

ارائه روشی برای پایش کیفیت عمل جراحی دو مرحله ای سرطان تیروئید با استفاده از مدل تعدیل ریسک لجستیک

آرزو راستگومقدم

دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه خواجه نصیر الدین طوسی

یاسر صمیمی*

استادیار، دانشگاه خواجه نصیر الدین طوسی

شیرزاد نصیری

دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده ابزارهای کنترل کیفیت در پایش فرآیندهای تولیدی به فراوانی مورد استفاده هستند. پایش کیفیت انواع فرآیندهای تولیدی شامل فرآیندهای یک مرحله‌ای تا فرآیندهای پیچیده چند مرحله‌ای در فازهای یک و دوی کنترل مورد توجه محققان بوده است. در چند دهه اخیر استفاده از ابزارهای پایش کیفیت در فرآیندهای خدمات درمانی نیز افزایش چشمگیری داشته است. در مقابل تلاش‌های فراوانی که بر روی پایش کیفیت عمل‌های جراحی یک مرحله‌ای انجام شده است، توجه چندانی از سوی محققین به اعمال جراحی چند مرحله‌ای نشده است. در این تحقیق سعی شده است با ورود به فضای خدمات درمانی، ضمن بهره‌گیری از مدل لجستیک برای تعدیل ریسک، فرآیند دو مرحله‌ای جراحی سرطان تیروئید را برای یک مجموعه داده ۹۴ تایی پایش کرده و مدل پیش‌بینی خود را ارائه دهیم.

کلمات کلیدی اعمال جراحی چند مرحله‌ای، مدل رگرسیون لجستیک، باقی‌مانده انحراف، سرطان تیروئید، تیروگلوبولین (TG)

۱- مقدمه

کیفیت آن ارائه کرده‌اند. شی^۴ و ژو [۵] در مقاله خود ضمن بررسی کامل ساز و کار فرآیندهای چندمرحله‌ای، مباحثی چون شناسایی علل ریشه‌ای و بهینه‌سازی طراحی مبتنی بر کیفیت را مطرح کردند. همچنین اسدزاده و همکاران [۶] به مرور نمودارهای تشخیص علت^۵ پرداخته و به این نتیجه رسیدند که برای فرآیندهایی با مراحل وابسته، این نمودارها بهتر از نمودارهای شوهارت متداول عمل می‌کنند. این نمودارها در شناسایی علل خاص بسیار اثربخش هستند و اطلاعات تشخیصی صرف نظر از اینکه کدام زیر فرآیند خارج از کنترل بوده است ارائه می‌دهند. همزمان با پژوهش‌های صورت گرفته در حوزه پایش فرآیندهای ساخت و تولید، استفاده از نمودار کنترل در حوزه خدمات درمانی نیز در چند دهه اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته است که از آن جمله می‌توان به اشتاینر^۶ و همکاران [۷] اشاره کرد. تفاوت پایش کیفیت در حوزه خدمات درمانی با فرآیندهای ساخت و تولید صنعتی از آن جهت اهمیت می‌یابد که مواد اولیه ورودی به فرآیندهای صنعتی غالباً طی فرآیندهای کنترلی بازرسی شده و اقلام معیوب تا حد امکان از انباشته

ابزار کنترل کیفیت آماری به شکل اثربخش و در مقیاس وسیع برای پایش فرآیندهای صنعتی مورد استفاده قرار گرفته است [۱] و [۲]. همچنین نویسندگان متعدد به موضوع پایش فرآیندهای صنعتی چندمرحله‌ای توجه نموده‌اند که از آن جمله می‌توان به ژو و همکاران^۱ [۳] اشاره نمود. مسئله قابل توجه در خصوص این نوع از فرآیندها آن است که خروجی هر مرحله بر کیفیت خروجی مراحل پس از خود تاثیرگذار است. به این خاصیت، خاصیت آبشاری^۲ گفته می‌شود که یکی از علل پیچیدگی مدل‌سازی فرآیندهای چند مرحله‌ای است. برخی محققین از مدل‌های مهندسی در چارچوب مدل‌های فضای حالت خطی برای مدل‌سازی فرآیندهای چندمرحله‌ای استفاده کرده‌اند که از آن جمله می‌توان مقاله ژانگ و تی‌سانگ^۳ [۴] را بر شمرد که فرآیندهای چند مرحله‌ای را بر اساس مدل فضای حالت مدل‌سازی نموده و نمودار EWMA گروهی را برای پایش

* (Corresponding author) y_samimi@kntu.ac.ir

جدول ۱. مقالات پایش تعدیل ریسک شده کیفیت با پاسخ صفر و یک

نویسندگان	سال انتشار	نمودار کنترل	مدل تعدیل ریسک	فاز کنترل
اشتاینر و همکاران	۲۰۰۱	<i>R.A CUSUM</i>	مدل لجستیک	۲
گریگ و اشیپگیلهالتر ^{۱۱}	۲۰۰۷	<i>R.A EWMA</i>	مدل فضای حالت بیزین	۲
پی نبر و همکاران	۲۰۱۲	<i>R.A LRT_{CPB}</i>	مدل لجستیک	۱
شجاعی و نیکی	۲۰۱۳	<i>R.A. MCUSUM</i>	مدل لجستیک	۲
اشتاینر و مکی ^{۱۲}	۲۰۱۴	<i>WEE chart</i>	مدل لجستیک	۲
محمدیان و همکاران	۲۰۱۴	<i>R.A LRT_{CPG}</i>	مدل لجستیک	۱
رسی و همکاران	۲۰۱۴	<i>R.A Bernoulli CUSUM</i>	مدل لجستیک	۲
تنگ ^{۱۳} و همکاران	۲۰۱۵	<i>R.A CUSUM (Multi-response)</i>	مدل لجستیک	۲

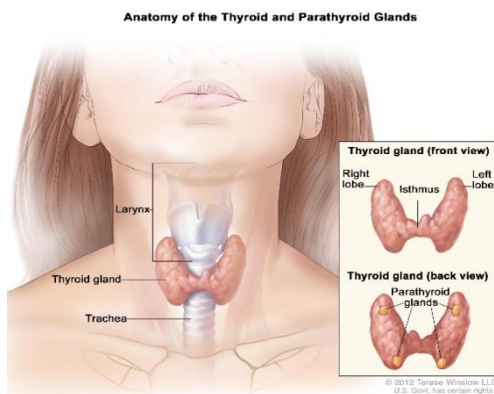
منگرسون^{۱۴} [۲۰] و [۲۱] معتقدند خروجی‌های صفر و یک اطلاعات زیادی در اختیار نمی‌گذارند و از این رو برای پایش مناسب نیستند. یکی از اولین مقالاتی که مدت زمان بقای بیماران را پس از عمل جراحی بررسی کرده است مربوط به بیسواس و کالبفلیش^{۱۵} [۱۵] است. آن‌ها در مقاله خود نمودار کنترل CUSUM یکطرفه تعدیل شده‌ای برای زمان پیوسته ارائه کرده و میانگین مدت زمان بقای بیماران بعد از فرآیند پیوند کبد را در طول یک سال بعد از عمل در مراکز پیوند کشور ایالات متحده پایش کردند.

جدول ۲. مقالات پایش تعدیل ریسک شده کیفیت برای متغیر زمان بقا

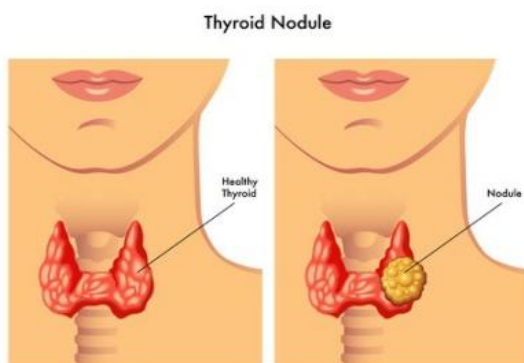
نویسندگان	سال انتشار	نمودار کنترل	مدل تعدیل ریسک	فاز کنترل
بیسواس و کالبفلیش	۲۰۰۷	<i>RAST CUSUM</i>	<i>Cox model</i>	۲
سگو و همکاران	۲۰۰۸	<i>RAST CUSUM</i>	<i>Weibull / log logistic AFT regression</i>	۲
اشتاینر و جونز ^{۱۲}	۲۰۰۹	<i>R.A UEWMA</i>	<i>AFT^{۱۶} log-logistic</i>	۲و۱
گندی و همکاران	۲۰۱۰	<i>RAST CUSUM</i>	<i>Cox model</i>	۲
سان ^{۱۸} و کالبفلیش	۲۰۱۳	<i>O-E CUSUM</i>	<i>Cox model</i>	۲
عصاره و منگرسون	۲۰۱۱ و ۲۰۱۴	<i>RAST^۹ CUSUM</i>	<i>Weibull AFT</i>	۲و۱

خارج می‌شوند؛ در حالی که، یک پزشک یا جراح تقریباً کنترلی بر روی جریان بیماران مراجعه‌کننده ندارد. بیماران با سوابق پزشکی یا وضعیت سلامت ناهمگون به پزشک مراجعه کرده و خدمات درمانی دریافت می‌کنند. طبیعی به نظر می‌رسد که عوامل یاد شده شامل سوابق بیماری یا مشخصات فردی همچون جنسیت، سن، وزن و ... بر نتیجه فرآیند تاثیرگذار است و باید اثر آن بر نتیجه پایش حذف یا اصطلاحاً مهار شود. در صورتی که تاثیر این عوامل بر مشخصه‌های کیفی فرایند خدمات درمانی منظور نگردد، پایش کیفیت فرایند منجر به حصول نتایج اشتباه یا گمراه‌کننده گشته و گزارشات نادرستی از کیفیت خدمات ارائه خواهد شد. از این رو در پایش فرآیندهای درمانی در حوزه سلامت بحث نمودارهای تعدیل ریسک شده^۷ مطرح و توسط محققان بسیاری به کار گرفته شد. این نمودارها بر اساس مدل‌های تعدیل ریسک ساخته می‌شوند و درصد هشدارهای اشتباه را تا حد زیادی کاهش می‌دهند. برخی از محققان متغیر مرگ یا زنده ماندن پس از عمل جراحی را مورد بررسی قرار داده‌اند و برخی دیگر علاقه‌مند به پایش مدت زمان بقای بیمار پس از عمل جراحی بوده‌اند. البته در این میان نوآوری‌هایی نیز در انتخاب متغیر خروجی مشاهده می‌شود؛ همانطور که گندی^۸ و همکاران [۱۸] مدت زمان تا ترخیص بیماران سگته مغزی را پایش کرده‌اند. اشتاینر و همکاران [۷] نمودار CUSUM تعدیل شده‌ای را برای داده‌های برنولی مطرح کردند و به پایش عملکرد جراحان عمل جراحی قلب پرداختند. این پایش در فاز دوی کنترل صورت گرفته و مرگ یا زنده ماندن بیماران در مدت ۳۰ روز بعد از عمل جراحی را مورد توجه قرار داده است. داده‌های عمل جراحی قلب که یک مجموعه داده بسیار پرکاربرد در مقالات این حوزه است شامل ۶۹۹۴ داده‌ی مربوط به عمل جراحی قلب در یک مرکز جراحی در بریتانیا است که در طول هفت سال، از سال ۱۹۹۲ تا ۱۹۹۸ جمع‌آوری و پایش شده است. سگو^۹ و همکاران [۱۶] در مقاله جامع خود نمودار CUSUM تعدیل ریسک شده را برای داده‌های برنولی و زمان بقای بیماران ارائه کردند. رسی^{۱۰} و همکاران [۱۳] نیز در جهت توسعه نمودار اشتاینر و همکاران [۷] نمودار CUSUM برنولی تعدیل شده جدیدی را ارائه کرده‌اند. نمودار مطرح شده توسط این نویسندگان برای هر بیمار حد کنترل و مقدار مرجع خاصی تعریف می‌کرد. سایر نویسندگان مانند پی‌نبر و همکاران [۹] با در نظر گرفتن ریسک مهارت جراح در مدلسازی خود نوآوری ایجاد کرده و نتایج بهتری بدست آورده‌اند. در جدول ۱ تعدادی از مقالات شاخص در زمینه پایش تعدیل ریسک شده متغیر مرگ یا زنده ماندن بیماران گزارش شده است [۷]-[۱۴]. محققین دیگر از جمله عصاره و

را نیز درگیر می‌کند. با این وجود این سرطان نیز با موفقیت درمان شده و به ندرت منجر به مرگ می‌شود. سرطان تیروئید در مقایسه با سایر سرطان‌ها بسیار نادر است و عمده‌ترین دلیل بروز آن قرار گرفتن در معرض دزهای بالای اشعه برخی درمان‌ها پزشکی، نیروگاه‌ها و سلاح‌های هسته‌ای خصوصاً در دوران کودکی، سابقه خانوادگی سرطان تیروئید و یا سنین بالاتر از ۴۰ سال است. اما برای بیشتر بیماران علت اصلی بروز این سرطان کشف نشده است. باید توجه داشت که اشعه X مورد استفاده برای عکس‌برداری‌های پزشکی دز پایینی داشته و موجب نگرانی نیست^{۳۱}. به طور کلی نرخ ابتلا در زنان سه برابر مردان است. تخمین زده می‌شود که در سال ۲۰۱۶ در جهان تعداد ۶۴۳۰۰ مورد سرطان تیروئید به صورت بالقوه وجود دارد که ۱۹۸۰ مورد آن منجر به مرگ شود. طبق آخرین آمار منتشر شده در ایران در طی سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۰ نرخ رخداد این بیماری به طور متوسط ۲,۲ نفر در ۱۰۰۰۰ نفر بوده است. با توجه به افزایش نرخ ابتلا به این بیماری لازم است اقداماتی در جهت کاهش آن به عمل آید. برای درمان سرطان تیروئید ممکن است نیاز به جراحی برای برداشتن بخشی از غده تیروئید یا همه آن باشد.



شکل ۱. موقعیت غده تیروئید در گردن



شکل ۲. نحوه بروز سرطان تیروئید

مقالات [۱۵]-[۲۱] بر پایش مشخصه کیفی طول زمان بقا متمرکز بوده‌اند و در جدول ۲ خلاصه‌ای از آن‌ها مشاهده می‌شود. تعداد زیادی از مقالات یاد شده پایش کیفیت را برای مجموعه داده بیماران عمل جراحی قلب انجام داده‌اند و با ارائه نوآوری‌هایی متغیر پاسخ مورد نظر خود را پایش کرده‌اند. اما همانطور که در زمینه ساخت و تولید فرآیندهای پیچیده که شامل چندین مرحله است به فراوانی وجود دارد در حوزه خدمات درمانی نیز چنین فرآیندهایی یافت می‌شوند. در مقاله پیش رو، سعی می‌شود با ارائه روشی برای پایش کیفیت اعمال جراحی چند مرحله‌ای، کیفیت عمل جراحی دو مرحله‌ای سرطان تیروئید برای مجموعه داده جمع‌آوری شده از بیماران که هر دو مرحله را تجربه می‌کنند با تمرکز بر حذف داده‌های پرت در فاز یک کنترل ارزیابی گردد. متغیر پاسخ مورد بررسی در این مطالعه شاخص تیروگلوبولین^{۳۲} (TG) است که در بیماران جراحی تیروئید نمایانگر کیفیت عمل می‌باشد.

در بخش دوم این مقاله راجع به متودولوژی تحقیق، معرفی متغیرها و شیوه انتخاب آن‌ها توضیحات لازم ارائه می‌شود. در بخش سوم نتایج مدل‌سازی بیان می‌شود. سپس، در بخش چهارم بحث و بررسی نتایج حاصل از مدل به منظور کشف علل هشدار صورت می‌گیرد. در نهایت در بخش پنجم جمع‌بندی کلی از موضوع تحقیق ارائه می‌شود.

۲- بیان مسئله و توصیف داده‌ها

در این بخش به بیان مسئله و توصیف مجموعه داده مورد استفاده جهت پایش می‌پردازیم.

۲-۱ توصیف بیماری تحت بررسی

غده تیروئید به شکل یک پروانه در جلوی گردن قرار دارد و هورمون‌هایی را تولید می‌کند که شیوه استفاده بدن از انرژی را تنظیم می‌کند. این هورمون‌ها به بدن کمک می‌کنند تا به طور طبیعی کار کند. به طور کلی سرطان به دلیل رشد بی‌رویه سلول‌ها در بدن پدید می‌آید. سلول‌ها در هر بخشی از بدن می‌توانند سرطانی شده و به سایر قسمت‌ها سرایت کنند. سرطان تیروئید از غده تیروئید آغاز می‌شود که شایع‌ترین آن نوع Papillary است به طوری که تقریباً ۸ مورد از ۱۰ بیمار سرطان تیروئید مبتلا به این نوع سرطان هستند. رشد این نوع سرطان بسیار کند است و معمولاً در یک لب از غده تیروئید رشد می‌کند. این سرطان با وجود رشد کند خود غالباً غدد لنفاوی گردن

انواع مختلف جراحی سرطان تیروئید وجود دارند که تیروئیدکتومی کامل^{۲۲} متداولترین نوع عمل است و در آن کل غده تیروئید برداشته می‌شود؛ این عمل بالاترین نرخ درمان را دارد و همچنین باعث می‌شود که تزریق ید رادیواکتیو نیز بهتر عمل کند [۲۲]. شکل‌های ۱ و ۲ به ترتیب موقعیت غده تیروئید در گردن و نحوه بروز تومور سرطانی را نشان می‌دهند.

در طول این نوع از عمل جراحی، ممکن است گره‌های لنفاوی مجاور غده تیروئید در گردن نیز برداشته شوند و برای سرطان تست شوند. در صورتی که سرطان به گره‌های لنفاوی نیز سرایت کرده باشد از ید رادیواکتیو برای از بین بردن سلول‌های سرطانی باقی‌مانده استفاده می‌شود. عمل جراحی در درصدی از بیماران یک مرحله‌ای است و در برخی دیگر نیاز به انجام دو مرحله عمل می‌باشد. طی اعمال جراحی دو مرحله‌ای که موضوع مورد بحث در پژوهش حاضر نیز است، در مرحله اول پزشک جراح اقدام به برداشتن غده تیروئید نموده و تماماً آن را خارج می‌کند یا به برداشتن بخشی از آن اکتفا می‌کند. برخی جراحان غدد که از مهارت خوبی برخوردارند در مرحله اول بخشی از غدد لنفاوی درگیر در وسط گردن را نیز در حین عمل اول برمی‌دارند. در نتیجه عمل اول باید انتظار داشت آزمایشات پاتولوژی که حدود دو هفته بعد از عمل جراحی گرفته می‌شوند، شاخص‌هایی نظیر TG را در حدود عدد یک که سطح قابل قبولی برای این سرم در خون محسوب می‌شود گزارش کنند. همچنین تعداد غدد لنفاوی درگیر خارج شده و اندازه تومور سرطانی، متعاقباً قابل اندازه‌گیری خواهد بود. در طول دو تا سه روز بعد از انجام عمل اول بیمار ترخیص شده و با آزمایشات پیگیری^{۲۳} لزوم انجام عمل دوم توسط پزشک بررسی می‌گردد. بیماران پس از گذشت زمانی در حدود دو تا چهار ماه برای تزریق ید رادیواکتیو به پزشک مراجعه می‌کنند تا از این طریق باقی‌مانده سلول‌های سرطانی از بین بروند. اما امکان عود بیماری به دلیل وجود غدد لنفاوی درگیر در کنار گردن وجود دارد. برای چنین بیمارانی مرحله دوم عمل برای برداشتن این غدد باید انجام شود. فاصله بین عمل اول و دوم برای بیماران مختلف بسته به میزان مقاومت بدن، اندازه تومور، میزان تهاجم و ... بین یک تا پنج سال نوسان می‌کند. در این مرحله نیز شاخص مهم TG پزشک را در تعیین اثربخشی عمل یاری می‌کند. هرچه میزان این سرم در بدن از یک کوچکتر باشد مطلوب‌تر خواهد بود.

۲-۲ تشریح داده

مجموعه داده مورد استفاده در این تحقیق از پایگاه داده بیمارستان دکتر شریعتی تهران استخراج شده است. داده‌های مربوط به ۹۴ بیمار سرطان تیروئید که هر دو مرحله عمل را طی نموده‌اند از این مرکز دریافت و برای مدلسازی آماده شدند. برای این منظور پرسشنامه‌ای بر اساس [۲۴] طراحی شد که شامل داده‌های ضروری برای هر بیمار است. همچنین به منظور اعتبارسنجی، این پرسشنامه با [۲۵] تطابق داده شد. پرسشنامه در پیوست مقاله قابل ملاحظه است. با استفاده از نظر متخصصان و منابع اطلاعاتی موجود، شاخص TG به عنوان مشخصه کیفی خروجی تعیین گردید و با در نظر گرفتن عدد یک به عنوان حد تصمیم مناسب، مقادیر آن به اعداد صفر و یک تبدیل شد. شاخص TG در مجموعه داده تحت بررسی، در سه مقطع یعنی بعد از عمل اول، قبل از عمل دوم و بعد از عمل دوم اندازه‌گیری شده و در دسترس قرار دارد. داده‌های مربوط به TG در دو دسته مقادیر کمتر و بیشتر از یک دسته‌بندی شده‌اند. همچنین به دلیل اهمیت ترتیب زمانی بر روی نمودار کنترل مجموعه داده را بر اساس تاریخ عمل اول و تاریخ عمل دوم هر کدام جداگانه مرتب نموده و بدین ترتیب دو مدل پیش‌بینی به ترتیبی که در ادامه توصیف می‌شود توسعه یافت.

در این تحقیق مجموعه داده تحت بررسی به وسیله یک مدل رگرسیون لجستیک مدلسازی شده و پس از تهیه مدل پیش‌بینی، کیفیت هر یک از مراحل عمل، از طریق نمایش باقی‌مانده‌ها روی نمودار کنترل تحت پایش قرار می‌گیرد. به عبارت دیگر، حوزه مورد مطالعه در این پژوهش مربوط به فاز یک کنترل فرایند آماری بوده و این موضوعی است که در زمینه پایش کیفیت تک‌مرحله‌ای و یا چندمرحله‌ای در حوزه سیستم‌های سلامت کمتر به آن پرداخته شده است.

متغیرهای مورد استفاده در مدل عبارتند از:

y_1 مقدار متغیر TG بعد از عمل اول (صفر و یک)

y_2 مقدار متغیر TG بعد از عمل دوم (صفر و یک)

x_1 جنسیت بیمار

x_2 وزن بیمار

x_3 سن بیمار

۳-۲ روش مدل سازی و برآورد حدود کنترل

برای تهیه مدل پیش بینی از فرم کلی مدل رگرسیون لجستیک به شرح ذیل استفاده می شود [۲۳].

$$\ln \left[\frac{P(X_i)}{1 - P(X_i)} \right] = \mathbf{X}_i^T \boldsymbol{\beta} = \beta_0 + \sum_{j=1}^k x_{ij} \beta_j \quad (1)$$

به طوری که $\boldsymbol{\beta}$ بردار پارامترهای مدل و \mathbf{X} ماتریس مشاهدات است. بر این اساس، برای مجموعه داده ای شامل n مشاهده مقدار تابع لگاریتم درستنمایی با استفاده از رابطه زیر قابل محاسبه است:

$$\ln \varphi(\boldsymbol{\beta}; \mathbf{y}) = \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{X}^T \mathbf{y} - \sum_{i=0}^n \ln[1 + \exp(x_i^T \boldsymbol{\beta})] \quad (2)$$

آماره انحراف به عنوان شاخص نیکویی برازش مدل به صورت زیر معرفی می شود:

$$D = 2 \sum_{i=1}^n \left[y_i \ln \left(\frac{y_i}{n_i \hat{P}(x_i)} \right) + (n_i - y_i) \ln \left(\frac{n_i - y_i}{n_i (1 - \hat{P}(x_i))} \right) \right] \quad (3)$$

که در اینجا n_i برابر یک است. d_i یا آماره باقیمانده انحراف حاصل از مدل پیش بینی نیز از رابطه (۴) بدست می آید. به عبارتی آماره کنترل در طرح پایش مطرح شده در مراحل اول و دوم عمل، باقی مانده های انحراف مدل رگرسیون لجستیک هستند.

$$d_i = \text{sign} \left\{ 2 \left[y_i \ln \left(\frac{y_i}{n_i \hat{P}(x_i)} \right) + (n_i - y_i) \ln \left(\frac{n_i - y_i}{n_i (1 - \hat{P}(x_i))} \right) \right] \right\}^{1/2} \quad (4)$$

۳-۳-۱ تعیین حدود کنترل

پس از محاسبه باقی مانده های پیش بینی برای کلیه بیماران، به منظور برآورد حدود کنترل به جهت امکان حضور داده دور

X_4 اندازه تومور سرطانی (سانتیمتر)

X_5 وجود یا عدم وجود سابقه بیماری در خانواده

X_6 وجود یا عدم وجود سابقه کم کاری یا پرکاری تیروئید در بیمار

X_7 مقدار شاخص TG بعد از عمل اول (پیوسته)

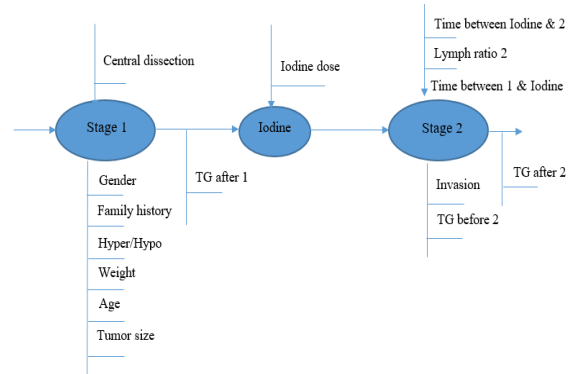
X_8 مقدار شاخص TG قبل از عمل دوم

X_9 دز ید رادیواکتیو تزریق شده به بیمار بین عمل اول و دوم

X_{10} مدت زمان بین عمل اول و تزریق ید رادیواکتیو

X_{11} مدت زمان بین تزریق ید رادیواکتیو و عمل دوم

X_{12} نسبت غدد لنفاوی درگیر در کنار گردن کل غدد برداشته شده



شکل ۳. شمای کلی فرآیند دومرحله عمل جراحی سرطان تیروئید

X_{13} میزان تهاجمی بودن تومور که دارای سه سطح است

X_{14} وجود یا عدم وجود برش میانی در عمل اول (به منظور برداشتن غدد لنفاوی درگیر در وسط گردن)

برخی متغیرها نظیر جنسیت، وزن، سن، اندازه تومور، سابقه خانوادگی و کم کاری یا پرکاری تیروئید فاکتورهای ریسک بیمار پیش از انجام عمل اول هستند که انتظار می رود بر متغیر خروجی Y_1 تاثیر بگذارند. در میان این فاکتورهای ریسک متغیرهای X_1 ، X_5 و X_6 از نوع صفر و یک هستند. در شکل ۳، شمای کلی فرآیند دو مرحله ای عمل جراحی سرطان تیروئید به همراه متغیرهای مورد اشاره مشاهده می شود.

کلیه نقاط درون بازه کنترل قرار گرفته و مدل نهایی به شکل زیر حاصل شد.

$$\hat{Y}_1 = -9.2588 + 2.1524(x_4) + 2.5036(x_6) - 3.8191(x_{14}) \quad (5)$$

به طور مشخص، متغیرهای X_4 (اندازه تومور)، X_{14} (برش میانی) و X_6 (متغیر وضعیت کم‌کاری یا پرکاری) برای این مرحله از عمل به ترتیب با علائم مثبت، منفی و مثبت از لحاظ آماری در سطح ۰,۰۵ معنی دار بودند. علائم مذکور از نظر پزشک جراح نیز مورد تایید بود. مراحل مدلسازی به طور خلاصه در جدول ۳ گزارش شده است. در این جدول نقاط دور افتاده، به همراه مقدار آماره انحراف که از رابطه (۳) بدست می‌آید مشاهده می‌شود. نمودار کنترل متناظر با مرحله اول عمل جراحی، پس از شناسایی و حذف نقاط خارج از کنترل، به

```
mdl =
Generalized Linear regression model:
logit(y) ~ 1 + x1 + x2 + x3 + x4 + x5 + x6 + x7
Distribution = Binomial

Estimated Coefficients:

```

	Estimate	SE	tStat	pValue
(Intercept)	-9.2588	4.4095	-2.0997	0.035754
x1	-0.60966	1.2475	-0.4887	0.62505
x2	0.058752	0.05615	1.0463	0.29541
x3	0.050215	0.044578	1.1265	0.25997
x4	2.1524	0.71316	3.0181	0.0025436
x5	0.47466	0.9572	0.49588	0.61998
x6	1.8763	0.80598	2.328	0.01991
x7	-3.8191	0.84983	-4.4939	6.9934e-06

91 observations, 83 error degrees of freedom
Dispersion: 1
Chi^2-statistic vs. constant model: 66.2, p-value = 8.44e-12

شکل ۴. خروجی نرم‌افزار متلب در گام سوم حذف نقاط پرت برای مدلسازی مرحله اول

جدول ۳. نقاط حذف شده و مقدار آماره انحراف در مدلسازی عمل اول

	گام ۱	گام ۲
Omitted points	۷۸-۱	۱۲
Deviance	۷۸,۷۹	۶۶,۷۱

جدول ۴. اطلاعات بیماران خارج از کنترل در عمل اول

نقاط حذف شده	تاریخ عمل اول	بیمار
۷۸	۱۳۹۲/۸	۹۱
۱	۱۳۸۸/۲	۵۶
۱۲	۱۳۹۰/۱	۷۰

افتاده و عدم اطمینان نسبت به شکل توزیع باقی‌مانده پیش-بینی، از روش بوت‌استرپ استفاده می‌کنیم. برای این منظور، با ۱۰۰۰۰ بار نمونه‌گیری بوت‌استرپ از صدک ۰,۰۰۵ و ۰,۹۹۵ توزیع مبتنی بر باز نمونه‌گیری در هر بار مدلسازی، حدود کنترل پایین و بالا را بدست آورده و سپس با حذف نقاط خارج از کنترل مدل پیش‌بینی و حدود کنترل مجدداً برآورد می‌شود. این روند تا جایی ادامه پیدا می‌کند تا نقطه‌ای خارج از حدود کنترل قرار نگیرد. به این ترتیب با حذف نقاط پرت، مدلسازی و رسم مجدد نقاط بر روی نمودار کنترل برای هر دو مرحله از مدلسازی مدل پیش‌بینی نهایی حاصل می‌شود.

۳- نتایج

در این بخش ضمن ارائه نتایج مدلسازی برای متغیر پاسخ TG طی دو مرحله متوالی عمل جراحی سرطان تیروئید، نحوه کشف مشاهدات دور افتاده را بر اساس تعیین حد کنترل باقیمانده‌ی پیش‌بینی با استفاده از روش بوت‌استرپ بیان می‌کنیم. همانطور که در بخش قبل ذکر شد با استفاده از روش تکراری در فاز یک کنترل آماری فرآیند، شناسایی نقاط دور افتاده و مدلسازی مجدد به برآورد ضرایب مدل لجستیک برای هر مرحله پرداخته می‌شود.

۳-۱- مدلسازی متغیر پاسخ در مرحله اول عمل جراحی

برای متغیر پاسخ TG، متغیرهای موثر بالقوه مطابق شکل ۳ برای مدلسازی منظور می‌شوند. در این مرحله برآورد اولیه ضرایب مدل با استفاده از روش حداقل مربعات موزون تکراری (IRWLS^{۲۴}) در دسترس است. سپس، باقیمانده پیش‌بینی برای کلیه افراد در مجموعه داده در دسترس محاسبه می‌شود. با توجه به احتمال حضور داده دورافتاده، از روش بوت‌استرپ برای تشکیل دامنه اطمینان دو طرفه با ضریب ۰,۹۹ استفاده می‌کنیم. در این مرحله، از طریق روش باز نمونه‌گیری، ابتدا توزیع تجربی باقیمانده پیش‌بینی تعیین و سپس کران‌های بالا و پایین تعیین می‌شوند.

مقادیر UCL و LCL به ترتیب برابر با ۲,۳۳۴۱ و ۲,۵۲۵۰- است. بنابراین، امکان شناسایی نقاط خارج از بازه کنترل فراهم می‌شود. در شکل ۴ خروجی نرم‌افزار متلب برای مرحله اول مشاهده می‌شود. در مرحله اول عمل جراحی، مدلسازی از طریق تکرار رویه فوق صورت پذیرفت. پس از دو بار تکرار، در گام سوم

قبل از عمل دوم، X_{10} (دز ید رادیواکتیو)، X_{11} (مدت زمان بین عمل اول تا تزریق ید) و X_{12} (مدت زمان بین تزریق ید تا

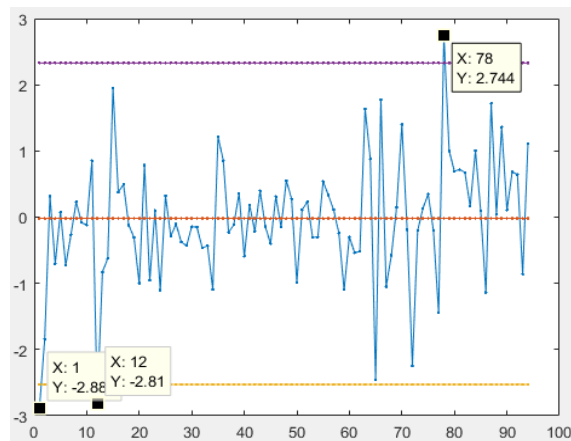
```
mdl =
Generalized Linear regression model:
logit(y) ~ 1 + x1 + x2 + x3 + x4 + x5 + x6 + x7
Distribution = Binomial

Estimated Coefficients:

```

	Estimate	SE	tStat	pValue
(Intercept)	-27.117	10.644	-2.5476	0.010846
x1	20.123	7.6906	2.6166	0.0088814
x2	0.20865	0.11335	1.8407	0.065659
x3	-0.062045	0.034915	-1.777	0.075562
x4	2.1958	1.3328	1.6475	0.099464
x5	0.093317	0.049197	1.8968	0.057853
x6	-20.163	13.354	-1.5099	0.13106
x7	3.4368	2.2581	1.522	0.128

90 observations, 82 error degrees of freedom
Dispersion: 1
Chi^2-statistic vs. constant model: 77.2, p-value = 5.02e-14



شکل ۵. نمودار پایش کیفیت عمل اول

صورت شکل ۵ حاصل می‌شود. در این نمودار، نقاط پرت نیز مشخص شده اند.

شکل ۶. خروجی نرم‌افزار متلب در گام سوم حذف نقاط پرت برای مدل‌سازی مرحله دوم

جدول ۵. نقاط حذف شده و مقدار آماره انحراف در مدل‌سازی عمل دوم

	گام ۱	گام ۲
Omitted points	۶۸-۲۱	۳-۹۲
Deviance	۳۴,۶۶	۲۲,۸۶

جدول ۶. اطلاعات بیماران خارج از کنترل در عمل دوم

نقاط حذف شده	تاریخ عمل دوم	بیمار
۶۸	۱۳۹۴/۶	۴۹
۲۱	۱۳۹۴/۳	۳۵
۹۲	۱۳۹۴/۶	۸۷
۳	۱۳۹۴/۶	۵۶

۲-۳ مدل‌سازی متغیر پاسخ در مرحله دوم عمل جراحی

به منظور لحاظ خاصیت آبخاری فرآیندهای چند مرحله‌ای، هنگام مدل‌سازی متغیر پاسخ در مرحله دوم عمل جراحی، علاوه بر متغیرهای موثر بالقوه مربوط به مرحله دوم، TG بعد از عمل اول (X_7) نیز مطابق شکل ۳ در مدل‌سازی این مرحله دخیل می‌شود. بنابراین، نمودار کنترل حاصل از مرحله دوم، فارغ از کیفیت انجام مرحله اول، بیانگر تاثیر مرحله دوم به طور خاص بر شاخص سلامتی بیمار است.

رویه مدل‌سازی مطابق روشی است که در مرحله اول نیز بیان شد. در این قسمت نیز پس از طی دو تکرار مدل‌سازی که در هر یک، برآورد ضرایب متغیرهای مدل به‌روز شده و نقاط پرت قبل از ورود به تکرار بعد شناسایی و حذف می‌شوند، مدل نهایی حاصل گردید که در رابطه (۶) ملاحظه می‌شود. حدود کنترل بالا و پایین به ترتیب برابر $۲,۷۷۱۸$ و $-۲,۰۲۴۱$ است. خروجی نرم‌افزار متلب برای مرحله دوم در شکل ۶ مشاهده می‌شود.

$$\hat{Y}_2 = -27.117 + 20.123(x_7) + 0.2086(x_8) - 0.0620(x_{10}) + 2.1958(x_{11}) + 0.1058(x_{12}) \quad (6)$$

نتایج مدل‌سازی نشان می‌دهد متغیرهای X_7 (TG بعد از عمل اول) با علامت مثبت از لحاظ آماری در سطح $0,05$ و X_8 (TG

جدول ۸ برای بیمار شماره ۵۶ هر دو مرحله خارج از کنترل و برای بیمار ۴۹ تنها مرحله دوم خارج از کنترل بوده است. دسته دوم شامل بیمارانی است که لزوماً کیفیت مرحله دوم عمل برای بیمار در حد انتظار نبوده است (ممکن است بهتر یا بدتر از مقدار پیش‌بینی باشد) از جمله بیماران ۳۵ و ۸۷.

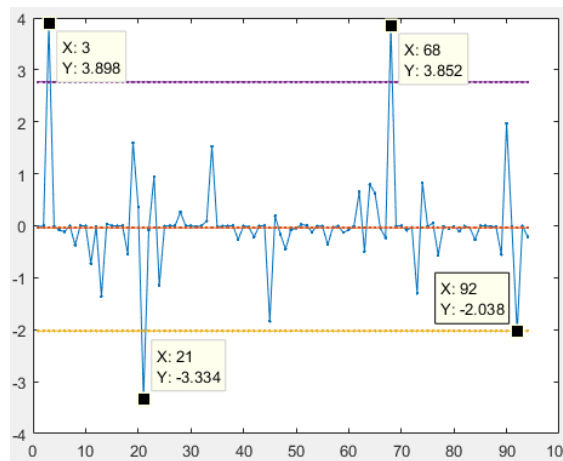
جدول ۷. اطلاعات بیماران خارج از کنترل در مرحله دوم با حذف TG بعد از عمل اول

بیمار	تاریخ عمل دوم	نقاط حذف شده
۲۳	۱۳۹۴/۶	۳۴
۱۹	۱۳۹۴/۷	۴۵
۲۵	۱۳۹۴/۱۰	۶۴
۵۶	۱۳۹۴/۶	۳
۴۹	۱۳۹۴/۶	۶۸

جدول ۸. حالت‌های سه‌گانه جهت تشخیص مرحله خارج از کنترل برای نقاط پرت گزارش شده

حالت	مرحله دوم	مرحله دوم بدون اثر مرحله اول	مرحله اول	وضعیت نهایی
۱	خارج از کنترل	خارج از کنترل	تحت کنترل	مرحله دوم خارج از کنترل
			خارج از کنترل	هر دو مرحله خارج از کنترل
۲	خارج از کنترل	تحت کنترل	-	مرحله دوم خارج از کنترل
۳	تحت کنترل	خارج از کنترل	-	مرحله اول خارج از کنترل

نهایتاً دسته سوم بیمارانی هستند که لزوماً به دلیل عملکرد غیر طبیعی در مرحله دوم عمل، گزارش نشده‌اند بلکه ممکن است اثر نتیجه عمل اول باعث خارج از کنترل افتادن آن‌ها شده باشد مانند بیماران ۲۳، ۱۹ و ۲۵. با بررسی‌های دقیق‌تر مشخص شد که چنین نتیجه‌ای کاملاً درست و قابل پیش‌بینی بوده است. به عنوان مثال اگر بیمار شماره ۵۶ را در نظر بگیریم نتیجه عمل بیمار در مرحله اول تحت کنترل نبوده است، در عین حال با وجود حذف اثر این نتیجه از نتیجه عمل دوم باز هم مشاهده می‌کنیم که این نقطه خارج از کنترل است و این به دلیل تحت کنترل نبودن نتیجه عمل دوم است. نکته جالبی که درباره این بیمار وجود دارد این است که در نمودار TG بعد از عمل دوم بدون در نظر گرفتن فاکتورهای ریسک، بسیار نزدیک به حد کنترل می‌افتد؛ به عبارتی اگر جزو نقاط دسته اول محسوب شود



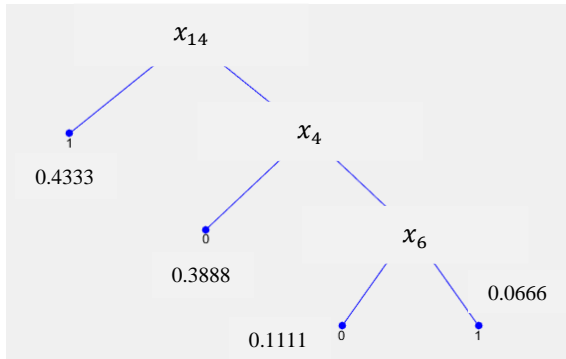
شکل ۷. نمودار پایش کیفیت عمل دوم

تا عمل دوم) به ترتیب با علایم مثبت، منفی، مثبت و مثبت در سطح ۰.۱ معنی‌دار بودند. مراحل مدلسازی به طور خلاصه در جدول ۵ گزارش شده است. در این جدول نقاط دور افتاده، به همراه مقدار آماره انحراف مشاهده می‌شود. نمودار کنترل حاصل شده پس از دو بار حذف نقاط پرت به صورت شکل ۷ است.

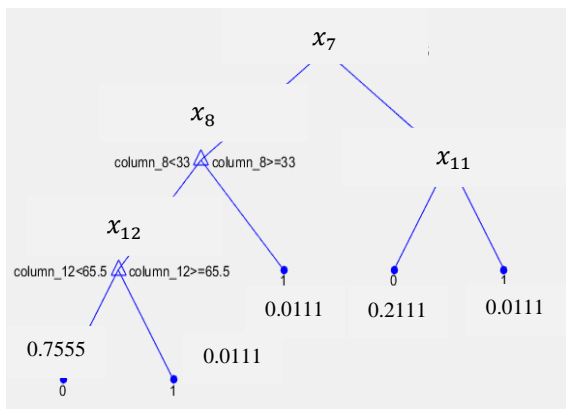
۴- بحث و بررسی

پس از حصول نتایج مدلسازی با روش بیان شده، به منظور بررسی اثر نتیجه مرحله اول بر خروجی مرحله دوم متغیر X_7 را که بیانگر TG بعد از عمل اول است در مدلسازی عمل دوم حذف نموده و اثر آن را بررسی کردیم. انتظار می‌رود با این مدلسازی، نتایج با آنچه در واقعیت رخ می‌دهد سازگاری نداشته باشد زیرا خاصیت آبخاری در فرآیندهای چندمرحله‌ای نادیده گرفته شده است. با حذف این متغیر نقاط ۲۳، ۱۹ و ۲۵ خارج از کنترل افتاده و بیماران ۵۶ و ۴۹ نیز نزدیک به حدود هستند و باید بررسی بیشتری بر روی آن‌ها انجام شود. خلاصه‌ای از وضعیت بیماران خارج از کنترل در مدلسازی TG بعد از عمل دوم بدون در نظر گرفتن TG بعد از عمل اول در جدول ۷ مشاهده می‌شود. در ادامه برای تعیین صحیح مرحله‌ای از عمل که برای بیمار تحت کنترل نبوده است، این نقاط را مطابق جدول ۸ به سه دسته تقسیم می‌کنیم. دسته اول این مفهوم را می‌رساند که مشروط به نتیجه مرحله اول عمل، یا نتیجه مرحله دوم عمل برای بیماران خارج از کنترل بوده است یا نتیجه هر دو مرحله از عمل. در صورتی که با بررسی دقیق‌تر از خارج کنترل بودن بیماران ۵۶ و ۴۹ در جدول ۷ اطمینان حاصل شود، طبق

TG بعد از عمل اول به عنوان فاکتور تاثیرگذار بر کیفیت مرحله دوم عمل که از مرحله اول ناشی می‌شود به این نتیجه رسیدیم که حذف این اثر موجب خارج از کنترل افتادن نقاطی می‌شود



شکل ۸. متغیرهای موثر بر میزان TG بعد از عمل اول



شکل ۹. متغیرهای موثر بر میزان TG بعد از عمل دوم

که هیچ دلیلی بر غیر طبیعی بودن آن‌ها نیست و بالعکس نقاطی که دلایل متعددی بر تحت کنترل نبودن آن‌ها هست را تحت کنترل نشان می‌دهد.

مراجع

- [1] Lowry, C. A., & Montgomery, D. C. (1995). A review of multivariate control charts. *IIE transactions*, 27(6), 800-810.
- [2] Woodall, W. H., & Montgomery, D. C. (1999). Research issues and ideas in statistical process control. *Journal of Quality Technology*, 31(4), 376.
- [3] Zhou, S., Huang, Q., & Shi, J. (2003). State space modeling of dimensional variation propagation in multistage machining process using differen-

طبق آنچه گفته شد یا نتیجه مرحله دوم برای این بیمار خارج از کنترل بوده است یا نتیجه هر دو عمل. مرحله اول برای این بیمار حالت خارج از کنترل را نشان می‌دهد و از طرفی نمودار TG بعد از عمل دوم نیز خارج از کنترل است. این خود تاییدی است بر مدلسازی فرآیند و نتایج آن.

در توضیح دسته سوم نیز اگر بیماران ۱۹ و ۴ را در نظر بگیریم، نتیجه مرحله اول آن‌ها کاملاً تحت کنترل بوده و به همین دلیل باید بررسی بیشتری بر روی عملکرد جراح در مرحله دوم صورت گیرد. از طرفی برای بیمار ۲۵، با وجود اینکه کیفیت مرحله اول وی تحت کنترل است اما به حد کنترل بالا نزدیک است و باید با بررسی بیشتر مطمئن شد که این هشدار به دلیل عدم تحت کنترل بودن کدام مرحله از عمل داده شده است. در اینجا نحوه تاثیرگذاری متغیرهای پیش‌بینی بر شاخص TG بعد از عمل اول و دوم در قالب درخت تصمیم نشان داده شده است. همانطور که انتظار می‌رفت متغیرهای معنی‌دار در مدلسازی، در درخت تصمیم شکل ۸ نیز ظاهر شده‌اند و متغیر X_{14} که در مدل ارائه شده در قسمت ۱-۳ نیز دارای بیشترین ضریب یا به عبارتی بیشترین تاثیرگذاری است در درخت تصمیم نیز به عنوان تاثیرگذارترین متغیر شناسایی شده است. به طوری که در صورتی که این متغیر برای بیماری صفر باشد (برش میانی انجام نشده باشد)، بدون بررسی سایر متغیرها با احتمالی نزدیک به ۵۰ درصد می‌توان گفت که TG بعد از عمل اول برای این فرد بزرگتر از یک است. همانطور که در شکل ۹ مشاهده می‌شود محتملترین حالت برای یک بیمار در جامعه مورد بررسی وضعیتی است که TG بعد از عمل اول کمتر از یک و TG قبل از عمل دوم طبق دسته‌بندی درخت تصمیم کمتر از ۳۳ و مدت زمان بین تزریق ید تا عمل دوم کمتر از ۶۵ ماه باشد. در این صورت TG بعد از عمل دوم برای بیمار کمتر از یک خواهد بود.

۵- جمع بندی و نتیجه گیری

ما در این تحقیق ضمن ارائه یک مدل رگرسیون برای فرآیند دو مرحله‌ای عمل جراحی سرطان تیروئید کیفیت خروجی این عمل را در هر دو مرحله سنجدیم. متغیر پاسخ شاخصی به نام TG بود که بعد از عمل اندازه‌گیری می‌شود. ما این متغیر را بر اساس حد یک، به دو دسته کوچکتر و بزرگتر از یک تقسیم کرده و از مدل لجستیک برای مدلسازی استفاده کردیم. نتایج نشان داد که در مرحله اول متغیرهای X_4 ، X_6 و X_{14} و در مرحله دوم X_7 ، X_8 ، X_{10} ، X_{11} و X_{12} بیش از سایر متغیرها بر کیفیت خروجی تاثیرگذارند. همچنین با بررسی اثر حذف متغیر

- for monitoring binary health data. *Statistical methods in medical research*, 0962280214530883.
- [14] Tang, X., Gan, F. F., & Zhang, L. (2015). Risk-adjusted cumulative sum charting procedure based on multiresponses. *Journal of the American Statistical Association*, 110(509), 16-26.
- [15] Biswas, P., & Kalbfleisch, J. D. (2008). A risk-adjusted CUSUM in continuous time based on the Cox model. *Statistics in medicine*, 27(17), 3382-3406.
- [16] Sego, L. H., Reynolds, M. R., & Woodall, W. H. (2009). Risk-adjusted monitoring of survival times. *Statistics in medicine*, 28(9), 1386-1401.
- [17] Steiner, S. H., & Jones, M. (2010). Risk-adjusted survival time monitoring with an updating exponentially weighted moving average (EWMA) control chart. *Statistics in medicine*, 29(4), 444-454.
- [18] Gandy, A., Kvaløy, J. T., Bottle, A., & Zhou, F. (2010). Risk-adjusted monitoring of time to event. *Biometrika*, 97(2), 375-388.
- [19] Sun, R. J., & Kalbfleisch, J. D. (2013). A Risk-Adjusted O-E CUSUM with Monitoring Bands for Monitoring Medical Outcomes. *Biometrics*, 69(1), 62-69.
- [20] Assareh, H., & Mengersen, K. (2011). Bayesian estimation of the time of a decrease in risk-adjusted survival time control charts. *IAENG International Journal of Applied Mathematics*, 41(4), 360-366.
- [21] Assareh, H., & Mengersen, K. L. (2014). Estimation of the time of a linear trend in monitoring survival time. *Health Services and Outcomes Research Methodology*, 14(1-2), 15-33.
- [22] Goldman, L., & Ausiello, D. (2008). Cecil Textbook of Internal Medicine.
- [23] Myers, R. H., Montgomery, D. C., Vining, G. G., & Robinson, T. J. (2012). *Generalized linear models: with applications in engineering and the sciences* (Vol. 791). John Wiley & Sons.
- [25] Chadwick, D., Kinsman, R. (2012). National audit report, *The British Association of Endocrine & Thyroid Surgeons*.
- tial motion vectors. *Robotics and Automation, IEEE Transactions on*, 19(2), 296-309.
- [4] Xiang, L., & Tsung, F. (2008). Statistical monitoring of multi-stage processes based on engineering models. *IIE transactions*, 40(10), 957-970.
- [5] Shi, J., & Zhou, S. (2009). Quality control and improvement for multistage systems: A survey. *IIE Transactions*, 41(9), 744-753.
- [6] Asadzadeh, S., Aghaie, A., & Yang, S. F. (2008). Monitoring and diagnosing multistage processes: a review of cause selecting control charts. *Journal of Industrial and Systems Engineering*, 2(3), 215-236.
- [7] Steiner, S. H., Cook, R. J., & Farewell, V. T. (2001). Risk-adjusted monitoring of binary surgical outcomes. *Medical Decision Making*, 21(3), 163-169.
- [8] Grigg, O., & Spiegelhalter, D. (2007). A simple risk-adjusted exponentially weighted moving average. *Journal of the American Statistical Association*, 102(477), 140-152.
- [9] Paynabar, K., Jin, J., & Yeh, A. B. (2012). Phase I risk-adjusted control charts for monitoring surgical performance by considering categorical covariates. *Journal of Quality Technology*, 44(1), 39-53.
- [10] Shojaei, S. N., & Niaki, S. T. A. (2013, December). A risk-adjusted multi-attribute cumulative sum control scheme in health-care systems. In *Industrial Engineering and Engineering Management (IEEM), 2013 IEEE International Conference on* (pp. 1102-1106). IEEE.
- [11] Steiner, S. H., & Mackay, R. J. (2014). Monitoring risk-adjusted medical outcomes allowing for changes over time. *Biostatistics*, 15(4), 665-676.
- [12] Mohammadian, F., Niaki, S. T. A., & Amiri, A. (2014). Phase-I Risk-Adjusted Geometric Control Charts to Monitor Health-care Systems. *Quality and Reliability Engineering International*.
- [13] Rossi, G., Del Sarto, S., & Marchi, M. (2014). A new risk-adjusted Bernoulli cumulative sum chart
- [24] Thyroid cancer structured reporting protocol (2011). The Royal College of Pathologists of Australasia.

Pathology request form for thyroid cancer

Sex: male female Weight: Age:

Date of first operation: Date of release (after stage 1):

Date of iodine radioactive receive:

Date of second operation: Date of release (after stage 2):

Type of operation:

Total thyroidectomy

Near-total thyroidectomy

Tumor size:

Any previous thyroid operation: Yes No

Any relevant medical treatments (interventions before stage 1):

Any relevant medical treatments (interventions before stage 2):

Family history:

Hyper/hypothyroidism history:

Serum thyroglobulin (TG) after stage 1:

Serum thyroglobulin (TG) before stage 2:

Serum thyroglobulin (TG) after stage 2:

Iodine radioactive dose:

Number of involved lymph nodes after stage 1:

Number of involved lymph nodes after stage 2:

Level of invasion: minimally moderate widely

Central L.N dissection: Yes No

¹ Zhou et al.

² Cascade property

³ Xiang and Tsung

⁴ Shi

⁵ Cause selecting control chart

⁶ Steiner

⁷ Risk-adjusted control chart

⁸ Gandy

⁹ Sego

¹⁰ Rossi

¹¹ Grigg and Spiegelhalter

¹² McKay

¹³ Tang

¹⁴ Mengerson

¹⁵ Biswas and Kalbfleisch

¹⁶ Accelerated Failure Time

¹⁷ Jones

¹⁸ Sun*

¹⁹ Risk-Adjusted Survival Time

²⁰ Thyroglobulin

²¹ <http://www.thyroid.org>

²² Total thyroidectomy

²³ Follow up Tests

²⁴ Iteratively Reweighted Least Squares