزوده شود. حال باید به مدلی که شامل جنس و استحاله نزدیک بینی بود؛ سایر متغیرها یک به یک اضافه شوند. انجام این کار نشان داد که در این مرحله، گیرافتادگی زجاجیه در زخم می تواند به مدل اضافه شود. تحلیل های بعدی نشان

دادند که متغیر دیگری نمی تواند برآزش بهتری به مدل بدهد. در مدل اصلاح نشده نیز خطر وقوع RD مجدد در مردان ۲/۶ برابر بیش از زنان بود که در مقایسه با مدل اصلاح شده، خطر بالاتری است. در عین حال، خطر RD مجدد در افراد دارای استحاله نزدیک بینی، ۲/۷ برابر بیش تر بود که در مقایسه با مدل اصلاح شده، کم تر است. هم چنین متغیر گیر افتادن زجاجیه در زخم، در مدل اصلاح نشده دارای نقش موثری بود؛ در حالی که در مدل اصلاح شده، قابل کنار گذاشتن از مدل بود.

برآزش مدل رگرسیونی در دو حالت و مقایسه مدل های نهایی می تواند به برتری هر یک از دو مدل نسبت به دیگری رای دهد. مقایسه دو مدل به وسیله نسبت درست نمایی در مطالعه حاضر نشان داد که این برتری به طور معنی داری به سود مدل اصلاح شده است ( $P < 0.001$ ).

نتایج به دست آمده از مطالعات گذشته نشان می دهند که احتمال RD مجدد، بین ۳۲ تا ۳۷ درصد است<sup>۵</sup> و حدود ۷۰ درصد موارد دچار RD مجدد نخواهند شد. از آن جا که نسبت عدم رخداد، قابل ملاحظه است؛ استفاده از مدل اصلاح شده تحلیل بقا در این گونه موارد ارجحیت دارد. اگر چه مدل اصلاح نشده، حالت خاصی از مدل اصلاح شده است؛ استفاده از مدل اصلاح شده، تنها زمانی توصیه می گردد که درصد عدم رخداد، قابل ملاحظه باشد.

#### منابع

- 1- Collett D. Modeling survival data in medical research. London: Chapman and Hall; 1994.
- 2- Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis, techniques for censored and truncated data. New York: Springer; 1997.
- 3- Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. London: Chapman and Hall; 1984.
- 4- Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. John Wiley and Sons; 1980.

۵- احمدیه حمید، مرادیان سیامک، فقیهی هوشنگ، پرورش محمد مهدی، قنبری حشمت اله، مهریار مرسل و همکاران. مقایسه ویتراکتومی اولیه و باکل اسکلا در درمان جداشدگی شبکه در بیماران دارای سابقه جراحی آب مروارید. مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۸۲؛ دوره ۹، شماره ۱: ۲۵-۱۴.



## ضمیمه

یک بودن این مولفه که همان خطر ثابت است؛ در واقع یک توزیع نمایی را به دست می‌دهد.  $x_i$  ها، متغیرهای مستقل می‌باشند و تاثیر هر یک از آن‌ها بر روی تابع  $h_i(t)$  از طریق مولفه‌های  $\beta_i$  صورت می‌گیرد. لذا هدف اصلی در تحلیل بقا، به دست آوردن برآورد مولفه‌هاست. این امر در حالت‌های پارامتری به کمک حداکثر نمودن تابع درست‌نمایی حاصل می‌شود؛ یعنی به دست آوردن برآوردهایی که بیش‌ترین احتمال رخ دادن را برای تابع به همراه دارند و برای این منظور باید از تابع چگالی استفاده کرد.

در مدل رگرسیونی، نسبت  $\theta$  به صورت تابعی از متغیرهای مستقل و به طور مشخص به صورت یک تابع لوجستیک‌گونه به شکل زیر در نظر گرفته شده است:

$$\text{Log} \left( \frac{\theta(x)}{1-\theta(x)} \right) = \sum_{j=1}^q \beta'_j x_{ji}$$

همان‌گونه که رابطه بالا نشان می‌دهد؛ تاثیر متغیرها برای نسبت همیشه‌جاودان از طریق مولفه‌های مجزای  $\beta'_j$  صورت می‌گیرد. لذا شکل نهایی اصلاح‌شده برای تابع چگالی در حالت رگرسیونی به صورت زیر است:

$$f(t) = \frac{1}{1 + \exp(\eta'_i)} \lambda \gamma t_i^{\gamma-1} \exp(\eta_i) \exp(-\lambda \exp(\eta_i) t_i^\gamma)$$

که  $\eta_i = \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ji}$  و  $\eta'_i = \sum_{j=1}^q \beta'_j x_{ji}$ ، به ترتیب پیش‌گویی‌کننده‌های خطی برای قسمت همیشه‌جاودان و قسمت معمول می‌باشند. برآورد مولفه‌های مدل در حالت اصلاح‌شده و اصلاح‌نشده با حداکثر نمودن تابع درست‌نمایی به دست می‌آید.

توابع اصلی در داده‌های بقا که عبارتند از تابع بقا، تابع مخاطره و تابع چگالی، با توجه به نسبت همیشه‌جاودان در غیاب متغیرهای مستقل، اصلاح گشتند. این تغییرات در مدل رگرسیونی نیز اعمال شدند. تابع چگالی، تابع بقا و تابع مخاطره توزیع ویبل به ترتیب عبارتند از:

$$f(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1} \exp(-\lambda t^\gamma)$$

$$S(t) = \exp(-\lambda t^\gamma)$$

$$h(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1}$$

این توابع در حالت اصلاح‌شده به صورت زیر در می‌آیند:

$$f_m(t) = (1-\theta) \lambda \gamma t^{\gamma-1} \exp(-\lambda t^\gamma)$$

$$S_m(t) = \theta + (1-\theta) \exp(-\lambda t^\gamma)$$

$$h_m(t) = \frac{(1-\theta) \lambda \gamma t^{\gamma-1} \exp(-\lambda t^\gamma)}{\theta + (1-\theta) \exp(-\lambda t^\gamma)}$$

در روابط فوق،  $\theta$  نسبت همیشه‌جاودان (eternal proportion) است.

در مدل‌های آترسیونی، اغلب تاثیر هم‌زمان متغیرهای مستقل بر رخداد پیشامد، مورد نظر می‌باشد که به صورت پیش‌گویی‌کننده خطی در نظر گرفته می‌شود. در مدل رگرسیونی ویبل که تابع مخاطره به صورت کلی زیر است؛

$$h_i(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1} \exp(\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{ip})$$

عبارت  $\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{ip}$  پیش‌گویی‌کننده خطی نامیده می‌شود.  $\gamma$  و  $\lambda$  مولفه‌های توزیع ویبل هستند و به ترتیب، معرف مولفه مکان و شکل توزیع می‌باشند. مولفه  $\gamma$  در حقیقت شکل تابع مخاطره را تعیین می‌کند که اگر کوچک‌تر از یک باشد؛ نشان‌دهنده خطر در حال کاهش و اگر بزرگ‌تر از یک باشد؛ نشان‌دهنده خطر در حال افزایش است.