

معادلات بر آورد تعمیم یافته و کاربرد آن در تحلیل داده های کولیک شیر خوارگی

دکتر جمشید یزدانی چراتی^۱ - مریم تاتاری^{۲*} - دکتر حسن کریمی^۳ - دکتر حامد روحانی زاده^۴

- ۱- دانشیار آمار زیستی، گروه آموزشی مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
- ۲- کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
- ۳- استادیار گروه آموزشی اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
- ۴- دستیار اطفال بیمارستان بوعلی، گروه آموزشی اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

*نویسنده مسؤول: مریم تاتاری، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی مازندران

پست الکترونیکی: maryamtatary@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: بسیاری از مطالعات در اپیدمیولوژی و علوم پزشکی که در آن پیامد مورد نظر در افراد بارها در طول زمان اندازه گیری می شود، بر اساس طراحی طولی انجام می شوند. از ویژگی های داده طولی تکرار مشاهدات در آزمودنی ها می باشد که باعث ایجاد همبستگی بین مشاهدات می شود. به همین علت در داده های طولی شرط استقلال مشاهدات نقض می شود که باعث شده این داده ها نیاز به روش های آماری خاصی داشته باشند. یکی از مدل های مطلوب برای تجزیه و تحلیل این نوع داده ها مدل حاشیه ای است که روش مشهور استنباط آماری آن معادلات بر آورد تعمیم یافته می باشد. به همین جهت هدف از این مطالعه کاربرد معادلات بر آورد تعمیم یافته در داده های حاصل از یک کارآزمایی بالینی برای بررسی درمان کولیک شیر خوارگی با پروبیوتیک ها می باشد.

روش: در این مطالعه ضمن معرفی معادلات بر آورد تعمیم یافته، کاربرد آن در تحلیل تاثیر پروبیوتیک بر کولیک شیر خوارگی با استفاده از نرم افزار SAS 9.2 به کار گرفته ایم. این داده ها شامل ۹۸ شیرخوار مراجعه کننده به درمانگاه گوارش اطفال بیمارستان بوعلی شهرستان ساری می باشد که حاصل یک کارآزمایی بالینی تصادفی یک سو کور می باشد. بیماران به طور تصادفی به دو گروه ۴۹ نفره تقسیم شده اند. به گروه شاهد دارونما و به گروه مداخله قطره پروبیوتیک با یوگایا به مدت ۲۱ روز به صورت خوراکی تجویز شد. متغیر پاسخ در این مطالعه متوسط مدت زمان گریه کودک شیرخوار در طول هفته می باشد که به ترتیب در روز اول، روز ۷، روز ۱۴، روز ۲۱ ویزیت ثبت شده است.

یافته ها: نتایج نشان داد که مصرف قطره پروبیوتیک، گذشت زمان تاثیر معناداری بر درمان کولیک کودکان شیرخوار دارد به طوریکه میزان گریه کودکان در گروهی که قطره پروبیوتیک مصرف نموده اند ۸/۵ ساعت کمتر از شاهد است ($p=0/01$) و میزان گریه کودکان با گذشت هر هفته تقریباً ۳/۵ ساعت کاهش یافته است ($p=0/001$).

نتیجه گیری: با توجه به وجود همبستگی بین مشاهدات و نقض شدن فرض استقلال مشاهدات روش معادلات بر آورد تعمیم یافته به عنوان یک روش آماری خاص که در آن ساختار همبستگی بین مشاهدات لحاظ شده است، روش آماری مناسبی است.

نتایج آماری نشان داد که درمان با پروبیوتیک باعث بهبود کولیک در کودکان شیرخوار می شود.

کلیدواژه ها: مطالعات طولی، معادلات بر آورد تعمیم یافته، کولیک شیرخوارگی، پروبیوتیک.

فصلنامه علمی دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، دوره ی دوم، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۴

مقدمه

در بسیاری از مطالعات در اپیدمیولوژی و علوم پزشکی و بهداشتی که متغیر پاسخ و یک سری از متغیرهای کمکی در افراد (واحد های آزمودنی) بارها در طول زمان مشاهده و یا اندازه گیری می شوند بر اساس طرح های طولی انجام می شوند.

از ویژگی های یک مجموعه داده های طولی تکرار مشاهدات در افراد می باشد که امکان مطالعه مستقیم را با در نظر گرفتن تغییرات فراهم می نماید، به همین علت همبستگی بین مجموعه ای از مشاهدات در یک موضوع وجود دارد. با توجه به وجود چنین همبستگی در بین مشاهدات، استقلال مشاهدات که از پیش فرض های مربوط به روش های آماری معمول است نقض شود، تجزیه و تحلیل داده های طولی نیاز به روش های آماری خاصی دارد. سه مدل مهم در تجزیه و تحلیل داده های طولی مورد استفاده قرار می گیرند، که شامل مدل حاشیه ای، مدل آمیخته و مدل انتقالی می باشند (۴، ۲۰۱۰).

روش مشهور استنباط آماری در میان مدل های حاشیه ای، معادلات برآورد تعمیم یافته می باشد که توسط زیگر و لیانگ در سال ۱۹۸۶ ارائه شده است (۳).

زمانی که داده ها از نوع کمی هستند برای تفسیر داده ها از ضریب رگرسیونی و در صورتی که داده ها کیفی باشند از نسبت شانس استفاده می کنیم (۴). کولیک شیرخوارگی مشکل شایعی است که در سه ماه اول تولد نوزادان مشاهده می شود و حدود ۱۰ تا ۳۰ درصد شیرخواران زیر ۳ ماه به این بیماری مبتلا هستند. واژه کولیک در مورد نوزادانی که در طی سه ماه اول زندگی بدون هیچ علت واضحی گریه های طولانی مدت دارند، به گونه ای که والدینشان را پریشان ساخته و برای یافتن علت راهی اورژانس های اطفال می نمایند (۸).

اگرچه کولیک تقریباً تا ۳-۲ ماهگی خود به خودی خوب می شود و البته ممکن است در حدود ۲۰ درصد از موارد تا ماه های ۴ و ۵ نیز به طول بی انجامد، اما می تواند به دلیل گریه های شدید شیرخوار باعث نگرانی شدید و درمانده شدن خانواده ها و متحمل شدن هزینه های غیر ضروری اعم از مراجعه به پزشکان متعدد، انجام اقدامات پاراکلینیکی گوناگون و مصرف داروهای مختلف شود.

تاکنون علی رغم انجام تحقیقات و بررسی های متعدد انجام شده درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد (۸، ۹)، که خود باعث اضطراب و سردرگمی خانواده ها و صرف وقت زیادی از پزشک جهت توجیه خانواده ها می شود. با توجه به مسائل فوق پیدا کردن راهی جهت درمان این بیماری ضروری به نظر می رسد. بر اساس تحقیقات انجام شده درمان کولیک شیرخواران با پروبیوتیک (به شکل های مختلف)، نتایج متفاوت و سودمند که عارضه یا خطری برای شیرخوار نداشته (۹، ۱۰)، اگر چه به نظر می رسد هنوز مطالعات بیشتری لازم است. درمان های متداولی که برای این نوزادان انجام می شود شامل آموزش مراقبت های دقیق شیردهی، ممانعت از آئروفاژی، تجویز قطره ضد نفخ دایمیتین، گاه گاهی

مکمل (قطره استامینوفن) است، که متأسفانه در مواردی با به کارگیری همه این تدابیر درد بیمار تداوم دارد و منجر به نگرانی و استرس زیاد خانواده می شود. در صورت موثر بودن پروبیوتیک در کودکان کولیکی با به کارگیری آن می توان از درد و اضطراب چند ماهه خانواده کاست. هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر پروبیوتیک بر کولیک شیر خوراگی در کودکان شیر مادر خوار، با استفاده از روش معادلات برآورد تعمیم یافته در داده های طولی می باشد.

روش مطالعه

داده های پژوهش: داده های مطالعه طولی حاضر، برگرفته از مطالعه ای انجام شده به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی یک سویه کور (کورسازی والدین بیمار) می باشد. ۹۸ شیرخوار مراجعه کننده به درمانگاه گوارش اطفال بیمارستان بوعلی سینا در شهرستان ساری که توسط فوق تخصص گوارش کودکان مبتلا به کولیک شیرخواران تشخیص داده شده و واجد شرایط زیر بودند پس از توجیه والدین و اخذ رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند.

باید سن این کودکان بین ۱۵ تا ۱۲۰ روز بوده و شیر مادر مصرف می کردند، همچنین افرادی که وارد مطالعه شدند نباید آنتی بیوتیک مصرف کرده باشند و مدت زمان گریه آنها باید به طور مستمر ۳ ساعت یا بیشتر از ۳ ساعت در روز و ۳ روز یا بیشتر از ۳ روز در هفته باشد و در نهایت اینکه وزن آنها به هنگام تولد باید بین ۲۵۰۰ تا ۴۰۰۰ گرم باشد.

و کودکانی که شروع تغذیه آنها با شیرخشک بوده یا دچار بیماری های هایی هستند که منجر به مصرف آنتی بیوتیک شده یا اینکه تشخیص علتی برای درد شیرخوار مثل گاسترو ازوفازیا ریفلاکس و... (مطرح شدن علل ارگانیک درد شکمی) مطرح شده باشد و یا هر نوع بیماری زمینه ای داشته باشند یا اگر تشخیص داده شود بیمار در سن ۶ ماهگی تشخیص داده شود که دچار هرگونه بیماری باشد که باعث تقلید علائم کولیک می شود در طول بررسی از مطالعه خارج خواهند شد.

¹ Single blind

های همبسته شد، لذا تحلیل این داده‌ها نیاز به روش‌های آماری خاصی دارد که همبستگی بین پاسخ‌ها برای هر فرد را لحاظ نماید (۱،۲،۶). به همین دلیل برای تعیین اثر مصرف قطره پروبیوتیک، متغیرهای مستقل و زمان بر میزان گریه کودک، از روش معادلات برآورد تعمیم یافته مدل حاشیه‌ای مطالعات طولی استفاده نمودیم. نرم افزار sas 9.3 را برای این تجزیه و تحلیل به کار بردیم و مقادیر $p\text{-value} < 0.05$ را برای معناداری آماری ملاک قرار دادیم.

ساختار داده‌ها:

در داده‌های طولی فرض بر آن است که برای هر فرد $(i=1,2,\dots,n)$ (آزمودنی) $(t=1, \dots, t_i)$ زمان اندازه‌گیری شده وجود دارد. (برای راحتی اندیس گذاری t_i را با t نمایش می‌دهیم) حال متغیر پاسخ برای فرد i ام در زمان t را با Y_{it} نشان می‌دهیم. هر فرد دارای t بردار متغیر کمکی به صورت X_{it} با بعد $1 \times q$ است. در نهایت ماتریس $X_i = [X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{it}]'$ با بعد $t \times q$ ماتریسی از متغیرهای کمکی برای هر فرد می‌باشد.

مدل میانگین حاشیه‌ای به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$g(\mu_{it}) = x_{it}\beta$$

که در آن β بردار ضرایب رگرسیونی، $x_{it}\beta$ بردار متغیرهای کمکی و μ_{it} میانگین متغیر پاسخ Y_{it} به شرط X_{it} در نظر گرفته شده است. تابع پیوند $g(\cdot)$ امید پاسخ‌ها را به بردار متغیرهای کمکی مرتبط نموده و نوع تابع پیوند به نوع متغیر پاسخ بستگی دارد. یک ویژگی مهم این مدل، همبستگی بین پاسخ‌ها برای هر آزمودنی است که با ساختارهای مختلف زیر در مدل لحاظ می‌شود

(۱) ساختار همبستگی مستقل^۳: زمانی رخ می‌دهد که همبستگی بین زمان‌ها خیلی نزدیک به صفر باشد. و در حقیقت داده‌ها مستقل کار می‌کنند.

(۲) ساختار تبادل پذیر^۴: در این ساختار فرض بر این است که، همبستگی بین زمان‌های متوالی با هم برابر باشد. در حقیقت همبستگی بین زمان‌ها تغییر نمی‌کند. (همبستگی یکنوا).

(۳) ساختار خود بازگشتی مرتبه اول^۵: در این ساختار فرض می‌شود که هر چه فاصله‌های زمانی بین اندازه‌گیری‌ها زیاد می‌شود، باید همبستگی بین آن‌ها کم شود.

(۴) ساختار k همبسته اسپتا: که مشابه ساختار خودبازگشتی مرتبه اول است با این تفاوت که از فاصله زمانی k همبستگی‌ها صفر در نظر گرفته می‌شود.

(۵) ساختار همبستگی بدون ساختار^۶: در این نوع ساختار کم و زیاد شدن همبستگی‌ها هیچ الگویی ندارد (۲).

بیماران به طور تصادفی ساده به دو گروه ۴۹ نفره تقسیم شدند. به گروه شاهد دارونما داده شد و به گروه مداخله قطره پروبیوتیک با یوگایا (حاوی لاکتوباسیلوس روتری ساخت فرینگ^۱ کشور آلمان و توسط شرکت ایرانی دایاطب) به مدت ۲۱ روز به صورت خوراکی تجویز شد. تجویز دارو به صورت قطره با حجم ۵ (حاوی لاکتوباسیلوس روتری به مقدار 10^8 عدد در ۵ قطره است) که روزانه به میزان ۵ قطره تجویز شد. قطره‌های دارونما کاملاً شبیه قطره دارو تهیه شدند (از نظر شکل و اندازه و رنگ).

اطمینان دادن به والدین و در آغوش گرفتن و روش صحیح شیردهی به طور یکسان در هر دو گروه آموزش داده شد.

در ابتدای مطالعه به مادر آموزش‌هایی به شرح ذیل داده شد:

۱. ثبت دقیق زمان شروع و خاتمه گریه کردن در شبانه روز و کل زمان گریه به ساعت و دقیقه به طور روزانه در طی یک ماه، تعداد دفعات حمله کولیک در روز

۲. روش صحیح شیردهی و تغذیه منحصراً^۲ از شیر مادر و دفعات آن بسته به تمایل شیرخوار و بعد از هر بار شیردهی آروغ بچه گرفته شود.

۳. رد علل دیگر گریه شیرخوار: به مادر آموزش داده شد در صورت ایجاد هر گونه تغییر در سیر بالینی بیمار که دال بر بیماری و تشخیصی غیر از کولیک باشد (شامل تب، آبریزش بینی، سرفه، اجتناب از مصرف شیر، بی حالی شدید نوزاد، تغییر رنگ ادرار، سوزش ادرار، ... (به پزشک مجدداً مراجعه و در صورت تشخیص بیماری یا عارضه‌ای غیر از کولیک بود این کودک از مطالعه حذف شد و درمان مربوطه و مرتبط با بیماری ایجاد شده را دریافت نمود.

پیگیری نتایج درمان با ارزیابی بالینی بیمار بود که به ترتیب بیمار در روز اول تجویز دارو، روز ۷، روز ۱۴، روز ۲۱ و به صورت هفتگی از نظر دوز وسوس قطره پروبیوتیک بیوگایا^۲ (که کمتر از 10^8 نباشد) و جداول زمان گریه روزانه که توسط مادر ثبت شد به صورت میانگین هفتگی توسط آمارگر مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین شیرخوار در ۶ ماهگی نیز از جهت بررسی بیماری‌های احتمالی دیگر که در ابتدای مطالعه تشخیص داده نشده بود ویزیت و در صورت وجود از مطالعه حذف شد.

با استفاده از فرنس ۱۰ و اطمینان ۹۵٪ و توان ۹۰٪ حجم نمونه را ۳۶ نفر برای هر گروه در نظر گرفتیم که با توجه به ریزش ۱۰ درصدی حدود ۵۰ نفر برای هر گروه انتخاب شد (۱۰).

$$n = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})(s_1^2 + s_2^2)}{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)^2} = \frac{(1.96 + 1.28)^2 (3509.7 + 383.7)}{(128 - 169.6)^2} \approx 36$$

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: از آن جا که داده‌های حاصل از بررسی تاثیر قطره پروبیوتیک بر میزان گریه هر کودک شیرخوار مورد مطالعه در ۳ هفته متمادی اندازه‌گیری شده است باعث به وجود آمدن پاسخ

³ Independent correlation Structure

⁴ Exchangeable

⁵ First Order Auto regressive M=1

⁶ unstructure

¹Ferring

²Biogaia

بحث:

در این مطالعه مشخص شد که روش معادلات برآورد تعمیم یافته روش آماری مناسب برای تجزیه و تحلیل داده های مربوط به درمان کولیک شیرخوارگی می باشد زیرا، میزان گریه کودک (متغیر پاسخ) در ۳ هفته متوالی اندازه گیری شده منجر به ایجاد همبستگی بین مشاهدات گردید. با توجه به این که این همبستگی ایجاد شده پیش فرض برقراری استقلال مشاهدات را در بیشتر روش های آماری معمول از قبیل رگرسیون و معادلات خطی تعمیم یافته و ... نقض کرده است، معادلات برآورد تعمیم یافته می تواند یک روش آماری مناسب برای تحلیل این نوع داده ها باشد. زیرا در ساختار روش معادلات برآورد تعمیم یافته این همبستگی لحاظ شده و منجر به برآورد بهتری از پارامترهای موجود در مدل می شود.

نتیجه گیری:

زمانی که مشاهدات در طول زمان چند بار اندازه گیری شوند به طوری که باعث ایجاد همبستگی بین آزمودنی ها شود روش معادلات برآورد تعمیم یافته در مدل حاشیه ای برای مطالعات طولی می تواند به عنوان روش آماری برای تجزیه و تحلیل این نوع داده ها مورد استفاده قرار داد. تحلیل داده های مربوط به درمان کولیک شیرخوارگی با استفاده از پروبیوتیک باروش معادلات برآورد تعمیم یافته صورت پذیرفت. نتایج نشان داد که، مصرف پروبیوتیک باعث بهبود کولیک شیرخوارگی می شود. طی مطالعات مشابه ای که توسط ساوینو اف ۱ و همکارانش و هم چنین لاورنس دی روزن ۲ به سال ۲۰۰۷ میلادی انجام پذیرفت (۱۱،۱۲) به این نتیجه مشابه رسیده اند که درمان با پروبیوتیک باعث بهبود کولیک در کودک شیرخوار می شود.

جدول شماره ۱: ساختار همبستگی داده ها

ساختار همبستگی مورد استفاده			
هفته سوم	هفته دوم	هفته اول	
۰/۲۶	۰/۵۱	۱	هفته اول
۰/۵۱	۱	۰/۵۱	هفته دوم
۱	۰/۵۱	۰/۲۶	هفته سوم

برآورد پارامترها رگرسیونی در مدل حاشیه ای با استفاده از معادلات برآورد تعمیم یافته قابل انجام می باشد. در معادلات برآورد تعمیم یافته، برآورد پارامتر رگرسیونی از حل معادله ی زیر به دست می آید:

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

ماتریس کوواریانس فرد i ام به صورت زیر می باشد:

$$V_i = \sigma A_i^{1/2} R_i A_i^{1/2}$$

A_i یک ماتریس قطری است که عناصر روی قطر اصلی آن عبارتست از، $\sigma^2 V(\mu_{it})$ پارامتر مقیاس است و $R_i(\alpha)$ ماتریس همبستگی $t \times t$ برای آمین آزمودنی است که ساختار همبستگی داده ها را مشخص می کند (۳،۵،۷).

یافته ها:

در این مطالعه، که از نوع پژوهشی می باشد در ابتدا به طور شهودی با کمک رسم نمودار به بررسی معنادار بودن زمان و مصرف قطره پروبیوتیک بر میزان گریه کودک پرداختیم. بر اساس نمودار ۱ می بینیم که با گذشت زمان میزان گریه کودک در دو گروه کاهش و در گروه مداخله کمتر از گروه شاهدی می باشد. سپس برای مدل بندی آماری برای بررسی اثر هم زمان مصرف قطره پروبیوتیک و زمان بر میزان گریه کودک شیرخوار از روش معادلات برآورد تعمیم یافته ی مدل حاشیه ای داده های طولی استفاده شده است. مدل حاشیه ای استفاده شده به شکل زیر می باشد.

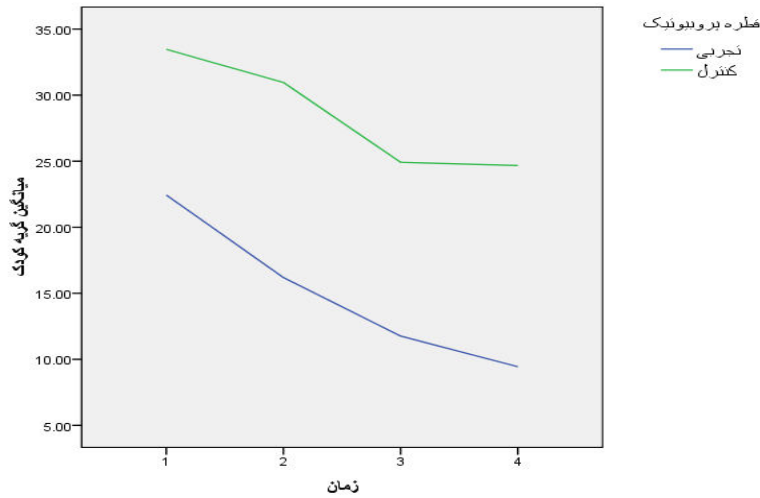
$$(Y_{it}) = \beta_0 + \beta_1 * baseline + \beta_2 * drug + \beta_3 * time + \beta_4 * drug * time + \dots$$

$$i=1,2,\dots,98, \quad t=1,2,3$$

که در آن Y_{it} نشان دهنده میزان گریه کودک i ام در زمان t ام می باشد. با توجه به جدول شماره ۱ ساختار همبستگی مورد استفاده (AR(1) (خودبازگشتی مرتبه اول) می باشد نتایج حاصل از این مدل در جدول شماره ۲ آمده است. نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل به روش معادلات برآورد تعمیم یافته مدل بندی حاشیه ای حاکی از آن است که گذشت زمان اثر معناداری بر میزان گریه کودک داشته است ($p=0/001$) و مقدار برآورد برای زمان نشان دهنده این است که با گذشت هر هفته از مصرف قطره پروبیوتیک میزان گریه کودکان ۳/۵ ساعت کاهش پیدا می کند. هم چنین مصرف قطره پروبیوتیک نیز اثر معناداری بر میزان گریه کودک داشته ($p=0/001$) به گونه ای که میزان گریه کودکان در گروهی که قطره را مصرف نموده اند ۸/۵ ساعت کمتر از گروهی است که قطره را استفاده نکرده اند. هم چنین در بین متغیرهای دیگر موجود در مطالعه میزان گریه کودک در ابتدای مطالعه ($p<0/001$) و هم چنین سن کودک ($p=0/003$) اثر معناداری بر میزان گریه کودکان داشتند.

¹FSavino²Lawrence D. Rosen

نمودار ۱: مقایسه میزان گریه کودک در دو گروه شاهد و مداخله در ۳ زمان مختلف



جدول شماره ۲: نتایج حاصل از روش معادلات برآورد تعمیم یافته مدل حاشیه ای برای داده های کولیک شیرخوارگی

اثرات	طبقه	ضرایب	اندازه	خطای معیار	مقدار احتمال	مقدار Z
عرض از مبدا		β_0	-۲/۳	۵/۳۸۸۸	۰/۶۶	-۰/۴۳
زمان		β_1	-۳/۴۷	۱/۰۷۷۰	۰/۰۰۱۲	-۳/۲۳
مقدار اولیه گریه		β_2	۰/۶۳	۰/۱۰۷۷	* < ۰/۰۰۰۱	۵/۸۹
دارو	مداخله		۰	۰		
	کنترل	β_3	۸/۵	۳/۵۳۵۷	۰/۰۱۵	۲/۴۲
مصرف لبنیات مادر	خیر	β_4	-۱/۲۸	۱/۶۳۰۰	۰/۴	-۰/۷۹
	بلی		۰/۰۰	۰/۰۰۰		
نوع زایمان مادر	طبیعی	β_5	-۲/۲۷	۱/۵۳۱۷	۰/۱۳	-۱/۴۸
	سزارین		۰/۰۰	۰/۰۰		
وزن تولد		β_6	۰/۰۰۲	۰/۰۰۰۵	* < ۰/۰۰۰۱	۴/۳۰
سن کودک		β_7	۰/۱۷	۰/۱۰۵۰	۰/۱	۱/۶۲
جنسیت کودک	دختر	β_8	-۰/۶۵	۱/۴۳۰۹	۰/۶	-۰/۴۶
	پسر					
اثر متقابل زمان و دارو		β_9	۰/۵۵	۱/۴۵۷۷	۰/۷	۰/۳۸

تشکر و قدردانی:

مقاله حاضر بخشی از نتایج پایان نامه کارشناسی ارشد رشته آمار زیستی در دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد. داده های پزشکی مربوط به کولیک شیرخوارگی استفاده شده از پایان نامه آقای دکتر حاجی زاده در مقطع دکترای تخصصی می باشد.

References:

1-Diggle PJ, Heagerty P, Liang K-Y, Zeger SL. *Analysis of Longitudinal Data* (2nd edn). Oxford University Press: New York, 2002.

2- Fitzmaurice G , Davidian M, Verbeke G, Molenberghs G. *Longitudinal Data Analysis* .Department of Biostatistics, Harvard School of Public Health,Boston, MA, U.S.A.

3- LIANG K-Y, ZEGER S L. Longitudinal data analysis using generalized linear models.*Biomtrika*(1986); 73(1) :13-22.

4-Zeger SL, Liang KY. An overview of methods for the analysis of longitudinal data. *Stat In Med*. 1992 Oct-Nov; 11(14-15):1825-39.

5-Zheng x ,Kam Fung w, Zhu Z. Robust estimation in joint mean–covariance regression model for longitudinal data. *Ann Inst Stat Math* (2013) 65:617–638.

6-Qu A, Song P. Assessing robustnesse of generalized estimating equations and quadratic inference functions. *Biometrika* 2004 Nov;91 (2):447-459.

7-Gosho M. Criteria to Select a Working Correlation Structure for the Generalized Estimating Equations Method in SAS. *Journal of Statistical Software* . 2014; 57, Code Snippet 1:1.

8- Savino F , Focus on infantile Colic , ACTA PAEDIATRICA volume 96 , Issue 9 , Pages 1259 – 1264 , Published Online : 20 Aug 2007 .

9- Connolly, ermonn USE OF SELECTED LACTIC ACID BACTERIA FOR REDUCING INFANTILE COLIC Patent 7374,24 publicationdet 5/2/2008 (DSM)17938 Lreutevi .

10- Saviro F , Pelle E , Elisabetta P , Oggerovand Roberto M , Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) Versus Simethicone in the Treatmert of Infantile Colic :A Prospective Randomized , Pediatrics (OFFICIAL JOURNAL of the AMERICAN ACADEMY of PEDIATRICS 2007 :119:8124-e130 DOI :10.1542/PEDS , 2006-1222.

11-Savino F, Cresi F , Pautasso S , Palumeri E , Tullio V , Roana J , Silvestro L and Oggero R , Intestinal microflora in breastfed Colicky and non ColickyinfantS.ACTaPaediatr 93:825-829,2004.

12-Lawrenae D.Rusen , MD. The GRIPE :AN INTEGRATIVE APPROACH TO INFANT