

Methodology for Designing Models Predicting Success of Infertility Treatment

Alireza Zarinara¹, Mohammad Mahdi Akhondi², Hojjat Zeraati³, Koorosh Kamali^{4*}, Kazem Mohammad³

1- PhD Student, Reproductive Biotechnology Research Center, Avicenna Research Institute, ACECR, Tehran, Iran.

2- Professor, Reproductive Biotechnology Research Center, Avicenna Research Institute, ACECR, Tehran, Iran.

3- Professor, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Assistant Professor, Reproductive Biotechnology Research Center, Avicenna Research Institute, ACECR, Tehran, Iran.

Received: 8 Feb 2016, Accepted: 29 Jun 2016

Abstract

Background: The prediction models for infertility treatment success have presented since 25 years ago. There are scientific principles for designing and applying the prediction models that is also used to predict the success rate of infertility treatment. The purpose of this study is to provide basic principles for designing the model to predict infertility treatment success.

Materials and Methods: In this paper, the principles for developing predictive models are explained and then the design of such models in infertility treatments is described in more details by explaining one sample.

Results: The important principles for models that firstly are described are: identifying and defining the purpose, expected function of model, input data that will be used to develop a model: type of intervention or diagnostic procedures that can lead to changes in the samples and output definition or expected result of model function. Further, characteristics of predictive factors in final model, drawing the information flowchart, internal and external validation and attention to the analysis programme of results are the important subjects that have been described.

Conclusion: If predictive models are used properly, can help treatment team and patients to achieve best treatment in ART.

Keywords: Predictive model, Infertility treatment, Treatment success.

*Corresponding Author:

Address: Reproductive Biotechnology Research Center, Avicenna Research Institute, ACECR, Tehran, Iran.

Email: K.Kamali@avicenna.ac.ir

روش‌شناسی طراحی و ساخت مدل پیش‌بینی موفقیت درمان ناباروری

علیرضا زرین‌آرا^۱، محمدمهدی آخوندی^۲، حجت زراعتی^۳، کورش کمالی^{۴*}، کاظم محمد^۳

۱- دانشجوی دکترا، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تولید مثل، پژوهشکده فن آوری‌های نوین علوم پزشکی جهاد دانشگاهی - ابن‌سینا، تهران، ایران.

۲- استاد، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تولید مثل، پژوهشکده فن آوری‌های نوین علوم پزشکی جهاد دانشگاهی - ابن‌سینا، تهران، ایران.

۳- استاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴- استادیار، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تولید مثل، پژوهشکده فن آوری‌های نوین علوم پزشکی جهاد دانشگاهی - ابن‌سینا، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۱/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۵/۴/۹

چکیده

زمینه و هدف: حدود بیست و پنج سال است که مدل‌های پیش‌بینی کننده درمان ناباروری وارد عرصه سلامت شده‌اند. برای تولید و کاربرد مدل‌های پیش‌بینی کننده، اصول علمی وجود دارد که جهت طراحی مدل پیش‌بینی موفقیت درمان ناباروری نیز به کار می‌روند. هدف از این مطالعه، فراهم آوردن اطلاعات پایه برای تدوین مدل پیش‌بینی کننده موفقیت درمان ناباروری است.

مواد و روش‌ها: در این مقاله، ابتدا اصول تدوین مدل پیش‌بینی کننده توضیح داده شده و سپس ضمن بیان جزئیات بیشتر طراحی این مدل‌ها با ذکر مثالی که مربوط به درمان‌های ناباروری است، شرح داده می‌شود.

یافته‌ها: شناسایی و تعریف هدف و کارکرد مدل، اطلاعات ورودی که برای تدوین مدل از آن‌ها استفاده خواهد شد، نوع مداخله یا اقدام تشخیصی که موجب تغییرات در نمونه می‌شود و مشخص بودن تعریف خروجی یا برون‌داد یا نتیجه‌ای که از کارکرد مدل مورد انتظار است، مهم‌ترین اصولی هستند که در قسمت اول توضیح داده شده و خصوصیات عوامل پیش‌گو در مدل نهایی، رسم روند نمای تهیه اطلاعات جمعیت هدف، اعتبار سنجی درونی و بیرونی و توجه به برنامه تحلیل نتایج از موارد مهمی هستند که در ادامه شرح داده می‌شود.

نتیجه‌گیری: استفاده مناسب از مدل‌های پیش‌بینی کننده می‌تواند بیماران و درمان‌گر را در انتخاب روش درمانی مناسب یاری کند.

واژگان کلیدی: مدل پیش‌بینی کننده، درمان ناباروری، موفقیت درمان

* نویسنده مسئول: ایران، تهران، پژوهشکده فن آوری‌های نوین علوم پزشکی جهاد دانشگاهی - ابن‌سینا، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تولید مثل

Email: k.kamali@avicenna.ac.ir

مقدمه

درمان ناباروری پرهزینه و زمان‌بر است و گاهی به سادگی امکان‌پذیر نیست. در این شرایط برای باروری لازم است از روش‌های درمان کمکی (که هزینه آن سنگین می‌باشد) استفاده شود (۱). حدود بیست و پنج سال است که مدل‌های پیش‌بینی موفقیت درمان ناباروری پا به عرصه گذاشته‌اند. علت این سابقه کوتاه، جدید بودن درمان‌های نوین ناباروری است که امروزه با نام فن‌آوری کمک‌باروری (ART) شناخته می‌شوند.

مدل‌های پیش‌بینی از سال ۱۹۴۰ میلادی معرفی شده‌اند و برای تولید و کاربرد آن‌ها اصول علمی وجود دارد (۲). اساس طراحی مدل‌های پیش‌بینی کننده بر آمار تحلیلی و داده‌های جمعیتی استوار است که با تحلیل و برآورد احتمال، امکان پیش‌گویی را فراهم می‌آورند (۲).

تشخیص علت و درمان ناباروری نیازمند ابزاری برای کمک به تصمیم‌گیری است و مدل‌های پیش‌بینی، ابزار نوینی برای کمک به تصمیم‌گیری هستند (۳). برخی مدل‌های پیش‌بینی احتمال باروری را قبل از مداخله درمانی برآورد می‌کنند و برخی دیگر با توجه به نوع مداخلات درمانی، موفقیت درمان را برآورد می‌نمایند. مدل‌های گروه اخیر جزئیات بیشتری را در نظر دارند. در حیطه بالینی، نکات مختلف و متعددی که بر پیش‌بینی موفقیت درمان ناباروری موثر هستند وجود دارد و مشارکت هر یک از این عوامل به عنوان متغیرهای مستقل، به صورت تک یا همراه با عوامل دیگر بر نتیجه درمان تأثیر می‌گذارند. نکته حائز اهمیت در مورد یک مدل پیشنهادی این است که آیا مدل مطرح شده به طریق مناسبی تدوین شده و آیا از نظر عملی کفایت مطلوب را دارد؟ و در نهایت این مدل تا چه اندازه قابل اطمینان و کاربردی است؟

این مقاله در پی پاسخ به این پرسش‌ها و درک بهتر چگونگی طراحی و تدوین مدل پیش‌بینی برای موفقیت درمان ناباروری است، از این رو، ابتدا به مرور اصول

روش‌شناسی (Methodology) و تدوین یک مدل نمونه پرداخته و سپس تدوین یک مدل پیش‌بینی موفقیت درمان ناباروری را توضیح می‌دهد.

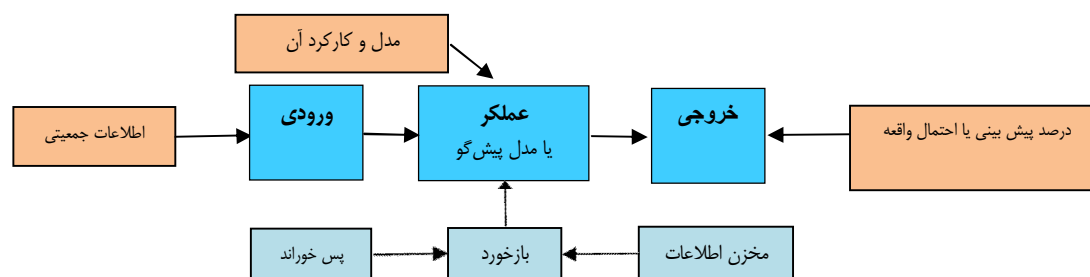
مواد و روش‌ها

برای تدوین چهارچوب طراحی مدل‌های پیش‌بینی، ابتدا اصول تدوین مدل پیش‌بینی کننده در حیطه پزشکی با استفاده از مقالات و کتب مرجع بررسی شد و چهارچوب آن مشخص و بیان گردید. سپس با در نظر داشتن این چهارچوب ساختاری، اطلاعات لازم برای تدوین مدل و جزئیات طراحی آن طی تحقیقی جمع‌آوری گشت و در مرحله بعد با کنارهم قرار دادن اطلاعات، مدلی که پیش‌گویی کننده موفقیت درمان ناباروری خواهد بود تدوین شد.

تعاریف و اصول

مدل پیش‌بینی کننده (مدل پیش‌گو): مدل پیش‌بینی موفقیت درمان، معادله‌ای است که در آن موفقیت درمان که در این جا تولد نوزاد در نظر گرفته شده، به عنوان یک متغیر وابسته و پیش‌بینی شونده در یک طرف و متغیرهای مستقل که همان عوامل موثر و تعیین کننده‌های احتمال پیش‌گویی هستند در طرف دیگر آن قرار دارند. این مدل یک جدول نمره‌بندی یا قاعده پیش‌بینی و یا ضریب رگرسیون برای متغیرهای مستقل ارائه می‌کند و از این طریق برای پیش‌بینی عمل می‌نماید (۴).

با این تعریف مشخص است که مدل پیش‌بینی کننده تخمینی از احتمال رویداد نتایج مورد انتظار را بیان می‌کند (۲) و به عنوان یک عمل‌گر به صورت ابزار تصمیم‌گیری کار می‌کند. شکل ۱ مفهوم این بیان را به تصویر کشیده است. مراحل و ساختار شناخته شده برای تدوین یک مدل پیش‌بینی کننده شامل شش بخش است که در کادر ۱ نام‌برده شده و لازم است به ترتیب به اجرا درآید (۵).



شکل ۱. نمودار مفهومی برای مدل پیش گو و ارتباط آن با ورودی و خروجی ها

کادر ۱. مراحل تدوین مدل پیش گو

۱. تعیین هدف و نتیجه کارکرد مدل
۲. تعریف جمعیت مورد مطالعه و جمعیت هدف (برای کارکرد مدل)
۳. تعیین اطلاعات لازم و منابع یا محل تهیه آن
۴. تعیین مسیر تهیه داده‌ها
۵. پیش بینی تحلیل داده‌ها بر اساس نوع داده و اهداف
۶. تضمین کیفیت اطلاعات ورودی و کارکرد مدل

برای تدوین مدل پیش بینی موفقیت درمان ICSI دارند و لازم است اطلاعات آن جمع آوری شود (۶).

برون داد یا نتیجه‌ای که از کارکرد مدل مورد انتظار است باید کاملاً مشخص باشد؛ به بیان دیگر مشخص بودن تعریف خروجی‌ها یکی دیگر از موارد مهم است، یعنی داده‌هایی که بعد از مداخله یا آزمون از نمونه به دست می‌آیند باید تعریف شده و میزان دقت و دیگر خصوصیات آن مشخص شده باشد. این اطلاعات دست‌یابی به هدف را برای طراح الگوی پیش گو مشخص می‌کند و به همین دلیل اهمیت زیادی دارد. برای مثال اگر پرهیز از آبستنی دوقلو معیار موفقیت در IVF تعریف شود، اطلاعاتی که این نتیجه را برای طراحی الگو مشخص نماید باید شناسایی و جمع آوری شود (۷).

جمعیت مورد مطالعه و جمعیت هدف: مدل‌های پیش گوی موفقیت درمان بر روی اطلاعات جمعیت انسانی استوار می‌باشند. در این گام، شناسایی جمعیتی که قرار است مدل روی آن‌ها به کار رود و تعریف دقیق این جمعیت ضروری است. سپس جمعیت مورد بررسی که نمونه اولیه نامیده می‌شود و بخشی از جمعیت هدف است، مشخص می‌گردد و اطلاعات آن‌ها برای طراحی شکل اولیه مدل جمع آوری و به کار گرفته می‌شود. برای تشخیص جمعیت مورد مطالعه، رویکرد اصلی توجه به جزئیات هدف است. نکته عملی این است که هر قدر خصوصیات جمعیت مورد مطالعه به طور دقیق بر اساس اهداف مشخص باشد، اطلاعات درست تر و قابل اعتمادتری گردآوری می‌شود. در حقیقت، مشخص نمودن جمعیت هدف اطلاعات ورودی مدل را سامان می‌دهد که رکن دوم برای طراحی مدل

در این جا لازم است در مورد مرحله‌ای که در کادر ۱ مطرح شده توضیح داده شود تا هنگام طراحی مدل نکات مورد نظر رعایت شده و بهترین نتیجه به دست آید.

هدف و نتیجه کارکرد مدل: در شروع، هدف از تدوین مدل پیش بینی کننده و نحوه استفاده از نتایج آن باید دقیقاً تعریف و مشخص شود. یعنی مشخص باشد که مدل برای پاسخ به چه سوالی طراحی می‌شود و به چه مواردی به طور واضح پاسخ می‌دهد. در این گام ابتدا باید کاربری مدل برای امور پیش گیری، تشخیصی یا درمانی مشخص شود.

در صورت لزوم باید مداخله یا اقدام تشخیصی که موجب تغییراتی در نمونه می‌شود مشخص گردد. این نکته به هدف و کارکرد مدل بسیار وابسته است و شفافیت هدف، اقدامات مربوط به آزمون‌های تشخیصی یا درمانی و حتی امور مربوط به پیش گیری را مشخص می‌کند. به بیان دیگر باید تعریف و حدود درمان یا مداخله تشخیصی مشخص باشد تا بتوان بر اساس آن عوامل موثر و نیز میزان حصول نتیجه را تشخیص داد. در مدل‌های پیش بینی درمان ناباروری، مشخص بودن پروتکل یا نوع درمان و محدوده عملکرد آن مهم است. مثلاً درمان‌هایی که برای رفع مشکلات لوله‌های رحم در نظر گرفته می‌شوند و حیطة عملکرد این درمان‌ها نقش اساس در تعیین اطلاعات ورودی

واریانس متغیر وابسته یعنی موفقیت درمان را کنترل می‌نمایند؟

طراحان مدل پیش‌گو باید به ویژگی‌های متغیر وابسته توجه داشته باشند و در ابتدا خصوصیتی از متغیر را که باید ثبت گردند شناسایی کرده و براساس آن تحلیل مناسب اطلاعات را برنامه‌ریزی کنند (۹).

تضمین کیفیت اطلاعات و کارکرد مدل: در این مطالعه پیش‌گویی موفقیت درمان ناباروری مورد نظر است و عوامل موثر بر ناباروری، جمعیت مورد مطالعه و روش‌های درمان اصلی‌ترین موضوعاتی هستند که باید اطلاعات آن‌ها جمع‌آوری شود. از این رو برای اطمینان از جمع‌آوری اطلاعات درست و بعد از آن برای آزمون درستی کارکرد مدل باید ابتدا از ابزار تضمین کیفیت داده‌ها و در مرحله بعد از روش‌های اعتبار سنجی مدل استفاده کرد (۴). چگونگی جمع‌آوری اطلاعات درست و اطمینان از کارکرد مدل، خود مبحث بزرگ و متنوعی است که فراتر از محدوده اصول طراحی مدل می‌باشد. جای دارد این موضوع در مقاله دیگری با عنوان «چگونگی تضمین کیفیت اطلاعات و کارکرد مدل پیش‌بینی کننده» به صورت جداگانه بررسی شود.

یافته‌ها

با توجه به توضیحات قبلی پنج گام ابتدای کادر ۱ برای تدوین مدل پیش‌گو کافی است. یافته‌هایی که در این مطالعه فراهم آمد به شرح زیر است:

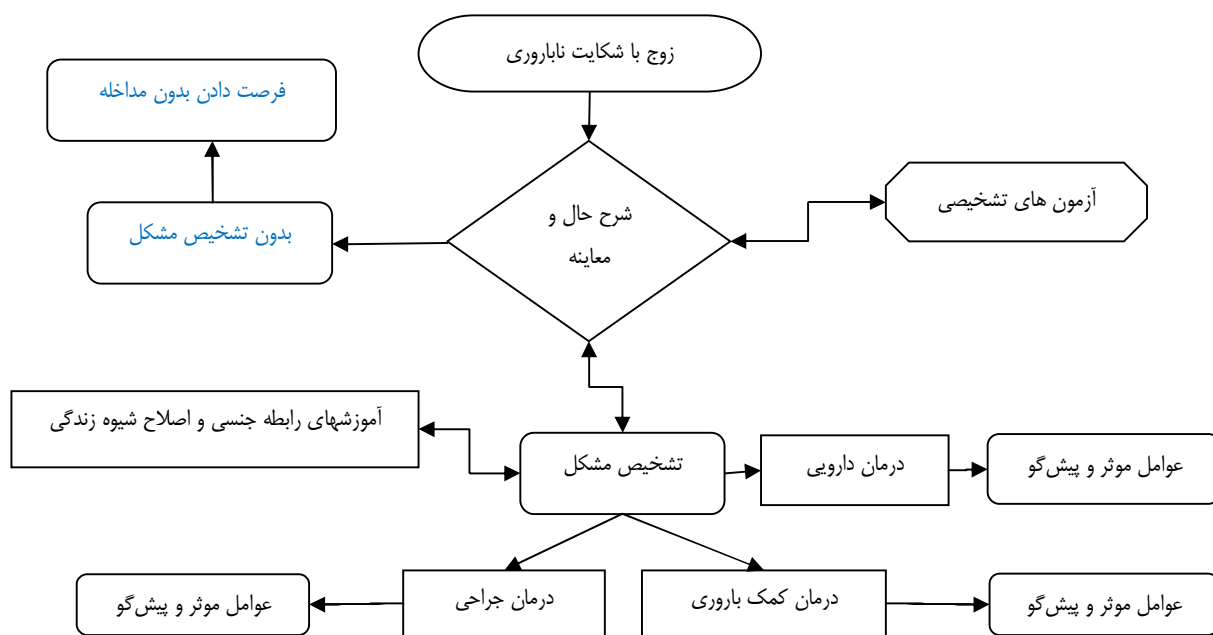
ابتدا روند و تعریف درمان ناباروری بر طبق نمودار مفهومی شکل ۲ مشخص شد. این نمودار کلیات مسیر تصمیم در مورد درمان را نشان می‌دهد. مشخص است که در روند درمان ناباروری استفاده از درمان‌های کمک باروری (IVF، IUI و ICSI) آخرین انتخاب برای درمان‌گران می‌باشد. از این رو برای انتخاب درمان ناباروری باید وضعیت فیزیکی و فیزیولوژیکی، وضعیت روحی - روانی وضعیت اقتصادی و هزینه‌ها را برای زوج در نظر گرفت (۱۲).

پیش‌گو می‌باشد و در نهایت در بخش تضمین کیفیت، کار طراح مدل را برای ارزیابی آن ساده‌تر خواهد کرد (۲، ۸).

تهیه اطلاعات: برای تامین اطلاعات، مطالعات آینده و گذشته‌نگر مورد بهره‌برداری قرار می‌گیرند. معمولاً مدل‌هایی که جهت پیش‌گویی عوامل خطر و یا پیش‌آگهی طراحی می‌شوند، اطلاعات خود را با استفاده از مطالعات کوهورت گذشته و آینده‌نگر و یا مورد-شاهدی لانه‌گزیده به دست می‌آورند. مدل‌های پیش‌گو برای امور تشخیصی اغلب اطلاعات خود را از مطالعات مقطعی و مورد-شاهد تامین می‌کنند. اطلاعات مدل‌های پیش‌گو که در امور درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند از کارآزمایی بالینی و گاهی از مطالعات مورد-شاهدی و یا مطالعات مقطعی به دست می‌آید (۵).

مسیر تهیه اطلاعات: برای تعیین مسیر تهیه اطلاعات باید از روندنمای فعالیت‌ها و ثبت اطلاعات جمعیت مورد مطالعه (بیماران) استفاده کرد. این ابزار به صورت نمادین می‌تواند صاحبان فرآیند و محل نگهداری و بازیابی اطلاعات مناسب را مشخص نماید. هم‌چنین بدین وسیله می‌توان محل‌های تاخیر یا اشکال در کسب یا ارائه اطلاعات را نیز شناسایی کرد. محل تاخیر یا اشکال اطلاعات در فرآیند کنترل کیفیت داده‌ها و در بخش تضمین کیفیت بسیار حائز اهمیت می‌باشد (۹).

تحلیل داده‌ها: طراحان مدل پیش‌بینی کننده باید توجه داشته باشند که بعد از تهیه داده‌ها، چگونه می‌خواهند اطلاعات به دست آمده را تحلیل کرده و از آن نتیجه بگیرند. در این مرحله، انتخاب متغیرهای موثر بر موفقیت درمان بسیار مهم هستند و نکته مهمی در ساخت یک مدل برای پیش‌بینی موفقیت درمان به شمار می‌رود. بنابراین باید مشخص گردد که کدام متغیرها و با چه دلیلی وارد مدل شده‌اند (۲، ۱۰، ۱۱). پاسخ به پرسش‌های ذیل می‌تواند راه‌کاری جهت تحلیل داده‌ها برای طراحان مدل باشد: آیا اطمینان کافی در مورد حضور همه متغیرهای اصلی در مدل نهایی وجود دارد؟ آیا متغیرهای مدل درصد بالایی از



شکل ۲. نمای ساده برای تشخیص و درمان ناباروری

تحقیق مشخص شدند را نشان می‌دهد. تعریف ناباروری مطابق تعریف سازمان جهانی بهداشت برای زوج‌ها در نظر گرفته شد و رویکرد تهیه اطلاعات به صورت گذشته‌نگر و با دسترسی به اطلاعات بیماران در فایل‌های درمانی تعیین شد. داده‌ها به صورت مستقیم و از طریق یک کارشناس مجرب از پرونده‌ها قرائت و برداشت شد و در مخزنی به صورت فایل رایانه‌ای جمع‌آوری گردید.

(۵) مسیر تهیه و محل داده‌ها بدین صورت تعیین شد: «پرونده زوج‌های دارای شرایط ورود به مطالعه که اقدام درمانی ICSI و یا IUI برای آنها انجام شده است». جمعیت هدف مطالعه بدین صورت بود: «مردان ناباروری که همسران آنها وضعیت تولید مثل طبیعی داشته و در سن باروری زیر ۴۰ سال بودند» و جمعیت مورد مطالعه بدین صورت مشخص شد «زوج‌های نابارور مراجعه کننده به یک مرکز درمان که عامل مردانه در آنها تشخیص داده شد».

بر اساس این روندنما و با در نظر داشتن چهارچوب ارائه شده در کادر ۱ موارد زیر تعیین شد:

- ۱) ابتدا هدف مدل مورد نظر بدین صورت تعریف شد: «پیش‌بینی موفقیت درمان مردان نابارور مراجعه کننده به مرکز درمان».
- ۲) معیارهای موفقیت و تعریف نتیجه درمان بدین صورت تعریف شد: «درمان ناباروری وقتی موفق محسوب می‌گردد که همسر مرد نوزادی به دنیا بیاورد» و معیار تشخیص به دنیا آوردن نوزاد گواهی تولد یا تایید زوج یا پزشکان معالج زوج می‌باشد.
- ۳) انتظار از مدل بدین صورت تعریف شد: «به دست آوردن احتمال موفقیت بر حسب درصد برای درمان زوج مورد نظر».
- ۴) نوع داده‌های مورد نظر بدین صورت مشخص گردید: «داده‌های جمعیت شناختی، پروفایل هورمونی، نتایج آزمون اسپرم، سوابق درمانی، خصوصیات و نوع ناباروری، سوابق درمانی و نتیجه معاینات زوج». بر اساس این موارد، جدول ۱ عوامل موثر در ناباروری مردان که در این

۶) مراحل کنترل کیفی اطلاعات و ارزیابی اولیه مدل نیز که در مقاله دیگری به آن پرداخته می شود نیز مشخص شد.

جدول ۱. عوامل موثر بر ناباروری و موفقیت درمان مردان نابارور

مراجعه کننده به مرکز درمان	
۱	سن مرد
۲	شاخص توده بدنی مرد
۳	طول مدت ازدواج مرد
۴	طول مدت ناباروری مرد
۵	مقدار مصرف سیگار مرد
۶	حجم دو بیضه
۷	مقدار تستوسترون خون
۸	مقدار FSH و LH و پرولاکتین خون
۹	حجم منی
۱۰	غلظت اسپرم
۱۱	تعداد کل اسپرم نمونه
۱۲	درصد طبیعی بودن شکل اسپرم
۱۳	درصد طبیعی بودن سر اسپرم
۱۴	درصد حرکت موثر اسپرم
۱۵	درصد اسپرم زنده
۱۶	سابقه ناباروری در فامیل مرد
۱۷	مخاطره شغلی برای مرد
۱۸	رخداد جراحی در شکم و لگن مرد
۱۹	غیرطبیعی بودن دستگاه تولیدمثل مرد
۲۰	ارزیابی یا درمان قبلی ناباروری در مرد
۲۱	نوع ناباروری مرد
۲۲	نسبت فامیلی بین مرد و همسرش
۲۳	روش کمک باروری

بحث

گرچه اصول طراحی مدل پیش بینی کننده در حالت های پیش گیری، تشخیصی یا درمانی مشابه است، اما جزئیات هدف و نحوه به دست آوردن عوامل موثر و ترتیب اثر آن ها و نیز میزان تاثیر گذاری هر عامل که با ضریب آن مشخص خواهد شد، متفاوت می باشد. از این رو در وهله اول باید به این نکته توجه داشت که مدل در حال طراحی باید با کدام یک از رویکردهای یاد شده تهیه شود. تعریف دقیق و ساده هدف و نتیجه کارکرد مدل منتج به تعریف شفاف و مشخص خروجی آن نیز خواهد بود و این از نکات مهم و اصلی طراحی مدل های پیش گو است (۸). برای مثال تمپلتون در مدل خود عوامل موثر بر موفقیت IVF را در پنج

عامل تاثیر گذار مطرح کرده است (۱۰) و رویکرد درمانی را مد نظر داشته است. نمونه دیگر اردم و ستولوویچک در مقالات خود به چهار عامل موثر با رویکرد تشخیصی و هانولت به پنج عامل موثر با رویکردی درمانی اشاره کرده اند (۱۳، ۱۴).

در اغلب موارد برای پیش بینی موفقیت درمان ناباروری، از مدل های رگرسیونی استفاده شده است. رعایت الزامات کاربرد مدل رگرسیونی شرط اساسی کارکرد مناسب مدل پیش گو و ارائه یک پیش بینی خوب است. ویژگی های متغیرها و اهداف مورد نظر پیش گویی، تعیین کننده به کار گرفتن این مدل ها است (۲). برای نمونه مدل رگرسیون ساده و مدل رگرسیون لجستیک در تحلیل داده های مربوط به هورمون آنتی مولرین و پارامترهای اسپرم در مقالات لامارکا و ژدرازاک با رویکردهای تشخیصی درمانی استفاده شده است (۱۵). بدیهی است هنگام استفاده از این مدل ها باید به شرایط استفاده و خصوصیات متغیرها و نوع تحلیل توجه کامل داشت (۱۶).

در تحقیقی که ون ویرت انجام داده عوامل موثر بر پیش بینی موفقیت روش IUI با مدل رگرسیون لجستیک چند گانه با رویکرد درمانی تحلیل شده است. در این مدل متغیر وابسته یک متغیر دوحالتی (موفق / ناموفق) می باشد که چند عامل موثر روی آن تاثیر می گذارند. در چنین مدلی اگر تعداد درمان ها یکسان نباشد، اولاً تفاوت موفقیت با یک درمان و یا بیشتر ملاحظه نمی شود و ثانیاً به علت سانسور شدن برخی از داده ها (عدم موفقیت تا انتهای مطالعه) استفاده از این مدل مناسب به نظر نمی رسد (۱۷).

از مدل رگرسیونی کاکس نیز برای پیش بینی مخاطرات درمان ناباروری استفاده شده است (۱۸). این مدل به تحلیل فاصله زمانی تا وقوع رخداد (مانند مرگ یا شکست درمان) می پردازد. شکست یا حادثه مورد نظر می تواند یک بار برای هر فرد اتفاق بیفتد و این نکته در تحلیل متغیرهای وارد شده در این مدل حائز اهمیت است. در مورد این مدل باید دقت کرد که تناسب مخاطرات به عنوان پیش فرض این مدل، قبلاً ارزیابی شده باشد و توجه

نکرده و در ادامه کار مدلی را ارائه می دهند که برون داد آن، انتظارات مطلوب را پاسخ نمی دهد (۲۵).

کادر ۲. خصوصیات مهم عوامل پیش گو در مدل طراحی شده

- خصوصیات عامل پیش گو
- قدرت و میزان اثر
 - دسته بندی موضوعی
 - ارزش و هزینه
 - شناساگرها
 - تعیین اعتبار
 - حالت دو دویی
 - به گزینی پیش گو
- ارزیابی مشاهده گر
ارزیابی بیولوژیکی
تورش رقت رگسیون

بررسی انتقادی برخی مدل های تدوین شده نشان می دهد که طراحان مدل پیش بینی کننده پرسش های اولیه ای را در ذهن داشته، ولی آن ها را عملاً تبیین نمی کنند. از این رو انتظار خود از کارکرد مدل را ثبت به طور شفاف و دقیق نکرده و در ادامه کار مدلی را ارائه می دهند که برون داد آن، انتظارات مطلوب را پاسخ نمی دهد (۲۵).

جمعیتی که اطلاعات اولیه برای تدوین مدل از آن ها گرفته می شود از نظر خصوصیات جزئی و کلی باید شبیه به جمعیتی باشد که مدل برای آن ها به کار خواهد رفت. اگر این تفاوت زیاد باشد، در فرآیند ارزیابی خارجی مدل، نتایج مورد انتظار به دست نیامده و کارکرد مدل یعنی پیش بینی آن نامناسب خواهد بود (۱۷).

در عمل هنگام طراحی مدل باید روندنمای تهیه اطلاعات جمعیت هدف رسم شده و نقاط برداشت اطلاعات و نقاط بحرانی آن مشخص شود و مطابق آن اقدام به کسب اطلاعات و تکمیل طراحی مدل پیش گو گردد. اگر نحوه برداشت اطلاعات برای تدوین مدل با نحوه برداشت اطلاعات برای آزمون (درونی یا بیرونی) آن متفاوت باشد، امکان کارکرد قابل انتظار مدل بسیار کاهش می یابد (۲۶).

اگر اطلاعات درست و مناسب از جمعیت مورد نظر به دست آمده و تحلیل مناسبی از یافته ها در طراحی مدل به کار رود، می توان انتظار داشت که مدل به دست آمده پیش گویی خوبی را در مورد موضوع مورد انتظار نمایش دهد. این جمله نشان می دهد که روند تضمین کیفیت

داشت که اگر چندین درمان برای بیماران استفاده شده، آیا نوع این درمان ها یکسان بوده یا خیر. اگر نوع درمان ها یکسان بوده، باید نتیجه چندبار استفاده از یک درمان در مدل لحاظ شود.

البته برخی مدل ها الزامات یا نکات تحلیلی متعددی دارند؛ از جمله در تحلیل کاکس افزون بر موارد قبلی باید به اثر متقابل متغیرها و اثر هم خطی متغیرهای مستقل (پیش بینی کننده) توجه داشت. برای مثال در تحقیق روانگرد و همکاران مدت اقامت بیماران در بخش مورد بررسی قرار گرفته و از لحاظ تناسب پیش فرض ها بررسی شده است (۱۹).

عوامل موثر بر موفقیت درمان در هر یک از حالات مندرج در شکل ۲ متفاوت است. برای تشخیص میزان موفقیت درمان در این رویکردها، تعریف موفقیت که در حقیقت همان برون داد مورد انتظار طراح مدل است، بسیار اهمیت دارد. معمولاً در مطالعات ناباروری موفقیت درمان به صورت تولد نوزاد زنده تعریف می شود (۲۰). البته برخی نیز موفقیت را به صورت وجود جنین با تپش قلب و یا تایید آبستنی با آزمون هورمونی در نظر گرفته اند (۱۴، ۲۱) که هر کدام نقاط ضعف و قوت خود را دارند (۲۲).

ممکن است هر کدام از عوامل پیش گو به عامل دیگری وابسته باشند که تعیین این وابستگی در طراحی مدل اهمیت دارد (۴، ۲۳). هنگامی که میزان تاثیر عوامل مورد بررسی قرار می گیرد، در حقیقت قدرت پیش گویی این عامل در مدل مورد بررسی است و هنگامی که ضریب آن مشخص باشد نسبت تاثیر و قدرت پیش گویی عامل در مدل مشخص می شود (۲۴). خصوصیات عوامل پیش گو شامل جزئیات مندرج در کادر ۲ می باشد که باید در ترسیم مدل به آن ها توجه داشت (بحث در جزئیات این عوامل خارج از حیطه این مقاله است).

بررسی انتقادی برخی مدل های تدوین شده نشان می دهد که طراحان مدل پیش بینی کننده پرسش های اولیه ای را در ذهن داشته، ولی آن ها را عملاً تبیین نمی کنند. از این رو انتظار خود از کارکرد مدل را به طور شفاف و دقیق ثبت

اطلاعات در کل مسیر طراحی مدل را باید در نظر گرفت (۲۷).

برای طراحی مدل پیش‌بینی‌کننده، باید نتیجه کار تعریف شده و کاملاً مشخص باشد تا بر اساس آن بتوان مرز دستیابی به موفقیت و ابزار اندازه‌گیری آن را مشخص کرده و بر اساس آن آزمون‌های لازم برای اندازه‌گیری موفقیت را در نظر گرفته و به کار برد. روش تحلیل نتایج به دست آمده از نظر آماری و استنباطی وابسته به تعریف نتیجه است. استفاده از انواع تحلیل رگرسیونی در مدل‌های پیش‌بینی با توجه به تعریف نتیجه صورت می‌گیرد. برای نمونه تمپلتون در تحلیل خود برای موفقیت درمان IVF از رگرسیون لجستیک استفاده نموده است (۱۰).

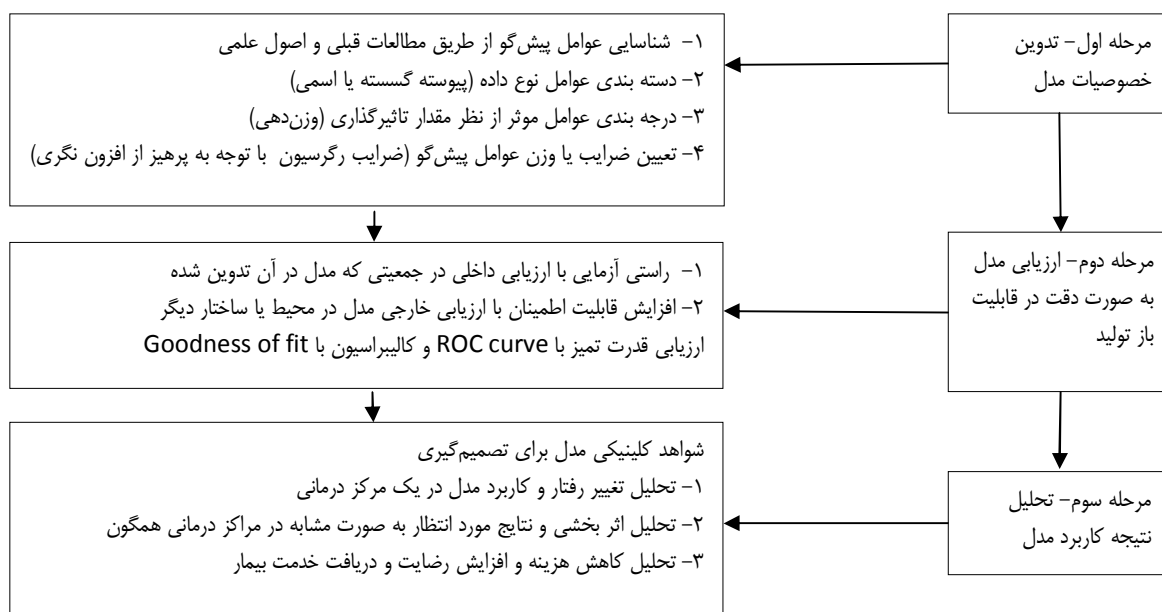
هنگام طراحی مدل باید میان حاملگی خود به خودی و حاملگی بعد از درمان تفاوت گذاشت. گرچه در جمعیت، میزان بروز حاملگی برآیند این دو می‌باشد، ولی ماهیت و ابعاد مداخله در این موارد متفاوت است؛ بنابراین مدل پیش‌گو برای هر کدام متفاوت خواهد بود. روش‌های مختلف درمانی در مطالعات مختلفی از جمله کارآزمایی‌های بالینی مقایسه گردیده و برای آن‌ها مدل پیش‌بینی‌کننده طراحی شده است که محور آن‌ها اغلب

مبتنی بر تحلیل رگرسیون لجستیک، کاکس رگرسیون، کاپلان مایر و روش‌های دیگر آماری است (۴، ۲۵).

نتیجه‌گیری

هدف این مقاله بیان اصول و کلیات طراحی مدل پیش‌بینی موفقیت درمان ناباروری است. چنانچه پیش‌بینی قابل‌قبولی برای میزان موفقیت یک درمان در زوج نابارور ارائه شود، دو اتفاق مطلوب رخ می‌دهد. اول این که زوج طالب درمان، تخمین هزینه-فایده درمان خود را به دست آورده و براساس آن برای انجام درمان تصمیم خواهند گرفت. دوم این که درمان‌گر با توجه به شرایط بیمار بهترین و با صرفه‌ترین درمان را انتخاب می‌نماید. برای درمان‌گر، درمان متناسب با زوج، کم کردن زمان رسیدن به نتیجه و پرهیز از عوارض درمان از اهمیت برخوردار است.

شکل ۳ با در نظر داشتن اصول یاد شده، مراحل طراحی یک مدل پیش‌بینی موفقیت درمان ناباروری را نشان می‌دهد. از آنجا که تعیین اهداف کارکردی مدل تاثیرگذار می‌باشد، این شکل به صورت یک نمودار مفهومی مراحل بعد از تعیین اهداف را نشان داده است. در این شکل مهم‌ترین نکته‌هایی که برای طراحی این مدل‌ها باید در نظر گرفته شود بیان شده است.



شکل ۳. نمای مراحل تدوین و ارزیابی مدل پیش‌بینی در یک نمودار مفهومی

5. Steyerberg EW. Clinical Prediction Models: a practical approach to development validation and updating. 2th ed: Springer; 2009 2009.
6. van Geloven N, Broeze KA, Bossuyt PMM. Treatment should be considered a competing risk when predicting natural conception in subfertile women. *Human Reproduction*. 2012;27(3):889-95. English.
7. Williams Z, Banks E, Bkassiny M, Sudharman, Jayaweera K. Reducing multiples: a mathematical formula that accurately predicts rates of singletons, twins, and higher-order multiples in women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2012 December 2012;98(6):0015-282.
8. Toll DB, Janssen KJ, Vergouwe Y, Moons KG. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008 Nov;61(11):1085-94. PubMed PMID: 19208371.
9. Mol BWJ, van Wely M, Steyerberg EW. Using prognostic models in clinical infertility. *Human Fertility*. 2000;3:199-202.
10. Templeton A, Morris Jk, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilization treatment. *The Lancet*. 1996;348:1402-6. English.
11. Stolwijk AM, Zielhuis GA, Hamilton CJCM, al e. Prognostic models for the probability of achieving an ongoing pregnancy after invitro fertilization and the importance of testing their predictive value. *Hum Reprod*. 1996;11(10):2298-303.
12. Bhattacharya S, Hall M. Cost-effective treatment of couples with subfertility. *The Lancet*. 2000;355(9197):2.
13. Hunault CC, Habbema JD, Eijkemans MJ, Collins JA, Evers JL, te Velde ER. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod*. 2004 Sep;19(9):2019-26. PubMed PMID: 15192070.
14. Hunault C, Egbert R, te Velde ER, Weima SM, Macklon NS, Eijkemans MJ, et al. A case study of the applicability of a prediction model for the selection of patients undergoing in vitro fertilization for single embryo transfer in another center. *Fertility and Sterility*. 2007 June 2007;87(6).

این مدل در سه مرحله تدوین می‌گردد. در مرحله اول خصوصیات مدل و در مراحل بعدی دقت و کارکرد آن ارزیابی می‌شود. در سطح عملیاتی، ابتدا عوامل موثر بر پیش‌بینی نتیجه با توجه به نحوه و نوع درمان مشخص شده و سپس میزان اثر هر عامل به صورت ضریب تعیین می‌گردد. در ادامه از مدل بهره‌برداری می‌شود تا عملکرد آن به دست آمده و با انتظار طراحان مقایسه گردد. اگر این کارکرد با نتایج مورد انتظار و واقعیات کلینیکی هم‌خوانی داشته باشد، به تدریج با استفاده بیشتر از مدل ضرایب عوامل موثر در آن ثابت شده و مدل، مقادیر پیش‌بینی را دقیق‌تر به دست می‌دهد. در حقیقت، تکامل مدل پیش‌بینی کننده در مرحله دوم صورت گرفته و استفاده از آن در مرحله سوم و با بررسی شواهد بالینی مبنی بر تاثیر مثبت و کارکرد صحیح مدل، به تدریج جایگزین می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از رساله دکترای پژوهش‌محور می‌باشد که توسط دکتر علیرضا زرین‌آرا در پژوهشگاه ابن‌سینا انجام شده است. برای کمک در انجام تحقیقات این رساله از مدیران و همکاران این پژوهشگاه و مرکز درمان فوق تخصص ناباروری ابن‌سینا تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Cooper G. An analysis of costs of infertility treatment. *Am J Public Health*. 1986;76:1018-9.
2. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical Prediction Rules: Applications and Methodological Standards. *New England Journal Medicine*. 1985 September 26, 1985;313:793-9. english.
3. van Loendersloot L, Repping S, P.M.M. B, van der Veen F, van Wely M. Prediction models in in vitro fertilization where are we A mini review. *Journal of advanced research*. 2014;5:295-301.
4. Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, Bossuyt PMM, Eijkemans MJC, van der Veen F, et al. Prediction models in reproductive medicine: A critical appraisal. *Human Reproduction Update*. 2009;15(5):537-52.

15. Jdrzejczak P, Taszarek-Hauke G, Hauke J, Pawelczyk L, Duleba AJ. Prediction of spontaneous conception based on semen parameters. *International journal of andrology*. 2008 Sep;31(5):499-507. PubMed PMID: 17651398. Epub 2007/07/27. eng.
16. Kestenbaum B. *Epidemiology and Biostatistics: An Introduction to Clinical Research* 2010.
17. van Weert J-M, Repping S, van der Steeg JW, Steures P, van der Veen F, Mol BWJ. IUI in male subfertility: are we able to select the proper patients? *Reproductive BioMedicine* 2005 September 2005(5):624-631.
18. Mulders A, Eijkemans MJ. Prediction of chance for success or complications in gonadotrophin ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Reproductive BioMedicine Online*. 2003;7(2):170-8.
19. Ravangard R. Comparison of the Results of Cox Proportional Hazards Model and Parametric Models in the Study of Length of Stay in a Tertiary Teaching Hospital in Tehran, Iran. *Acta Medica Iranica*. 2011;49(10):651.
20. Tjon-Kon-Fat RI, Lar DN, Steyerberg EW, Broekmans FJ, Hompes P, Mol BWJ, et al. Inter-clinic variation in the chances of natural conception of subfertile couples. *Human Reproduction*. 2013;28(5):1391-7.
21. C. H, MJ. E, MH. P, ER. tV, JD. H, BC. F, et al. A prediction model for selecting patients undergoing in vitro fertilization for elective single-embryo transfer. *Fertility Sterility*. 2002;77:725-32.
22. Zarinara A, Zeraati H, Kamali K, Mohammad K, Shahnazari P, Akhondi MM. Models predicting success of infertility treatment: A systematic review. *Journal of Reproduction & Infertility*. 2016;17(2):68.
23. McGinn T, Guyatt G, Wyer P, Naylor C, Stiell I, Richardson W. *Users' Guides to the Medical Literature: How to Use Articles About Clinical Decision Rules*. Tehran University Medical Journal. 2000;63(10):836-50. eng %@ 1683-1764 %[2005.
24. Yealy DM, Auble TE. Choosing between clinical predicting rules. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(26).
25. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Bossuyt PM, Hompes PG, et al. Do clinical prediction models improve concordance of treatment decisions in reproductive medicine? *BJOG*. 2006 Jul;113(7):825-31. PubMed PMID: 16827767.
26. Veltman-Verhulst SM, Fauser BC, Eijkemans MJ. High singleton live birth rate confirmed after ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome: validation of a prediction model for clinical practice. *Fertility and sterility*. 2012;98(3):761-8. e1.
27. Custers IM, Steures P, van der Steeg JW, van Dessel TJ, Bernardus RE, Bourdrez P, et al. External validation of a prediction model for an ongoing pregnancy IUI. *Fertility and Sterility*. 2007;88(2):425.