استخدام نموذجي كوكس للمخاطر النسبية والتأثيرات المختلطة لتحليل العوامل المؤثرة على وقت البقاء للمرضى المصابين بقصور القلب

م.م بشير جميل خليل

المديرية العامة للتخطيط التربوي

bashjameel@yahoo.com

استخدام نموذجي كوكس للمخاطر النسبية والتأثيرات المختلطة لتحليل العوامل المؤثرة على وقت البقاء للمرضى المصابين بقصور القلب

م.م بشير جميل خليل

الخلاصة:

لاستكشاف العوامل المؤثرة على وقت بقاء المرضى الذين يعانون من قصور في القلب، تم جمع بيانات ما مجموعه (١٧٩) مريضاُ والذين يعانون من قصور في القلب من مستشفى ابن النفيس. تم استخدام نموذجي انحدار كوكس للمخاطر النسبية وكوكس للتأثيرات المختلطة لتحليل العوامل المتعلقة بوقت بقاء المرضى. وقد أظهرت نتائج نموذج كوكس للمخاطر النسبية أن العمر (RR = 1.32)، ارتفاع ضغط الدم (RR = 0.67)، ARB (RR = 0.55)، مدر للبول (RR = 1.48) ومضادة للصفيحات (RR = 0.53) لها تأثيرات معنوية على وقت البقاء للمرضى.

أظهرت نتائج نموذج كوكس للتأثيرات المختلطة تأثيرات للعمر (RR = 1.16)، ارتفاع ضغط الدم (RR = 0.61)، عدوى الرئة (RR = 1.43)، ARB (RR = 0.64)، مصدات β (RR = 0.77) ومضادة للصفيحات (RR = 0.69) يكون لها تأثير معنوي على وقت بقاء المرضى. كما بينت النتائج ان هناك اشتراكاً ما بين متغيرات العمر، ارتفاع ضغط الدم، ARB ومضاد للصفيحات ولكنها كانت غير متناسقة مع العدوى المتشكلة في الرئة ومصدات β.

الكلمات المفتاحية: المخاطر النسبية، فشل القلب، وتحليل البقاء في قيد الحياة، البيانات الطولية، نموذج كوكس للتأثيرات المختلطة.

Using Cox Models for Proportional Hazards and Mixed Effects to Analysis the Effecting Factors on Survival Time for Patients with Heart Failure.

Abstract:

To investigate the factors affecting the survival time of patients with heart failure, a total of (179) patients with heart failure were collected from Ibn al-Nafis Hospital. Cox regression models for proportional hazards risk and Cox for mixed effects used to analyze factors related to patients' survival time. Cox's proportional hazards results showed that age (RR = 1.32), hypertension (RR = 0.67), ARB (RR = 0.55), diuretic (RR = 1.48) and antiplatelet (RR = 0.53) had significant effects on survival time of patients.

Cox model results for mixed effects showed age effects (RR = 1.16), hypertension (RR = 0.61), Lung infections (RR = 1.43), ARB (RR = 0.64), β blockers (RR = 0.77) and antiplatelet (RR = 0.69) had a significant effect on patient survival time. The results of this paper showed that there is a correlation between the variables of age, High blood pressure, ARB and anti-platelet but they were inconsistent with the lung-formed infections and β-blockers.

Key words : Proportional hazards, heart failure, survival analysis, longitudinal data, cox model of mixed effects.

١ – المقدمة:

فشل القلب هو متلازمة تكون لها أعراض وعلامات ناجمة عن اختلال وظيفي في القلب، ما يؤدي إلى تقليل طول العمر[١]. إذ يعاني الكثير من السكان البالغين في العراق من انتشار قصور القلب، ومن المتوقع أن يزداد العبء الناجم عن قصور القلب في المستقبل القريب. لذلك من المهم دراسة وتحليل العوامل المؤثرة في وقت بقاء المرضى الذين يعانون قصور القلب. في البحث الطبي، تعد المتابعة الطريقة الشائعة لدراسة الحالات المختلفة، على سبيل المثال: دراسة فعالية الدواء، ودراسة وقت البقاء على قيد الحياة بعد الجراحة، ودراسة عمر جهاز طبي. إن الأساس المشترك للدراسات المذكورة انفاً هو أن الأمر سيستغرق بعض الوقت لتتبع الحالات قيد الدراسة، والتي تسمى في الاحصاء وقت البقاء على قيد الحياة. إن دراسة عوامل التوزيع والتأثير على زمن البقاء هي ما يسمى تحليل البقاء(survival analysis) [٢].

أن نموذج انحدار كوكس للمخاطر النسبية يعد الإجراء الأكثر استخدامًا لنمذجة علاقة المتغيرات المشتركة بالبقاء أو نتيجة أخرى ذات الاهتمام خاضعة للرقابة، نظرًا لأن هذا النموذج قد اقترحه الباحث D.R. كوكس في عام ١٩٧٢[٣].

في الممارسة السريرية، تقوم العديد من الدراسات بجمع كل من البيانات الطولية (البيانات الطولية هي البيانات التي يتم فيها قياس متغير الاستجابة بنقاط زمنية مختلفة بمرور الوقت) وبيانات وقت البقاء على قيد الحياة وان تحليل بيانات البقاء يمثل دراسة الوقت المقضي ما بين وقوع حدث البداية مثل (الولادة، وقت تشخيص المرض) حتى وقوع حدث النهاية مثل (الموت، انقضاء فترة العلاج، الشفاء).

في هذا البحث، تم استخدام نموذج كوكس للمخاطر النسبية لنمذجة بيانات وقت البقاء، واستخدام نموذج كوكس للتأثيرات المختلطة لنمذجة وقت البقاء والبيانات الطولية.

٢ – هدف البحث:

يهدف البحث الى بناء نموذج كوكس للمخاطر النسبية لنمذجة بيانات وقت البقاء ونموذج كوكس للتأثيرات المختلطة لنمذجة وقت البقاء والبيانات الطولية من خلال العلاقة ما بين المتغيرات المختلفة والتي تم تطبيقها العمر وارتفاع ضغط الدم ومضاد الصفيحات.

٣ – دراسات سابقة:

دراسة حسن وصالح (٢٠١٤)[٤]:

شملت البيانات المستخدمة في هذه الدراسة والتي تم الحصول عليها من مستشفى الشيخ زايد للطوارئ بيانات خاصة بـ (١٦٥) مصاباً بمرض سرطان الدماغ للفترة (٢٠١٠-٢٠١٢).

تم استخدام نموذج انحدار كوكس (cox-regression) كأفضل نموذج لتحليل البيانات حيث تم تقدير معلمات النموذج بطريقة الإمكان الأعظم الجزئية (partial likelihood) ثم تم اختبار المتغيرات بوساطة اختبار والد (Wald test) حيث تبين ان متغير (نوع المعالجة) هو المتغير المعنوي المؤثر في زمن البقاء.

واستخدم نموذج نسبة الإمكان الأعظم (likelihood ratio test) وتبين ان النموذج الذي يحتوي على متغير (نوع المعالجة) هو النموذج الأكثر ملاءمة لبيانات هذه الدراسة.

٤-الحدود الزمانية والمكانية للبحث:

٤-١ الحدود الزمانية: من ١ كانون الثاني ٢٠١٣ م إلى ٣١ كانون الاول ٢٠١٧م

٤-٢ الحدود المكانية: مستشفى ابن النفيس في بغداد

٥-الجانب النظري:

٥-١ نموذج كوكس للمخاطر النسبية Cox Proportional Hazards Model[٥]:

تم اقتراح نموذج كوكس للمخاطر النسبية من قبل الإحصائي البريطاني D.R. كوكس في عام ١٩٧٢، والتي تم تطبيقها على نطاق واسع لتحليل تأثير التعرض والمتغيرات الأخرى على بقاء المريض. ويحدد نموذج كوكس الخطر للفرد على النحو التالي:

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t)\exp\left(\beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \cdots + \beta_p x_{ip}\right) = \lambda_0(t)\exp(x_i(t)\beta) \qquad (1)$$

حيث

$\beta=(\beta_1,\beta_2,\cdots\beta_p)^T$ is a p×1

هو متجه عمود من المعاملات

$X_i=(X_{i1},X_{i2},\cdots,X_{ip})$ is a 1×p

هو متحول من المتغيرات المشتركة للموضوع i

λ_0 (t) هي دالة غير ساعية غير محددة للوقت تسمى خطر خط الأساس ، تصف كيف يتغير اختطار الحدث لكل وحدة زمنية على الوقت في مستويات خط الأساس للمتغيرات المشتركة. منذ نسبة الخطورة لموضوعين مع ناقلات متغيّرة ثابتة X_i و X_j

$$\frac{\lambda_i(t)}{\lambda_j(t)} = \frac{\lambda_0(t)\exp(x_i\beta)}{\lambda_0(t)\exp(x_j\beta)} = \exp\left((x_i - x_j)\beta\right) \qquad (2)$$

هو ثابت مع مرور الوقت، يسمى النموذج نموذج كوكس للمخاطر النسبية.

إذا افترضنا ان الحدث الملاحظ حدوثه مع موضوع i في وقت t_i. فأن الاحتمال الذي حدث يمكن كتابته بالشكل: -

$$L_i(\beta) = \frac{\lambda(t_i \backslash X_i)}{\sum_{:t_j>t_i}\lambda\,(t_i \backslash X_j)} = \frac{\theta_i}{\sum_{;t_j>t_i}\theta_j} \qquad (3)$$

حيث $\theta_j = \exp(X_j\beta)$ والتجمع على مجموعة من المواد j التي لا تزال تحت الملاحظة في وقت ti، تسمى المجموعة مجموعة المخاطر ويرمز لها بـ R (ti)، هذا هو الاحتمالية الجزئية للموضوع i. لذا فإن أخذ ناتج المعادلة (٣) يعطي دالة الاحتمالية الجزئية:

$$PL(\beta) = \prod_{i=1}^{n}\left[\frac{\exp(X_i\beta)}{\sum_{j\in R(ti}\exp(X_j\beta}\right]^{\delta_i} \qquad (4)$$

حيث δi هو ١ إذا ما حدث حدث للموضوع i وصفر على خلاف ذلك.

٢-٥ نموذج كوكس للتأثيرات المختلطة[٦].

في الممارسة السريرية، يمكن ملاحظة بعض المواد أكثر من مرة خلال الفترة من الدخول الأول الى المستشفى حتى الموت. يختلف عدد أيام الدخول الى المستشفى وعدد الأيام ما بين الدخول الأول والثاني من مريض إلى آخر للمرضى المصابين بفشل القلب. يستخدم نموذج كوكس للمخاطر النسبية فقط بيانات وقت البقاء، والتي تفقد بعض المعلومات المفيدة حتمًا. تسمى البيانات التي يتم الحصول عليها من قياسات متعددة لسلسلة من الأفراد التجريبيين بمرور الوقت بالبيانات الطولية. بتعبير أدق، لنفترض أن هناك m من الافراد في تجربة يقاس فيها كل فرد بمرور الوقت، $Y_{i1},Y_{i2},\cdots Y_{ini}$, $i=1,2,\cdots,m$ هي البيانات المقاسة بصورة فردية i في الوقت

$ti_1<ti_2<\cdots<tin$ و $\{Yi_k:1\leq k\leq ni,1\leq i\leq m\}$

تسمى البيانات الطولية، والتي تسمى أيضًا بيانات اللوحات في الأقتصاد القياسي. يختلف هذا النوع من البيانات عن بيانات المقطع العرضي وبيانات السلاسل الزمنية. نموذج الآثار المختلطة الخطية هو نموذج شائع للتعامل مع البيانات الطولية[٧]. يضيف الفرق الفردي كتأثيرات عشوائية في نموذج الانحدار. تصف هذه التأثيرات العشوائية كيف يتغير قياس كل كائن بمرور الوقت ويعكس البنية الداخلية للبيانات الطولية. في تدوين المصفوفة، يمكن تمثيل النموذج المختلط على النحو التالي:

$$Y = X^T\beta + Z^T b + \varepsilon, b\sim N(0,\sum) \qquad (5)$$

هي مصفوفات التصميم الخاصة بالتأثيرات الثابتة والعشوائية على التوالي، β هو متجه معاملات التأثيرات الثابتة و b هو متجه معاملات التأثيرات العشوائية و ε هو الخطأ العشوائي.

تم تصميم توزيع التأثيرات العشوائية على هيئة Gaussian بمتوسط صفر ومصفوفة التباين Σ. الجمع بين المعادلة (١) و (٣) ينتج عنه تأثيرات Cox النموذجية المختلطة:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t)exp(X^T\beta + Z^T b), b\sim N(0,\sum) \qquad (6)$$

يمكن تقدير المعاملات بناءً على الارجحية الجزئية:

$$\ln[PL(\beta,b)] = \sum_{i=1}^{n}\int_0^{\infty}\left\{Y_i(t)\eta_i(t) - \ln\left[\sum_j Y_j(t)\exp(\eta_j(t))\right]\right\}dt \qquad (7)$$

حيث

$\eta_i(t)=X_i(t)\beta+Z_i(t)b$

هي النتيجة الخطية للموضوع i في الوقت t و

$Y_i(t)=1$

إذا كان الموضوع i لا يزال تحت الملاحظة في الوقت t وصفر خلاف ذلك[٨].

٦- الجانب العملي

قمنا بجمع المعلومات الأساسية للمرضى والمعلومات المختبرية والسجلات الطبية والمعلومات الخاصة بنصائح الطبيب وغيرها من المعلومات من قاعدة بيانات مستشفى أبن النفيس خلال المدة من ١ كانون الثاني ٢٠١٣ إلى ٣١ كانون الاول ٢٠١٧. نقطة البدء في تحليل البقاء هي المرة الأولى لدخول المستشفى ونقطة النهاية هي آخر مرة للخروج من المستشفى أو تاريخ الوفاة أو تاريخ انتهاء الدراسة. وفقا لتوجيهات الطبيب شكلت مجموعة بيانات خاصة بفشل القلب المستخدمة في هذه الدراسة. تحتوي مجموعة البيانات هذه على بيانات (١٧٩) مريضًا يعانون من قصور القلب كما مبين في الجدول رقم (١). تم اعتماد (٢٢) متغير معظمها متغيرات فئوية، لكن العمر متغير متعدد وكانت هذه المتغيرات كالاتي:

X1 = هوية تعريف المريض

X2 = عدد مرات دخول المريض للمستشفى

X3 = الحالة

X4 = عدد الأيام ما بين الدخول الأول للمستشفى والوفاة أو الخروج الأخير من المستشفى

X5 = العمر

X6 = الجنس

X7 = استخدام طب الأعشاب

X8 = RBC خلايا الدم الحمراء في mg/ml

X9 = HGB الهيموغلوبين في mg/ml

X10 = ارتفاع ضغط الدم

X11 = مرض الشريان التاجي

X12 = داء السكري

X13 = عدوى الرئة

X14 = الالتهاب الرئوي

X15 = ACEI ، ما إذا تم استخدام موانع للأنزيم المحول للانجيوتنسين

X16 = ARA ، ما إذا تم استخدام مضادات الالدوستيرون

X17 = ARB ، ما إذا تم استخدام مضادات الانجيوتنسين

X18 = المصدات ، ما إذا تم استخدام مصدات β

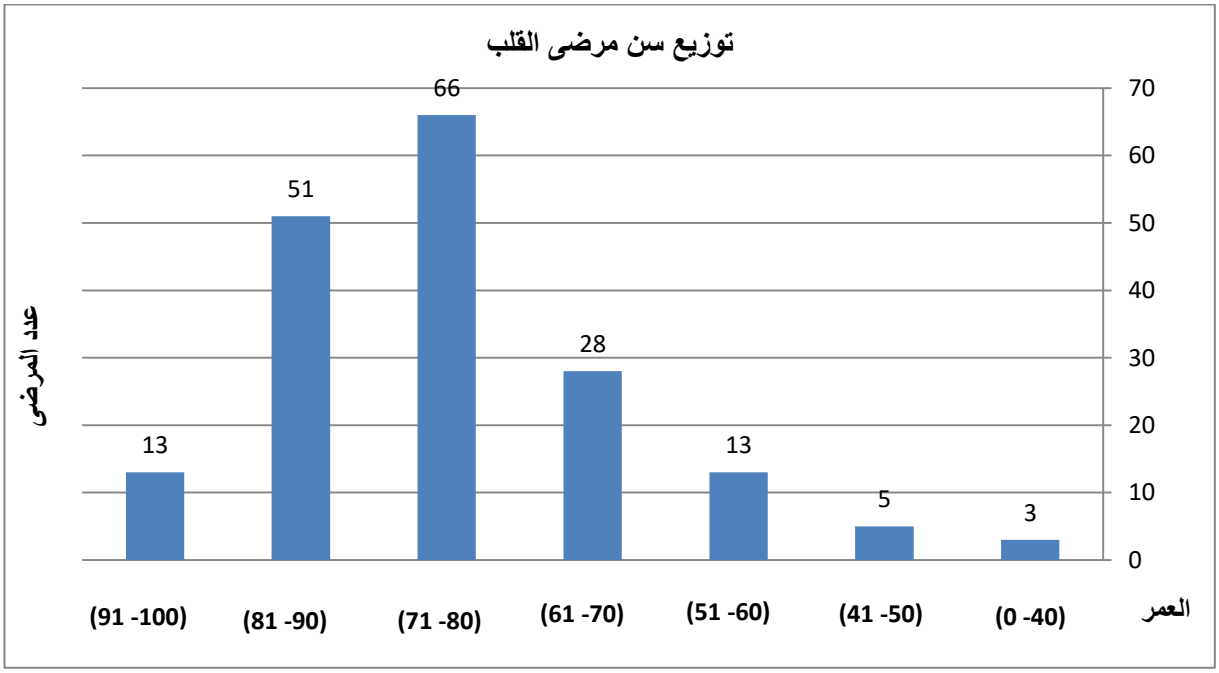
X19 = مدر البول ، ما إذا تم استخدام مدر البول

X20 = ما إذا تم استخدام أدوية محفزة لعضلة القلب

X21 = مضاد الصفائح

X22 = ما إذا تمت المعالجة بالنتريت

إن الأعمار الأكثر إصابة في العينة المختارة كانت بعمر (٧١-٨٠) وكما موضح بالشكل أدناه



شكل (١) يوضح توزيع مرضى فشل القلب حسب العمر

كانت الإحصائية الخاصة بالمتغيرات الثنائية كما مبين بالجدول (١) ادناه

جدول (١) وصف متغيرات الدراسة مع النسب المئوية

المتغيرات	الوصف	العدد	النسبة
الحالة	حي	١٥٣	%٨٥.٥
	ميت	٢٦	%١٤.٥
الجنس	ذكر	٩٦	%٥٣.٦
	انثى	٨٣	%٤٦.٤
طب الأعشاب	نعم	١٣٤	%٧٤.٩
	لكلا	٤٥	%٢٥.١
مرض الشريان التاجي	نعم	٥٠	%٢٧.٩
	كلا	١٢٩	%٧٢.١
ارتفاع ضغط الدم	نعم	١١٢	%٦٢.٦
	كلا	٦٧	%٣٧.٤
داء السكري	نعم	٥٠	%٢٧.٩
	كلا	١٢٩	%٧٢.١
عدوى الرئة	نعم	٢٢	%١٢.٣
	كلا	١٥٧	%٨٧.٧
الالتهاب الرئوي	نعم	٢٥	%١٤
	كلا	١٥٤	%٨٦
ACEI	نعم	٣٩	%٢١.٨
	كلا	١٤٠	%٧٨.٢

ARA	**نعم**	**٣٧**	**%٢٠.٧**
	كلا	**١٤٢**	**%٧٩.٣**
ARB	**نعم**	**٣٦**	**%٢٠.١**
	كلا	**١٤٣**	**%٧٩.٩**
المصدات	**نعم**	**٨٠**	**%٤٤.٧**
	كلا	**٩٩**	**%٥٥.٣**
مدر البول	**نعم**	**٣٨**	**%٢١.٢**
	كلا	**١٤١**	**%٧٨.٨**
الادوية المحفزة لعضلة القلب	**نعم**	**١١٢**	**%٦٢.٦**
	كلا	**٦٧**	**%٣٧.٤**
مضاد الصفائح	**نعم**	**٧١**	**%٣٩.٧**
	كلا	**١٠٨**	**%٦٠.٣**
المعالجة بالنتريت	**نعم**	**٨٩**	**%٤٩.٧**
	كلا	**٩٠**	**%٥٠.٣**

٧- النتائج

أولاً، بينت النتائج باستخدام نموذج كوكس للمخاطر النسبية لنمذجة بيانات وقت البقاء مع جميع المتغيرات المشتركة النتائج الاتية:

جدول (٢) نتائج نموذج كوكس للمخاطر النسبية

المتغيرات	Coef	RR	Se(coef)	Z	p-value
الجنس	0.2227	1.2494	0.1788	1.246	0.2131
العمر	0.2756	1.3173	0.0979	2.813	0.0049
طب الاعشاب	-0.3180	0.7276	0.2003	-1.586	0.1124
RBC	-0.1808	0.8347	0.2445	-0.738	0.4599
HGB	-0.0086	0.9915	0.0078	-1.098	0.2718
ارتفاع ضغط الدم	-0.4051	0.6668	0.1964	-2.064	0.0391
الشريان التاجي	0.0295	1.0299	0.2038	0.146	0.8849
داء السكري	-0.0122	0.9879	0.2215	-0.056	0.9563
عدوى الرئة	-0.2637	0.7682	0.3073	-0.857	0.3908
الالتهاب الرئوي	0.2190	1.2448	0.2180	1.006	0.3151
ACEI	-0.2477	0.7806	0.2404	-1.04	0.3028
ARA	-0.2740	0.7603	0.2143	-1.278	0.2010
ARB	-0.6009	0.5483	0.2662	-2.258	0.0240
المصدات	-0.1927	0.8247	0.1868	-1.032	0.3023
مدر البول	0.3892	1.4758	0.1918	2.028	0.0424
الادوية المحفزة لعضلة القلب	0.3051	1.3567	0.1847	1.653	0.0986
مضاد الصفائح	-0.6414	0.5266	0.2066	-3.106	0.0018
المعالجة بالنتريت	0.3195	1.3765	0.1739	1.837	0.0661

* Coef هو تقدير المعاملات، RR الخطر نسبي، Se (coef) هو الخطأ المعياري للتقدير.

ثانيًا، بينت النتائج باستخدام نموذج كوكس للتأثيرات مختلطة لنمذجة بيانات وقت البقاء والبيانات الطولية مع جميع المتغيرات المشتركة النتائج الأتية:

جدول (٣) نتائج نموذج كوكس للتأثيرات المختلطة

المتغيرات	Coef	RR	Se(coef)	Z	p-value
الجنس	0.3014	1.3518	0.1616	1.86	0.063
العمر	0.1442	1.1551	0.0676	2.14	0.034
طب الاعشاب	−0.0225	0. 9778	0.0829	−0.28	0.78
RBC	−0.1127	0.8935	0.1695	−0.67	0.52
HGB	−0.0109	0.9892	0.0053	−2.02	0.043
ارتفاع ضغط الدم	−0.4913	0.6119	0.1277	−3.86	0.00013
الشريان التاجي	−0.1686	0.8448	0.1401	−1.2	0.24
داء السكري	−0.2397	0.7869	0.1617	−1.47	0.13
عدوى الرئة	0.3568	1.4288	0.1243	2.88	0.0042
الالتهاب الرئوي	0.2505	1.2846	0.14865	1.67	0.091
ACEI	−0.3251	0.7225	0.1544	−2.12	0036
ARA	0.0692	1.0717	0.1234	0.57	0.56
ARB	−0.4421	0.6427	0.1225	−3.62	0.00032
المصدات	−0.2629	0.7688	0.0892	−2.95	0.0031
مدر البول	0.1154	1.1223	0.1043	1.11	0.27
الادوية المحفزة لعضلة القلب	0.0371	1.0378	0.0818	0.45	0.65
مضاد الصفائح	−0.3712	0.6900	0.1018	−3.65	0.00026
المعالجة بالنتريت	0.0293	1.0297	0.0866	0.34	0.74

* Coef هو تقدير المعاملات، RR الخطر نسبي، (Se (coef هو الخطأ المعياري للتقدير.

٨- الاستنتاجات

أظهر نموذج كوكس للمخاطر النسبية أن العمر، ارتفاع ضغط الدم، ARB، مدرات البول ومضادات الصفيحات لها تأثير مهم من الناحية الإحصائية على وقت بقاء المرضى.

العمر (RR = 1.32) ومدر للبول (RR = 1.48) كانت عوامل الخطر.

كان ارتفاع ضغط الدم (RR = 0.67)، (RR=0.55) ARB ومضادة للصفيحات (RR = 0.53) عوامل وقائية.

أظهر نموذج كوكس للتأثيرات المختلطة أن العمر، ارتفاع ضغط الدم، عدوى الرئة، ARB، مصدات β، ومضادة للصفيحات لها آثار مهمة إحصائيا على وقت بقاء المرضى. العمر (RR = 1.16) وعدوى الرئة (RR = 1.43) كانت المخاطر.

العوامل. ارتفاع ضغط الدم (RR = 0.61)، (RR = 0.64) ARB، مصدات β (RR = 0.77) ومضادة للصفيحات (RR = 0.69) كانت عوامل الحماية. نتائج النموذجين متسقة مع العمر المشترك، ارتفاع ضغط

الدم، ARB ومضادة للصفيحات. علاوة على ذلك، كان العمر عاملاً خطراً، أي كبار السن لديه معدل بقاء أقل. كان ارتفاع ضغط الدم، ARB، ومضادة للصفيحات عوامل وقائية، أي المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم لديهم معدلات البقاء على قيد الحياة أعلى من تلك دون ارتفاع ضغط الدم. كان للمرضى الذين استخدموا ARB معدلات بقاء أعلى من المرضى الذين لم يستخدموه، كان المرضى الذين استخدموا الأدوية المضادة للصفيحات معدلات بقاء أعلى من أولئك الذين لم يفعلوا ذلك. والفرق هو أن هناك اثنين من المتغيرات المشتركة الأخرى التي لها تأثير كبير على معدل البقاء على قيد الحياة في نموذج كوكس للتأثيرات المختلطة: واحد كان عامل خطر اصابة الرئة (RR = 1.43)، والآخر كان عامل حماية مصدات β (RR = 0.67). بالإضافة إلى ذلك، فإن عامل الحماية مدر البول في نموذج كوكس للمخاطر النسبية أصبح غير ذي قيمة في نموذج كوكس للتأثيرات المختلطة، ما يدل على أن تأثير مدرات البول على معدل البقاء على قيد الحياة يقل تدريجيا.

٩- التوصيات:

١- استخدام وبناء نماذج كوكس في مستشفيات أخرى متخصصة بأمراض القلب لتحديد سلوك المرض بصورة دقيقة، على وفق حالة كل مستشفى.

٢- زيادة الوعي الصحي لدى المواطنين لمراجعة المستشفيات من اجل اجراء الفحوص الدورية لا ان يتم البدء بالعلاج بعد تفاقم المرض.

٣- الاهتمام بوضع الملاكات الإحصائية المتخصصة في المستشفيات من اجل تسجيل البيانات بصورة صحيحة، لان هذه البيانات تمثل الأساس الذي تعتمد عليه البحوث والدراسات.

١٠- المصادر:

٩-١ المصادر العربية:

- حسن، رعد فاضل، صالح، عائدة هادي، (٢٠١٤)، استخدام نموذج انحدار كوكس لأوقات بقاء المرضى المصابين بمرض سرطان الدماغ في العراق، مجلة الرافدين الجامعة للعلوم، العدد (٣٤)، الصفحات (٤٠-٦١).

٩-٢ المصادر الأجنبية:

- Cox, D.R. (1972) Regression Models and Life tables (with Discussion). Journal of the Royal Statistical Society B, 34, 187-220.
- Gamst, A., Donohue, M. and Xu, R. (2009) Asymptotic Properties and Empirical Evaluation of the Npmle in the Proportional Hazards Mixed-Effects Model. Statistical Sinica, 19, 997-1011.
- Klein, J.P. (2013) Handbook of Survival Analysis. CRC Press, Boca Raton.
- Militino, A.F. (2010) Mixed Effects Models and Extensions in Ecology with R. Journal of Royal Statistical Society, 173, 938-939.
- Mosterd, A. and Hoes, A.W. (2007) Clinical Epidemiology of Heart Failure. Heart, 93, 1137-1146.

- Sheng, J., Qian, X. and Ruan, T. (2018) Analysis of Influencing Factors on Survival Time of Patients with Heart Failure. Open Journal of Statistics, 8, 651-659.

الهوامش:

(1).Mosterd, A. and Hoes, A.W. (2007) Clinical Epidemiology of Heart Failure. Heart, 93, 1137-1146.

(2).Klein, J.P. (2013) Handbook of Survival Analysis. CRC Press, Boca Raton.

(3).Cox, D.R. (1972) Regression Models and Life tables (with Discussion). Journal of the Royal Statistical Society B, 34, 187-220.

(٤) حسن، رعد فاضل، صالح، عائدة هادي، (٢٠١٤)، استخدام نموذج انحدار كوكس لأوقات بقاء المرضى المصابين بمرض سرطان الدماغ في العراق، مجلة الرافدين الجامعة للعلوم، العدد (٣٤)، الصفحات (٤٠-٦١).

(5).Sheng, J., Qian, X. and Ruan, T. (2018) Analysis of Influencing Factors on Survival Time of Patients with Heart Failure. Open Journal of Statistics, 8, 651-659.

(6).Cox, D.R. (1972) Regression Models and Life tables (with Discussion). Journal of the Royal Statistical Society B, 34, 187-220.

(7).Militino, A.F. (2010) Mixed Effects Models and Extensions in Ecology with R. Journal of Royal Statistical Society, 173, 938-939.

(8). Gamst, A., Donohue, M. and Xu, R. (2009) Asymptotic Properties and Empirical Evaluation of the Npmle in the Proportional Hazards Mixed-Effects Model. Statistical Sinica, 19, 997-1011.