

## ارزیابی عوامل مؤثر بر خطر عود پمفیگوس با استفاده از تحلیل زمان‌های سپری شده بین عودهای متوالی

امل ساکی‌مالچی<sup>۱</sup>، ابراهیم حاجی‌زاده<sup>۲</sup>، پروین منصوری<sup>۳</sup>، کامبیز احمدی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دوره دکتری، گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

<sup>۳</sup> فوق تخصص پوست، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۴</sup> استادیار، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران

نویسنده رابط: ابراهیم حاجی‌زاده، نشانی: تهران، جلال آل احمد، پل نصر، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه آمار زیستی، تلفن: ۸۲۸۳۸۱۰

پست الکترونیک: hajjzadeh@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۱/۲۴؛ پذیرش: ۹۲/۶/۲

مقدمه و اهداف: هدف از این مطالعه بررسی خط سیر بیماری و عود بیماری پمفیگوس با استفاده از تحلیل زمان‌های سپری شده بین عودهای متوالی است. در این راستا عوامل مهم مرتبط با خطر عود بیماری نیز تعیین می‌شوند.

**روش کار:** این مطالعه به عنوان یک مطالعه طولی، شامل ۱۱۲ بیمار با تشخیص قطعی پمفیگوس است، که از فروردین سال ۱۳۸۵ تا فروردین ۱۳۹۱ به بخش پوست بیمارستان امام خمینی تهران مراجعه نموده‌اند. مدت زمان مطالعه از زمان تشخیص بیماری تا پایان دی‌ماه ۱۳۹۱ بر حسب ماه در نظر گرفته شد. تحلیل پیشامدهای عود بر اساس مدت زمان سپری شده بین عودهای متوالی و با استفاده از مدل‌های بقای چندمتغیره شکنندگی وابسته به زمان انجام شد. زمان سپری شده بین عودهای متوالی، از زمان بهبودی افراد تا عود بعدی نیز بر حسب ماه تعیین گردید.

**نتایج:** کاهش فواصل زمانی بین عودهای متوالی نشان‌دهنده این است که عودهای مکرر پس از اولین عود با فاصله‌های زمانی کوتاه‌تری از هم رخ می‌دهند. بنابراین خط سیر بیماری بیان‌گر افزایش وقوع عود در طی زمان است. بر اساس نتایج حاصل از برازش مدل شکنندگی چند متغیره، اثرات شکنندگی افراد در طی زمان متغیر است و آنتی‌بادی IgG ( $HR=1/35$  و  $P\text{-value}<0/001$ ) تنها متغیر تأثیرگذار بر بقای فواصل زمانی سپری شده بین عودها و عود بیماران است.

**نتیجه‌گیری:** تحلیل فواصل زمانی سپری شده، امکان ارزیابی روند بیماری و خطر وقوع عودها را برای محقق امکان‌پذیر می‌نماید. با استفاده از این تحلیل، عوامل مؤثر بر خطر وقوع عودها نیز مشخص می‌شوند.

**واژگان کلیدی:** تحلیل پیشامدهای عود، فواصل زمانی سپری شده، مدل‌های شکنندگی وابسته به زمان، پمفیگوس

### مقدمه

پمفیگوس<sup>۱</sup> یک بیماری مزمن غیر عفونی، غیر واگیر و خود ایمنی است که بدن ضد یک پروتئین خاص در پوست، آنتی‌بادی تولید می‌کند (۱). ساخت‌کار این بیماری از نظر ایمونوپاتولوژی به وسیله آنتی‌بادی‌های IgG در گردش و متصل به سطح کراتینوسیت‌ها مشخص می‌شود (۲). ویژگی بارز این بیماری از نظر بالینی، تاول‌های اینترا اپیدرمال است که به علت آکانتولیز ایجاد می‌شود (۳). آکانتولیز عبارت است از جداشدن سلول‌های اپیدرم از هم، به دلیل آسیب‌دیدگی با غیر طبیعی بودن ماده بین سلولی است. بنابراین تاول‌ها به علت از بین رفتن پیوستگی داخل اپیدرمی یا چسبندگی بین درم و اپی‌درم ایجاد می‌شوند که ممکن است همراه با تجمع مایع باشند (۴). بیشتر بیماران در ابتدا دچار ضایعاتی در دهان می‌شوند که به شکل ساییدگی‌های نامنظم و دردناک بوده و به سادگی خونریزی کرده و به کندی بهبود می‌یابند (۵). حتی گاهی درگیری حلق و حنجره باعث اشکال در بلع و خشونت صدا می‌گردد. شیوع نسبتاً بالای این بیماری در ایران، آن را به یک مسأله مهم در بخش بیماری‌های پوستی تبدیل نموده است (۸-۵). این بیماری به دلیل ماهیت عودکننده و مدت زمان طولانی بستری شدن، هزینه‌های زیادی را نیز به سامانه بهداشتی تحمیل می‌کند (۷).

با توجه به مطالعات اندک در راستای ارزیابی عود بیماری پمفیگوس، هدف از این مطالعه بررسی خط سیر و عود پمفیگوس

پمفیگوس<sup>۱</sup> یک بیماری مزمن غیر عفونی، غیر واگیر و خود ایمنی است که بدن ضد یک پروتئین خاص در پوست، آنتی‌بادی تولید می‌کند (۱). ساخت‌کار این بیماری از نظر ایمونوپاتولوژی به وسیله آنتی‌بادی‌های IgG در گردش و متصل به سطح کراتینوسیت‌ها مشخص می‌شود (۲). ویژگی بارز این بیماری از نظر بالینی، تاول‌های اینترا اپیدرمال است که به علت آکانتولیز ایجاد می‌شود (۳). آکانتولیز عبارت است از جداشدن سلول‌های اپیدرم از هم، به دلیل آسیب‌دیدگی با غیر طبیعی بودن ماده بین سلولی است. بنابراین تاول‌ها به علت از بین رفتن پیوستگی داخل اپیدرمی یا چسبندگی بین درم و اپی‌درم ایجاد می‌شوند که ممکن است همراه با تجمع مایع باشند (۴). بیشتر بیماران در ابتدا دچار ضایعاتی در دهان می‌شوند که به شکل ساییدگی‌های نامنظم و دردناک بوده و به سادگی خونریزی کرده و به کندی بهبود می‌یابند (۵). حتی گاهی درگیری حلق و حنجره باعث اشکال در بلع و خشونت صدا می‌گردد. شیوع نسبتاً بالای این بیماری در ایران، آن را به یک مسأله مهم در بخش بیماری‌های پوستی تبدیل نموده است (۸-۵). این بیماری به دلیل ماهیت عودکننده و مدت زمان طولانی بستری شدن، هزینه‌های زیادی را نیز به سامانه بهداشتی تحمیل می‌کند (۷).

<sup>۱</sup> Pemphigus

برآوردها همبستگی بین عودهای متوالی را تعدیل می‌کنند، کارا تر هستند (۱۳). در واقع در مدل‌های چندمتغیره شکنندگی برای هر فرد یک اثر تصادفی لحاظ می‌شود که اثر خصوصیات فردی است. منظور از اثرات تصادفی فردی، همان متغیرهای کمکی معلومی هستند که قابل اندازه‌گیری نیستند. اثرات تصادفی فردی دلیل عمده ناهمگنی افراد مورد بررسی و همبستگی درون فردی هستند. بنابراین متغیر اثر تصادفی (شکنندگی) به عنوان اثر عوامل ناشناخته برای تعدیل همبستگی در مدل مطرح می‌شود.

در بیش‌تر این مدل‌ها اثرات شکنندگی برای هر فرد در طی زمان مطالعه ثابت فرض شده و در بین افراد هم‌توزیع و مستقل هستند، به همین دلیل این مدل‌ها به مدل‌های اثر شکنندگی مشترک<sup>۹</sup> نیز معروف هستند (۱۴). در سال‌های اخیر این مدل‌ها در تحلیل بسیاری از بیماری‌ها از جمله عود بیماری‌های عفونی کودکان، عود حملات در بیماران آسمی، عود حملات قلبی-عروقی و هم‌چنین در بیماری صرع اهمیت یافته‌اند (۱۷-۱۵، ۱۳، ۹). این مدل‌ها به دلیل در نظر گرفتن همبستگی درون فردی و قابلیت تفسیر نتایج آن‌ها برای محققان بالینی دارای اهمیت هستند.

اما در برخی از بیماری‌ها مانند بیماری خودایمنی پمفیگوس که شرایط ایمنولوژیک فرد در طی زمان دستخوش تغییرات زیادی است، فرض ثابت بودن اثرات شکنندگی فردی چندان منطقی به نظر نمی‌رسد، لذا تحلیل داده‌های این مطالعه بر اساس مدل‌های شکنندگی وابسته به زمان طراحی شده است. مدل‌های شکنندگی غیر ثابت به دلیل پیچیدگی محاسبات در مطالعات محدودی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. معروف‌ترین مدل‌های اثرات شکنندگی وابسته به زمان، مدل پایک<sup>۱۰</sup> و همکارانش (۱۹۹۴) و مدل مک‌گیلکریست<sup>۱۱</sup> و یائو<sup>۱۲</sup> (۱۹۹۶) هستند (۱۸ و ۱۹). در این مقاله ابتدا با تحلیل‌های گرافیکی، تغییرات زمان‌های سپری شده بین عودهای مکرر برای همه افراد، در طول زمان مطالعه بررسی خواهند شد. در صورت عدم مشاهده تغییرات در طی زمان از مدل‌های شکنندگی ساده استفاده خواهد شد.

پس از تحلیل گرافیکی داده‌ها، مدل چندمتغیره شکنندگی (ساده یا وابسته به زمان) بر حسب تغییرات مشاهده شده، برازش می‌شود.

## روش کار

این مطالعه به عنوان یک مطالعه طولی، شامل ۱۱۲ بیمار با

و تعیین متغیرهای مؤثر در این زمینه با استفاده از تحلیل بقای زمان‌های سپری شده بین عودهای متوالی است. این ارزیابی در پیش‌گیری و تشخیص زودهنگام عود بیماری برای محققان بالینی از اهمیت خاصی برخوردار است. زمان‌های سپری شده بین عودهای متوالی بیان‌گر حالت ثبات بهبودی در بیماران است، لذا طولانی‌تر شدن این مدت زمان بیان‌گر کاهش عود بیماری است و حالت عکس آن، کوتاه‌تر شدن این مدت زمان بیان‌گر افزایش احتمال عود بیماری است (۹، ۱۰). در این حالت زمان‌های سپری شده بین عودهای متوالی به دلیل ماهیت ترتیبی و همبستگی بین عودهای یک بیماری، هم‌بسته هستند (۱۱). همبستگی بین عودهای مکرر ناشی از دو دلیل عمده ویژگی‌های فردی و اثر پیشامد عودهای قبلی است که ضعف بیولوژیک<sup>۱</sup> یا مقاومت<sup>۲</sup> بیولوژیک (ایمنی) ناشی از عود قبل، در افراد مختلف، متفاوت است (۱۲). اگر بدون توجه به این همبستگی درون فردی از مدل‌های معمول مانند رگرسیون خطرات متناسب، برای تحلیل داده‌ها استفاده شود، برآوردها اریب و واریانس برآوردها کم‌تر از مقدار واقعی تخمین زده می‌شوند. برای اجتناب از این حالت، مدل‌های دیگری بر اساس بسط مدل مخاطرات متناسب کاکس توسعه یافتند. مدل اندرسن-گیل<sup>۳</sup> (AG) در سال ۱۹۸۲، مدل‌های شرطی پرنیتس-ویلیام-پترسن<sup>۴</sup> (PWP) سال ۱۹۸۱، مدل حاشیه‌ای وی-لین-وایسفلد<sup>۵</sup> (WLW) در سال ۱۹۸۹ و مدل لی-وی-اماتو<sup>۶</sup> (LWA) در سال ۱۹۹۲ از جمله مدل‌های عمده‌ای هستند که در این زمینه توسعه یافته‌اند (۱۳). اما پیش فرض اساسی این مدل‌ها استقلال عودهای مکرر برای افراد است و همبستگی درون فردی به‌طور مستقیم در مدل لحاظ نمی‌شود. در این مدل‌ها اثر همبستگی درون فردی فقط در واریانس برآوردها تعدیل می‌گردد، در واقع واریانس نیرومند<sup>۷</sup> با استفاده از برآوردگر ساندویچ<sup>۸</sup> برآورد می‌شود.

از طرف دیگر، در دو دهه اخیر مدل‌های بقای چندمتغیره شکنندگی بسط یافتند که همبستگی بین عودهای متوالی را با استفاده از اثرات فردی تصادفی که اثرات شکنندگی نامیده می‌شود، در مدل در نظر می‌گیرند (۱۱، ۱۲). براساس نتایج مقایسه مدل‌های شبیه‌سازی شده، مدل‌های چند متغیره شکنندگی نسبت به مدل‌هایی که براساس واریانس نیرومند

<sup>۱</sup>Biological weakening

<sup>۲</sup>Resistance

<sup>۳</sup>Andersen\_Gill (AG)

<sup>۴</sup>Prentice\_Williams\_Peterson (PWP)

<sup>۵</sup>Wei\_Lin\_Weissfeld (WLW)

<sup>۶</sup>Lee\_Wei\_Amato (LWA)

<sup>۷</sup>Robust variance

<sup>۸</sup>Sandwich

<sup>۹</sup>Shared Frailty Models

<sup>۱۰</sup>Paik

<sup>۱۱</sup>McGilchrist

<sup>۱۲</sup>Yau

تابع مخاطره برای فواصل زمانی بین پیشامدهای عود است. با در نظر گرفتن متغیرهای کمکی و اثرات شکنندگی مدل مخاطرات متناسب به صورت زیر حاصل می‌شود:

$$h_i(w_{ij}|x, u_i) = u_i h_0(w_{ij}) \exp(x\beta)$$

که  $u_i$  بردار اثرات شکنندگی فردی، القا کننده هم‌بستگی بین فواصل زمانی بین پیشامدهای عود است، اما برای پویا کردن مدل در طی زمان  $\log u_i(t_{ij}) = a_i + b_i t$  در نظر گرفته می‌شود. اثر شکنندگی مربوط به هم‌بستگی درون فردی ثابت  $a_i$  (ناهمنگی افراد در ابتدای مطالعه) و  $b_i$  اثر شکنندگی مربوط به تغییرات هم‌بستگی درون فردی در طی زمان است. که  $(a_i, b_i)$  دارای توزیع نرمال دو متغیره به صورت زیر هستند:

$$(a_i, b_i) \sim N(0, \Sigma)$$

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_a^2 & \sigma_{ab} \\ \sigma_{ab} & \sigma_b^2 \end{pmatrix}$$

پس:

$$h_i(w_{ij}|x, a_i, b_i) = h_0(w_{ij}) \exp(x\beta + a_i + b_i t)$$

مدل چندمتغیره شکنندگی وابسته به زمان است. برای اطمینان از صحت وجود هر یک از متغیرهای اثرات شکنندگی، واریانس آن‌ها مورد آزمون قرار می‌گیرد. اگر آزمون صفر بودن واریانس‌ها برای هر دو اثر تصادفی معنی‌دار شود، بیان‌گر وجود هم‌بستگی درون فردی (ناهمنگی اولیه در افراد) و تغییرات در طی زمان است. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SpSS, SAS استفاده شده است.

## یافته‌ها

۱۱۲ بیمار مبتلا به پمفیگوس مراجعه کننده به بخش پوست بیمارستان امام خمینی تهران، از فروردین سال ۱۳۸۵ تا فروردین ۱۳۹۱ به کمک مدل مورد بحث، مورد تحلیل قرار گرفتند. از این تعداد بیمار ۴۵ نفر (۴۰/۲ درصد) مرد و ۶۷ (۵۹/۸ درصد) زن و ۱۰۱ (۹۰/۲ درصد) نفر متأهل بودند. سن تشخیص بیماری با میانگین

( $\pm$  انحراف معیار)، (۱۵/۹۸)  $\pm$  ۴۷/۵ می‌باشد که به تفکیک جنسیت در زنان (۱۳/۴۸)  $\pm$  ۴۹/۱ و در مردان (۱۸/۸۸)  $\pm$  ۴۵/۲ است. تمامی بیماران تحت درمان پردنیزولون<sup>۱</sup> بودند که از بین آن‌ها ۵۸ نفر همراه با ادجوانت آزاتیوپرین<sup>۲</sup>، ۱۸ نفر همراه با

تشخیص قطعی پمفیگوس ولگاریس است، که از فروردین سال ۱۳۸۵ تا فروردین ۱۳۹۱ به بخش پوست بیمارستان امام خمینی تهران مراجعه نمودند. تشخیص بیماری بر اساس نمایه بالینی، یافته‌های آسیب‌شناسی و ایمونوفلورسانس مستقیم و غیر مستقیم تأیید شده است. زمان تشخیص بیماری برای هر فرد به عنوان زمان شروع بیماری در نظر گرفته شده است مدت زمان مطالعه از زمان تشخیص بیماری آن‌ها تا پایان دی‌ماه ۱۳۹۱ بر حسب ماه در نظر گرفته شد. اگر پیشامد عود در زمان پایان مطالعه برای افراد رخ نمی‌داد، آن زمان به عنوان زمان سانسور افراد در نظر گرفته می‌شد. مدت زمان سپری شده بین عودهای متوالی، از زمان بهبودی افراد تا عود بعدی نیز بر حسب ماه تعیین شد. افرادی که در طی مطالعه عود بیماری را تجربه نکردند، از مطالعه خارج شدند. از طریق تماس تلفنی عود و یا ثبات وضعیت بهبودی بیماران مورد تأیید قرار گرفته است. برای همه بیماران بر اساس اطلاعات ثبت شده در پرونده بیمارستانی، ویژگی‌های دموگرافیک شامل سن هنگام تشخیص، جنسیت، وضعیت تأهل و سابقه فامیلی ابتلا به بیماری و بیماری‌های زمینه‌ای، پروتکل درمانی، زمان‌های مراجعه به درمانگاه، زمان عود بیماران و تیتراژ آنتی‌بادی IgG استخراج و ثبت گردیده است. اطلاعات مورد نظر توسط کارشناسان آمار و مدارک پزشکی بیمارستان در یک چک لیست ثبت و جمع‌آوری گردید.

تیتراژ آنتی‌بادی IgG بیماران در اولین حمله بیماری و سپس به‌طور منظم در هر ویزیت اندازه‌گیری شده است. هم‌چنین در همه زمان‌های عود بیماری اندازه این تیتراژ ثبت شده است. میزان تیتراژ آنتی‌بادی IgG افراد با استفاده از روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم اندازه‌گیری شده است.

در این مطالعه طولی که همه افراد از زمان شروع بیماری تا پایان دی‌ماه ۱۳۹۱ پیگیری شدند، افراد مختلف تعداد متفاوتی از پیشامدهای عود را تجربه کرده‌اند. بنابراین اگر  $n_i$  تعداد عودهای مشاهده شده در زمان‌های  $t_{i1} \leq \dots \leq t_{in_i} \leq t_i$  برای هر فرد باشد و  $i=1,2,\dots,m$  تعداد افراد تحت مطالعه باشند، آن‌گاه  $W_{ij} = t_{ij} - t_{ij-1}$  ،  $i=1,2,\dots,n_i$  زمان سپری شده یا فاصله زمانی بین  $i-1$  و  $i$  امین عود تعریف می‌شود،  $W_{in_i+1} = t_i - t_{in_i}$  فاصله زمانی نهایی که ممکن است سانسور شود و  $t_{i0} = 0$  زمان تشخیص بیماری است. پس اگر  $W_j$  دارای تابع چگالی  $f(w)$  باشد و تابع بقا آن برابر  $s(w)$  باشد، آن‌گاه:

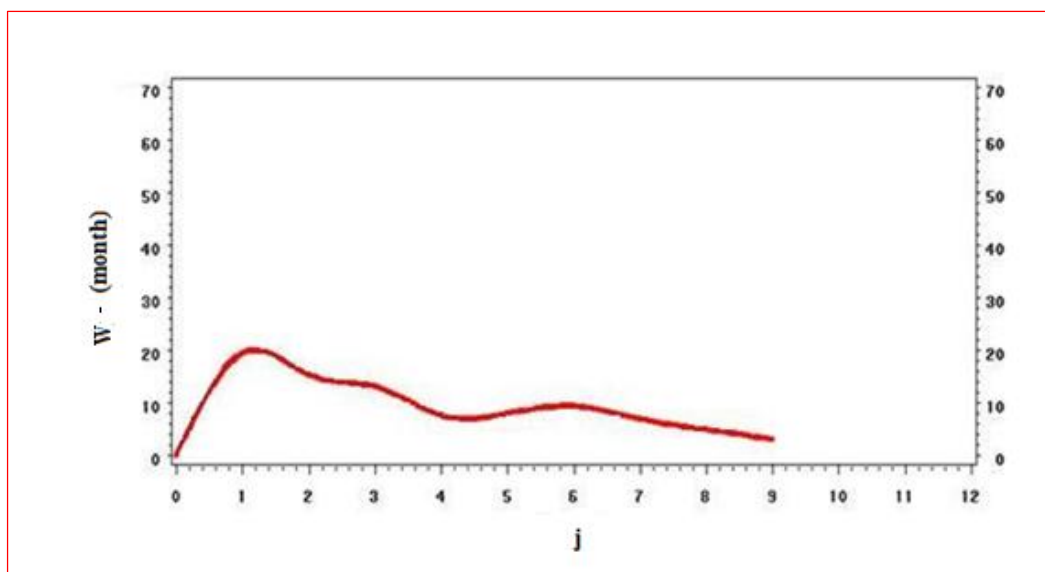
$$h(w) = \frac{f(w)}{S(w)} = \lim_{\Delta w \rightarrow 0} \frac{\Pr\{W < w + \Delta w | W \geq w\}}{\Delta w}$$

<sup>۱</sup> Prednisolone

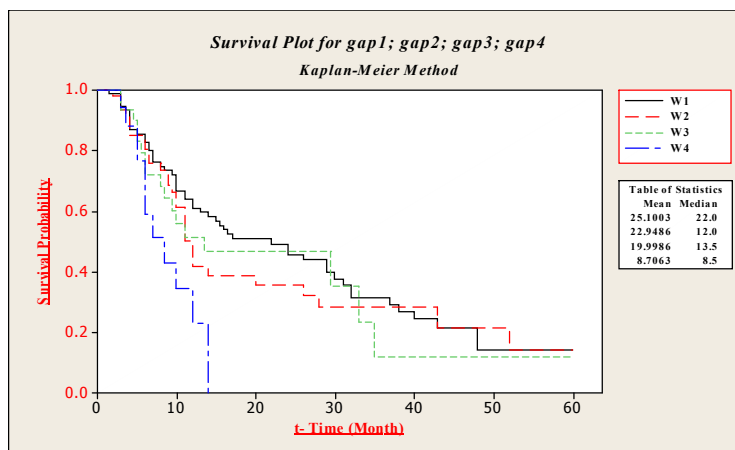
<sup>۲</sup> Azathioprine

چهارمین عود کم‌تر از یک‌سال است. این خط سیر بیماری بیان‌گر افزایش وقوع عود در طی زمان است. نتایج حاصل از برازش مدل شکنندگی چند متغیره نشان داد که آنتی‌بادی IgG تنها متغیر تأثیرگذار بر بقای فواصل زمانی سپری شده بین عودها (طول مدت زمان بهبودی) و عود بیماران است و متغیرهایی مانند سن، جنسیت، وضعیت تأهل و فنوتیپ بیماری اثر معنی‌داری روی بقای مدت زمان سپری شده بین عودهای متوالی (مدت زمان بهبودی) و پیشامد عودهای بعدی ندارند (جدول شماره ۱). هر واحد افزایش تیتراژ آنتی‌بادی IgG خطر وقوع عود بعدی را ۳۵ درصد افزایش می‌دهد. با وجود عدم معنی‌دار شدن متغیر جنسیت، نسبت خطر این متغیر بیان‌گر این است که خطر وقوع عود در زنان ۲۸ درصد بیشتر از مردان است، اما خطر وقوع عود در وضعیت تأهل و فنوتیپ‌های مختلف نسبتاً برابر است به عبارت دیگر این متغیرها هیچ اثری روی خطر عود بیماری ندارند. همچنین از آنجایی که معنی‌داری اثرات شکنندگی به‌وسیله واریانس آن‌ها آزمون می‌شوند؛ بنابراین معنی‌دار شدن واریانس‌های اثرات تصادفی  $\alpha$  و  $b$ ، بیان‌گر وجود هم‌بستگی درون فردی ناشی از خصوصیات فردی و همچنین تغییرات هم‌بستگی درون فردی در طی زمان مطالعه است. این تغییرات می‌تواند ناشی از تغییرات شرایط ایمونولوژیک و تغییرات تیتراژ آنتی‌بادی IgG فرد در طی زمان باشد.

ادجوانت‌های دیگر سلسپت (Cellcept) و داپسون (Dopson) مصرف می‌کردند. تعداد دفعات عود مشاهده شده برای بیماران بین ۹-۱ بار است. کم‌ترین فاصله زمانی بین دو پیشامد عود متوالی ۴ ماه و بیش‌ترین فاصله زمانی بین عودهای متوالی ۵۲ ماه با میانگین ۱۲/۵ ماه است. همان‌طور که در نمودار شماره ۱ مشاهده می‌شود، میانگین زمان‌های سپری شده بین عودهای متوالی در حال کاهش است، که نشان‌دهنده‌ی پیش‌آگهی بد در مورد عودهای بعدی است. به عبارت دیگر عودهای مکرر بعد از اولین عود با فاصله‌های زمانی کوتاه‌تری از هم رخ می‌دهند. همچنین در نمودار شماره ۱، تغییرات و نوسانات در میانگین فواصل زمانی سپری شده بین عودهای مکرر در طی زمان مطالعه مشاهده می‌شود، که پیشنهاد کننده استفاده از مدل شکنندگی چندمتغیره وابسته به زمان است. در این مطالعه تنها ۱۰ درصد بیماران دارای ۵ عود و بیش‌تر هستند، به همین دلیل ادامه آنالیز داده‌ها روی ۴ فاصله زمانی سپری شده اول ارایه خواهد شد. نمودار شماره ۲، منحنی بقای چهار فاصله زمانی اول را نشان می‌دهد، که در آن میانگین و میانه بقا در هر فاصله زمانی نیز مشخص شده است. در این منحنی نیز کاهش بقای فواصل زمانی سپری شده بین عودها در طی زمان مشخص است. میانگین اولین فاصله زمانی سپری شده از آغاز بیماری تا اولین عود تقریباً برابر ۲ سال است، در حالی‌که فاصله زمانی سپری شده بین سومین تا



نمودار شماره ۱- منحنی میانگین زمان‌های سپری شده ( $W_i$ ) افراد مورد مطالعه به ترتیب زمان وقوع عود بیماری- محور افقی شماره عود مشاهده شده و محور عمودی  $W_i$  است.



نمودار شماره ۲- منحنی احتمال بقا چهار فاصله زمانی سپری شده اول (منحنی احتمال  $P(W>t)$  برای چهار فاصله زمانی سپری شده

جدول شماره ۱- نتایج حاصل از مدل چندمتغیره با اثرات شکنندگی وابسته به زمان

| متغیر            | برآورد ضرایب<br>( $\beta$ ) | انحراف معیار | نسبت خطر<br>(H.R) | مقدار احتمال<br>(P-value) |
|------------------|-----------------------------|--------------|-------------------|---------------------------|
| آنتی‌بادی IgG    | ۰/۲۹                        | ۰/۰۸۵        | ۱/۳۵              | ۰/۰۰۱                     |
| سن               | ۰/۱۲۱                       | ۰/۴۷         | ۱/۱۳              | ۰/۷۹                      |
| جنسیت            | زن                          | ۰/۲۵         | ۱/۲۸              | ۰/۳۵                      |
|                  | مرد                         | رده مرجع     |                   |                           |
| وضعیت تأهل       | متاهل                       | ۰/۰۳۶        | ۱/۰۴              | ۰/۹۳                      |
|                  | مجرد                        | رده مرجع     |                   |                           |
| فوتوپ بیماری     | پوستی                       | -۰/۰۱۵       | ۰/۹۹              | ۰/۹۱                      |
|                  | مخاطی                       | رده مرجع     |                   |                           |
| واریانس $a^*$    | ۴/۲۵                        | ۱/۵۹         |                   | ۰/۰۰۹                     |
| واریانس $b^{**}$ | ۰/۰۰۷                       | ۰/۰۰۳        |                   | ۰/۰۲۳                     |
| کواریانس a, b    | ۰/۱۷                        | ۰/۰۶۳        |                   | ۰/۰۱۱                     |

\* اثر شکنندگی مربوط به همبستگی درون فردی ثابت (ناهمنگی افراد در ابتدای مطالعه)

\*\* اثر شکنندگی مربوط به تغییرات همبستگی درون فردی در طی زمان

## بحث

اغلب مطالعات انجام شده در مورد این بیماری در مورد علائم و مشخصات بالینی آن بوده است (۲۰، ۸-۵). همچنین مطالعات اندکی در مورد ارتباط عوامل محیطی با شروع بیماری وجود دارد (۲۳-۲۱)، اما در مورد خط سیر بهبود و عود پمفیگوس مطالعه‌ای یافت نشد. این مطالعه با هدف بررسی سیر پیشرفت بیماری و ارزیابی فاکتورهای پیش‌آگهی عود بیماری انجام شده است. در این مقاله با استفاده از زمان‌های سپری شده بین عودهای مکرر که بیان‌گر زمان بهبودی بیماران است، خط سیر بیماری و عوامل مؤثر

در سال‌های اخیر مطالعات اپیدمیولوژیک بیان‌گر سرعت رو به رشد نرخ ابتلا به بیماری پمفیگوس در ایران هستند (۸-۵). سیر مزمن این بیماری همراه با عودهای مکرر و زمان‌های طولانی بستری شدن، هزینه بالایی را به سامانه بهداشتی کشور تحمیل می‌نماید (۷). بنابراین می‌توان این بیماری را به عنوان یک مسأله مهم در بهداشت عمومی و تحقیقات پوست کشور مطرح نمود.

بیماری کوتاه‌تر شده و احتمال وقوع عود افزایش می‌یابد. منحنی بقای کاپلان مایر چهار فاصله زمانی سپری شده اول نیز، بیان‌گر کاهش احتمال بقا این فواصل زمانی در طی زمان است. دلیل کاهش طول مدت بهبودی بین عودها و در نهایت افزایش وقوع عودهای مکرر در طی زمان، ممکن است کاهش مقاومت بیماران به دلیل استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی باشد. بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، هیچ‌یک از عوامل سن، جنسیت و وضعیت تأهل و فنوتیپ بیماری اثر معنی‌داری را روی عود بیماری نشان ندادند، اما در مطالعه‌ای که روی عوامل پیش‌آگهی این بیماری انجام شده است، با تقسیم‌بندی نوع عود (مینور یا ماژور) و بهبودی اولیه بیش از یک سال، سن به عنوان یک عامل در بهبودی اولیه و جنسیت به عنوان یک عامل معنی‌دار در عود مینور مشخص شدند (۲)، اما در هیچ‌یک از مطالعات اشاره‌ای به اثر پیش‌آگهی وضعیت تأهل و فنوتیپ بیماری مشخص نشده است. در این مطالعه، تنها عامل مؤثر بر وقوع عود بیماری و مدت زمان سپری شده بین عودها میزان آنتی‌بادی IgG است که افزایش میزان آن منجر به افزایش خطر وقوع عود بیماری می‌گردد. با توجه به این‌که این بیماری به عنوان یک بیماری اتوایمن شناخته شده است، این نتیجه از لحاظ بالینی منطقی است و در یکی از مطالعات معنی‌دار بودن هم‌بستگی بین تیتراژ آنتی‌بادی و شدت بیماری اشاره شده است (۲۷). بنابراین به نظر می‌رسد که برای یافتن دقیق‌تر عوامل مؤثر در بهبودی و عود بیماری باید عوامل مؤثر بر افزایش میزان آنتی‌بادی IgG مورد بررسی قرار گیرند. زیرا ممکن است عواملی در افزایش میزان این آنتی‌بادی نقش داشته باشند که در نهایت منجر به کاهش زمان‌های سپری شده بین عودها و افزایش عود بیماری گردند. همچنین در این مطالعه سابقه فامیلی ابتلا به پمفیگوس در افراد به عنوان یکی از عوامل ژنتیکی بررسی شد، اما هیچ‌یک از بیماران سابقه فامیلی مثبت را ذکر نمودند. بر این اساس به نظر می‌رسد که برای بررسی کامل خط سیر بیماری، عوامل ژنتیکی و محیطی باید به‌صورت هم‌زمان برای بیماران ارزیابی شوند. براساس نتایج مطالعات موجود به‌طور کلی عوامل بیماری پمفیگوس مشخص نیست، اما عامل ژنتیکی به عنوان اساسی‌ترین عامل بالقوه این بیماری معرفی شده است که منجر به شروع فعالیت مکانیسم ایمنی بدن ضد خودش می‌گردد (۲۱ و ۲۲)، اما به نظر می‌رسد که این عامل به تنهایی منجر به شروع بیماری نمی‌شود. در واقع یک شرط اساسی اولیه است، اما به تنهایی کافی نیست و یک سری عوامل محیطی خارجی در تحریک این عامل درونی وجود دارد (۲۱-۲۳).

بر وقوع عود بیماری ارزیابی گردید. به دلیل هم‌بستگی بین پیشامدهای مکرر عود، زمان‌های سپری شده بین عودهای مکرر نیز هم‌بسته هستند. لذا باید از مدل‌هایی که همبستگی را تعدیل می‌کنند، برای تحلیل این داده‌ها استفاده شود. در این حالت مدل‌های شکنندگی چندمتغیره، مدل‌های مناسبی هستند، زیرا در تعدیل همبستگی درون فردی این مدل‌ها نسبت به مدل‌های AG و PWP و مدل‌های حاشیه‌ای مدل‌های کاراتری هستند (۱۳). مدل‌های شکنندگی چندمتغیره هم‌بستگی بین پیشامدهای عود را با استفاده از بردار اثرات شکنندگی فردی در مدل لحاظ می‌کنند، اما در مدل‌های AG و PWP و مدل‌های حاشیه‌ای هم‌بستگی درون فردی به عنوان پارامتر مزاحم در نظر گرفته می‌شود و فقط واریانس برآوردها با استفاده از برآوردگر ساندویچ تعدیل می‌شود (۲۴، ۲۵). در مطالعه کلی<sup>۱</sup> و لیم<sup>۲</sup> (۲۰۰۰) که در مورد عود بیماری‌های عفونی کودکان انجام شده است. این مدل‌ها با هم مقایسه شده‌اند. براساس یافته‌های این مطالعه مدل‌های شکنندگی، مدل‌های مناسب‌تری برای تحلیل عودهای مکرر معرفی شده‌اند، اما در بسیاری از حالات که شرایط بالینی افراد در طی مطالعه دست‌خوش تغییر است و یکنواخت نمی‌باشد، بنابراین ثابت در نظر گرفتن اثرات شکنندگی فردی در طول دوره مطالعه منطقی به نظر نمی‌رسد (۱۹). در بسیاری از بیماری‌های از جمله بیماری‌های خودایمنی مانند پمفیگوس، شرایط فردی بیماران در طول دوره بیماری دست‌خوش تغییرات بسیاری می‌گردد، بنابراین در این حالت اثرات شکنندگی وابسته به زمان به کار می‌روند. مطالعات پایک<sup>۳</sup> و همکارانش (۱۹۹۴) برای داده‌های خوشه‌ای بقا و مک‌گیلکریست<sup>۴</sup> و یاو<sup>۵</sup> (۱۹۹۶) برای داده‌های پیشامدهای عود اولین مطالعات در زمینه مدل‌های اثرات شکنندگی وابسته به زمان هستند (۲۶). فونگ و همکارانش در سال ۲۰۰۱ مدل‌های شکنندگی وابسته به زمان را برای تحلیل زمان‌های سپری شده بین عودهای مکرر بسط دادند (۱۹). معنی‌دار شدن واریانس اثرات شکنندگی نشان‌دهنده وجود هم‌بستگی درون فردی و وابسته به زمان بودن آن در طی دوره مطالعه است، بنابراین در این مطالعه مدل شکنندگی وابسته به زمان به درستی برای تحلیل داده‌های زمان‌های سپری شده بین عودهای متوالی استفاده شده است.

براساس یافته‌های این مطالعه، زمان‌های سپری شده بین عودهای متوالی (زمان‌های بهبودی)، در طی زمان با پیشرفت

<sup>۱</sup> Kelly<sup>۲</sup> Lim<sup>۳</sup> Paik<sup>۴</sup> McGilchrist<sup>۵</sup> Yau

## نتیجه‌گیری

شرایط فردی می‌توانند در طی زمان ثابت یا متغیر باشند. همچنین تحلیل فواصل زمانی سپری شده امکان ارزیابی زمان‌های بهبود بین عودهای مکرر و وقوع عودهای مکرر را برای محقق امکان‌پذیر می‌نماید، بر این اساس می‌توان خط سیر پیشرفت بیماری را نیز مشاهده نمود. همچنین با استفاده از این تحلیل، عوامل مؤثر بر خطر وقوع عودهای بعدی نیز مشخص می‌شوند.

مدل‌های مبتنی بر فواصل زمانی سپری شده بین عودهای مکرر یکی از روش‌های تحلیل بقا در داده‌های پیشامدهای بازگشتی است که در آن امکان تعدیل هم‌بستگی بین پیشامدها نیز وجود دارد. یکی از روش‌های تعدیل این هم‌بستگی، لحاظ کردن اثرات شکنندگی فردی در مدل است. این اثرات شکنندگی بر حسب

## منابع

- Amagai M, Nishikawa T, Nousari HC, Anhalt GJ, Hashimoto T. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 1998; 102: 775–82.
- Halaji Z, Esmaili N, Moeineddin F, Zeinali F, Aalami L, Davatchi SS-. Prognostic factors of pemphigus vulgaris disease: a study on 119 patients Tehran University Medical Journal. 2009; 66: 913-8.
- Mimouni D ,David M. Pemphigus and Bullous Pemphigoid. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, editors. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*. New Jersey: Humana Press; 2008.
- Hertl M, Eming R. Autoimmune Bullous Skin Disorders. In: Hertl M, editor. *Autoimmune Diseases of the Skin: Pathogenesis, Diagnosis, Management*. Third Edition ed. New York: Springer; 2011.
- Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooch M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: Analysis of 1209 cases. *International Journal of Dermatology*. 2005;44:470 – 6.
- Yaghoobi R. Pemphigus in Khuzestan: A study of 111 cases *Iranian Journal of Dermatology*. 1999; 3: 16-23.
- Eshkevari SS, Maboudi A, Dastak EA, Golchaj J, Guilani JS, Dorjani A, et al. Pemphigus in Guilan: Clinical and epidemiologic features of 126 hospitalized patients. *Iranian Journal of Dermatology*. 2005; 8: 104-9.
- Esmaili N, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooch M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus vulgaris in Iran: a clinical study of 140 cases. *International Journal of Dermatology*. 2007; 46: 1166–70.
- Duchateau L, Janssen P, Kezic I, Fortpiet C. Evolution of recurrent asthma event rate over time in frailty models. *Applied Statistics*. 2003; 52: 355–63.
- Celment DY, Strawderman RL. Conditional GEE for recurrent event gap times. *Biostatistics*. 2009; 0: 1.
- Cook R, Lawless J. *The Statistical Analysis of Recurrent Events*. M.Gail, Krickeberg K, Sarmet J, Tsiatis A, Wong W, editors. New York: Springer; 2007.
- Box-Stensmeier JM, Boef SD. Reaped Events Survival Models: The Conditional Frailty Model. *Statistics in Medicine*. 2006; 25: 3518–33.
- Kelly PJ, Lim LL. Survival Analysis for Recurrent Event Data: An Application to Childhood Infectious Diseases. *Statistics in Medicine*. 2000;13:33-9.
- Wienke A. *Frailty Models in Survival Analysis*. Jones B, Liu J-p, E.Peace K, W.Turnbull B, editors. New York: Taylor and Francis; 2011.
- Cui J, Fobes A, Kirby A, Marschner I, Simes J, West M, et al. Parametric Conditional Frailty Models for Recurrent Cardiovascular Events in the Lipid Study. *Clinical Trials*. 2008; 5: 565-74.
- Borgan O, Fiaccone RL, Henderson R, Barreto ML. Dynamic Analysis of Recurrent Event Data with Missing Observations, with Application to Infant Diarrhoea in Brazil. *Scandinavian Journal of Statistics*. 2007; 34: 53-69.
- Ebrahimi N, Zhang X, Berg A, Shinnar S. Frailty Model and its Application to Seizure Data. In: Balakrishnan N, Rao CR, editors. *Handbook of Statistics: Advances in Survival Analysis* Elsevier; 2004; 504-95.
- Wintrebret CMA, Putter H, Zwiderman AH, Houwelingen JCV. Centre-effect on Survival after Bone Marrow Transplantation: Application of Time-dependent Frailty Models. *Biometrical Journal*. 2004;46(5):512–25.
- Fong DYT, Lam KF, Lawless JF, Lee YW. Dynamic Random Effects Models for Times Between Repeated Events. *Lifetime Data Analysis*. 2001; 7: 345-62.
- Vora D, Popat V, Bhanvadia V, Mehta DA, Bhetariya B, Kumar M. A Study of 75 Cases of Pemphigus in Saurashtra Region of India *Iranian Journal of Dermatology*. 2010; 13: 42-6.
- Valikhani M, Kavusi S, Chams-Davatchi C, Daneshpazhooch M, Barzegari M, Ghiasi M, et al. Pemphigus and associated environmental factors: a case-control study. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2007; 32: 256–60.
- RUOCCO V, RUOCCO E. Pemphigus and environmental factors. *GITAL DERMATOL VENEREOL*. 2003; 138: 299-309.
- Brenner S, Mashiah J, Tamir E, Goldberg I, Wohl Y. PEMPHIGUS. An acronym for a disease with multiple causes. *Skinmed*. 2003; 2: 163–7.
- FIOCCO M, PUTTER H ,HOUWELINGEN JCV. A new serially correlated gamma-frailty process for longitudinal count data. *Biostatistics*. 2009; 10: 245–57.
- Guo Z, Gill TM, Allore HG. Modeling repeated time-to-event health conditions with discontinuous risk intervals: an example of a longitudinal study of functional disability among older persons. *Methods Inf Med*. 2008; 47: 107–16.
- McGilchrist CA, Yau KW. Survival Analysis with Time Dependent Frailty Using a Longitudinal Model. *Austral J Statist*. 1996; 38: 53-60
- Aksu D, Peksari Y, Arica IE, Gurgey E. Assessing the autoantibody levels in relation to disease severity and therapy response in pemphigus patients. *Indian Journal of Dermatology*. 2010; 55: 342-7.

# Assessing Pemphigus Recurrence Rate using the Analysis of the Gap Times between Recurrent Events

Saki Malehi A<sup>1</sup>, Hajizadeh E<sup>2</sup>, Ahmadi K<sup>3</sup>, Mansouri P<sup>4</sup>

1- Department of Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, TarbiatModares University, Tehran, Iran

2- Department of Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, TarbiatModares University, Tehran, Iran

3- Department of Biostatistics, Health Faculty, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

4- Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding author: Hajizadeh E, hajizadeh@modares.ac.ir

**Background and Objectives:** The aim of this study was to assess the disease trajectory and recurrence rate of pemphigus based on the analysis of the gap time between successive recurrent events. In this regard, the most important associated factors with the risk of recurrence could be explained.

**Methods:** This longitudinal study was performed on 112 pemphigus patients who attended the dermatology department of Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran, from March 2006 to January 2013. The study duration was considered from the diagnosis of the disease to December 2013. Recurrent events were analyzed based on the gap time between successive events using the multivariate time dependent frailty model. The time between two recurrent gap times was determined monthly between two successive events.

**Results:** Decreasing the gap times between two successive events indicates that the subsequent event after the first recurrence occurs with shorter time intervals. So, the disease trajectory represents an increase in the recurrence rate over time. Based on the results of multivariate frailty model, IgG antibody's level was the only effective factor on the recurrence hazard rate of the patients. Also, this model proved that the frailty effects were time dependent frailties.

**Conclusion:** Assessing the disease trajectory and recurrence hazard rate can be achieved through analyzing the gap time between successive recurrent events. This analysis also identifies the factors that influence the risk of subsequent recurrent events.

**Keywords:** Analysis of recurrent events, Gap times, Time dependent frailty models, Pemphigus