

معادلات بر آوردی تعمیم یافته مرتبه اول و دوم و کاربرد آن در تحلیل داده‌های طولی ریزنشست

- دکتر فرید زایری^۱ - سمیه بردی نشین^۲ - دکتر علیرضا اکبرزاده باغبان^۳ - دکتر مامک عادل^۴ - دکتر سعید عسگری^۵
- ۱- استادیار مرکز تحقیقات پروتئومیکس دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 ۲- دانشجوی کارشناسی ارشد گروه آموزشی آمار زیستی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 ۳- استادیار گروه آموزشی آمار زیستی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 ۴- استادیار گروه آموزشی اندودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
 ۵- استاد گروه آموزشی و مرکز تحقیقات اندودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

زمینه و هدف: در مطالعات علوم پزشکی مکرراً با داده‌های طولی که در طول زمان جمع‌آوری می‌شوند برخورد می‌گردد. زمانی که مدل‌سازی میانگین حاشیه‌ای هدف اصلی مطالعه است و ساختار همبستگی به‌عنوان یک پارامتر مزاحم در نظر گرفته می‌شود، معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه اول (GEE1) معمولاً یک راه حل مناسب پیشنهاد می‌کند. اما زمانی که مدل‌سازی ساختار همبستگی یکی از اهداف تحلیل است، معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه دوم (GEE2) می‌تواند انتخاب اول برای تحلیل داده‌ها باشد. به همین جهت هدف از این مطالعه معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه اول و دوم و کاربرد آن در تحلیل داده‌های طولی ریزنشست می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه از نوع طراحی مدل آماری است. در این مقاله، روشهای GEE1 و GEE2 در داده‌های به‌دست آمده از مطالعه ریزنشست دو ماده پرکننده انتهای ریشه دندان شامل MTA و CEM با دو ارتفاع و دو قطر مختلف و همچنین در سه نوبت تکرار (روز اول، هفته اول و ماه اول)، مورد استفاده قرار گرفتند و نتایج این دو روش آماری، در داده‌های کمی و دو حالت (وجود یا عدم وجود) ریزنشست مقایسه شدند.

یافته‌ها: نتایج حاصل از GEE1 و GEE2 در داده‌های میزان ریزنشست نشان داد که زمان، نوع ماده پرکردنی، قطر و ارتفاع ماده پرکردنی اثر معنی‌داری بر میزان ریزنشست دارند. همچنین نتایج داده‌های دو حالت ریزنشست توسط دو روش آماری فوق، معنی‌داری زمان و نوع ماده پرکردنی را اثبات کردند. همبستگی بین تکرارها در داده‌های پیوسته غیر معنی‌دار و در داده‌های دو حالتی معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه در داده‌ها میزان ریزنشست، همبستگی بین تکرارها معنی‌دار نشد و برآوردهای حاصل از دو روش GEE1 و GEE2 یکسان شدند، در نتیجه در این داده‌ها روش ساده‌تر GEE1 کفایت می‌کند. اما از آنجا که در داده‌های دو حالت ریزنشست، رابطه بین تکرارها معنی‌دار گردید، بهتر است از روش GEE2 استفاده شود تا ساختار همبستگی به‌طور کارتری برآورد گردد.

کلید واژه‌ها: ریزنشست - مطالعه طولی - معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه اول - معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه دوم

پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۱۲/۶

اصلاح نهایی: ۱۳۹۰/۱۰/۲۲

وصول مقاله: ۱۳۹۰/۹/۲

نویسنده مسئول: دکتر فرید زایری، مرکز تحقیقات پروتئومیکس دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

e.mail:fzayeri@yahoo.com

مقدمه

برای هر موضوع داخل خوشه ثبت می‌شود. مطالعات طولی، مطالعاتی هستند که در آنها متغیر پاسخ و مجموعه‌ای از متغیرهای کمکی برای هر فرد (واحد) در زمانهای مختلف مورد مشاهده یا اندازه‌گیری قرار می‌گیرند. از آنجا که این

پاسخهای همبسته پزشکی معمولاً در مطالعات مربوط به اندامهای زوجی بدن و همچنین مطالعات طولی به کرات دیده می‌شوند. در این گونه مطالعات، واحد نمونه‌گیری پایه یک گروه یا یک خوشه از موضوعها (افراد) بوده و یک مشاهده

درمان مناسب، پاکسازی و شکل‌دهی فضای کانال ریشه‌ها و پرکردن کامل سه بُعدی و متراکم، مجموعه کانال ریشه با ماده‌ای که دارای خواص مناسب باشد، به دست می‌آید. (۸)، نفوذ باکتری‌ها و یا سموم ترشح شده از آنها از طریق تاج و یا کانال دندان به فضای پیوندنشیوم اطراف ریشه دندان به‌عنوان یک عامل عمده در شکست معالجات اندودنتیک مورد توجه می‌باشد، زیرا نشت این عوامل بیماری‌زا چه قبل از پرکردن کانال ریشه (در فاصله بین جلسات درمان) و چه بعد از پرکردن کانال و قبل از انجام ترمیم دائم تاج، می‌تواند باعث آلودگی وسیع کانال شود. در هر صورت برای پیشگیری از این نشت و جلوگیری از آلودگی کانال‌ها بهتر است از موادی که دارای قابلیت ایجاد سیل (مهر و موم) مناسب باشند برای پرکردن کانال دندان استفاده کرد. این موضوع وقتی اهمیت بیشتری پیدا می‌کند که دندان به بلوغ نرسیده باشد و فضای کانال آن از حد متعارف گشادتر باشد. در این حالت برای پرکردن قسمت انتهایی ریشه از تکنیک نوینی به نام اپیکال پلاگ استفاده می‌شود که، با استفاده از مواد رتروفیلینگ (پرکردگی انتهایی ریشه) قسمت انتهایی کانال پر می‌شود. یک ماده رتروفیلینگ باید از خصوصیات نظیر انطباق خوب با دیواره‌های دندان (ایجاد سیل مناسب)، تغییرات ابعادی کم، توانایی القا سمنتوژنز و زیست‌سازگاری برخوردار باشد. همچنین حلالیت، سمیت و خوردگی نداشته باشد. اما هیچ‌کدام از موادی که امروز در دسترس هستند تمامی خصوصیات ایده‌آل را دارا نمی‌باشند و هیچ یک نیز قادر به ایجاد یک مهر و موم صد در صد نیستند. بنابراین محققان همواره در تلاش برای ساخت مواد بهتر و بررسی خصوصیات مواد موجود برای معرفی انواع مناسب‌تر می‌باشند. (۹-۱۰)

مواد مختلفی به عنوان مواد پرکننده انتهایی ریشه در جراحیهای پری اپیکال مورد استفاده قرار گیرند. یکی از این مواد MTA (Mineral Trioxide Aggregate) است که در سال ۱۹۹۳ به‌عنوان ماده پرکننده انتهایی ریشه معرفی شد و خواص زیست‌سازگاری مناسبی را از خود نشان داده است. با توجه به نتایج درمانی بسیار رضایت بخش هم

اندازه‌گیریها روی یک فرد انجام می‌شوند، لذا مستقل از هم نبوده و به هم همبسته می‌باشند. (۱-۲)، به دلیل وجود چنین همبستگیهایی بهتر است از روشهای متداول در آنالیز داده‌های طولی استفاده نشود. (۳)، بنابراین تفسیر صحیحتر داده‌های حاصل از مطالعات طولی نیازمند استفاده از روشهای آماری خاصی بوده که در آنها جهت رسیدن به نتایج صحیح و استنباط‌های معتبر بایستی همبستگی میان مشاهدات را لحاظ کرد. (۱، ۲، ۴)

در تحلیل داده‌های طولی معمولاً دو هدف وجود دارد. اول اینکه احتمالات حاشیه‌ای پاسخ به‌عنوان تابعی از متغیرهای کمکی مدل‌سازی شود (مدل‌بندی حاشیه‌ای) و دوم اینکه مدل‌سازی ساختار همبستگی در بین جفتهای پاسخ مورد نظر موجود باشد (مدل‌بندی همبستگی). زمانی که مدل‌سازی میانگین حاشیه‌ای هدف است و ساختار همبستگی یک پارامتر مزاحم در نظر گرفته می‌شود برای چنین حالتی معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه اول (First-order Generalized Estimating Equations, GEE1) یک راه حل مناسب پیشنهاد می‌کند، اما زمانی که مدل‌سازی ساختار همبستگی یکی از اهداف تحلیل است، معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه دوم (Second-order Generalized Estimating Equations, GEE2) با به‌کارگیری ضریب همبستگی یا نسبت شانس به عنوان معیاری از همبستگی جفتی یک راه حل تحلیلی را فراهم می‌آورد. (۵-۶)، زمانی که داده‌ها به‌صورت کمی هستند معمولاً از ضریب همبستگی و در حالتی که داده‌ها کیفی دوحالت باشند از نسبت شانس به‌عنوان معیاری از همبستگی جفتی داده‌ها استفاده می‌شود. (۷)

از دیرباز سعی در حفظ و نگهداری دندانها با به‌کارگیری روشهای مختلف درمانی مد نظر بوده و تا به امروز درمانهای گوناگون و نوینی برای حفظ دندانها و یا نسوج باقیمانده آنها ابداع گردیده است. درمان ریشه (اندودنتیکس) یکی از این معالجات متداول محسوب می‌شود. هدف نهایی از درمان ریشه دندان، نگهداری دندان درمان شده در یک حالت سلامت و کارآمد است. این هدف با تشخیص و طرح

میزان ریزنشست، از داده‌های دو حالت ریزنشست (با تبدیل داده‌های کمی ریزنشست به داده‌های دو حالت وجود و عدم وجود ریزنشست) نیز استفاده گردید.

روشهای تجزیه و تحلیل داده‌ها: از آنجا که اندازه‌گیریهای مکرر ریزنشست روی هر دندان موجب به وجود آمدن پاسخهای همبسته می‌شود، لذا تحلیل این داده‌ها نیازمند روشهایی است که این همبستگی را لحاظ نمایند. (۱۴-۱۵)، بدین منظور برای تعیین اثر همزمان چهار متغیر مستقل یعنی زمان اندازه‌گیری ریزنشست، نوع ماده پرکننده انتهایی ریشه، ارتفاع و قطر مواد بر ریزنشست، از روش مدل‌بندی حاشیه‌ای و روش معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه اول (۱۶-۱۷) و مرتبه دوم (۱۸-۲۰)، استفاده شده است. از نرم افزار SPSS برای مدل‌بندی حاشیه‌ای و روش معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه اول و از نرم‌افزار MAREG برای مدل‌بندی حاشیه‌ای و روش معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه دوم استفاده شده است. مقادیر $P < 0.05$ به عنوان معنی‌دار آماری در نظر گرفته شده‌اند.

ساختار داده‌ها: فرض شود که در یک مطالعه طولی، برای هر فرد (واحد) مورد مطالعه t زمان اندازه‌گیری وجود داشته باشد. بنابراین فرد i (ام $i = 1, \dots, N$) در موقعیتهای $t_i \leq t, t = 1, 2, \dots, t_i$ مشاهده می‌شود. برای ساده‌تر شدن اندیس‌ها فرض می‌شود $t_i = t$. بنابراین متغیر پاسخ مربوط به فرد i در زمان t را می‌توان به صورت y_{it} نمایش داد. هر فرد دارای t بردار متغیرهای کمکی به صورت x_{it} با بعد $1 \times p$ است. بنابراین ماتریس $t \times p$ به صورت $X_i = [x_{i1}, \dots, x_{it}]$ ماتریسی از متغیرهای کمکی برای فرد i ام خواهد بود.

مدل حاشیه‌ای و ساختارهای همبستگی: یکی از رایجترین روشها برای مدل‌بندی داده‌های طولی، مدل‌بندی حاشیه‌ای می‌باشد. یک مدل حاشیه‌ای کلی در تحلیل داده‌های طولی را می‌توان به صورت زیر نمایش داد:

$$g(\mu_{it}) = x'_{it}\beta$$

که در آن β بردار ضرایب رگرسیونی، x_{it} بردار متغیرهای کمکی و μ_{it} میانگین متغیر پاسخ y_{it} به شرط x_{it} در نظر

اکنون این ماده به عنوان یکی از بهترین بیومتریال‌های اندودنتیک در سراسر دنیا توسط دندانپزشکان مورد استفاده قرار می‌گیرد. اما این ماده دارای معایبی نیز هست که از آن جمله می‌توان به سختی کاربرد، دیر سخت شدن، خاصیت ضد میکروبی ضعیف، ایجاد تغییر رنگ در دندان و همچنین قیمت گران آن اشاره کرد. (۱۱-۱۲)، با در نظر گرفتن مزایا و معایب MTA اخیراً ماده‌ای توسط نویسندگان آخر به نام CEM (Calcium Enriched Mixture) ابداع شده است. یکی از کاربردهای معرفی شده این ماده جدید دندانی، درمان اپیکال پلاگ برای دندانهای با اپکس باز است. بنابراین هدف از انجام این مطالعه، به‌کارگیری روشهای معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه اول و دوم برای تحلیل داده‌های ریزنشست و معرفی ماده مناسبتر برای پرکردن انتهایی ریشه دندانهای با اپکس باز با در نظر گرفتن دو عامل ارتفاع و قطر مواد مورد استفاده است.

روش بررسی

داده‌های ریزنشست: در این مطالعه که به روش طراحی مدل آماری انجام شده است داده‌های مورد بررسی مربوط به یک مطالعه تجربی مشترک بین مرکز تحقیقات اندودنتیکس دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین است. در این مطالعه تجربی، برای بررسی عوامل مؤثر بر میزان ریزنشست از دو ماده مختلف پرکننده انتهایی ریشه شامل MTA و CEM با دو ارتفاع مختلف سه و پنج میلی‌متر و دو قطر متفاوت ۱/۱ و ۱/۷ میلی‌متر از این مواد استفاده شد. هر یک حالت از ترکیب آنها (۲×۲×۲ حالت) روی ۱۵ دندان (تکرار ۱۵ تایی) بررسی شد که نهایتاً از نمونه صد و بیست تایی از دندانها استفاده گردید. سپس اندازه‌گیری میزان ریزنشست برای هر دندان در سه زمان روز اول، هفته اول و ماه اول صورت گرفت، که در کل سیصد و شصت اندازه‌گیری انجام شد. در این مطالعه برای اندازه‌گیری میزان ریزنشست از دستگاه اندازه‌گیری فیلتراسیون مایع با واحد اندازه‌گیری میکرولیتر استفاده شد. (۱۳)، در این مقاله علاوه بر داده‌های کمی

عبارتند از R_i ماتریس همبستگی عملی است که ساختار همبستگی داده‌ها را تعیین می‌کند. معادلات برآوردی تعمیم‌یافته مرتبه دوم - حال مجموعه‌ای از معادلات برآوردی که برآوردی سازگار از پارامترهای رگرسیونی و همبستگی را نتیجه می‌دهند، معرفی می‌شود. این معادلات برآوردی معادلات برآوردی تعمیم‌یافته مرتبه دوم نامیده می‌شود. در حالت کلی در روش معادلات برآوردی مرتبه دوم تعداد $t(t-1)/2$ عبارت مرتبه دوم به صورت $z'_i = (z_{i12}, z_{i13}, \dots, z_{i(t-1)t})$ وجود دارد که توسط $\ell_i(\alpha) = E(z_i)$ و به وسیله یک تابع پیوند مناسب به صورت یک مدل درمی‌آید. از ضریب همبستگی و یا نسبت شانس می‌توان به عنوان معیار اندازه‌گیری همبستگی استفاده کرد. (۲۰)، برای مثال در تحلیل داده‌های پیوسته، برآوردهای پارامترهای رگرسیونی و همبستگی را می‌توان با حل دستگاه زیر به دست آورد:

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^N \begin{pmatrix} \frac{\partial \mu_i}{\partial \beta'} & 0 \\ \frac{\partial \ell_i}{\partial \beta'} & \frac{\partial \ell_i}{\partial \alpha'} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} V(y_i) & Cov(y_i, z_i) \\ Cov(z_i, y_i) & V(z_i) \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} y_i - \mu_i \\ z_i - \ell_i \end{pmatrix} = 0$$

$\ell_i(\alpha)$ ضریب همبستگی بین مشاهدات تکراری می‌باشد.

یافته‌ها

تحلیل داده‌های کمی میزان ریزش: برای بررسی اثر همزمان نوع ماده پرکننده، ارتفاع، قطر و زمان بر ریزش از روشهای مدل‌سازی حاشیه‌ای و روش برآورد GEE1 (که در آن ساختار همبستگی درونی داده‌ها به‌عنوان یک پارامتر در مدل در نظر گرفته می‌شود) و GEE2 (که در آن همبستگی بین مشاهدات فرد به‌صورت یک مدل درمی‌آید و یک معادله برآوردی ثانویه برای برآورد ساختار همبستگی به معادله برآوردی در GEE افزوده می‌شود) استفاده شده است. (۲۰-۲۱)

مدل حاشیه‌ای مورد استفاده عبارتست از:

$$E(Y_{it}) = \beta_0 + \beta_1 \text{Material} + \beta_2 \text{Height} + \beta_3 \text{Diameter} + \beta_4 \text{Time}$$

$i = 1, 2, \dots, 120 \quad t = 1, 7, 30 \text{ days}$

گرفته می‌شود. تابع پیوند $g(\cdot)$ امید پاسخها را به بردار متغیرهای کمکی مربوط کرده و نوع تابع پیوند به نوع متغیر پاسخ مورد نظر بستگی دارد و پارامترهای همبستگی برای بردار اندازه‌های مکرر (خوشه) به‌طور مجزا از پارامترهای رگرسیونی بیان می‌شوند. فرض مهم در این مدل همبستگی بین مشاهدات تکراری برای هر واحد نمونه‌گیری است، که این همبستگی با ساختارهای مختلف زیر در مدل لحاظ می‌شود:

(الف) ساختار مستقل (Independent): بر این فرضیه استوار است که پاسخها درون یک خوشه ناهمبسته‌اند.
 (ب) ساختار تبادل پذیر (Exchangeable): برای هر جفت از داده‌های خوشه همبستگی یکسانی در نظر می‌گیرد.
 (ج) ساختار خودبازگشتی مرتبه اول (AR1): در این حالت فرض می‌شود با فاصله گرفتن زمان اندازه‌گیری داده‌ها از هم همبستگی بین آنها کوچکتر می‌شود.

(د) ساختار k- همبسته ایستا (Stationary k- Dependent): این نوع ساختار همبستگی شبیه ساختار خودبازگشتی است با این تفاوت که بعد از فاصله زمانی k، همبستگیها صفر در نظر گرفته می‌شود.

(ه) ساختار غیر ساختاری (Unstructured): در این نوع ساختار یک پارامتر همبستگی متمایز برای هر دو پاسخ یا دو مشاهده درون یک خوشه در نظر گرفته می‌شود. برآورد پارامترهای رگرسیونی (β) در یک مدل حاشیه‌ای به یکی از دو روش معادلات برآوردی تعمیم‌یافته مرتبه اول یا مرتبه دوم قابل انجام است.

معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه اول- در این روش، برآوردهای رگرسیونی از حل معادله برآوردی تعمیم یافته زیر به‌دست می‌آیند:

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^N \frac{\partial \mu_i}{\partial \beta_i} V_i^{-1} (y_i - \mu_i) = 0$$

ماتریس کوواریانس فرد i ام به‌صورت زیر است:

$$V_i = A_i^2 R_i A_i^2$$

A_i یک ماتریس قطری است که عناصر روی قطر اصلی آن

ریزنت در ارتفاع پنج میلی‌متر از ماده پرکردنی کمتر از ارتفاع سه میلی‌متر بوده است. همین‌طور میزان ریزنت در قطر ۱/۱ میلی‌متر ماده پرکردنی کمتر از قطر ۱/۷ میلی‌متر ماده پرکردنی بوده است. از طرفی همبستگی جفتی ریزنت بین هیچ دو زمان اندازه‌گیری ریزنت، (بین زمانهای روز اول و هفته اول، روز اول و ماه اول، هفته اول و ماه اول) معنی دار نشد. ($P > 0.05$)

تحلیل داده‌های کیفی دو حالت ریزنت: برای بررسی اثر همزمان نوع ماده پرکننده، ارتفاع، قطر و زمان بر وجود ریزنت نیز از روشهای مدل‌سازی حاشیه‌ای و دو روش برآورد GEE1 و GEE2 استفاده شده است.

در ابتدا مدل‌سازی حاشیه‌ای با روش برآورد GEE1 در داده‌های دو حالت ریزنت مطرح می‌گردد. مدل حاشیه‌ای مورد استفاده عبارتست از:

$$\log \left[\frac{P(Y_{it} = 0)}{P(Y_{it} = 1)} \right] = \beta_0 + \beta_1 \text{Material} + \beta_2 \text{Height} + \beta_3 \text{Diameter} + \beta_4 \text{Time}$$

$i = 1, 2, \dots, 120; \quad t = 1, 7, 30 \text{ days}$

که در آن Y_{it} نشان دهنده وجود یا عدم وجود ریزنت دندان نام در t امین زمان اندازه‌گیری است که به صورت دو حالتی یعنی ۰ و ۱ در نظر گرفته می‌شود. (۲۵)، نتایج حاصل از برآزش این مدل در جدول ۳ آمده است.

نتایج تجزیه و تحلیل به روش مدل‌بندی حاشیه‌ای GEE1 در داده‌های وجود ریزنت، نشان داد که زمان تاثیر معنی‌داری بر وجود ریزنت داشته است. ($P = 0.001$) بدین معنی که با گذشت هر روز از زمان پرشدن دندان، شانس عدم وجود ریزنت ۰/۰۳ بیشتر می‌شود. ($OR = 1/0.3$) همچنین دو نوع ماده پرکردنی از نظر وجود ریزنت تفاوت معنی‌داری با یکدیگر داشته‌اند. ($P < 0.001$) به این صورت که شانس عدم وجود ریزنت در ماده پرکردنی CEM، بیش از ده برابر ماده MTA می‌باشد. ($OR = 10/19$)، بنابراین استفاده از ماده پرکردنی CEM نسبت به ماده MTA پیشنهاد می‌شود. ارتفاع مواد پرکردنی نیز تاثیر معنی‌داری بر وجود ریزنت دندان داشته است. ($P = 0.042$) بدین صورت که شانس عدم وجود ریزنت در ارتفاع سه میلی‌متر ۰/۴۶ کمتر از ارتفاع پنج میلی‌متری می‌باشد. ($OR = 0/54$) بنابراین استفاده از ارتفاع

که در آن Y_{it} نشان دهنده میزان ریزنت دندان نام در زمان t ام اندازه‌گیری است. (۲۲-۲۴)، نتایج حاصل از برآزش این مدل در جدول ۱ آمده است. نتایج تجزیه و تحلیل به روش مدل‌بندی حاشیه‌ای GEE1 در داده‌های ریزنت، بیانگر این مطلب است که گذشت زمان اثر معنی‌داری بر میزان ریزنت داشته است. ($P = 0.001$) همچنین مقدار برآورد 0.003 - برای زمان بدین معنی است که با گذشت هر روز از زمان پرشدن دندان، میزان ریزنت به‌طور متوسط 0.003 میلی‌لیتر کاهش می‌یابد. همچنین نوع ماده پرکننده انتهای ریشه و قطر مواد نیز اثر آماری معنی‌داری بر میزان ریزنت دارند. ($P = 0.001$) بر اساس نتایج به دست آمده، ماده پرکردنی CEM نسبت به ماده پرکردنی MTA میزان ریزنت کمتری داشته است. همچنین میزان ریزنت در قطر ۱/۱ میلی‌متر ماده پرکردنی کمتر از قطر ۱/۷ میلی‌متر ماده پرکردنی بوده است. از سوی دیگر، ارتفاع مواد نیز اثر آماری معنی‌داری بر میزان ریزنت دارد. ($P = 0.014$) بدین معنی که میزان ریزنت در ارتفاع پنج میلی‌متر از ماده پرکردنی کمتر از ارتفاع سه میلی‌متر بوده است.

حال به مدل‌سازی حاشیه‌ای GEE2 در داده‌های میزان ریزنت پرداخته می‌شود. در این روش، همبستگی بین ریزنت در سه تکرار زمان اندازه‌گیری (روز اول، هفته اول و ماه اول) به وسیله ضریب همبستگی جفتی بین تکرارها و با فرض وابستگی بین تکرارها برآورد می‌شود. نتایج حاصل از برآزش این مدل در جدول ۲ آمده است.

نتایج تجزیه و تحلیل به روش مدل‌بندی حاشیه‌ای GEE2 در داده‌های میزان ریزنت، نشان داد که زمان تاثیر معنی‌داری بر میزان ریزنت داشته است. ($P = 0.003$) بدین معنی که میزان ریزنت با گذشت زمان کاهش می‌یابد. همچنین دو نوع ماده پرکردنی از نظر میزان ریزنت تفاوت معنی‌داری با یکدیگر داشته‌اند. ($P < 0.001$) بر اساس نتایج به دست آمده، ماده پرکردنی CEM نسبت به ماده پرکردنی MTA میزان ریزنت کمتری داشته است. ارتفاع و قطر مواد پرکردنی نیز تاثیر معنی‌داری بر میزان ریزنت داشته‌اند. (به ترتیب با ($P = 0.013$ و $P < 0.001$) بدین معنی که میزان

جدول ۱: نتایج برازش مدل حاشیه‌ای به روش معادلات برآوردی تعمیم‌یافته مرتبه اول به داده‌های میزان ریزش

متغیر	طبقه	برآورد	انحراف معیار	P
نوع ماده	CEM	-.۰۹۱ *	.۰۲۳ *	. < .۰۰۱
ارتفاع ماده	سه میلی‌متر	.۰۵۷	.۰۲۳	.۰۱۴
قطر ماده	۱/۱ میلی‌متر	-.۰۹۴	.۰۲۳	. < .۰۰۱
زمان	--	-.۰۰۳	.۰۰۱	.۰۰۱

* مقادیر برحسب میلی‌لیتر گزارش شده‌اند.

جدول ۲: نتایج برازش مدل حاشیه‌ای به روش معادلات برآوردی تعمیم‌یافته مرتبه دوم به داده‌های میزان ریزش

متغیر	طبقه	برآورد	انحراف معیار	P
عرض از مبدا	--	.۲۲۷	.۰۲۶	--
نوع ماده	CEM	-.۰۹۱	.۰۲۳	. < .۰۰۱
ارتفاع ماده	سه میلی‌متر	.۰۵۷	.۰۲۳	.۰۱۳
قطر ماده	۱/۱ میلی‌متر	-.۰۹۴	.۰۲۳	. < .۰۰۱
زمان	--	-.۰۰۳	.۰۰۱	.۰۰۳
α_1 (روز اول و هفته اول)	--	-.۰۱۱۳ *	.۰۱۸۵	.۰۲۲۱
α_2 (روز اول و ماه اول)	--	.۰۶۳	.۰۱۸۳	.۰۴۸۸
α_3 (هفته اول و ماه اول)	--	-.۰۱۱۷	.۰۱۸۵	.۰۲۰۵

* همبستگی جفتی میزان ریزش بین روز اول و هفته اول

جدول ۳: نتایج برازش مدل حاشیه‌ای به روش معادلات برآوردی تعمیم‌یافته مرتبه اول به داده‌های وجود ریزش

متغیر	طبقه	برآورد	انحراف معیار	نسبت شانس	P
عرض از مبدا	--	-۱/۷۳۰	.۳۱۱	--	--
نوع ماده	CEM	۲/۳۲۱	.۳۰۰	۱۰/۱۹ *	. < .۰۰۱
ارتفاع ماده	سه میلی‌متر	-.۰۶۱۴	.۳۰۲	.۰۵۴	.۰۰۴۲
قطر ماده	۱/۱ میلی‌متر	.۰۴۳۱	.۲۹۹	۱/۵۴	.۰۱۴۹
زمان	--	.۰۰۲۸	.۰۰۸	۱/۰۳	.۰۰۱

* وجود ریزش به عنوان طبقه مرجع در نظر گرفته شده است.

پراکندگی از نظر وجود ریزش تفاوت معنی‌داری با یکدیگر داشته‌اند. ($P < 0/001$) به این صورت که شانس عدم وجود ریزش در ماده پرکردنی CEM، بیش از نه برابر ماده MTA می‌باشد. ($OR = 9/80$) بنابراین استفاده از ماده پرکردنی CEM نسبت به ماده MTA پیشنهاد می‌شود. اما ارتفاع و قطر مواد پرکردنی تاثیر معنی‌داری بر وجود ریزش نداشته‌اند (به ترتیب با $P = 0/064$ و $P = 0/238$) از طرفی رابطه جفتی وجود ریزش بین دو زمان روز اول و هفته اول معنی‌دار شد. ($P = 0/004$) بدین صورت که نسبت شانس جفتی ریزش بین روز اول و هفته اول برابر $3/49$ است. همچنین رابطه جفتی بین دو زمان روز اول و ماه اول از نظر وجود ریزش نیز معنی‌دار شد. ($P = 0/001$)، به این صورت که نسبت شانس جفتی ریزش بین روز اول و ماه اول برابر $11/36$ می‌باشد.

پنج میلی‌متری نسبت به ارتفاع سه میلی‌متری ماده پرکردنی توصیه می‌شود. از طرفی قطر مواد پرکردنی تاثیر معنی‌داری بر وجود ریزش نداشته است. ($P = 0/149$)
 حال مدل‌سازی حاشیه‌ای GEE2 در داده‌های دو حالت وجود ریزش مطرح می‌گردد. در این روش، از نسبت شانس (OR) به عنوان معیاری برای میزان همبستگی متغیر پاسخ دو حالتی استفاده می‌شود و ارتباط بین وجود ریزش در سه تکرار زمان اندازه‌گیری (روز اول، هفته اول و ماه اول) به وسیله نسبت شانس جفتی بین تکرارها و با فرض وابستگی بین تکرارها برآورد می‌شود. نتایج حاصل از برازش این مدل در جدول ۴ آمده است.
 نتایج تجزیه و تحلیل به روش GEE2 در داده‌های وجود ریزش، نشان داد که زمان تاثیر معنی‌داری بر وجود ریزش داشته است. ($P < 0/001$) همچنین دو نوع ماده

جدول ۴: نتایج برازش مدل حاشیه‌ای به روش معادلات برآوردی تعمیم‌یافته مرتبه دوم به داده‌های وجود ریزش

متغیر	طبقه	برآورد	انحراف معیار	نسبت شانس	P
عرض از مبدا	--	-۱/۷۰۰	۰/۳۱۴	--	--
نوع ماده	CEM	۲/۲۸۲	۰/۳۰۷	۹/۸۰	<۰/۰۰۱
	MTA		طبقه مرجع		
ارتفاع ماده	سه میلی‌متر	-۰/۵۶۰	۰/۳۰۲	۰/۵۷	۰/۰۶۴
	پنج میلی‌متر		طبقه مرجع		
قطر ماده	۱/۱ میلی‌متر	۰/۳۵۳	۰/۳۰۰	۱/۴۲	۰/۲۳۸
	۱/۷ میلی‌متر		طبقه مرجع		
زمان	--	۰/۰۳۲	۰/۰۰۸	۱/۰۳	<۰/۰۰۱
α_1 (روز اول و هفته اول)	--	۱/۲۵۰*	۰/۴۳۵	۳/۴۹**	۰/۰۰۴
α_2 (روز اول و ماه اول)	--	۲/۰۴۳	۰/۵۳۴	۱۱/۳۶	۰/۰۰۱
α_3 (هفته اول و ماه اول)	--	۰/۴۷۸	۰/۴۸۹	۱/۶۲	۰/۳۲۸

* لگاریتم نسبت شانس جفتی بین روز اول و هفته اول

** نسبت شانس جفتی بین روز اول و هفته اول

بحث

رگرسیون در روش برازش GEE2 بایستی ساختار میانگین و همبستگی هر دو به‌درستی مشخص شده باشند. اما مزیت

به منظور دستیابی به برآوردهای سازگار ضرایب

پارامترهای رگرسیونی نیز یکسان شد و از طرفی همبستگی بین تکرارها در روش GEE2 معنی‌دار نشد، در نتیجه استفاده از نتایج روش GEE1 (که به لحاظ نظری و نرم‌افزاری ساده‌تر است) کفایت می‌کند.

دیگر اینکه تحلیل داده‌های کیفی دو حالت وجود ریزش، برای دو روش معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه اول و دوم صورت گرفت. نتایج حاصل از دو روش نشان داد که زمان تاثیر معنی‌داری بر وجود ریزش داشته است. بدین معنی که با گذشت هر روز از زمان پرشدن دندان، شانس عدم وجود ریزش بیشتر می‌شود. همچنین دو نوع ماده پرکردنی از نظر وجود ریزش تفاوت معنی‌داری با یکدیگر داشته‌اند. به این صورت که شانس عدم وجود ریزش در ماده پرکردنی CEM، بیش از ماده MTA می‌باشد. بنابراین استفاده از ماده پرکردنی CEM نسبت به ماده MTA پیشنهاد می‌شود. از طرفی قطر مواد پرکردنی تاثیر معنی‌داری بر وجود ریزش نداشته است. در روش GEE1، ارتفاع مواد اثر معنی‌داری را بر وجود ریزش نشان داد. بدین صورت که شانس عدم وجود ریزش در ارتفاع سه میلی‌متر کمتر از ارتفاع پنج میلی‌متری می‌باشد. اما در روش GEE2 ارتفاع مواد اثر معنی‌داری را نشان نداد. از طرفی نتایج روش GEE2 نشان داد که وجود ریزش در روز اول و هفته اول و همچنین روز اول و ماه اول رابطه آماری معنی‌داری با یکدیگر داشته‌اند.

با توجه به نتایج ارائه شده از دو روش GEE1 و GEE2 بر داده‌های وجود ریزش دیده می‌شود که انحراف معیار برآوردها یکسان و معنی‌داری پارامترهای رگرسیونی نیز یکسان شد. اما از آنجایی که رابطه بین تکرارها در روش GEE2 معنی‌دار شد، استفاده از روش GEE2 این برتری را خواهد داشت که برآوردهای صریحی از این روابط به دست آید.

ریزش آبیکیالی، عاملی مهم در سبب شناسی شکست معالجات ریشه دندان است. برای موفق بودن درمان ریشه در دندانهای نابالغ، حداقل آماده سازی کانال و سپس قرار دادن ماده پرکننده با روش آبیکیال پلاگ پیشنهاد می‌گردد.

مهم در روش برازش GEE1 این است که فقط نیاز به درست مشخص شدن ساختار میانگین دارد. در روش GEE1 حتی اگر ساختار همبستگی به درستی مشخص نشده باشد، برآورد پارامترهای رگرسیونی همچنان سازگار می‌مانند. بنابراین اگر در روش GEE2 کارایی قابل ملاحظه‌ای حاصل نشود، همواره روش GEE1 در برآورد پارامترهای رگرسیونی مناسبتر است. (۲۶)

Liang و همکاران در یک مطالعه شبیه‌سازی نشان دادند که اگر پارامترهای همبستگی (رابطه) به عنوان یک پارامتر مزاحم در نظر گرفته شوند و یا اگر تعداد خوشه‌ها نسبت به حجم خوشه‌ها بزرگتر باشد، آنگاه روش GEE1 در برآورد ضرایب رگرسیونی تقریباً به اندازه روش برازش GEE2 کارا خواهد بود. برعکس اگر پارامترهای همبستگی (رابطه) مهم تلقی شده و برآورد آنها مورد نظر محقق باشد و یا تعداد خوشه‌ها کوچک باشد، آنگاه روش برآوردی GEE2 می‌تواند روش مطلوبتری نسبت به روش GEE1 باشد. (۲۷)

تحلیل داده‌های میزان ریزش، برای دو روش معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه اول و معادلات برآوردی تعمیم یافته مرتبه دوم صورت گرفت. نتایج حاصل از دو روش بیانگر این است که نوع ماده پرکردنی، ارتفاع و قطر مواد پرکردنی اثر معنی‌داری بر میزان ریزش دارند. این تاثیرات به این صورت می‌باشد که میزان ریزش در ماده CEM کمتر از ماده MTA و در ارتفاع پنج میلی‌متر کمتر از ارتفاع سه میلی‌متر و در قطر ۱/۸ میلی‌متر کمتر از قطر ۱/۷ میلی‌متر می‌باشد. همچنین نتایج حاصل از این دو روش بیانگر این است که میزان ریزش از گذشت زمان تاثیر می‌پذیرد. بدین معنی که میزان ریزش با گذشت زمان کاهش می‌یابد. از طرفی نتایج روش GEE2 نشان داد که همبستگی جفتی میزان ریزش بین هیچ دو زمان اندازه‌گیری میزان ریزش، (بین زمانهای روز اول و هفته اول، روز اول و ماه اول، هفته اول و ماه اول) معنی‌دار نشد. با توجه به نتایج ارائه شده از دو روش GEE1 و GEE2 بر روی داده‌های میزان ریزش، از آنجایی که انحراف معیار برآوردها در هر دو روش یکسان و همچنین معنی‌داری

در مطالعه حاضر به کارگیری مدل‌های جدید و نسبتاً پیچیده آماری برای تحلیل داده‌ها و ارائه نتایج دقیقتر برای مقایسه گروه‌های مورد بررسی است. بر این اساس توصیه می‌شود برای تحلیل داده‌هایی که معمولاً به صورت اندازه‌گیریهای تکراری در طول زمان گردآوری می‌شوند بهتر است از مدل‌های پیشرفته آماری که در آنها اثر همزمان چندین عامل بر متغیر پاسخ، همبستگی بین داده‌ها و همچنین اثر زمان قابل احتساب است، استفاده شود.

نتیجه‌گیری

زمانی که مدل سازی میانگین، در درجه اول اهمیت داشته باشد (پارامتر همبستگی به‌عنوان پارامتر مزاحم مدنظر است)، روش GEE1 می‌تواند بهترین روش برای برآورد پارامترهای رگرسیونی باشد و نیازی به مدل سازی پارامتر همبستگی نیست. اما اگر مدل سازی همبستگی مورد نظر باشد، روش GEE2 می‌تواند بهترین روش برای برآورد همزمان پارامترهای رگرسیونی و همبستگی باشد. از نظر کاربردی، نتایج بیانگر این مطلب است که بهتر است در درمان آپیکال پلاگ از ماده CEM جهت پرکردن انتهای ریشه دندانهای با اپکس باز استفاده شود.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر بخشی از نتایج پایان نامه کارشناسی ارشد رشته آمار زیستی در دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در زمینه داده‌های طولی را در بردارد. نویسندگان مقاله به این وسیله از مساعدت کلیه همکاران در دانشکده‌های پیراپزشکی و دندانپزشکی و همچنین مرکز تحقیقات اندودنتیکس دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی تشکر و قدردانی می‌نمایند.

موادی گوناگون به این منظور به‌کار می‌روند که بایستی دارای قدرت ایجاد مهر و موم و تطابق مطلوبی باشند. MTA ماده‌ای گران بوده و کاربرد کلینیکی آن راحت نیست. بنابراین، لزوم جایگزینی ماده‌ای همانند که در درون کشور فراهم گردد و به راحتی نیز در دسترس و ارزان باشد، منطقی به نظر می‌رسد، پس ضرورت دارد که بررسیهایی در رابطه با مقایسه این مواد جایگزین با ماده اصلی انجام پذیرد. (۲۸)

مطالعات بسیاری در زمینه ریزنشست انجام شده است. با این حال مرتبط کردن این مطالعات با مطالعه حاضر کار دشواری است. زیرا در این مطالعات از بازه‌های زمانی مختلف، مواد مختلف پرکننده انتهای ریشه و روشهای متفاوت اندازه‌گیری میزان ریزنشست استفاده شده است. در مطالعه‌ای که توسط Razmi و همکاران با هدف مقایسه میزان ریزنشست دو ماده MTA و CEM انجام شد، نتایج نشان داد که CEM میزان پایینتری از نشت را در مقایسه با MTA داشته است. این یافته‌ها با نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر، که حاکی از میزان ریزنشست کمتر در CEM نسبت به MTA می‌باشد، یکسان است. (۱۲)، همچنین در بررسی Asgary و همکاران، توانایی مهر و موم CEM و MTA به عنوان مواد پرکننده ریشه، همانند بوده و بهتر از IRM بود. در آن مطالعه، بررسی میزان ریزنشست در ماده CEM و مقایسه آن با MTA و IRM نشان داده است که میزان مهر و موم ایجاد شده در این سه ماده به ترتیب IRM < MTA < CEM می‌باشد. البته اختلاف معنی‌داری بین CEM و MTA مشاهده نشد. بنابراین مشخص گردید که قابلیت ایجاد مهر و موم در MTA و CEM مشابه یکدیگر و هر دو بیشتر از IRM بودند. (۲۹)، Zafar و همکاران نیز در مطالعه خود در مورد ارزیابی قابلیت مهر و موم سه ماده پرکننده MTA، CEM و AH26 به این نتیجه دست یافتند که قابلیت مهر و موم ماده CEM بهتر از بقیه مواد بود. (۳۰)

نکته قابل توجه در مطالعات یاد شده این است که در غالب آنها از آزمونهای آماری کلاسیک (نظیر t و تحلیل واریانس) برای مقایسه گروههای مختلف استفاده شده است. نکته مهم

REFERENCES

1. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986 Jan;73(1):13-22.
2. Gardiner JC, Luo Z, Roman LA. Fixed effects, random effects and GEE: What are differences?. *Stat in Med.* 2009 Jan;28(2):221-239.
3. Dobson A. An introduction to generalized linear models, 2 nd ed. Florida: Chapman & Hall/CRC; 2002.
4. Qu A, Song P. Assessing robustness of generalized estimating equations and quadratic inference functions. *Biometrika* 2004 Nov;91(2):447-459.
5. Carey V, Zeger SL, Diggle P. Modeling multivariate binary data with alternating logistic regressions. *Biometrika* 1993 Sep;80(3):517-526.
6. Ananth CV, Kantor ML. Modeling multivariate binary responses with multiple levels of nesting based on alternating logistic regressions: An application to caries aggregation. *J Dent Res.* 2004 Oct;83(10):776-781.
7. Zeger SL, Liang KY. An overview of methods for the analysis of longitudinal data. *Stat In Med.* 1992 Oct-Nov; 11(14-15):1825-39.
8. Farhad AR, Javadi GHR. [An in vitro comparison of apical microleakage in two obturation techniques: Lateral condensation and one- step]. *J Isfahan Dent Sch.* 2006 Spring; 2(1):39-45. (Persian)
9. Tabrizzadeh M, Aghajani A. [An in vitro evaluation of microleakage of three temporary restorative materials used between endodontic appointments]. *J Islamic Dent Assoc of IRAN.* 2002 Spring;1(40): 5-14. (Persian)
10. Al-Kahtani A, Shostad S, Schifferle R, Bhambhani S. In-vitro evaluation of microleakage of an orthograde apical plug of mineral trioxide aggregate in permanent teeth with simulated immature apices. *J Endod.* 2005 Feb; 31(2):117-119.
11. Torabinejad M, Watson TF, Pitt Ford TR. Sealing ability of mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. *J Endod.* 1993 Dec;19(12):591-5.
12. Razmi H, Shokouhinejad N, Fekrazad R, Motahary P, Alidoust M. [Comparison of the sealing ability of two root- end filling material (MTA and CEM Cement) following retropreparation with ultrasonic or ER, CR: YSGG laser]. *J Dent Med.* 2010 Winter; 4 (61): 144-151. (Persian)
13. Javidi M, Naghavi N, Roohani E. Assembling of fluid filtration system for quantitative evaluation of microleakage in dental materials. *Iranian Endod J.* 2008 Summer; 3(3): 68-72.
14. Lindsey JK. Models for repeated measurements, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1999.
15. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. Applied longitudinal analysis. New York: John Wiley & Sons; 2004, Chapter 13-14.
16. Catalano PJ. Bivariate modeling of clustered continuous and ordered categorical outcomes. *Stat in Med.* 1997 April; 16(8): 883-900.
17. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika J.* 1986 Jan;73(1): 13-22.
18. Lipsitz SL, Laird NM, Harrington DP. Generalized estimating equations for correlated binary data: Using the odds ratio as a measure of association. *Biometrika* 1991 Dec;78(1):153-160.

19. Prentice RL. Correlated binary regression with covariates specific to each binary observation. *Biometrics J.* 1988 Dec;44(4):1033-1048.
20. Ziegler A, Kastner C, Blettner M. The Generalised estimating equations: An annotated bibliography *biometrical J.* 1998 Nov;40(2):115-139.
21. Hardin JW, Hilbe JM. *Generalized estimating equations.* New York: Chapman & Hall/CRC; 2002.
22. Diggle PJ, Heagerty P, Liang KY, Zeger SL. *Analysis of longitudinal data*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002.
23. Qu Y, Piedmonte MR, Medendorp SV. Latent variable models for clustered ordinal data. *Biometrics J.* 1995 March;51(1):268-75.
24. Williamson JM, Lipsitz SR, Kim K. *Geecat, Geegor: Computer programs for the analysis of correlated categorical response data.* *Computer Metho Prog In Biomed.* 1999 Jan;58(1):25-34.
25. Kleinbaum DG, Klein M. *Logistic regression, A self- Learning Text*, 3rd ed. New York: Springer; 2005.
26. Balemi A, Lee A. Comparison of GEE1 and GEE2 estimation applied to clustered logistic regression. *J Stat Comput Simul.* 2009 April; 79 (4):361-378.
27. Liang KY, Zeger SL, Qaqish B. Multivariate regression analyses for categorical data. *J Royal Stat Soci. Series B.* 1992 Jan;54(1):3-40.
28. Abedi H, Jalalzadeh M, Khoushbin E, Rahbarzadeh GH. [In- vitro evaluation of apical microleakage using three different root- end filling materials]. *J Dent (Shiraz Univ Med Sci).* 2009 Fall; 3(24):249-254. (Persian)
29. Asgary S, Eghbal MJ, Parirokh M. Sealing ability of a novel endodontic cement as a root-end filling material. *J Biomed Mat Res.* 2008 Dec;87(3):706-709.
30. Zafar M, Iravani M, Eghbal MJ, Asgary S. Coronal and apical sealing ability of a new endodontic cement. *Iranian Endod J.* 2009 Winter; 4(1):15-19.