التقدير البيزي في تحليل المخاطر المتنافسة لبيانات البقاء المتقطعة في ظل النهج الحركي

وبالتطبيق على مرضى غسيل الكلى في البصرة / العراق

م. اسماء ايوب يعقوب
جامعة البصرة/كلية الادارة والاقتصاد
قسم الاحصاء
asmaa.yaqoob@uobasrah.edu.iq

أ.د.عمر عبد المحسن علي
جامعة بغداد/كلية الادارة والاقتصاد
قسم الاحصاء
dromar72@coadec.uobaghdad.edu.iq

المستخلص:

يعد تحليل البقاء (Survival analysis) احد انواع تحليل البيانات التي تصف المدة الزمنية لحين حدوث حدث ذات اهتمام مثل الموت او غير ذلك من الاحداث ذات الاهمية في تحديد ماستؤول اليه الظاهرة المدروسة. ومن الممكن ان يكون هنالك اكثر من نقطة لنهاية الحدث وفي هذه الحالة يطلق عليها المخاطر المتنافسة (Competing risks) . الغرض من هذا البحث هو تطبيق النهج الديناميكي في تحليل وقت البقاء المتقطع وذلك لتقدير تأثير المتغيرات المشتركة عبر الزمن وكذلك نمذجة العلاقة اللاخطية بين المتغيرات المشتركة ودالة المخاطرة المتقطعة (Discrete hazard function) من خلال استعمال الأنموذج متعدد الحدود اللوجستي (Multinomial Logistic) وانموذج كوكس متعدد المتغيرات (Multivariate Cox) . لغرض اجراء عملية التقدير لكل من دالة المخاطرة المتقطعة والمعلمات المعتمدة على الزمن ، تم استعمال طريقتين للتقدير تعتمدان على اسلوب بيز (Bayse) وفق النمذجة الحركية وهما :طريقة التعظيم اللاحق (MAP) وقد هذه الطريقة باستعمال الاساليب العددية والمتمثلة بممهد مرشح كالمن التكراري الموزون (IWKFS) وبالدمج مع خوارزمية تعظيم التوقع (EM) ، اما الطريقة الاخرى فتتمثل بطريقة سلاسل ماركوف مونت كارلو الهجينة (HMCMC) باستعمال خوارزمية ميتروبولس هاستنك (M-H) ومعاينة جبس (GS) . تم تطبيق الدراسة في تحليل البقاء على غسيل الكلى لحين حدوث اما حدث الوفاة بسبب الفشل الكلوي او حدوث الحدث المنافس والمتمثل بزرع الكلى . كما تم تحديد اهم المتغيرات المؤثرة على توقف المريض عن غسل الكلى لكلا الحدثين محل الدراسة.

الكلمات المفتاحية : دالة المخاطرة المتقطعة ، النمذجة الديناميكية ، المخاطر المتنافسة ، تأثير تغاير الزمن ،طريقة MAP ،طريقة MCMC ، مرضى غسيل الكلى .

The Bayesian Estimation in Competing Risks Analysis for Discrete Survival Data under Dynamic Methodology with Application to Dialysis Patients in Basra/ Iraq

Asmaa Ayoob Yaqoo **prof.Dr. Omar Abdulmohsin Ali**
University of Basrah, Iraq. **University of Baghdad, Iraq.**

Abstract:

Survival analysis is one of the types of data analysis that describes the time period until the occurrence of an event of interest such as death or other events of importance in determining what will happen to the phenomenon studied. There may be more than one endpoint for the event, in which case it is called Competing risks. The purpose of this research is to apply the dynamic approach in the analysis of discrete survival time in order to estimate the effect of covariates over time, as well as modeling the nonlinear relationship between the covariates and the discrete hazard function through the use of the multinomial logistic model and the multivariate Cox model. For the purpose of conducting the estimation process for both the discrete hazard function and the time-dependent parameters, two estimation methods have been used that depend on the Bayse method according to dynamic modeling: the Maximum A Posterior method (MAP) This method was done using numerical methods represented by a Iteratively Weighted Kalman Filter Smoothing (IWKFS) and in combination with the Expectation maximization algorithm (EM), the other method is represented by the Hybrid Markov Chains Monte Carlo (HMCMC) method using the Metropolis Hasting algorithm (MH) and Gypsum sampling (GS). The study was applied in the survival analysis on dialysis until either death occurred due to kidney failure or the competing event, represented by kidney transplantation. The most important variables affecting the patient's cessation of dialysis were also identified for both events in this research .

Key Word: Discrete hazard function , Dynamic modeling , Competing risks, Time-Varying effect, MAP method, MCMC method, Dialysis patients .

١ -١ المقدمة Introduction

يعد تحليل البقاء (Survival Analysis) بأنه مجموعة من الطرائق لتحليل البيانات ويتمثل بدراسة توزيع متغير أوقات الحياة. وهذا يعني أن الاهتمام سيصب على دراسة الوقت ما بين وقوع حدث البداية حتى وقوع حدث النهاية والتي يمثل متغير النتيجة (الاستجابة) والتي يكون الحدث موضوع القصي والاستدلال الاحصائي. من الممكن ان يكون هناك اكثر من نقطة لنهاية الحدث و في هذه الحالة يطلق عليها المخاطر المتنافسة (Competing risks) ،والخطر المتنافس هو ايضا حدث ولكنه يعيق ظهور الحدث موضع الاهتمام فيعد حدث منافس حيث يكون نتيجة بديلة ذات اهمية مساوية لحدث الاهتمام ، وان حدوث نوع واحد من هذه الاحداث يمنع بدوره حدوث الاحداث الاخرى .

صنف المقاييس الزمنية للأحداث الى فئتين مستمرة ومنقطعة، حيث تفترض التطبيقات التي تستخدم الزمن المستمر انه يتم قياس الوقت لحدوث الحدث بفواصل صغيرة صغيرة ودقيقة مثل (دقيقة، ساعة، يوم) ، في الحالات الاخرى يكون حدوث الاحداث الاحداث في فترة زمنية مستمرة ولكن من الصعب ملاحظة اوقات البقاء على مقياس مقياس زمني مستمر، لذلك لغرض تحليل البقاء نفترض ان الاحداث لا يمكن ان تحدث تحدث الا في فترات (نقاط) زمنية محددة، اي يتم تسجيل الملاحظات المتعلقة بعملية بعملية الانتقال وتطور الحدث بشكل متباعد اي تحدث عملية تقطيع للزمن المستمر وبذلك وبذلك يمكن اعتبار هذا النهج من الاساليب ذات الزمن المقطع ، وهذا النهج هو الذي الذي سيتم اعتماده في هذا البحث . وغالبا يتطلب تحليل البقاء بالزمن المقطع ان تتم تتم مراقبة كل فرد على مدة زمنية محددة، اي قياس وتحليل الزمن من نقطة الاصل الى الاصل الى الوقت الذي يواجه فيه الفرد الحدث ذات الاهمية او احد الاحداث المتنافسة.

المتنافسة. لذا وبتطور علم الاحصاء تطور المفهوم الخاص بعامل الزمن حيث اصبح يؤخذ اصبح يؤخذ بنظر الاعتبار وذلك من خلال بناء نماذج حركية (Dynamic models) models) لكل من المشاهدات والمعلمات حيثتصف هذه النماذج التغيرات التي تحدث تحدث في لظواهر بسبب مرور الزمن

٢ -الدراسات السابقة

ظهرت عدة انواع من الابحاث والدراسات التي تناولت تحليل البقاء للبيانات المقطعة سيتم في هذه الفقرة ذكر ابرز هذه الدراسات والاكثر تعلقا بموضوع البحث ومنها :

(Tutz,G.,1996) اقترح طريقة لإجراء التمهيد لبيانات البقاء المقطعة مع السماح بإدخال متغيرات مشتركة ، تعتمد طريقته المقترحة والتي تعد من لطرائق اللامعلمية البحتة على تقنيات تمهيد نواة كيرنل المتقطعة او المستمرة. توصل الى امكانية استعمال طريقته كبديل للأساليب المعلمية عندما يكون التنبؤ هو الهدف الاساسي. (Berger,U.,Fahrmeir,L., and Klasen,S.,2002) في هذه الورقة تم تحليل اسباب وفيات الاطفال دون سن لخلمسة. تم التركيز في هذه الدراسة بشكل بشكل خاص على الانملط اللاخطية لتأثير التغاير الزمني للمتغيرات المشتركة اضافة الى اضافة الى التأثيرات الثابتة ، تم استعمال نموذج بيز اللوغاريتمي الديناميكي (Baysian Dynamic logit Model) وطرق MCMC لبيانات البقاء المقطعة . . توصلت الدراسة الى ان هنلك العديد من المتغيرات منها عمر الام ومدة الرضاعة الرضاعة لطبيعية لها اثار كبيرة في بقاء لطفل . (Berry,S.D.,Ngo,L.,Samelson,E.J., and Kiel,D.P,2010) قاموا بتسليط لضوء على التجارب لسريرية والرعاية لصحية ، تم مناقشة اساليب تحليل البقاء

الكلاسيكي وتحليل المخطر المتنافسة لتقدير مخطر المرض في دراسات الشيخوخة ، كما تم ، كما تم تقديم توضيحا لمفهوم المخطر المتنافسة لتقدير مخطر كسر الورك الثاني في في دراسات هشاشة العظام . لغرض تقدير التأثيرات للمتغيرات المشتركة تم استعمال استعمال مقدر المخطر المتنافسة للوقوع التراكمي (Cumulative incidence competing risk estimation) وانحدار المخطر المتنافسة (Competing risk regression) . (Janitza,S., and Tutze,G.,2015) درسوا نمذجة المخطر المتنافسة باستعمال نماذج لوغاريتمية متعددة الحدود ، حيث تم تقدير المعلمات باستعمال نظرية الامكان الاعظم . توصلوا الى ان النماذج الناتجة تحتوي على عدد كبير كبير من المعلمات لذلك تميل مقدرات الامكان الاعظم الى التدهور ، لذلك للتغلب على على هذه المشكلة تم استعمال تقنيات اعادة التنظيم حيث تناول طريقتين للتنظيم طريقة طريقة تقدير الامكان الاعظم الجزائي وطريقة الغابات العشوائية . طبقت الدراسة على على بيانات ولدت باستعمال المحاكاة اضافة الى بيانات حقيقية . (Wen,C., and Chen,Y.,2020) في هذه الورقة تم معالجة مشكلة فقدان وعدم قياس بعض المعلومات المعلومات المتعلقة بالمتغيرات المشتركة المعتمدة على الزمن . تم استعمال دالة المخطرة المخطرة المقطعة الكافية (sufficient Discrete Hazard Function) (SDH) SDH)) لمعالجة تلك المشكلة ، تم تطوير هذه الطرائق للتعامل مع الحدث الواحد ومع ومع المخطر المتنافسة .

٣ مشكلة البحث

تكمن المشكلة في كيفية تحليل البقاء للبيانات التي يصعب فيها فحص الاحداث على على نطاق زمني مستمر وانما يتم تقطيعها الى مجموعة من الفترات ويتم معاملة هذه هذه البيانات على انها بيانات منقطعة ، وتزداد المشكلة تعقيدا عند وجود المخطر

المتنافسة ، بالإضافة الى ذلك ان تقطيع البيانات الى فترات قد يتطلب الاخذ بنظر الاعتبار تأثير عامل الزمن وذلك من خلال دراسة تأثير التغاير الزمني للمتغيرات المشتركة . جميع الاسباب التي ذكرت اعلاه كفيلة بجعل تقنيات تحليل البقاء الكلاسيكية غير ملائمة للتعامل مع مثل هذه الحالات ولاسيما عند وجود بعض المشاهدات الخاضعة للرقابة ، لذلك لابد من اللجوء الى اساليب اكثر حداثة للتعامل مع مع هذه المشكلة وذلك من خلال بناء النماذج الملائمة لوصف بيانات الظاهرة تأخذ بنظر بنظر الاعتبار تأثير عامل الزمن وذلك باستعمال اساليب معلمية ولامعلمية منها .

٤ هدف البحث

هدف البحث الى استعمال النمذجة الديناميكية في تحليل البقاء للبيانات ذات الزمن المتقطع وذلك بأخذ تأثير التغاير الزمني للمتغيرات المشتركة بنظر الاعتبار وفي ظل وجود المخاطر المتنافسة ، وسيتم تقدير معلمات الانموذج الديناميكي باستعمال طرائق تقدير ديناميكية من خلال اسلوب بيز. من جهة اخرى يهدف البحث الى المقارنة بين طرائق التقدير الديناميكية باستعمال معيارين للمقارنة هما AMSE and CEE ، ونتيجة لمجمل هذه الاهداف يمكن دمجها في الهدف التطبيقي لها والمتعلق بتحليل البقاء لمرضى الغسيل الكلوي ودراسة تأثير التغاير الزمني لاهم العوامل المؤثرة على حدوث حدث الوفاة او الحدث الاخر المنافس والمتمثل بزرع الكلى لمرضى الغسيل الكلوي .

٥ –المواد والطرائق Materials and Methods

في هذه الفقرة سيتم توضيح بعض المفاهيم الاساسية المتعلقة بتحليل بيانات البقاء المتقطعة في ظل وجود المخاطر المتنافسة ، اضافة الى بعض الاساليب الاحصائية الديناميكية المستعملة في عملية التقدير للمعلمات المتغيرة مع الزمن

٥-١ تقطيع الزمن Discretization of time

يصعب احيانا ملاحظة اوقات البقاء على مقياس زمني مستمر، لذلك لغرض تحليل البقاء نفترض ان الاحداث لايمكن ان تحدث الا في فترات (نقاط) زمنية محددة، اي يتم تسجيل الملاحظات المتعلقة بعملية الانتقال وتطور الحدث بشكل متباعد اي تحدث عملية تقطيع للزمن المستمر وبذلك يمكن اعتبار هذا النهج من الاساليب ذات الزمن المقطع. حيث يتم تقسيم فترة الملاحظة $[0,Q)$ الى فترات زمنية معينه $(I_1,\dots,I_t,\dots,I_q)$او تكتب بالشكل $[0,b_1),[b_1,b_2),\dots\dots,[b_{q-1},b_q)[b_q,\infty)$ وغالبا مايكون طول هذه الفترات متساوي مثلا (شهر، سنة)، وبفرض ان T تمثل متغير عشوائي منقطع يمثل وقت البقاء وهو يأخذ القيم في المجموعة المنقطعة $T \in \{1,\dots,t,\dots,q\}$ وتشير $(T=t)$ الى الفشل في الفترة الزمنية $[b_{t-1},b_t)$. وفي حالة وجود المخطر المتنافسة والتي يرمز لها بالرمز cr حيث ان $cr \in (1,2,\dots,m)$ لذلك يكون هنالك وقت بقاء لكل حدث متنفس (سبب انهاء) اي هنالك $T_1,\dots,T_m$ وبذلك فان $T=\min(T_1,\dots,T_m)$ والتي تمثل وقت البقاء [10].

يتم عمل المؤشرات الخاصة بكل مفردة لغرض تخزين المعلومات حول كل من الرقابة والخطر وحدوث الحدث بالشكل الاتي: [4][7]

يكون مؤشر الرقابة (censored indicator) ويرمز له بالرمز (C) ، حيث ان $C \in \{1,2,\dots,q\}$ وفي هذه الحالة يكون وقت البقاء للمفردة $t_i=\min(T_i,C_i)$ ، ولغرض تخزين المعلومات حول كل مفردة (i) اذا كانت مراقبة ام لا في نهاية كل فترة كل فترة زمنية وان $i=1,2,\dots\dots,n$ بالشكل الاتي

$$c_i=\begin{cases}1 & failure\ in\ [b_{t-1},b_t).i.e(T_i<C_i)\\ 0 & censoring\ in\ [b_{t-1},b_t)\end{cases} \quad \dots\dots(١)$$

اما بالنسبة الى مؤشر الخطر (Risk indicator) والذي يشير الى هل ان المفردة المفردة واقعة تحت الخطر في الفترة الزمنية ام لا ولكل $i = 1,2,\dots\dots n$ وان $t = 1,2,\dots\dots,q$ يعرف على النحو الاتي:

$$r_{it} = \begin{cases} 1 & if\ i\ is\ at\ risk\ in\ [b_{t-1}, b_t) \\ 0 & other\ wise \end{cases} \quad \dots\dots(٢)$$

بذلك تكون مجموعة الخطر (Risk set) والتي تضم كل المفردات الواقعة تحت الخطر في الفترة الزمنية بالصيغة $Rs_t = \{i: r_{it} = 1\}$ ، وبافتراض ان المراقبة تتم في نهاية الفاصل الزمني بذلك تكون مجموعة الخطر Rs تشمل جميع الافراد الخاضعين للرقابة في الفترة $[b_{t-1}, b_t)$.

وعليه يتم تسجيل التسلسل الزمني لحدوث الحدث لكل فرد منتمي الى مجموعة الخطر Rs_t باستخدام سلسلة من المتغيرات يرمز لها $y_{it(cr)}$ ويتم تحديد القيم بالشكل الاتي:

$$y_{it(cr)} = \begin{cases} 1 & failure\ of\ type\ cr\ occurs\ in\ [b_{t-1}, b_t) \\ 0 & no\ failure\ occurs\ in\ [b_{t-1}, b_t) \end{cases} \quad \dots\dots(٣)$$

يكون متجه الاستجابة للمشاهدة i ولكل $t = 1,2,\dots\dots,t_i$ بالشكل

$Y'_{it} = (y_{it0}, y_{it1}, \dots\dots, y_{itm})$ ، حيث ان $y_{it0} = 1 - y_{it1} - \dots - y_{itm}$

و تمثل عدم حدوث اي حدث في الفترة الزمنية.

٢-٥ النمذجة الحركية Dynamic Modeling

تعتمد نمذجة وتحليل وقت البقاء بالزمن المنقطع بشكل عام على دالة المخطرة، وتصف دالة المخطرة المنقطعة احتمالية الفشل (وقوع الحدث) عند الفترة الزمنية I_t وبشرط ان تكون المفردة تحت الخطر قبل الفترة I_t . في تحليل المخطر المتنافسة عندما $(m > 1)$ تكون دالة المخطرة الخاصة بالحدث من النوع cr بالشكل الاتي: [6]

$$\psi_{cr}(t|x_t) = pr(T = t, CR = cr|T \geq t, x_t) \quad \ldots\ldots(٤)$$
$$= h\left(\alpha_{0t(cr)} + x'\alpha_{t(cr)}\right) = h_{cr}(\delta)$$

تمثل x المتغيرات التوضيحية المشتركة والتي ممكن ان تكون معتمدة على الزمن .

ويمكن وصف توزيع المشاهدات من خلال توزيع متعدد الحدود (multinomial distribution) وكالاتي:

$$Y'_{it} = (y_{ito}, y_{it1}, \ldots, y_{itm}) \sim M(\psi_1(t|x), \ldots\ldots, \psi_m(t|x), 1 - \psi(t|x)) \quad \ldots(5)$$

حيث $\alpha_{0t(cr)}$ تمثل دالة المخطرة الاساسية ، $\alpha_{t(cr)}$ تمثل متجه المعلمات والمتعلق بالحدث نوع cr ويمثل تأثيرات المتغيرات المشتركة وتكون معتمدة على الزمن، $h(.)$: تمثل دالة الربط ، تكون دوال الربط في هذه الحالة لها الاشكال الاتية: [5]

١ -الانموذج اللوغاريتمي متعدد الحدود (Multinomial Logit model) وله الصيغة الاتية:

$$h_{cr}(\delta_1, \delta_2, \ldots\ldots, \delta_m) = \frac{\exp(\delta_{cr})}{1+\sum_{j=1}^{m}\exp(\delta_j)} \quad \ldots(6)$$

٢ –انموذج كوكس متعدد المتغيرات (Multivariate Cox model) وله الصيغة الاتية:

$$h_{cr}(\delta_1, \delta_2, \dots \dots, \delta_m) = \frac{\exp(\delta_{cr})}{\sum_{j=1}^{m} \exp(\delta_j)} \{1 - \exp(-\sum_{j=1}^{m} \exp(\delta_j)\} \dots (7)$$

ويمكن ايجاد احتمال البقاء لمدة اطول من الفترة $[b_{t-1}, b_t)$ والتي يمثل دالة البقاء بالصيغة الاتية :

$$S(t|x) = pr(T > t|x) = \prod_{j=1}^{t}(1 - \psi(j|x)) \quad \dots (8)$$

يتم نمذجة المعلمات المعتمدة على الزمن من خلال انموذج تصادفي يمثل الاختلاف العشوائي لكل من معلمات دالة المخطرة الاساس (α_{0t}) ومعلمات تأثير المتغيرات المشتركة (α_t). يتم نمذجة التطور العشوائي للمعلمات وذلك بتمثيلها بنماذج المشي العشوائي (random walk) وبالشكل الاتي [11]:

$$\theta_t = G_t\theta_{t-1} + \varepsilon_t \qquad \begin{matrix} \varepsilon_t \sim N(0, U_t) \\ \theta_0 \sim N(a_0, U_0) \\ (\theta_t|\theta_{t-1}) \sim N(G_t\theta_{t-1}, U_t) \end{matrix} \quad \dots (9)$$

حيث θ_t متجه المعلمات ويتضمن كل من

$\theta_t = [\alpha_{0t1}, \alpha_{0t2}, \dots \dots \alpha_{0tm}, \alpha'_{t1}, \alpha'_{t2}, \dots \dots, \alpha'_{tm}]$ ،

G_t تمثل مصفوفة انتقالية غير عشوائية ، ε_t متتابعة من التشويش الابيض والمستقلة عن الحالة الاولية (initial state) $\theta_0 \sim N(a_0, U_0)$.

لذلك يمكن كتابة $\delta_t = \alpha_{0t} + x'\alpha_t$ في معادلة (4) اعلاه باستخدام المعلمات المدمجة θ_t ولكل $i \in (RS)_t$ بالشكل الاتي:

$$\delta_{it} = Z_{it}\theta_t \quad \dots (10)$$

حيث Z_{it} ، تمثل المتغيرات التوضيحية المشتركة اضافة الى معامل دالة المخطرة الاساس ولكل من $(j, \dots, i, \dots, k)$ مفردات ضمن مجموعة الخطر فان :

$$Z_{it} = \begin{bmatrix} 1 & & 0 & x'_{it} & & 0 \\ & \ddots & & & \vdots & \\ 0 & & 1 & 0 & & x'_{it} \end{bmatrix} \quad ; \quad Z_t = \begin{bmatrix} Z_{jt} \\ \vdots \\ Z_{it} \\ \vdots \\ Z_{kt} \end{bmatrix}$$

٥-٣طريقة التعظيم اللاحق Maximum A Posterior (MAP)

تعد طريقة مقدر التعظيم اللاحق عبارة عن نوع من انواع تقدير بيز التي يعتمد على ايجاد التوزيع اللاحق لمعلمات الانموذج المحدد، هذه الطريقة تعتمد على البيانات بدلا من المتوسط في ايجاد التقدير ، ويتم الحصول على هذا المقدر عن طريق تحديد موقع الحد الاعلى للتوزيع اللاحق والذي يساوي منوال التوزيع اللاحق واستخدامه كتقدير للنقطة [1]. بافتراض ان التوزيع الاولي (prior distribution) للمعلمات معلوم والمعرف بالمعادلة (9) وبفرض ان كل من (a_0, U_0, U_t) معلومة، لتقدير متتابعة المعلمات يكون ذلك من خلال ايجاد التوزيع اللاحق للمعلمة θ باستخدام نظرية بيز . بهذا يمكن تعريف المقدر بطريقة MAP بالشكل الاتي:

$$\hat{\theta}_{MAP} = \arg\max_{\theta}[p(\theta|data)] \equiv \hat{\theta} = (\hat{\theta}'_{0|q}, \hat{\theta}'_{1|q}, \dots\dots, \hat{\theta}'_{q|q}) \dots (11)$$

ويمكن تعريف دالة الكثافة اللاحقة (Posterior distribution) $p(\theta|data)$ بالصيغة :

$$p(\theta|Y_q^*, x_q^*, r_q^*) \propto \prod_{t=1}^{q} \prod_{i \in RS} p(Y_{it}|\theta_t, x_{it}) \prod_{t=1}^{q} p(\theta_t|\theta_{t-1}).p(\theta_0) \quad \dots (12)$$

حيث Y_q^*, x_q^*, r_q^* تمثل البيانات التاريخية لكل من الفشل، المتغيرات المشتركة والخطر على التوالي.

من المعادلتين (9),(4) وبالتعويض في المعادلة (12) وبأخذ اللوغاريتم نحصل على الاتي:

$$PLL(\theta) = L(\theta) - \tfrac{1}{2}(\theta_0 - a_0)' U_0^{-1}(\theta_0 - a_0) - \tfrac{1}{2}(\theta_t - G_t\theta_{t-1})' U_t^{-1}(\theta_t - G_t\theta_{t-1}) \quad ..(13)$$

حيث ان:

$$L(\theta) = \sum_{t=1}^{q} L_t(\theta_t) = \sum_{t=1}^{q} \sum_{i\in(RS)_t} L_{it}(\theta_t)$$

$$L_{it}(\theta_t) = (1 - y_{it}) Log\big(1 - h(\delta_{it})\big) + y_{it} Log h(\delta_{it})$$

يتم الحصول على مقدر المعلمات من خلال خوارزمية IWKFS وبالدمج مع خوارزمية EM ويكون ذلك حسب المعادلات الاتية :

$$\hat{\theta}_{t-1|q} = \hat{\theta}_{t-1|t-1} + A_t(\hat{\theta}_{t|q} - \hat{\theta}_{t|t-1}) \quad ...(14)$$

$$\Sigma_{t-1|q} = \Sigma_{t-1|t-1} + A_t(\Sigma_{t|q} - \Sigma_{t|t-1})A_t' \quad ...(15)$$

$$A_t = \Sigma_{t-1|t-1}\, G_t' \Sigma_{t|t-1}^{-1} \quad ...(16)$$

حيث ان $\hat{\theta}$ تمثل المعلمات المقدرة والمتغيرة مع الزمن ، Σ تمثل مصفوفة التباين والتباين المشترك بين المعلمات ،يتم الحصول على $\hat{\theta}_{MAP}$ من معادلة (14) . لتفاصيل اكثر حول خوارزميات طريقة MAP انظر [4][13] .

٥-٤ طريقة سلاسل ماركوف مونت كارلو الهجينة

Hybrid Marckov Chain Monte Carlo (HMCMC)

تعتبر طريقة (HMCMC) نوع من انواع المحاكاة العشوائية، وتستخدم عادة في تقريب التكاملات المعقدة ومتعددة الابعاد وذلك باستخدام اجراءات اخذ العينات العشوائية من التوزيعات الاحتمالية . في الآونة الاخيرة تم تطوير اساليب بيز مع طرائق (HMCMC) وذلك لان اسلوب بيز في كثير من الاحيان يتطلب عمليات معقدة وعالية الابعاد من اجل الحصول على توزيعات لاحقة للكميات ذات الاهمية.

لنفرض ان دالة الاحتمال المشتركة حتى الفترة الزمنية $[b_{t-1}, b_t)$ متمثلة بالصيغة الاتية:

$$\mathcal{F}_t = p(Y_t^*, x_t^*, C_t^*, \theta_t^*, U) \quad \ldots(17)$$

حيث $(Y_t^*, x_t^*, C_t^*, \theta_t^*)$ تمثل البيانات التاريخية لغاية الزمن t . ولصعوبة المعاينة من التوزيع المشترك يتم اللجوء الى عمل التوزيعات الشرطية وتكون بالشكل الاتي [8] :

$$\mathcal{F}_t = \mathcal{F}_{t-1}.p(Y_t|Y_{t-1}^*, x_t^*, C_t^*, \theta_t^*, U).p(\theta_t|\theta_{t-1}^*, Y_{t-1}^*, x_t^*, C_t^*, U).$$

$$p(x_t, C_t|Y_{t-1}^*, x_{t-1}^*, C_{t-1}^*, \theta_{t-1}^*, U) \quad \ldots\ldots(18)$$

ان التوزيع المشترك يتناسب طرديا مع التوزيع اللاحق بهذا يكون التوزيع الشرطي الشرطي الكامل للمعلمات بالصيغة

$$p(\theta_t|\theta_{i\neq t}, U, Y, x, C) \propto \left\{\prod_{i\in(RS)_t} p(Y_{it}|x_{it}, \theta_t)\right\} * p(\theta_t|\theta_{i\neq t}, U) \quad \ldots(19)$$

يمكن اشتقاق التوزيع الشرطي $p(\theta_t|\theta_{t'\neq t}, U)$ بالرجوع الى النموذج الحركي في معادلة (9) نحصل على الاتي :

$$(\theta_t|\theta_{t'\neq t}, U) \sim \begin{cases} N(\theta_{t+1}, U) & if\ t = 1 \\ N(\frac{1}{2}(\theta_{t-1} + \theta_{t+1}), \frac{1}{2}U) & if\ t = 2,3,\ldots,q-1 \\ N(\theta_{t-1}, U) & if\ t = q \end{cases} \ldots(20)$$

لإيجاد دالة الاحتمال الشرطي $p(U|\theta)$ وبأخذ التوزيع الاولي $p(U)$ هب توزيع معكوس كاما (Inverse gama) وبافتراض ان U مصفوفة قطرية وان α, β معلمات التوزيع تكون معلومة فان

$$(U_{jj}|\theta) \sim IG(\alpha + q - 1/2\ , \beta + \textstyle\sum_{t=2}^{q} \varepsilon_{tj}^2/2) \quad \ldots(21)$$

بذلك يمكن توضيح خوارزمية (HMCMC) بالخطوات الاتية:

١ -اختيار نقطة اولية (Initial) $(\theta^{(0)})$ مع وضع التكرار $k = 0$.

٢ -توليد عينات من توزيع افتراضي $\theta^* \sim q(\theta, \theta^*)$ وقد تم اختيار $q(\theta, \theta^*) = p(\theta_t|\theta_{i\neq t}, U)$ ، بهذا يمكن الحصول على احتمالية القبول للعينات المسحوبة حسب المعادلة الاتية :

$$\eta = min\left\{1, \frac{p(Y_t|\theta_t^*)}{p(Y_t|\theta_t)}\right\} \quad \ldots(22)$$

٣ -توليد اعداد عشوائية من التوزيع المنتظم $u \sim unif(0,1)$. فيكون قبول العينة حسب الصيغة :

$$\theta^{(k+1)} = \begin{cases} \theta^* & if\ u \leq \eta \\ \theta & o.w \end{cases} \quad \ldots(23)$$

٤ -يتم سحب العينة للمعلمات المقدرة في كل فترة زمنية بالاعتماد على الفترات الفترات السابقة اي ان :

$$\theta_t^{(k)} \quad from \quad p(\theta_t|\theta_{t'\neq t}) \quad \ldots(24)$$

٥ -اعادة الخطوات اعلاه لغاية الحصول على سلسلة من العينات مع جعل $k = k + 1$.

٦ تحديد فترة الاحتراق (burn-in period) ويرمز لها بالرمز (b) والغرض منها هو ان القيم الاولية التي تم فرضها في الخطوة الاولى تم تحديدها بشكل تعسفي لذلك فان النتائج في بداية المحاكاة تكون غير دقيقة لذلك يفضل حذفها من العينات النهائية.

٧ -بعد تحديد فترة الاحتراق **b** يتم تطبيق تكامل مونت كارلو لإيجاد مقدر المتوسط اللاحق وذلك باستخدام f من التكرارات حيث $f = 1,2,\ldots\ldots,m$ وحسب الصيغة الاتية:

$$\hat{\theta}_{HMCMC} = \frac{1}{f-b}\sum_{k=b+1}^{f}\theta^{(k)} \quad \ldots(25)$$

٦ – التطبيق : تحليل البقاء لمرضى الغسيل الكلوي

تم في هذه الفقرة توضيح نهج النمذجة الديناميكية في تقدير تأثير التغاير الزمني للمتغيرات المشتركة من خلال تطبيق لبيانات حقيقية متمثلة ببيانات بقاء المرضى المصابين بالعجز الكلوي على غسيل الكلى لحين حدوث حدث الوفاة او حدوث حدث منافس والمتمثل بزرع الكلى ، ويقصد بالعجز الكلوي هو الفقدان التدريجي لوظائف الكلى المتمثلة بترشيح الدم من السموم والسوائل الزائدة والشوائب والتي تفرز بعد ذلك في البول ، اضافة الى ذلك فان للكلى دور في افراز بعض الهرمونات المسؤولة عن تنظيم ضغط الدم والتحكم في انتاج خلايا الدم الحمراء للجسم كما لها الدور في تنظيم درجة الحموضة والاملاح ومستوى البوتاسيوم في الجسم وعندما يصل العجز الكلوي لمراحل متقدمة فان هذه الفضلات والسوائل تبقى متراكمة في الجسم وبالتالي يكون الجسم بحاجة لتدخل التقنيات الصناعية مثل غسيل الكلى او زرع الكلى [14].

٦-١ وصف بيانات الدراسة

تم سحب عينة مكونه من (140) مريض مصابين بالعجز الكلوي من مركز غسيل الكلى في محافظة البصرة العراق . حيث بدأت الدراسة من (April, 2018- February,2021) ، مدة البقاء على الغسل تم قياسها بالأشهر ، حيث تم مراقبة حالة المريض في نهاية كل شهر. ويمكن توضيح المتغيرات المشتركة التي تضمنتها الدراسة بالشكل الاتي:

X1 : تمثل الجنس ، X1=1 للذكور، X1=0 للإناث .

X2 : تمثل العمر ، X21=1 اذا كان $20 \leq age < 40$ ، X21=0 في الحالات الاخرى .

X22=1 اذا كان $40 \leq \text{age} < 60$ ، X22=0 في الحالات الاخرى .

بذلك تكون X2 لكل فرد عبارة عن متجه يأخذ القيم الاتية :

X2=[X21,X22,X23]

X23=1 اذا كان $\text{age} \geq 60$ ، X23=0 في الحالات الاخرى .

X3 : تمثل الحالة الزوجية ، X3=1 للمتزوج ، X3=0 غير ذلك.

X4 : تمثل التدخين ، X4=1 للمدخن ،X4=0 لغير المدخن .

X5 : تمثل امراض القلب ، X5=1 وجود المرض ،X5=0 عدم وجود المرض .

X6 : تمثل مرض السكر ، X6=1 وجود المرض ،X6=0 عدم وجود المرض .

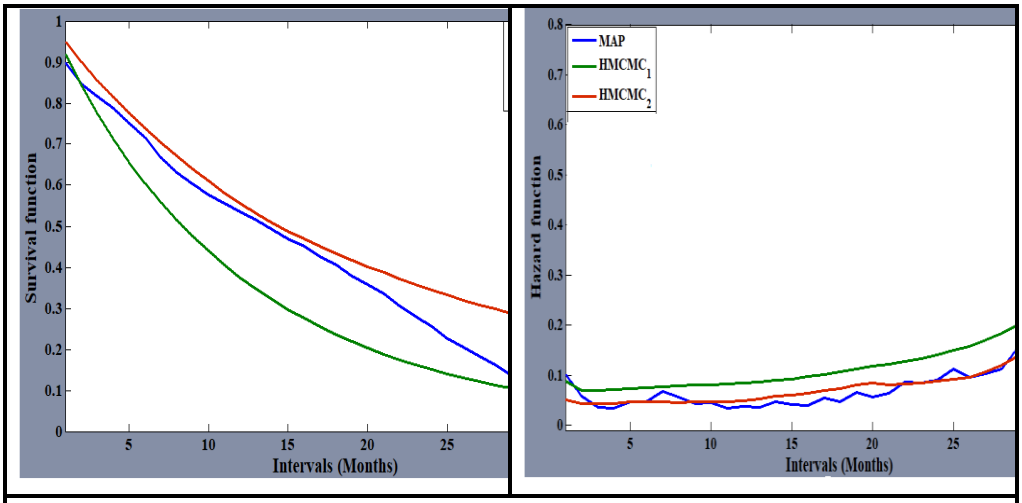
X7 : تمثل مرض التهاب الكبد الفيروسي ، X7=1 وجود المرض ،X7=0 عدم وجود المرض .

٢-٦ نتائج التحليل Results of analysis

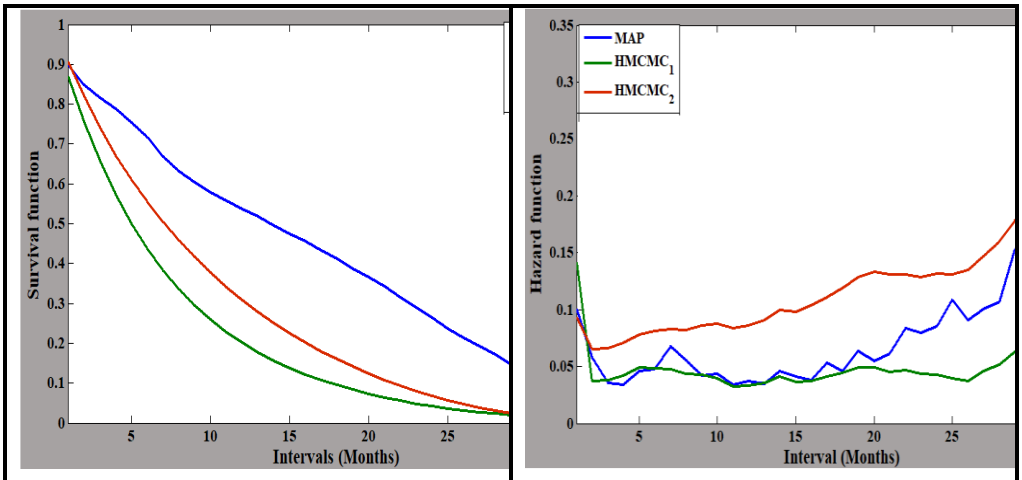
في بداية التحليل سيتم تقدير كل من دالتي المخطرة (hazard) والبقاء (Survival) بالاعتماد على معلمة الاساس baseline parameters وباستخدام النموذجين M-Logistic وM–Cox وباستعمال طريقتي التقدير الديناميكية التي سبق توضيحها ، حيث تم استعمال لغة البرمجة (Matlab,2016) في تصميم البرامج. البرامج. حيث تم اختيار قيم اولية غير معلوماتية اي ان $(a_0 = 0)$ ، اما بالنسبة الى تباين الخطأ والخاص بطريقة التقدير MAP بعد التجريب فتم اختيار $(U_{jj} = 0.3)$ ، اما لطريقة التقدير HMCMC فتم اختيار القيمة الاولية لتباين الخطأ بالشكل $U_{jj} \sim IG(\alpha, \beta)$ ، بعد التجريب تم اختيار $(\alpha = 1, \beta = 0.05 \ \& \ \alpha = 1, \beta = 3)$. الشكلين (1) و (2) يعرضان كل من من دالة المخطرة و دالة البقاء لكل شهر باستعمال الانموذجين اللوجستي وكوكس على على التوالي ، حيث نلاحظ في كلا الشكلين ان هنالك تقارب في الاتجاه العام للمنحنيات للمنحنيات لكافة الطرائق، كما نلاحظ ان احتمالية توقف المرض عن عمل الكلى تبدأ بالزيادة

تبدأ بالزيادة بشكل ملحوظ بعد الشهر العشرين وتستمر بالزيادة تدريجيا بشكل متذبذب .

متذبذب .



شكل (١) : تقدير دالتي البقاء والمخطرة لمرضى الغسيل الكلوي لكافة الفترات الزمنية باستعمال الانموذج متعدد الحدود اللوجستي .



شكل (٢) : تقدير دالتي البقاء والمخطرة لمرضى الغسيل الكلوي لكافة الفترات الزمنية باستعمال انموذج كوكس متعدد المتغيرات .

لغرض اختيار الانموذج الافضل من بين الانموذجين اللوجستي وكوكس وكذلك اختيار طريقة اختيار طريقة التقدير الاشب من بين MAP و HMCMC تم استعمال معيارين للمقارنة هما : متوسط مجموع مربعات الخطأ (Average Mean Square Error)(AMSE) والمعيار الاخر دالة انتروبي للخطأ (Cross Entropy Error) (CEE) ، حيث ان الانموذج الافضل التي يكون له اقل قيم للمعايير ويتم ايجاد المعايير المعايير حسب الصيغ الاتية:

$$AMSE = \frac{1}{q}\sum_{t=1}^{q}\frac{1}{RS_{(t)}}\sum_{i\in RS_{(t)}}\sum_{cr=1}^{m}\left(Y_{it(cr)} - \hat{h}_{it(cr)}\right)^2 \quad \ldots(26)$$

$$CEE = -(\frac{1}{q}\sum_{t=1}^{q}\frac{1}{RS(t)}\sum_{i\in RS_{(t)}}\sum_{cr=1}^{m}Y_{it\,(cr)}\log\left(\hat{h}_{it(cr)}\right) + (1 - \ldots(27)$$
$$Y_{it(cr)})Log(1-\hat{h}_{it(cr)}))$$

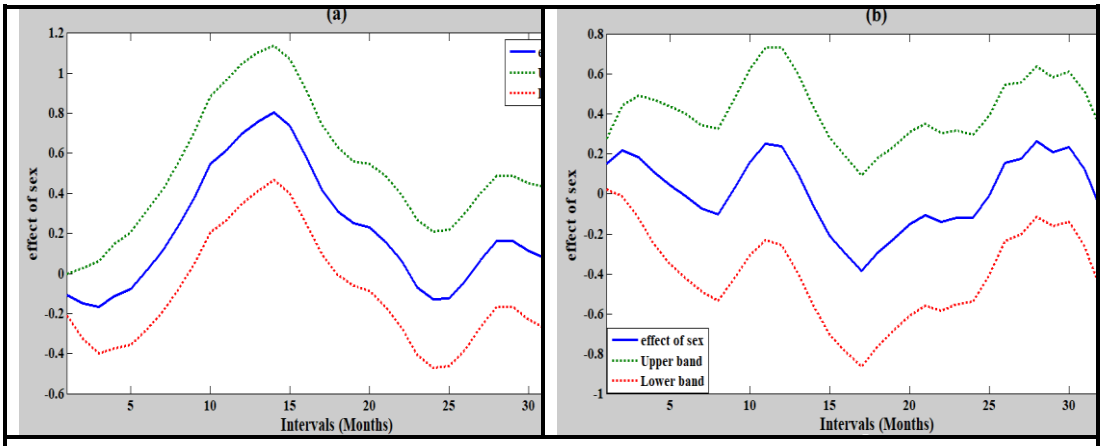
جدول (١) يعرض النتائج الخاصة بمعايير المقارنة ، حيث نلاحظ ان هنالك تقارباً في اداء الانموذجين في كلا الطريقتين حيث كانت قيم معايير المقارنة متقاربة ، ولكن تفوقت طريقة MAP على طريقة HMCMC حيث كان لها اقل قيم للمعايير .

جدول (١) قيم معايير المقارنة بين طرائق التقدير والنماذج المستعملة

Methods of estimation		M-Logistic model		M-Cox model	
		AMSE	CEE	AMSE	CEE
MAP		0.0257	12.1609	0.0257	12.1485
HMCMC	$\alpha = 1$ $\beta = 3$	0.0305	25.6964	0.0306	28.7485
	$\alpha = 1$ $\beta = 0.05$	0.0306	34.7468	0.0305	34.5377

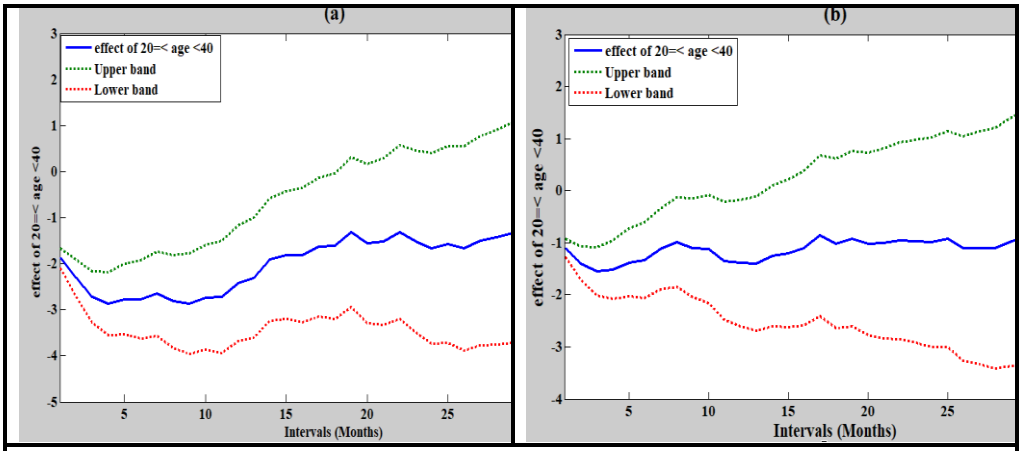
تم تقدير التأثيرات المتغيرة مع الزمن للمتغيرات المشتركة والمعروضة في الفقرة (3-1) وذلك باستعمال طريقة MAP كونها تعد لطريقة الافضل حسب معايير المقارنة اعلاه ، حيث كانت نتائج تأثير المتغيرات المشتركة في كل فترة زمنية على كل من حدث الوفاة وحدث زرع الكلى بالشكل الاتي:

يعرض شكل (3) تأثير الجنس على كل من حدث الوفاة وزرع الكلى حيث كانت نسبة الذكور في العينة (53.6%) والاناث بنسبة (46.4%) ، نلاحظ من خلال الشكل (a) ان بعد الشهر الثامن هنالك تأثير واضح للجنس ، حيث يكون الرجال اكثر عرضة للوفاة ويتنقص هذا التأثير بعد الشهر السادس عشر . بينما الشكل (b) يوضح انه كان هنالك تأثير للجنس على زرع الكلى في الاشهر الاولى حيث كان الذكور اكثر خضوعا لعمليات زرع الكلى ثم بعد الشهر الخمس عشر زال هذا التأثير وفي الشهور قبل الاخيرة بدأ ظهور تأثير الجنس مرة اخرى .

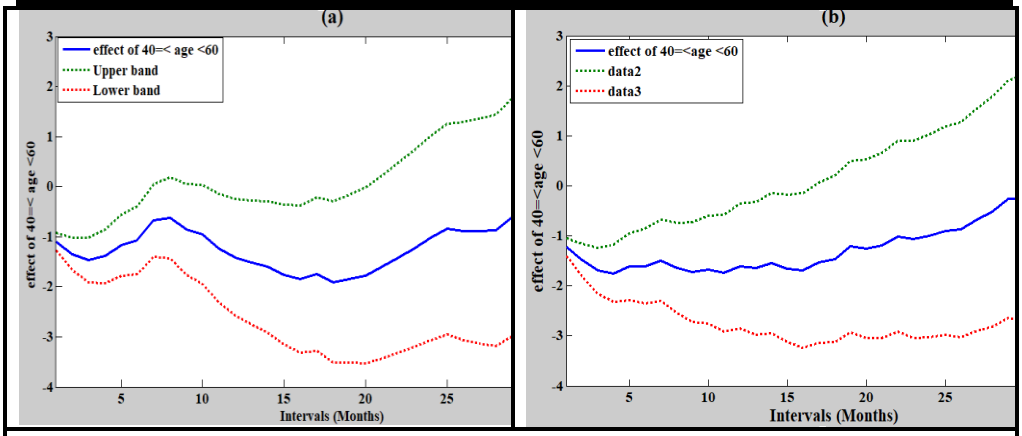


شكل (٣) : التأثيرات المقدرة للجنس sex مع حدود الثقة (a) لحدث الوفاة ،(b) لحدث زرع الكلى .

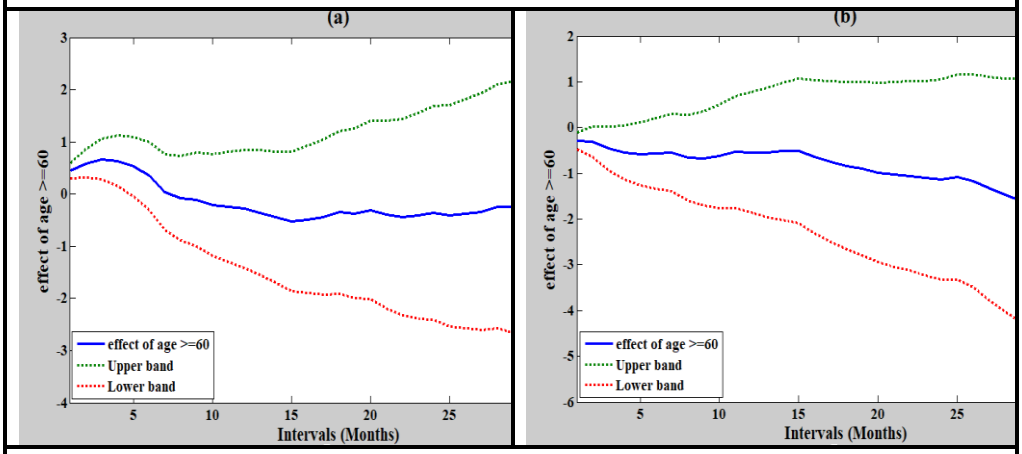
لغرض توضيح تأثير العمر تم تقسيم العينة الى ثلاث فئات عمرية حيث ضمت العينة (38.6%) من الفئة $20 \leq age < 40$ ، (35.7%) من الفئة $40 \leq age$ و (25.7%) من الفئة $age \geq 60$ ، تعرض الاشكال (6) (5) (4) التأثيرات لكافة الفئات العمرية على التوالي ، لغرض معرفة تاثير العمر على حدث الوفاة يتم ذلك من خلال مقارنة (a) في الاشكال الثلاثة ، نلاحظ ان الاشخاص الاصغر سناً اقل عرضة للوفاة مقارنة مع الاشخاص كبار السن حيث كانوا اكثر عرضة للوفاة ولاسيما في الاشهر الثمانية الاولى بعد ذلك بدأ تأثير العمر يقل ، اضافة الى ذلك يتم تشخيص تاثير العمر على الحدث المنفس والمتمثل بزرع الكلى من خلال مقارنة (b) في الاشكال الثلاثة ، ونلاحظ عدم وجود اي تأثير للعمر على زرع الكلى ماعدا في الفترات الاخيرة نلاحظ ان الاشخاص الاصغر سنا كانوا اكثر خضوعا لزرع الكلى حيث بعد الشهر الثلاثين بدأ ظهور التأثير عكس كبار السن حيث نلاحظ ان مع تقدم الفترات الزمنية يقل جداخضوعهم لعمليات زرع الكلى .



شكل (٤) : التأثيرات المقدرة للعمر (age) للمحور $20 \leq age < 40$ مع حدود الثقة ، (a) لحدث الوفاة ،(b) لحدث زرع الكلى .

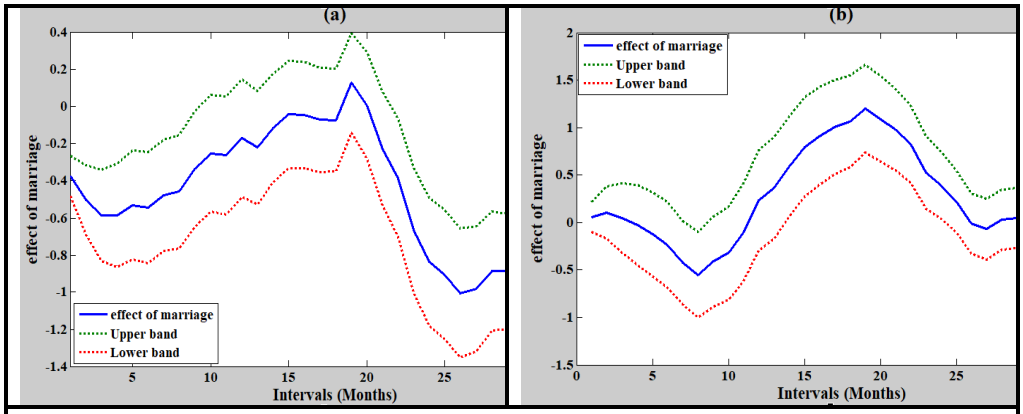


شكل (٥) : التأثيرات المقدرة للعمر (age) للمحور $40 \leq age < 60$ مع حدود الثقة ، (a) لحدث الوفاة ،(b) لحدث زرع الكلى .



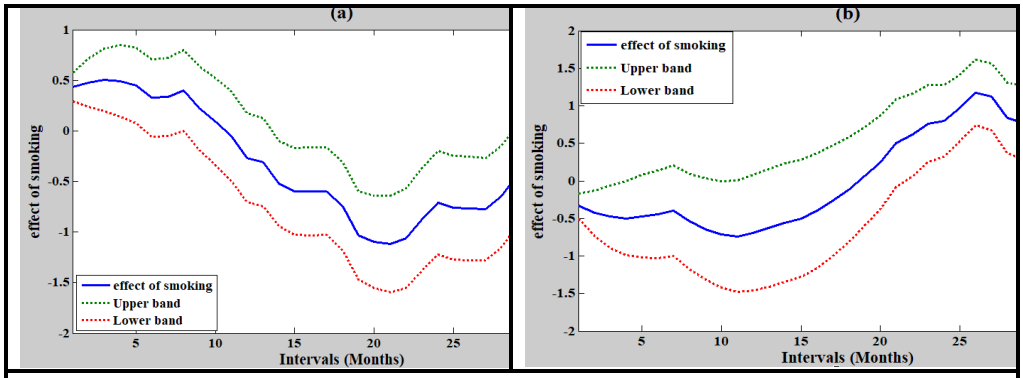
شكل (٦) : التأثيرات المقدرة للعمر (age) للمحور $age \geq 60$ مع حدود الثقة ، (a) لحدث الوفاة ،(b) لحدث زرع الكلى .

شكل (7) ، يبين تأثير الزواج على كل من حدثي الوفاة وزرع الكلى حيث ان عدد المتزوجين في العينة (42.1%) ، وكما هو واضح من شكل المنحنى في (a) لم يكن هنالك تأثير حيث ان الاشخاص المتزوجين وغير المتوجين كانوا فس العرضة للوفاة ، من خلال (b) نجد انه في اغلب الفترات كان هنالك تأثير لي ان الاشخاص المتزوجين اكثر خضوعا لعمليات زرع الكلى .



شكل (٧) : التأثيرات المقدرة للحالة الزوجية marriage مع حدود الثقة (a) لحدث الوفاة ،(b) لحدث زرع الكلى .

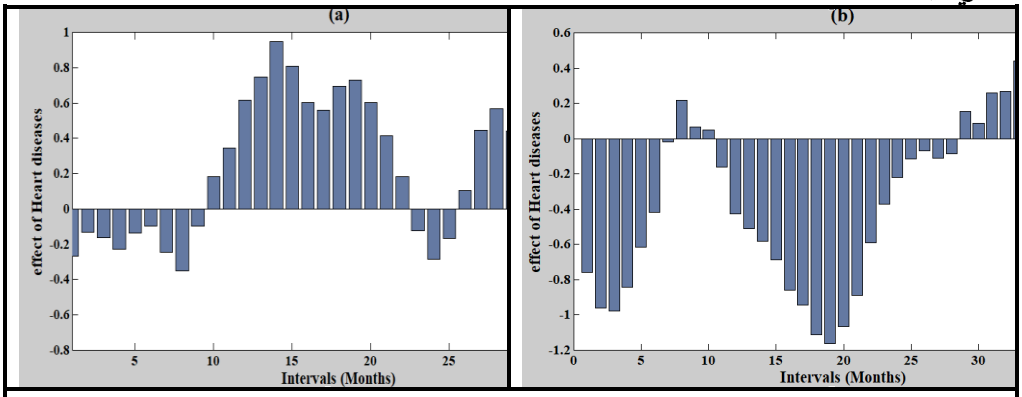
تم دراسة تأثير التدخين على حدث الوفاة وحدث زرع الكلى لمجموعة الرجال فقط وذلك لعدم وجود نساء مدخنات في العينة وقدتضمنت العينة على (47.1%) مدخنين من بين مجموعة الرجال ، من الشكل (8) من خلال (a) نلاحظ ان للتدخين تأثير واضح على الوفاة في الاشهر العشرة الاولى بعد ذلك اصبح المدخنين وغير المدخنين فس العرضة للوفاة وايضا كان هنلك تأثير في الاشهر الاربعة الاخيرة ، من خلال (b) نلاحظ ان في الاشهر الاولى لايوجد اي تأثير على زرع الكلى ولكن بعد الشهر العشرين اصبح الاشخاص المدخنين اكثرخضوعا لعمليات زرع الكلى .



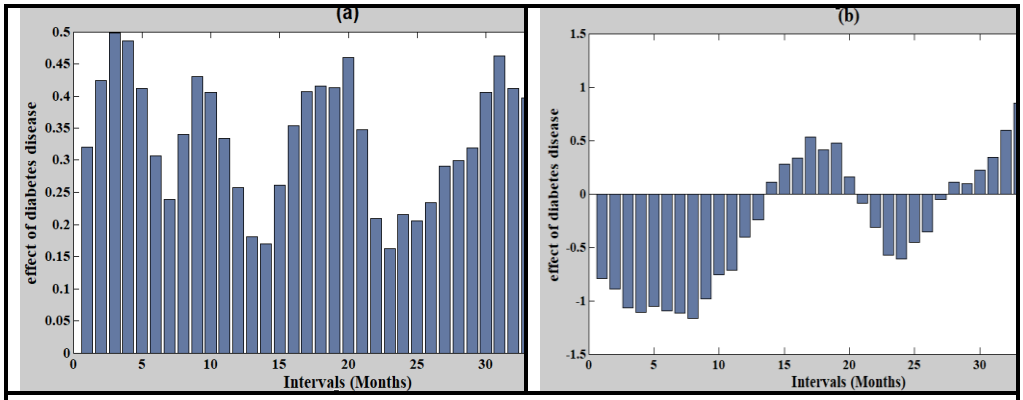
شكل (٨) : التأثيرات المقدرة للتدخين smoking مع حدود الثقة (a) لحدث الوفاة ،(b) لحدث زرع الكلى .

تعد الامراض المزمنة من العوامل المهمة جدا التي لابد من معرفة مدى تأثيرها على على حدوث حدث الوفاة وحدث زرع الكلى خلال الفترات الزمنية . تم دراسة تأثير

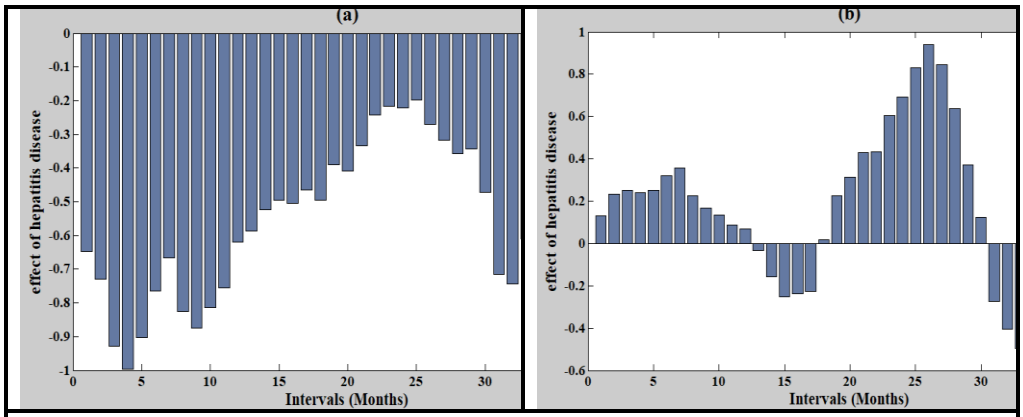
ثلاثة امراض وهي امراض القلب حيث كان نسبة المصابين في العينة (62.9%) ، مرض السكر كانت نسبة المصابين(68.6%) ومرض التهاب الكبد الفيروسي ونسبة ونسبة المصابين (66.4%) . تعرض الاشكال (9) (10) (11) التأثيرات المتغيرة مع مع الزمن الخاصة بكل مرض على التوالي ، من خلال التشخيص والمقارنة لـ (a) في (a) في الاشكال الثلاثة نلاحظ ان هنالك دليلا واضحا على وجود التأثير لمرض السكر السكر على حدث الوفاة على طول الفترات الزمنية ، اما بالنسبة الى امراض القلب فلها فلها تأثير اقل مقارنة مع مرض السكر حيث يكون التأثير متذبذبا خلال الفترات الزمنية الزمنية ويزداد التأثير تحديدا في الفترة الوسطية، وبما يخص التهاب الكبد الفيروسي نجد الفيروسي نجد ان ليس هنالك اي تأثير على حدث الوفاة ، من خلال مقارنة (b) في الاشكال الثلاثة نلاحظ انه الاشخاص المصابين بالأمراض القلبية اقل خضوعا لعملية لعملية زرع الكلى الا في الفترات الاخيرة بعد الشهر السابع والعشرين بدأ ظهور تأثير ، تأثير ، اما بالنسبة الى مرض السكر فنلاحظ ان في الفترات الوسطية كان هناك تأثير تأثير واضح ثم بعد ذلك انخفض التأثير وعاد للزيادة بشكل كبير بعد الشهر الثامن والعشرين والعشرين ، بما يخص التهاب الكبد الفيروسي فكان هنالك تأثير في اغلب الفترات الزمنية الزمنية حيث ان الاشخاص المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي كانوا اكثر خضوعا لزرع لزرع الكلى لغاية الشهر الثلاثين حيث نلاحظ بعد ذلك بدأ التأثير بالانخفاض تدريجيا . تدريجيا .



شكل (٩) : التأثيرات المقدرة لأمراض القلب Heart diseases مع حدود الثقة (a) لحدث الوفاة ،(b) لحدث زرع الكلى .



شكل (١٠) : التأثيرات المقدرة لمرض السكر diabetes disease مع حدود الثقة (a)لحدث الوفاة ،(b)لحدث زرع الكلى .



شكل (١١) : التأثيرات المقدرة لمرض التهاب الكبد الفيروسي hepatitis disease مع حدود الثقة (a)لحدث الوفاة ،(b)لحدث زرع الكلى .

٧ – الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and Recommendations

٧-١ الاستنتاجات Conclusions :

١ –في تحليل البقاء فان تقطيع البيانات الى مجموعة من الفترات يسمح لنا بتحليل المخاطر وتشخيص التأثيرات التي تختلف بمرور الزمن . ففي مثل هذا النوع من البيانات يكون تطبيق اسلوب النمذجة الديناميكية اكثر مرونة وسلاسة وبالتالي امكانية الاخذ بنظر الاعتبار تأثير عامل الزمن . بالإضافة الى ذلك يساعد اجراء تقطيع البيانات على دراسة وتحليل البقاء في ظل وجود احداث منافسة لحدث الاهتمام .

٢ –من خلال نتائج التحليل تم التوصل الى ان هنالك تقارباً في اداء انموذجي M–Cox و M–Logistic ، بالإضافة الى ذلك فقد بينت النتائج افضلية طريقة MAP حيث كان لها اقل قيم لمعايير المقارنة .

٣ –من خلال تقدير دالتي البقاء والمخاطرة تم التوصل الى ان احتمالية توقف المريض عن غسل الكلى تبدأ بالزيادة بشكل واضح بعد الشهر ٢٠ وتستمر بالزيادة تدريجيا ، اي ان احتمالية حدوث حدث الوفاة او حدث زرع الكلى تزداد بعد الشهر ٢٠ .

٤ –بالنسبة الى حدوث حدث الوفاة بسبب الفشل الكلوي ومن خلال نتائج تقدير التأثيرات المتغيرة مع الزمن نجد ان اكثر المتغيرات تأثيرا على حدث الوفاة الوفاة هو الاصابة بمرض السكر ، من جهة اخرى فقد بينت نتائج التحليل ان ان متغير الجنس ايضا كان له تأثير في بعض الفترات الزمنية حيث كان الذكور الذكور اكثر عرضة للوفاة من الاناث . ايضا من المتغيرات المؤثرة هو عمر عمر المريض حيث ان الاشخاص كبار السن كانوا اكثر عرضة للوفاة من صغار

صغار السن ولاسيما في الاشهر الاولى بعد ذلك بدأ تأثير العمر بالزوال . بالنسبة لباقي المتغيرات مثل التدخين و الحالة الزوجية ايضا كان لهم تأثير في في بعض الفترات الزمنية .

٥ -بالنسبة الى حدوث حدث زرع الكلى ، فقد بينت النتائج ان اكثر المتغيرات تأثيرا على حدوث الحدث هو الحالة الزوجية حيث ان الاشخاص المتزوجين كانوا اكثر خضوعا لعمليات زرع الكلى ، كذلك من المتغيرات المؤثرة هو متغير الجنس حيث نلاحظ ان الذكور يخضعون لعمليات زرع الكلى اكثر من الاناث . بالنسبة الى باقي المتغيرات مثل العمر ، التدخين ، الامراض المزمنة ايضا كان لها بعض التأثيرات خلال الفترات الزمنية.

٧-٢ التوصيات Recommendations :

بإمكان دائرة صحة محافظة البصرة الاعتماد على النتائج التي تم التوصل اليها في هذه الدراسة لغرض تقدير كل من دالتي المخاطرة والبقاء للمرضى الموجودين والجدد في مركز غسيل الكلى في محافظة البصرة .

٧-٣ الدراسات المستقبلية Future works:

١ -يمكن عمل دراسات مستقبلية حول المقارنة بين النماذج الديناميكية والنماذج الثابتة في وصف بيانات البقاء المقطعة ، ومن ثم تطبيق الدراسة على مرضى الغسيل الكلوي .

٢ -النظر في امكانية تطبيق اساليب الذكاء الاصطناعي في النمذجة الديناميكية لبيانات البقاء المقطعة ، ومن ثم المقارنة مع الطرائق المستعملة في هذا البحث.

المصادر References :

1- Bassett,R.,& Deride,J.(2019). Maximum a Posteriori Estimators as a Limit of Bayes Estimators. Journal of Mathematical Programming,174,pp.129-144.

2- Berger,U., Fahrmeir,L.,& Klasen,S.(2002). Dynamic Modelling of Child Mortality in Developing Countries: Application for Zambia. Sonderforschungsbereich 386, Paper 299. Online unter: http://epub.ub.uni-muenchen.de/.

3- Berry,S.D.,Ngo,L., Samelson,E.J.,& Kiel,D.P.(2010). Competing Risk of Death: An Important Consideration in Studies of Older Adults . *J Am Geriatr Soc*, 58(4): 783–787.

4- Fahrmeir,L.,&Wagenpfeil,S.(1996). Smoothing Hazard Functions and Time-Varying Effects in Discrete Duration and Competing Risks Models . jornal of American Statistical Association,Vol.91,pp.1584-1994.

5- Fahrmeir,L.,&Tutz,G.(2001). Multivariate Statistical Modelling Based on Generalized Linear Models.(2^{nd}), Springer Seienee+Business Media New York.

6- Heyard,R.,Timsit,J.F.,&Ibn Essaied,W.I.,&Held,L.(2018). Dynamic clinical prediction models for discrete time-to-event data with competing risks—A case study on the OUTCOMEREA data base .Biometrical Journal,Vol.61,N.3,pp.1-21.

7- Janitza,S.,&Tutz,G.(2015). Prediction Models for Time Discrete Competing Risks. Technical Report,No.177,Department of statistic, University of Munich.

8- Knorr-Held,L.,&Fahrmeir,L.(1997). Dynamic discrete Time duration models: estimation via Markov Chian Monte Carlo. Sociological Methodology, Vol.27, N.1,pp.417-452.

9- Tutz,G.(1996). Nonparametric Estimation of Discrete Hazard Functions. Lifetime Data Analysis journal, 2, 291-308.

10- Tutz,G.,&Schmid,M.,(2016). Modeling Discrete Time-to-Event Data.Springer Series in Statistics, International Publishing Switzerland.

11- Wagner,H.(2011). Bayesian estimation and stochastic model specification searchfor dynamic survival models. Journal of Stat Comput, 21: pp.231–246.

12- Wen,C., & Chen,Y.(2020). Discrete-time survival data with longitudinal covariates. John Wiley & Sons, Ltd. Statistics in Medicine Journal;pp.1–14.

13- Yaqoob,A.A.,&Ali,O.A.(2021). Dynamic Modeling of Time-Varying Estimation for Discrete Survival Analysis for Dialysis Patients in Basrah, Iraq. International Journal of Agricultural and Statistical Sciences,Vol.17,Suplement 1.

14- https://www.healthline.com/health/kidney-disease#symptoms .