مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره هفدهم / پاییز ۱۳۹۱/۱۰۹-۱۰۲

کاربرد مدل تک شاخصه در برآورد میزان بقا بیماران مبتلا به سکته قلبی حاد

دکتر نادر اسماعیل نسب[۱]، دائم روشنی[۲]، نمامعلی آزادی[۳]

۱.دانشیار اپیدمیولوژی، گروه آمار و اپید میولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، عضو مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان توحید ،سنندج،ایران.

۲. استادیار آمار زیستی، گروه آمار و اپید میولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، ایران(نویسنده مسوول) تلفن:۶۱۳۱۳۶۰-۰۸۷۱

daemroshani@gmail.com

۳. استادیار آمار زیستی، گروه آمار و اپید میولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

چکیده

مقدمه: یکی از محدودیت های مدل مخاطره متناسب کاکس، خطی بودن لگاریتم تابع خطر نسبت به متغیرهای کمکی است. اثر یک متغیر کمکی غیر خطی ممکن است در این مدل کشف نشدنی باشد اما بتوان بوسیله توابع اسپلاین به خوبی آن را تخمین زد. با استفاده از مدل تک شاخصه که باعث جلوگیری از بیش برازشی حاصل از مشقت چند بعدی می شود، سعی در ارائه برآورد دقیق میزان بقا بیماران مبتلا به سکته قلبی داریم.

روش بررسی: این تحقیق یک مطالعه توصیفی- تحلیلی از نوع طولی بوده که به روش آینده نگر بر روی ۶۵۰ نفر از بیماران دارای سکته قلبی حاد انجام گرفت. بیماران به مدت یک سال از لحظه ابتلا به سکته قلبی به لحاظ فوت یا عدم فوت پی گیری و اطلاعات لازم از طریق چک لیستی جمع آوری شدند. در این مطالعه رابطه بین لگاریتم خطر و متغیرهای کمکی در مدل مخاطره متناسب با شکل تابعی نامعلوم در نظر گرفته شد. پارامترهای رگرسیونی مدل با استفاده از اسپلاین های چند جمله ای و درستنمائی جزئی جریمه شده برآورد شدند. تمامی برنامه نویسی ها با استفاده از نرم افزار R نسخه ۲/۱۲ انجام و سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

یافته ها: مدل کاکس با تابع پیوند نامعلوم دارای لگاریتم درستنمایی بیشتری در مقایسه با مدل کاکس بود. اثرات برآورد شده متغیرهای کمکی در دو مدل نسبتا متفاوت است. ابتلا به دیابت و آریتمی در مدل با تابع پیوند نامعلوم برخلاف مدل کاکس استاندارد در سطح مقدار احتمال کمتر از ۰/۰۵ معنی دار هستند و همچنین در مدل کاکس استاندارد سن برخلاف مدل پیشنهادی در سطح مقدار احتمال کمتر از ۰/۰۵ معنی دار است.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج بدست آمده این مدل پیشنهادی توانسته است علاوه بر اثر استرپتو کیناز و کسر جهشی تاثیر اثر عوامل موثری چون دیابت و داشتن آریتمی را در احتمال بقاء بیماران مبتلا به سکته قلبی را برآورد نماید. ضمناً چنانچه بتوان دیابت و آریتمی را در این بیماران کنترل نمود میتوان احتمال بقاء را در آنان افزایش داد.

واژه های کلیدی: بقا، سکته قلبی، مدل رگرسیون مخاطره متناسب، تابع پیوند، مدل کاکس

وصول مقاله :۹۱/۲/۲۱ اصلاحیه نهایی:۹۱/۳/۲۵ پذیرش:۹۱/۴/۶

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

مقدمه

در سالهای اخیر روشهای آماری تحلیل بقا[1] در کاربردهای عملی و تحقیقات تئوری بخصوص در تحقیقات پزشکی و کارآزماییهای بالینی بسیار گسترده شده اند. در علم آمار سعی میشود تا روشهای تحلیل بقا روز به روز دقیقتر شود تا هم دقت تخمین بقا افزایش یابد و هم عوامل موثر بر آن با دقت بیشتری تعیین شوند. در این روشها برای هر واحد مطالعاتی یا آزمایشی فرض می شود که متغیر خروجی یا پاسخ بعنوان نقطه رخدادی در زمان قابل رویت باشد. معمولا این رخدادها بیشتر از یک بار برای واحد مطالعاتی اتفاق نمی افتند. مثلا مرگ، شکست درمان و یا اولین عود بیماری از این جمله می باشند. هرچند روشهای زیادی برای برآورد بقا وجود دارد اما در این میان آزمون کردن رابطه بین بقا و یک یا چند متغیر پیش گو، که معمولا در این مطالعات متغیرهای کمکی یا توضیحی نامیده می شوند، از توجه بیشتری برخوردار است. این متغیرهای کمکی می توانند به صورت دوتایی، گسسته، پیوسته، مستقل و یا وابسته به زمان اندازه گیری شوند (۱).

از طرفی بیماریهای قلبی عروقی، خصوصا بیماریهای عروق کرونر بالاترین میزان علل مرگ و میر را در ایران به خود اختصاص داده است (۲). بر اساس گزارش های سازمان بهداشت جهانی بیماریهای قلبی عروقی سالانه سبب مرگ ۱۲ میلیون نفر در سراسر دنیا می شود و با وجود پیش رفت های وسیع تشخیصی هنوز یک سوم بیمارانی که دچار سکته قلبی می شوند، فوت می کنند و ۱۰-۵ درصد از نجات یافتگان در اولین سال بعد از سکته قلبی جان خود را از دست می دهند (۴و۳). لذا شناخت دقیق و تعدیل عوامل خطر مرگ ناشی از این بیماری نقش مهمی در کاهش عوارض و مرگ و میر ناشی از آنها دارد.

یکی از عمومی ترین مدل ها در تحلیل بقا مدل نیمه پارامتری کاکس است. در این مدل هیچ فرضی درباره توزیع تابع خطر پایه در نظر گرفته نمی شود و میزان خطر برای یک فرد نسبت ثابت و مشخصی را با میزان خطر فرد دیگری دارد، از این رو مدل با خطرات متناسب نامیده می شود. در مدل پرکاربرد مخاطره متناسب کاکس برای داده های بقا و تحلیل شکست، فرض می شود که تابع خطر به شرط بردار متغیرهای کمکی $\mathbf{X}$ دارای شکل تابعی زیر است:

$$\lambda(t/x) = \lambda_0(t)\exp\{\beta_0^T x\}$$

که $\beta_0 \in R^p$ بردار ضرایب رگرسیونی و $\lambda_0(t)$ تابع خطر پایه نامشخص و قرار دادی است. یکی از ویژگیهای این مدل عدم نیاز به برآورد خطر پایه قبل از برآورد ضرایب رگرسیونی است. از روش درستنمایی جزئی می توان برای برآورد ضرایب رگرسیونی β_0 استفاده کرد (۵). یکی از پیش فرضهای مدل کاکس، خطی بودن اثر متغیرهای کمکی بر روی تابع لگاریتم خطر است. حال آنکه در مورد برخی از متغیرهای کمکی این فرض می تواند نقض شود و نتیجه گیری گمراه کننده ای ارائه شود (۶). برای رسیدن به این فرضیه، نویسندگان متعددی روش های ناپارامتری برای برآورد تابع خطر شرطی پیشنهاد کردند (۸و۷). اما برآورد ناپارامتری ساختار نیافته باعث پدید آمدن مشقت چند بعدی[2] می شود. مشقت چند بعدی اصطلاحی است که توسط بلمن جهت توصیف افزایش انفجاری حجم بر اثر افزودن یک بعد در فضای ریاضیات آورده شده است (۹). بسیاری از محققان برای اجتناب از مشقت چند بعدی از روشهای ناپارامتری ساختار یافته استفاده کردند. Sleeper و همکاران از مدلهای جمعی برای مدل بندی اثرات غیر خطی متغیرهای کمکی در مدل مخاطره متناسب کاکس استفاده نمودند و لگاریتم خطر را به صورت تابع جمعی از هر کدام از متغیرهای کمکی، مدل بندی کردند و نیز هر کدام از مولفه های جمعی را با استفاده از اسپلاین های چند جمله ای تخمین زدند (۱۰). Huang مطالعه ای بر روی

1-Survival Analysis

2-Curse of Dimensionality

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

کلاس عمومی از مدلهای ساختار یافته برای رگرسیون مخاطره متناسب انجام داد (۱۱). Gray اسپلاینهای جریمه شده را در مدل های جمعی به کار برد و در مدل ارائه شده فقط ضرایب متغیر با زمان را در نظر گرفت (۱۲). Kooperberg و همکاران یک روش انعطاف پذیر برای رگرسیون خطر با استفاده از اسپلاین ها که نیازی به فرضیه متناسب بودن مخاطرات نداشت، ارائه کردند (۱۳). Gao در دو مطالعه پیاپی برای تعیین ارتباط بین عوامل خطر متغیر با زمان و مرگ بعد از جراحی عروق کرونر از اسپلاینهای جریمه شده در مدل کاکس استفاده کرد (۱۵و۱۴). Port برای پیش بینی نقش گلوکز خون در مرگ بیماران قلبی عروقی از اسپلاینهای مکعبی محدود شده استفاده نمود (۱۶). Emdin در یک مطالعه کامل برای تعیین ارزش افزودن gamma-glutamyltransferase (GGT) در بیماران قلبی عروقی از اسپلاینهای جریمه شده جهت تعیین رابطه بین لگاریتم خطر با GGT و گلوکز و CRP استفاده نمود (۱۷). سایر روشها برای پرهیز از مشقت چند بعدی و برای کاهش بعد، از مدل تک شاخصه استفاده نموده اندکه بعضی از محققان مدل تک شاخصه را در مدلهای رگرسیون خطر که متغیر پاسخ سانسور شده است، بکار برده اند (۲۰-۱۸). با توجه به اهمیت بیماری قلب و عروق و همچنین اهمیت بررسی مدلهای تعیین بقا به صورت دقیق، لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد. در این مطالعه با استفاده از مدل تک شاخصه که باعث جلوگیری از بیش برازشی حاصل از مشقت چند بعدی می گردد، سعی میشود برآورد دقیق میزان بقا بیماران مبتلا به سکته قلبی محاسبه گردد.

مواد و روشها

این یک مطالعه توصیفی _ تحلیلی از نوع طولی بود که به روش آینده نگر بر روی ۶۵۰ نفر از بیماران مبتلا به سکته قلبی حاد در بیمارستان بوعلی شهر اردبیل از اول آذر سال ۸۴ تا پایان آذر ماه ۸۵ انجام گرفت.

بیماران به مدت یک سال پی گیری شدند و اطلاعات لازم بر اساس چک لیستی مشتمل بر اطلاعات دموگرافیکی بیماران، عوامل مرتبط با میزان بقا همانند، استعمال دخانیات، دیابت، افزایش چربی خون، وضعیت بلوک قلبی، کسر جهشی، مصرف استرپتوکیناز و... بود. برای سنجش اعتبار علمی پرسش نامه از روش اعتبار محتوا و جهت کسب پایایی ابزار گردآوری داده ها، از روش آزمون_ بازآزمون با ضریب ۸۵ درصد استفاده شد. بیماران به مدت یک سال از لحظه ابتلا به سکته قلبی به لحاظ فوت و یا عدم فوت پی گیری شدند.

نخست مدل استاندارد مخاطره متناسب کاکس بر روی کلیه متغیرها جهت یافتن متغیرهای موثر در بقا بیماران قلبی به داده ها برازانده شد و سپس مدل کاکس با تابع پیوند نامعلوم در نظر گرفته شد و از توابع اسپلاین های چند جمله ای برای برآورد تابع پیوند بین لگاریتم خطر و عوامل خطر استفاده شد. از آماره نسبت درستنمایی جهت بررسی کفایت مدل کاکس و مدل کاکس با تابع پیوند نامعلوم استفاده شد و همچنین از معیار AIC[3] برای تعیین تعداد مناسب گره ها استفاده شد. تمامی برنامه نویسی ها با استفاده از نرم افزار R نسخه ۲/۱۲ انجام شد.

نتایج

در این مطالعه روش پیشنهادی با مدل کاکس استاندارد مقایسه شد و تابع پیوند نامعلوم بین لگاریتم خطر و کواریانس ها توسط توابع اسپلاین با ۶ گره که توسط معیارهای انتخاب شده بود، برازش شد. تابع پیوند برازش یافته در نمودار شماره ۱ آورده شده است. تابع همانی(مدل کاکس) برای قسمتی از دامنه داده ها متفاوت با خط مستقیم است، که این بیانگر نامناسب بودن مدل مخاطره متناسب

3- Akaike Information Criteria

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

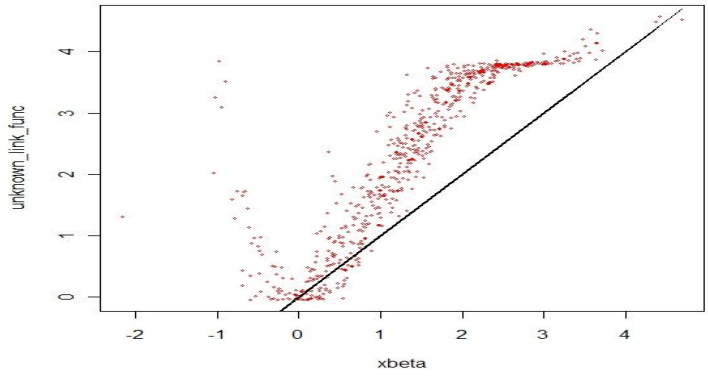
برای این داده هاست. همچنین بر اساس مقدار آماره نسبت درستنمایی که برابر است با ۱۵/۷۶ و در مقایسه با $X^2_{0.05,7}$ =۱۴/۰۷ فرض مناسب بودن مدل کاکس برای این داده ها نیز رد می شود. نتایج حاصل از برآورد پارامترها و انحراف استاندارد ها در جدول شماره ۱ آورده شده اند.

مدل کاکس با تابع پیوند نامعلوم دارای لگاریتم درستنمایی بیشتری (۳۹۶/۲۹۷-) در مقایسه با مدل کاکس استاندارد (۳۹۸/۸۸-) است. زاویه بین بردار ضرایب رگرسیونی دو مدل ۵۶/۶۷ درجه است.

جدول شماره ۱. خلاصه نتایج برآورد پارامترها و (انحراف استاندارد) برای مدل کاکس(تابع پیوند همانی) و مدل پیشنهادی (تابع پیوند نامعلوم) که متغیرهای با مقدار احتمال کمتر از ۰/۰۵ با * مشخص شده اند.

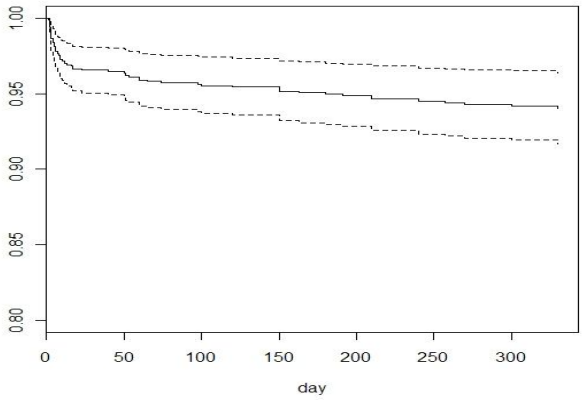
متغیر	مدل کاکس	مدل کاکس با تابع پیوند نامعلوم
سن	*(۰/۰۱۳) ۰/۰۶۰۵	(۰/۲۳) ۰/۱۷۳
کسر جهشی	*(۰/۰۱۲) -۰/۰۳۱۹	*(۰/۰۳) -۰/۱۰۲
تری گلیسرید	(۰/۰۰۲) ۰/۰۰۰۸	(۰/۰۰۶) ۰/۰۰۱
جنسیت	(۰/۳۰۶) ۰/۴۷۷	(۰/۱۷۵) ۰/۱۷۹
داشتن آریتمی	(۰/۲۶۱) ۰/۳۱۴	*(۰/۱۴۳) ۱/۷۳۹
استرپتو کیناز	*(۰/۲۷۵) -۰/۵۶۲	*(۰/۱۴۸) -۱/۸۶۷
کلسترول	(۰/۰۰۹) ۰/۰۰۱۶	(۰/۰۲۵) -۰/۰۰۱
ضربان قلب	(۰/۰۰۵) -۰/۰۰۰۲	(۰/۰۱۴) -۰/۰۰۳
داشتن دیابت	(۰/۳۰۴) ۰/۳	*(۰/۲۲۲) -۰/۷۸۵
فشار خون	(۰/۰۰۴) -۰/۰۰۱۸	(۰/۰۲۲) -۰/۰۱۸
لیپید پایین	(۰/۰۰۸) -۰/۰۰۲۵	(۰/۰۲۶) -۰/۰۱۲
لیپید بالا	(۰/۰۱۴) -۰/۰۰۰۱۲	(۰/۰۲) -۰/۰۰۵
داشتن بلوک قلبی	(۰/۳۰۸) ۰/۵۴	(۰/۰۱۸) ۰/۰۷۱

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]



نمودار شماره ۱. تابع پیوند برازش یافته در مدل پیشنهادی

اثرات برآورد شده متغیرهای کمکی در دو مدل نسبتا متفاوت است. ابتلا به دیابت و آریتمی در مدل با تابع پیوند نامعلوم برخلاف مدل کاکس استاندارد در سطح مقدار احتمال کمتر از ۰/۰۵ معنی دار هستند و همچنین در مدل کاکس استاندارد سن برخلاف مدل پیشنهادی در سطح مقدار احتمال کمتر از ۰/۰۵ معنی دار است. نمودار تابع بقا بیماران عروق کرونر همراه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد با استفاده از روش پیشنهادی در نمودار شماره ۲ آورده شده است.



نمودار شماره۲. نمودار تابع بقا بیماران عروق کرونر همراه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد با استفاده از روش پیشنهادی. که نقاط بالا و پایین به

ترتیب نمایانگر حدود بالا و پایین ۹۵ درصد می باشند.

بحث

با توجه به اینکه میزان بقاء در بیان پیش آگهی بیماری های مزمن کار برد دارد و نظر به اینکه در حال حاضر بیماری های قلبی عروقی اولین عامل مرگ ومیر در دنیا از جمله ایران می باشد، تعیین مدلی که بتواند اثرات متغیرهای کمی را در میزان بقاء این بیماران بر آورد نماید از اهمیت زیادی برخوردار میباشد. در مدل رگرسیونی مخاطره متناسب همواره فرض می شود که اثر متغیرها روی لگاریتم تابع خطر، تابعی خطی می باشد. حال آنکه در عمل ممکن است این فرضیه رد شود و ممکن است شکلهای دیگری از متغیرها مناسب تر باشد. در این مطالعه مدل رگرسیونی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

مخاطره متناسب، با تابع پیوند نامعلوم در نظر گرفته شد. سپس توابع اسپلاین های چند جمله ای برای برآورد تابع پیوند پیشنهاد شد. روش های متفاوتی برای برآورد اسپلاین ها وجود دارند که گواینداراجولو و همکاران به مقایسه کامل تعدادی از این روش ها در مطالعات شبیه سازی و برای داده های سانسور شده پرداختند (۲۱) و استراساک همین مقایسات را برای داده های بدون سانسور با تاکید برمدلهای خطی و متغیر های پیش گوی پیوسته انجام دادند (۲۲). تفاوت عمده هر دو مطالعه با این مطالعه در این است که از روشهای گفته شده جهت برآورد اثر غیر خطی جداگانه متغیرها استفاده نمودند و اثر مشقت چند بعدی حاصل از افزایش متغیرها در نظر گرفته نشده است.

بیماریهای قلبی عروقی یکی از شایعترین تشخیص‌ها در بیماران بستری در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه می باشد. در آمریکا سالیانه یک میلیون نفر، دچار انفارکتوس حاد میوکارد می‌شوند و حدود یک میلیون نفر با احتمال انفارکتوس قلبی در واحد های CCU بستری می شوند (۲۳). مرگ و میر زودرس (در ۳۰ روز اول) ناشی از انفارکتوس حاد میوکارد حدوداً ۳۰ درصد است که بیش از ۵۰٪ آن قبل از رسیدن به بیمارستان رخ می دهد. میزان مرگ و میر داخل بیمارستانی در دو دهه گذشته حدود ۳۰٪ کاهش یافته است، اما تقریباً از هر ۲۵ بیماری که پس از انفارکتوس حاد زنده می‌مانند یک نفر در طول سال اول می میرد (۲۴). نمودار تابع بقا حاصل از روش پیشنهادی نیز گویای کاهش تند و سریع احتمال بقا بیماران مبتلا به سکته قلبی حاد در ۳۰ روز اول است و بعد از این مدت این احتمال کاهش آرام و یکنواختی را در طول ۳ سال دارد.

مهمترین عوامل موثر بر میزان بقا بیماران بر اساس مدل کاکس عبارتند از: مصرف استرپتوکیناز، سن، کسر جهشی اما بر اساس مدل کاکس با تابع پیوند نامعلوم عوامل اثر گذار عبارتند از: مصرف استرپتوکیناز،کسر جهشی، داشتن دیابت و داشتن آریتمی. با توجه به نتایج بدست آمده این مدل توانسته است علاوه بر اثر استرپتوکیناز و کسر جهشی، تاثیر اثر عوامل موثری چون دیابت و داشتن آریتمی را در احتمال بقاء بیماران مبتلا به سکته قلبی را برآورد نماید وچنانچه بتوان دیابت و آریتمی را در این بیماران کنترل نمود میتوان احتمال بقاء را در آنان افزایش داد. بایدگفت که هر دو روش می توانند برای تحلیل داده های اینچنینی استفاده گردند ولی برآورد تابع پیوند در مواردی که شرایط مدل کاکس برقرار نیست بهتر بوده و نتایج حاضر با نتایج مطالعاتی که درسایر مناطق انجام شده و مدل تک شاخصه را بهتر از سایر روشها برآورد کرده اند، همخوانی داشته است (۲۶و۲۵). در مطالعه حاضر در افراد با کسر جهشی پایین تر ریسک ابتلا به سکته قلبی و میزان مرگ نسبت به سایر افراد بیشتر می باشد که این نتیجه با نتایج آلفرد همخوانی داشته است (۲۷). بیماران مبتلا به دیابت هم احتمال بقا کمتری از افراد بدون دیابت داشتند. این نتیجه برای بیماران مصرف کننده استرپتوکیناز هم صادق بوده بدین معنا که مصرف استرپتوکیناز باعث افزایش طول عمر بیماران با سکته قلبی حاد می شد. در مطالعه گائو و همکاران نیز عوامل خطر سن، استعمال دخانیات و دیابت نیز اثر معنی داری داشتند و باعث بالارفتن ریسک مرگ بعد از جراحی عروق کرونر می شدند (۱۵و۱۴).

نکته قابل توجه در تفسیر ضرایب متغیر های کمکی در جدول شماره ۱ نشان می دهد که عدم یکنواخت بودن تابع پیوند برازش یافته باعث شده تا مثبت بودن ضریب متغیر کمکی به معنای افزایشی یا کاهشی بودن خطر در مقادیر بزرگتر متغیر کمکی نباشد.

نتیجه گیری

در این مطالعه ما تمام متغیرها را به صورت یک شاخص در نظر گرفتیم حال آنکه تعدادی از متغیرهای موجود در مدل ممکن است دارای اثر غیر خطی باشند، بنابراین دسته بندی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

متغیرها و به کار بردن دو مولفه پارامتری و ناپارامتری برای برآورد اثر متغیرها در مطالعات آتی پیشنهاد می شوند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را نسبت به نمونه های شرکت کننده در این مطالعه ابراز می دارند.

Reference

1. Lawless JF. Statistical models and methods for lifetime data.2nd ed. John Wiley & Sons Inc: New York. 2003. Chapter 5 page 203.
2. American Heart Association. Heart disease and stroke – 2004 Update. Dallas, Tex.: American Heart Association, 2003.
3. Kasper Dennis L, Fauci A, Braunwald E, Longo Dan L, Braunwald E, Hauser Stephen L and et al. Harrison,s principles of internal medicine. 16th ed. New york: Mac Grow–Hill; 2005. P.1425-1430 &1448-1450.
4. Cambou JP, Genes N. Epidemiology of MI in France, one year survival in the Usik study. Arch Maleoeur Vaiss 1998;91:1103-1110.
5. Wei Wang. Proportional hazards regression models with unknown link function and time dependent covariates. Statistica Sinica 2004;14:885-905.
6. Keele L. Semiparametric regression for the social sciences. John Wiley & Sons Inc. 2008. Chapter 2. page 13.
7. Fan J, Giejbels I, King M. Local likelihood and local partial likelihood in hazard regression. The Annals of Statistics 1997;25:1661-1690.
8. Gu C. Penalized likelihood hazard estimation: A general procedure. Statistica Sininca 1996; 6:861-876.
9. Bellman R. Adaptive control processes. Princeton University Press 1961.chapter 1.page 7.
10. Sleeper LA, Harington DP. Regression splines in the cox model with application to covariate effects in liver disease. Journal of the American Statistical Association 1990;85: 941-949.
11. Huang JZ, Liu L. Polynomial spline estimation and inference of proportional hazards regression models with flexible relative risk form. Biometrics 2006;62:793-802.
12. Gray RG. Flexible methods for analyzing survival data using splines, with applications to breast cancer prognosis. Journal of the American Statistical Association 1992;87:942-951.
13. Kooperberg C, Stone C. Hazard regression. Journal of the American Statistical Association 1995;90:78-94.
14. Gao D, Grunwald G K, Rumsfeld J S. Variation in mortality risk factors with time after coronary artery bypass grart operation. The Annals of Thoracic Surgery 2003;75:74-81.
15. Gao D, Grunwald G K, Rumsfeld J S.Time-Varying risk factors or long term mortality after coronary artery bypass graft surgery. The Annals of Thoracic Surgery 2006;81:793-9.
16. Port SC, Boyle N G, Hsueh A W.The predictive role of blood glucose for mortality in subjects with cardiovascular disease. American Joutnal of Epidemiology 2006;163:342-351.
17. Emdin M, Passino C, Michelassi C, Donato L. Additive prognostic value of gamma-glutamyltransferase in coronary artery disease.International Journal of Cardiology 2009;136:80-85.
18. Gorgens T. Average derivatives for hazard functions econometric theoy 2004;20:437-463.
19. Lu X, Chen G, Song XK. A class of partially linear single index survival models. Canadian Journal of Statistics 2006;34:97-112.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

20. Lu X, Cheng TL. Randomly censored partially linear single index model. Journal of Multivariate Analysis 2007;98:1895-1922.
21. Govindarajulu US, Malloy EJ, Ganguli B, Spiegelman D, Eisen EA. The comparison of alternative smoothing methods for fitting non-linear exposure-response relationships with Cox models in a simulation study. The International Journal of Biostatistics 2009;5:1-19.
22. Strasak AM, Umlauf N, Pfeiffer RM, Lang S. Comparing penalized spline and fractional polynomials for flexible modeling of the effects of continuous predictor variables. Computational Statistics and Data Analysis 2011;55:1540-1551.
23. American Heart Association. Heart disease and stroke – 2004 Update. Dallas, Tex.: American Heart Association, 2003.
24. Kasper Dennis L, Fauci A, Braunwald E, Longo Dan L, Braunwald E, Hauser Stephen L and et al. Harrison,s principles of internal medicine. 16th ed. New york: Mac Grow–Hill; 2005. P.1425-1430 &1448-1450.
25. Sun J, Kopciuk KA, Lu X. Polynomial spline estimation of partially linear single index proportional hazards regression models. Computational Statistics and Data Analysis 2008; 53:176-188.
26. Li J, Zhang R. Partially varying coefficient single index proportional hazards regression models. Computational Statistics and Data Analysis 2011;55:389-400.
27. Alfred E , Kerry L, Gail E, Luis A, John D, Michael R and et al. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the Mustt Study. J Am Coll Cardiol 2007;50:1150-1158.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]