

کاربرد تحلیل پاسخ‌های رتبه ای طولی در درمان دارویی اختلالات روانی بر بیماری لیکن پلان دهانی

حبیب الله اسماعیلی*، محمدتقی شاکری*، فاطمه سلمانی**، هادی جباری نوقایی**، زهره دلیرثانی***

* دانشیار آمار حیاتی گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

** دانشجوی کارشناسی ارشد آمار حیاتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

*** استادیار گروه آمار، دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه فردوسی مشهد

**** استادیار گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ ارائه مقاله: ۸۹/۹/۱۷ - تاریخ پذیرش: ۹۰/۲/۱۹

Drug Therapy for Psychological Disorders of Patients with Lichen Planus: A Longitudinal Ordinal Study

Habibollah Esmaeilli*, Mohamad-taghi Shakeri*, Fatemeh Salmani**#, Hadi Jabari Noghabi***, Zohre Dalirsani****

* Associate Professor, Dept of Biostatistics, School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

** MSC Biostatistics Student, Dept of Biostatistics, School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

*** Assistant Professor, Dept of Statistics, School of Mathematical Sciences, Mashhad University of Ferdowsi, Mashhad, Iran.

**** Assistant Professor, Dept of Oral Medicine, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Received: 8 December 2010; Accepted: 9 May 2011

Introduction: In medical research, longitudinal studies are widely used to describe the disease process and effectiveness of treatment. In these studies individual outcomes are recorded in different sections. Many of the medical findings are characterized by ordinal scale. Because of the relationship between ordinal responses and the structure of longitudinal studies, special statistical methods are used. In this paper, we describe and compare different statistical methods, and recommend the most appropriate method to analyze the effect of drug therapy for psychologically disturbed patients with oral lichen planus..

Materials & Methods: In this study, the data of a clinical trial on 45 patients with oral lichen planus conducted in Mashhad Dental School was used. The outcome was defined as an ordinal scale using cumulative logit link function. Data was analyzed by fixed and random effects model.

Results: The results showed that random effect models were more accurate than the fixed effects model. Time and mental disorder showed significant effects on both the random effects model and fixed effects model. Treatment had no significant effect on random effects model; while it exhibited a significant effect on the fixed effects model.

Conclusion: To analyze longitudinal ordinal data, random effects model is recommended rather than fixed effect model.

Key words: Longitudinal study, ordinal outcome, random effects model, lichen planus, psychological disorder.

Corresponding Author: salmanyf871@mums.ac.ir

J Mash Dent Sch 2011; 35(3): 157-64.

چکیده

مقدمه: در بسیاری از تحقیقات علوم پزشکی برای بیان سیر بیماری و تأثیر درمان از مطالعات طولی استفاده می‌شود. در مطالعات طولی پاسخ‌ها به طور مکرر اندازه‌گیری می‌شوند. چنانچه پاسخ‌ها به صورت رتبه‌ای و طولی باشند، روش‌های ویژه آماری برای تحلیل آن باید به کار

مولف مسؤل، نشانی: مشهد، خیابان دانشگاه، دانشکده بهداشت، گروه آمار زیستی ۸۵۴۴۶۳۳-۰۵۱۱

E-mail: salmanyf871@mums.ac.ir

برده شود. در این مطالعه قصد داریم ضمن بررسی و انتخاب بهترین روش های آماری موجود، تأثیر درمان اختلال روانی بر بهبود بیماری لیکن پلان دهانی را با همین شیوه، مورد تجزیه و تحلیل قرار دهیم.

مواد و روش ها: در این مطالعه از داده های مربوط به ۴۵ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی که در یک مطالعه کارآزمایی بالینی در دانشکده دندانپزشکی مشهد شرکت داشتند، استفاده شد. برای تحلیل پاسخ های رتبه ای این مطالعه از تابع پیوند لوجیت بهره بردیم. مدل اثرات تصادفی و مدل اثرات ثابت مدل های بکار رفته بودند.

یافته ها: نتایج نشان داد مدل اثر تصادفی نسبت به مدل اثر ثابت دارای دقت بالاتری بوده است. با استفاده از مدل اثر تصادفی زمان و نوع اختلال اثر معنی داری در مدل داشتند. اما متغیر درمان در مدل اثر تصادفی معنی دار نبود. در حالی که در مدل اثر ثابت معنی دار بود.

نتیجه گیری: در تحلیل این گونه داده ها، استفاده از مدل های اثرات تصادفی در تحلیل داده های طولی با مقیاس رتبه ای پیشنهاد می گردد.

واژه های کلیدی: مطالعه طولی، پاسخ رتبه ای، مدل اثر تصادفی، لیکن پلان، اختلالات روانی.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۰ دوره ۳۵ / شماره ۳: ۶۴-۱۵۷.

مقدمه

بار توسط Wedderburn و Nelder (۱۹۷۲) به عنوان تعمیمی از مدل خطی معرفی شد.^(۴) پس از آن توضیحات جامع تر توسط McCullagh و Nelder (۱۹۸۹) با اضافه کردن اثر تصادفی نرمال به مدل خطی بیان شد.^(۵)

در این مقاله سعی داریم ضمن مقایسه مدل های اثر تصادفی و ثابت برای پاسخ های رتبه ای مکرر، به تحلیل پاسخ هایی در ارتباط با تأثیر درمان دارویی اختلالات روانی بر بهبود بیماری لیکن پلان دهانی، پردازیم. تا با تحلیل توانمند درباره وجود ارتباط این بیماری و اختلالات روانی تصمیم گیری کنیم.

مواد و روش ها

مدل آماری در مطالعات طولی: مطالعات طولی دسته ای از مطالعات دارای اندازه های تکراری هستند، به طوری که از یک فرد خاص در زمان های مختلف اندازه گیری های متعددی انجام می گیرد.^(۱) هدف ابتدایی در یک مطالعه طولی بررسی تغییرات متغیر پاسخ در طول زمان و فاکتورهای مؤثر بر آن است. زمانی که درباره یک مطالعه طولی صحبت می کنیم، دو دسته تغییرات اهمیت پیدا می کنند. یکی تغییرات هر بیمار خاص به تنهایی در طول زمان، که بررسی آن تنها از طریق یک تحلیل طولی امکان پذیر است و دیگری تغییرات بین بیماران می باشد.^(۶)

در بسیاری از تحقیقات علوم پزشکی، برای بررسی سیر و تأثیر روش های درمانی مختلف، پزشک بیمار را در طول زمان و به طور مکرر مورد معاینه قرار می دهد. مشاهدات حاصل، اندازه گیری مکرر^۱ نام دارد. موقعیت هایی^۲ که اندازه گیری صورت می گیرد لزوماً زمان نیستند. داده های مکرری که، در آن، موقعیت های تکرار مشاهدات، نقاط زمانی هستند، داده های طولی^۳ و مطالعات از این نوع را مطالعات طولی^۴ می نامند. این نوع مطالعات نه تنها قادر هستند اثر مداخله را روی متغیر پاسخ تعیین کنند، بلکه اثر زمان و اثر متقابل زمان-مداخله را نیز تعیین می کنند.^(۱)

مدل های خطی تعمیم یافته با اثرات آمیخته^۵ (GLMM) دسته ای از پرکاربردترین مدل های هستند که در عرصه تحلیل مطالعات طولی از آنها استفاده می شود. این دسته از مدل ها با اضافه کردن یک اثر تصادفی به مدل خطی تعمیم یافته تولید می شوند.^(۲،۳) این مدل برای اولین

1. Repeated measurement
2. Occasions
3. Longitudinal Data
4. Longitudinal Study
5. Generalized Linear Mixed Models

در این صورت احتمال تجمعی برای $i = 1, \dots, C$ به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$P(Y \leq i) = \pi_1 + \pi_2 + \dots + \pi_i$$

بر این اساس لوجیت تجمعی به صورت زیر بیان می‌شود

$$\text{Logit} [P(Y \leq i)] = \text{Log} \left(\frac{P(Y \leq i)}{1 - P(Y \leq i)} \right)$$

بنابراین مدل لوجیت تجمعی برای مدل خطی با اثرات آمیخته به صورت زیر خواهد بود.

$$\text{Logit} [P(Y \leq i)] = X\alpha + Zu$$

با داشتن این مدل پارامترهای آن برآورد شده و آزمون‌های مربوطه انجام خواهد شد.

کاربرد مدل: مدل فوق را در یک مطالعه با ۴۵ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی که به بخش بیماری‌های دهان دانشکده دندانپزشکی مشهد (از مهر ماه ۸۲ تا آذر ماه ۸۳) مراجعه کرده بودند، و در همه مراحل پیگیری حاضر بودند، بکار بردیم. این بیماران ابتدا توسط روانپزشک از نظر وجود اختلالات روانی، مورد ارزیابی قرار گرفتند و نوع اختلال روانی آن‌ها شامل اختلال اضطرابی و افسردگی یا سایر اختلالات روانی مشخص شد. سپس بیماران وارد یک مطالعه کارآزمایی بالینی شاهدهار شدند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. هر دو گروه مداخله و کنترل، درمان‌های معمول لیکن پلان دهانی را دریافت کردند. افراد گروه مداخله علاوه بر دریافت درمان معمول، تحت درمان‌های روانپزشکی نیز قرار گرفتند و تا ۶ ماه تحت معاینه و پیگیری قرار گرفتند. میزان درد و سوزش بیماران و گستردگی و نوع ضایعات در شروع و طی درمان تعیین شد اطلاعات مربوط به هر بیمار در ماه‌های اول، دوم، چهارم و ششم ثبت گردید.^(۱۵) میزان پاسخ‌دهی افراد به درمان با معیار رتبه‌ای در طول

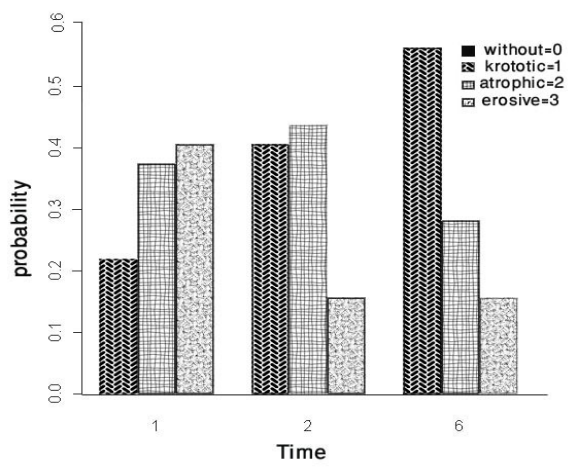
مدل‌های خطی تعمیم یافته با اثرات آمیخته ترکیبی از مدل‌های خطی تعمیم یافته با اثر تصادفی نرمال در ساختار پیشگوی خطی است که شامل خانواده توانمندی از مدل‌ها است که کاربردهای فراوانی در علوم مختلف دارد.^(۷،۸) برای مثال Agresti در سال ۲۰۰۰ در یک مطالعه بر روی داده‌های علوم اجتماعی، به تحلیل داده‌های دو حالتی با همین روش پرداخت.^(۹) اسماعیلی و همکاران در سال ۱۳۸۱ این مدل را برای پاسخ‌های دوحالتی طولی به روش بیزی بکار بردند.^(۱۰) برای مشاهده مثال‌های بیشتر می‌توان به مراجع^(۷،۱۱) مراجعه کرد.

اما تحلیل داده‌های رتبه‌ای برای نخستین بار توسط McCullagh در سال ۱۹۸۰ با معرفی رگرسیون لوجستیک رتبه‌ای برای اثرات ثابت مطرح شد.^(۱۲) فرض می‌کنیم $Y = (Y_1, \dots, Y_N)'$ بردار پاسخ‌ها باشد در این صورت می‌توان مدل آمیخته را به صورت زیر تعریف کرد:

$$Y = X\alpha + Zu + \varepsilon$$

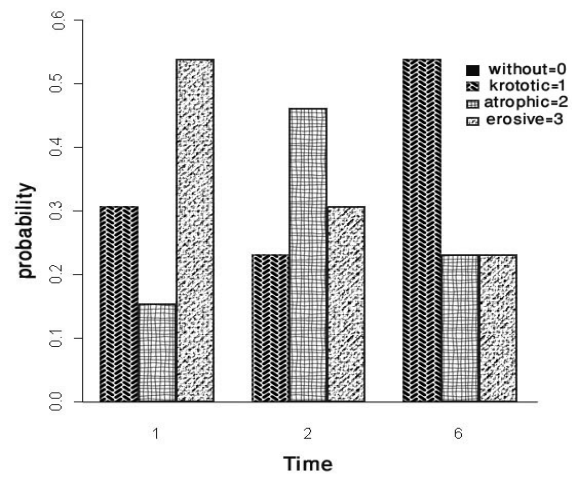
که در آن X ماتریس طرح $N \times p$ برای اثرات ثابت و Z ماتریس طرح $N \times p$ برای اثرات تصادفی و α بردار اثرات ثابت $p \times 1$ و u بردار اثرات تصادفی $q \times 1$ است. U دارای توزیع نرمال با میانگین صفر و ماتریس واریانس کواواریانس D است. ε نیز بردار خطاها با میانگین صفر و ماتریس واریانس-کواواریانس Σ است.^(۶) در رابطه اخیر اگر مقدار ماتریس Z صفر باشد، مدل اثرات آمیخته به مدل اثرات ثابت تبدیل می‌شود. چون پاسخ‌ها در اینجا نرمال نیستند، با توجه به ماهیت رتبه‌ای داده‌ها، از تابع پیوند لوجیت تجمعی استفاده می‌کنیم.^(۱۳) Agresti این تابع پیوند را به صورت زیر تعریف می‌کند. فرض می‌کنیم C تعداد رسته‌های متغیر پاسخ و π_i احتمال رخ دادن رسته i ام باشد.^(۱۴)

مطالعه مشخص شده بود به طوری که درجه بندی پاسخ دهی به درمان از لحاظ نوع ضایعه به صورت ۰ = بدون عارضه، ۱ = کراتوتیک، ۲ = آتروفیک، ۳ = اروزو-بولوز بود. اطلاعاتی مثل جنسیت و سن نیز از فرد پرسیده شده بود.



نمودار ۱: تغییرات در نوع ضایعه در طول پیگیری برای گروه مداخله

معیارهای ورود به مطالعه بیماران شامل موارد زیر بود:
۱- بیماران دارای ضایعات دهانی لیکن پلان با یا بدون درگیری پوستی
۲- اثبات اختلال روانی در بیماران دارای لیکن پلان دهانی
۳- عدم مصرف دارو جهت درمان لیکن پلان از یک ماه قبل



نمودار ۲: تغییرات در نوع ضایعه در طول پیگیری برای گروه کنترل

معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود:
۱- بیمارانی که در نمونه برداری و بررسی هیستوپاتوژی، دیسپلازی شدید برای آنان تشخیص داده شده بود.
۲- بیمارانی که از نظر هیستوپاتوژی یا داشتن زمینه مصرف دارو و یا بیماری زمینه ای دیگری، احتمال واکنش لیکنوئید برای آنان مطرح می شد.
۳- افرادی که از نظر روانپزشکی، سایکوز حاد برای آنان تشخیص داده شده بود و احتمال آسیب به خود یا دیگران وجود داشت.
۴- افرادی که هیچ اختلال روانی برای آنها تشخیص داده نشد.

یافته ها

از بین اختلالات روانی، دو اختلال افسردگی و اضطرابی بیشترین فراوانی را در بین بیماران داشتند که این دو اختلال به صورت دو متغیر وارد مدل شدند. سایر اختلالات به دلیل فراوانی های ناچیز، در مدل وارد نشدند.

میانگین و انحراف معیار سن افراد در گروه مداخله ۴۷/۶۷±۱۲/۸۶ سال و در گروه کنترل ۴۵/۷۱±۹/۴۹ سال بود. که از نظر آماری اختلاف معنی داری نداشت (P=۰/۶۱۲). احتمال پاسخ به درمان در طول دوره پیگیری با نمودارهای ۱ و ۲ نشان داده شده است.

مدل اثرات ثابت: فرض زیربنایی مدل رگرسیون لوجستیک رتبه‌ای با مقدار احتمال ۰/۸۵ برقرار شد.

بنابراین مدل رگرسیون لوجستیک رتبه‌ای با اثرات ثابت با متغیرهای کمکی نوع درمان اختلال روانی، زمان، نوع اختلال روانی برای داده‌ها، مدل‌بندی شد. معیار آکائیک با مقدار ۲۷۹/۷۲۷ و معیار دیویسن با مقدار ۲۶۹/۵ به عنوان دو معیار برای خوب بودن مدل محاسبه شدند. سایر نتایج در جداول ۱ و ۲ آمده است. این جداول نشان می‌دهند که متغیر درمان اختلالات روانی ($P=0/043$) و زمان

مدل اثرات ثابت: فرض زیربنایی مدل رگرسیون لوجستیک رتبه‌ای با مقدار احتمال ۰/۸۵ برقرار شد. بنابراین مدل رگرسیون لوجستیک رتبه‌ای با اثرات ثابت با متغیرهای کمکی نوع درمان اختلال روانی، زمان، نوع اختلال روانی برای داده‌ها، مدل‌بندی شد. معیار آکائیک با مقدار ۲۷۹/۷۲۷ و معیار دیویسن با مقدار ۲۶۹/۵ به عنوان دو معیار برای خوب بودن مدل محاسبه شدند. سایر نتایج در جداول ۱ و ۲ آمده است. این جداول نشان می‌دهند که متغیر درمان اختلالات روانی ($P=0/043$) و زمان

جدول ۱: برآورد پارامترها در مدل رگرسیون لوجستیک رتبه‌ای با اثرات ثابت

پارامتر	ضریب متغیر	خطای معیار	مقدار آماره کی دو	P-value
درمان اختلال روانی	۰/۷۴۴۵	۰/۳۶۸۵	۴/۰۸۱۷	۰/۰۴۳
جذر زمان	۰/۹۴۶۸	۰/۲۸۲۱	۱۱/۲۶۳۷	<۰/۰۰۱
اختلال اضطرابی	۰/۸۶۷	۰/۴۷۵	۳/۲۲	۰/۰۷
اختلال افسردگی	۱/۳۴۲	۰/۳۹۴	۱۱/۸	<۰/۰۰۱

جدول ۲: برآورد نسبت بخت‌ها (OR) در مدل با اثرات ثابت

اثرات	OR	فاصله اطمینان ۹۵ درصد
درمان اختلال روانی	۲/۱۰۵	۱/۰۲۲
جذر زمان	۰/۳۸۸	۰/۲۲۳
اختلال اضطرابی	۲/۳۸	۰/۹۲۴
اختلال افسردگی	۳/۸۳	۱/۷۸۱

OR: Odds Ratio

جدول ۳: برآورد پارامترها در مدل اثر تصادفی

پارامتر	ضریب متغیر	انحراف معیار	مقدار آماره	P-value
درمان اختلال	۱/۲۴	۰/۹۳	۱/۳۴	۰/۱۸
جذر زمان	-۱/۶۸	۰/۴	-۴/۱۸	۰/۰۰۰۱
اختلال اضطرابی	۱/۷۰۲۵	۱/۲۱۷۴	۱/۴	۰/۱۶۹
اختلال افسردگی	۲/۴۹۵۲	۱/۰۱۱۷	۲/۴۷	۰/۰۱۷

هستند که از دسترس ما خارج بوده و کنترل آن‌ها کار ساده‌ای نیست و حتی متغیرهای تأثیرگذاری هستند که ما از وجود آن‌ها بی‌اطلاع هستیم. از سویی وابستگی اطلاعات مربوط به هر فرد و استقلال هر بیمار از بیمار دیگر، راهی جز تحلیل مدل با اثرات تصادفی باقی نمی‌گذارد. با استفاده از نرم‌افزار SAS و رویه NLMIXED به تحلیل این داده‌ها پرداخته و در مدل جدید این تنها زمان ($P < 0/001$) و اختلال افسردگی ($P < 0/017$) بودند که معنی‌دار شدند. یعنی نوع ضایعه در طول مطالعه به نوع اختلال روانی بستگی دارد. همچنین برآورد محاسبه شده در مدل برای اختلال روانی نشان می‌دهد فردی که دارای اختلالات روانی افسردگی است، احتمال درگیر شدنش به ضایعه شدیدتر، بیشتر است.

از سویی با توجه به مقدار برآورد پارامتر زمان یعنی $1/68$ - می‌توان نتیجه گرفت، با گذر زمان نوع ضایعه خفیف‌تر می‌شود، یعنی بهبودی صورت می‌گیرد که این به دلیل اثربخش بودن درمان متداول لیکن پلان دهانی است. از طرفی با توجه به عدم معنی داری مداخله دارویی اختلال روانی، به نظر می‌رسد درمان متداولی که در طول زمان صورت می‌گرفته باعث بهبودی بوده است و میزان بهبودی ارتباطی با داروهای روانشناختی نداشته است.

در این مطالعه اکثریت بیماران مبتلا به لیکن پلان (۹۶ درصد) حداقل یک نوع اختلال روانی داشتند و برخی از آنان به طور همزمان مبتلا به چند اختلال روانی بودند. این خود می‌توانست مؤید نقش احتمالی این اختلالات در بروز بیماری لیکن پلان باشد.^(۱۶) در مقابل، تحقیقاتی که نقش مثبت فشارهای روانی در ایجاد لیکن پلان دهانی را تأیید می‌کنند، برخی تأثیر این اختلالات را در ایجاد بیماری پیدا نکردند.^(۱۷) تحقیق دیگری نیز بیان کرد که استرس ممکن است آغازگر بیماری لیکن پلان نباشد بلکه احتمال دارد

این جدول نشان می‌دهد که درمان اختلال روانی همزمان با درمان متداول بر بهبود بیماری تأثیری ندارد ($P = 0/18$). اما متغیرهای زمان ($P < 0/001$) و اختلال افسردگی ($P < 0/017$) بر نوع ضایعه مؤثر هستند. ضرایب مثبت در این مدل به این معنی است که با تغییر در سطوح متغیرهای درمان یعنی از درمان اختلال روانی به عدم درمان اختلال روانی، شانس شدیدتر شدن عوارض افزایش می‌یابد و ($e^{1.24} = 3.45$) تقریباً سه برابر می‌شود. و ضریب منفی برای برآورد زمان، نشان‌دهنده کاهش شدت عوارض در طول زمان است.

بحث

با توجه به ماهیت داده‌ها در مطالعات طولی با پاسخ رتبه‌ای، در تحلیل اطلاعات باید تمهیدات خاصی در نظر گرفته شود. در این مطالعات متغیر مورد اندازه‌گیری برای هر فرد، بیش از یک بار اندازه‌گیری می‌شود. بنابراین پاسخ‌ها از هم مستقل نیستند به همین دلیل در روش اندازه‌گیری مکرر یا همان مطالعات طولی از آنالیز رگرسیونی معمول، نمی‌توان استفاده کرد. زیرا در رگرسیون معمولی فرض استقلال پاسخ‌ها الزامی است. یکی از رایج‌ترین شیوه‌های تحلیل داده‌های طولی، استفاده از مدل خطی تعمیم یافته با اثرات آمیخته است. که در این مقاله ما با استفاده از این روش به تحلیل پاسخ‌های رتبه‌ای طولی پرداختیم.

ما در این مقاله ابتدا از مدل با اثرات ثابت یعنی مدل رگرسیون لججستیک رتبه‌ای استفاده کردیم. با این روش متغیرهای درمان ($P = 0/0434$) و زمان ($P < 0/001$) و اختلال افسردگی ($P < 0/001$) معنی‌دار شده و مجوز حضور در مدل را پیدا کردند. اما اگر تحلیل را در این مرحله متوقف کنیم، دچار اشتباه شده‌ایم. زیرا افراد، به طور تصادفی وارد مدل شده‌اند و دارای ویژگی‌هایی

می‌شود. اما ارتباطی بین بهبود بیماری و استفاده همزمان درمان متداول و درمان اختلال روانی پیدا نشد.

نتیجه گیری

در تحلیل این گونه داده‌ها، استفاده از مدل‌های اثرات تصادفی در تحلیل داده‌های طولی با مقیاس رتبه‌ای پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به خاطر حمایت مالی از این پژوهش تقدیر و تشکر می‌نمایند.

بیماری تصویر ذهنی شخص را از خود کاهش داده و در نتیجه روابط اجتماعی او را تحت تأثیر قرار دهد و باعث افسردگی او شود.^(۱۸)

نتایج حاصل از مدل اثرات تصادفی با نتایج مدل اثرات ثابت (جداول ۱ و ۲) مغایرت داشته است. با در نظر گرفتن مقادیر آکائیک و دیویسن که نشان دهنده دقت بیشتر مدل اثرات تصادفی است، مدل اثرات ثابت در این داده‌ها مدل مناسبی نبوده است. بنابراین مدل اثرات تصادفی بهترین مدل برای تحلیل این داده‌هاست. با استفاده از روش‌های ویژه مطالعات طولی رتبه‌ای، وجود رابطه بین نوع اختلال روانی و بیماری لیکن پلان تأیید

منابع

1. Turney EA, Amara IA, Koch GG, Stewart WH. Evaluation of alternative statistical methods for linear model analysis to compare two treatments for 24-hour blood pressure response. *Statistics in Medicine* 1992; 11(14-15): 1843-60.
2. Fong Y, Rue H, Wakefield J. Bayesian inference for generalized linear mixed models. *Biostatistics* 2010; 11(3): 397-412.
3. Zhao Y, Staudenmayer J, Coull B, Wand M. General design Bayesian generalized linear mixed models. *Statistical Science* 2006; 21(1): 35-51.
4. Nelder J, Wedderburn R. Generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society* 1972; 135(3): 370-84.
5. McCullagh P, Nelder J. *Models for Continuous Data with Constant Variance*. 1st ed. London: Chapman Hall; 1989. P. 55.
6. Fitzmaurice G, Laird N, Ware J. *Longitudinal Data: Basic Concepts*. 1st ed. New Jersey: Wiley Blackwell Co; 2004. P. 36-8.
7. Diggle P. *Parametric Models for Covariance Structure*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002. P. 81-114.
8. Verbeke G, Molenberghs G. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. 2nd ed. New York: Springer Co; 2000. P. 20-32.
9. Agresti A, Booth J, Hobert J, Caffo B. Random-effects modeling of categorical response data. *Sociological Methodology* 2000; 30(1): 27-80.
10. Esmaily H, Meshkani M, Arghami N, Kazemnejad A. Application of analysis of incomplete longitudinal binary responses with Bayesian method in the effects of Lidocaine and Lidocaine/Morphine on pain after root canal therapy *IRANIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES* 2002; 5(5): 1-5.
11. Fahrmeir L, Tutz G. *Random Effect Model*. 2nd ed. New York: Springer Co; 2001. P. 318-21.
12. McCullagh P. Regression models for ordinal data. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)* 1980; 42(2): 109-42.
13. Lunn DJ, Wakefield J, Racine-Poon A. Cumulative logit models for ordinal data: A case study involving allergic rhinitis severity scores. *Statistics in Medicine* 2001; 20(15): 2261-85.
14. Agresti A. *Categorical Data Analysis*. 2nd ed. London: Wiley-Interscience; 2002. P. 267-313.

15. Dalirsani Z. The Role of Drug Therapy of Psychiatric Disorders on Oral Lichen Planus. [Doctorate Thesis]. Iran. Dental School of Mashhad University of Medical Sciences; 2005. (Persian)
16. Delavarian Z, Javadzade-Bolouri A, Dalirsani Z, Arshadi H, Toofani-Asl H. The evaluation of psychiatric drug therapy on oral lichen planus patients with psychiatric disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15(2): 322-7.
17. Rodstrom PO JM, Rodstrom PO, Jontell M, Hokeberg M, Berggren U, Lindstedt G. Erosive OLP and salivary cortisol. *J Pathol Med* 2001; 30(5): 257-63.
18. Akay PA, Bozdogan KE, Altintas L, Karaman A. Assessment of depression in subjects with psoriasis vulgaris and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002; 16(4): 347-52.