

Research paper

Investigating the Effect of Longitudinal Biomarkers on Hemodialysis Elderly Survival: A Single Central Study



Behnoush Asadollahidehkordi¹, Akbar Biglarian¹, Shahrzad Ossareh², *Mohsen Vahedi¹

1. Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Rehabilitation Sciences, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.
2. Faculty of Medicine, Hashminejad Hospital (Hemodialysis Department), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.



Citation Asadollahidehkordi B, Biglarian A, Ossareh SH, Vahedi M. [Investigating the Effect of Longitudinal Biomarkers on Hemodialysis Elderly Survival: A Single Central Study (Persian)]. *Iranian Journal of Ageing*. 2022; 17(2):202-217. <http://dx.doi.org/10.32598/sija.2021.2977.1>

<http://dx.doi.org/10.32598/sija.2021.2977.1>



ABSTRACT

Objectives This study aims to identify the factors affecting the survival of hemodialysis patients using a two-stage survival/multivariate longitudinal modelling.

Methods & Materials This is a retrospective cohort study on 395 patients aged > 60 years who underwent hemodialysis in Hasheminejad Hospital in Tehran, Iran. Data were collected over a 15-year period from 2004 to 2019. Phosphate, calcium, parathormone and creatinine variables were considered as longitudinal variables and mortality as a survival response. The two-stage survival and multivariate longitudinal modeling for long-term hemodialysis patients were fitted and the results were compared according to their likelihood function. Data analysis was performed in RStudio v. 3.4.3 and SAS v. 4.9 applications. The significance level was set at 0.05.

Results The mean age of patients was 70.41±6.11 years. Of 395 patients, 249(63%) were male. Based on the log-likelihood function, the communication structure of the cumulative effect of longitudinal biomarkers and survival data was selected. Assuming that other variables were constant, the significance of values for mobility impairment, calcium level and parathormone level indicated that these variables were good predictors of the occurrence of death in hemodialysis patients over time. By each unit increase in each variables of mobility impairment, calcium level, and parathormone level, the risk of death increased by 1.391, 0.927, and 0.967, respectively.

Conclusion By using a two-stage modelling, the variables of mobility impairment, calcium level and parathormone are found as factors affecting the risk of death in hemodialysis patients. Therefore, therapists should focus on changing health behaviors of these patients in consuming calcium and parathormone.

Keywords Multivariate longitudinal data, Hemodialysis, Survival models, Two-stage models, Creatinine, Calcium, Phosphorus, PTH, Elderly

Article Info:

Received: 09 Jun 2020

Accepted: 20 Dec 2020

Available Online: 01 Jul 2022

*** Corresponding Author:**

Mohsen Vahedi, PhD.

Address: Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Rehabilitation Sciences, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.

Tel: +98 (21) 22180146

E-mail: mo.vahedi@uswr.ac.ir

Extended Abstract

Introduction

Hemodialysis was first introduced in the 1960s as a practical treatment for kidney failure. Hemodialysis is a process in which blood is removed from the body of a patient with kidney failure and returned to the body after being filtered and cleaned through a dialyzer. The dialysis machine and the filter called artificial kidney can remove wastes from the blood or add necessary materials to it. By this method, the dialysis machine controls the acid-base balance, the amount of water and soluble substances in the body. Chronic kidney failure (CKD) is one of the most common diseases in Iran and the world. This disease is common in countries that have a high health status, due to increased life expectancy [2]. Hemodialysis improves the survival rate of patients with CKD, but reduces their quality of life [4]. Older people are more susceptible to CKD, which happens gradually [5]. CKD is a general term used for various disorders that affect the structure and function of the kidney. The annual incidence of this disease in most countries is more than 200 cases per one million people [6]. Studies on examining the survival rate of patients with dialysis indicated better survival of patients in countries such as Japan and European countries [7]. A study on patients with end-stage renal disease has shown a premature aging phenotype in the immune system, which has recently been considered as an important factor for increasing the risk of various complications [9].

Methods

This is a retrospective cohort study. The study population includes all patients over 60 years of age with hemodialysis hospitalized in the hemodialysis department of Hashminejad Hospital in Tehran, Iran from 2004 to 2019. Of these, 395 eligible patients were selected using a census method. The inclusion criteria were age > 60 years and the completion of medical files. Their data were analyzed in RStudio versions 3.4.3 and 3.5.2 and SAS version 9.4 applications in two stages: longitudinal and survival [25]. The packages “Lattice”, “nlme”, “ggbiplot”, “survival”, “devtools”, “plyr”, and “scales” were used RStudio software. In the first step, a multivariate mixed model was used for all longitudinal biomarkers based on a random effects approach. However, in case of a large number of longitudinal biomarkers, a pairwise modeling approach was used, in which all possible pairs of bivariate-mixed models are fitted and combined in the final step. In the second step, the Cox proportional-hazards regression model was used corresponding to each longitudinal indicator with different constructs, including random effects prediction at time t , true unobserved value at time t , time-dependent slopes at time t , and cumulative effect.

Results

Mean, standard deviation (SD) and percentage were used to summarize the data. The demographic and clinical data of 395 elderly patients were examined. The follow-up period of the patients was 15 years. By using the

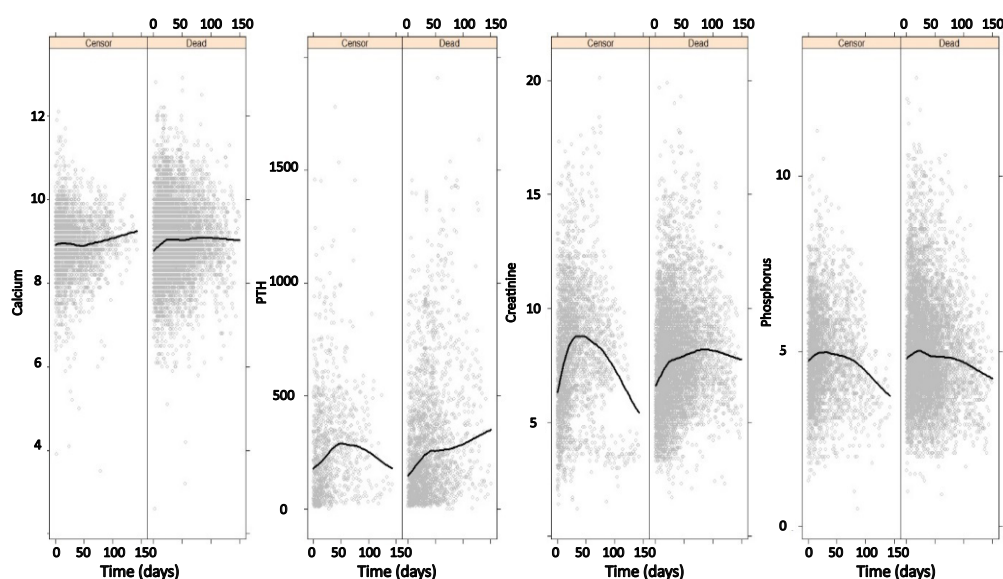


Figure 1. Changes in calcium, parathormone, phosphate and creatinine levels for patients with hemodialysis in two groups of dead (occurrence of event) and not dead (censored) during hospitalization.

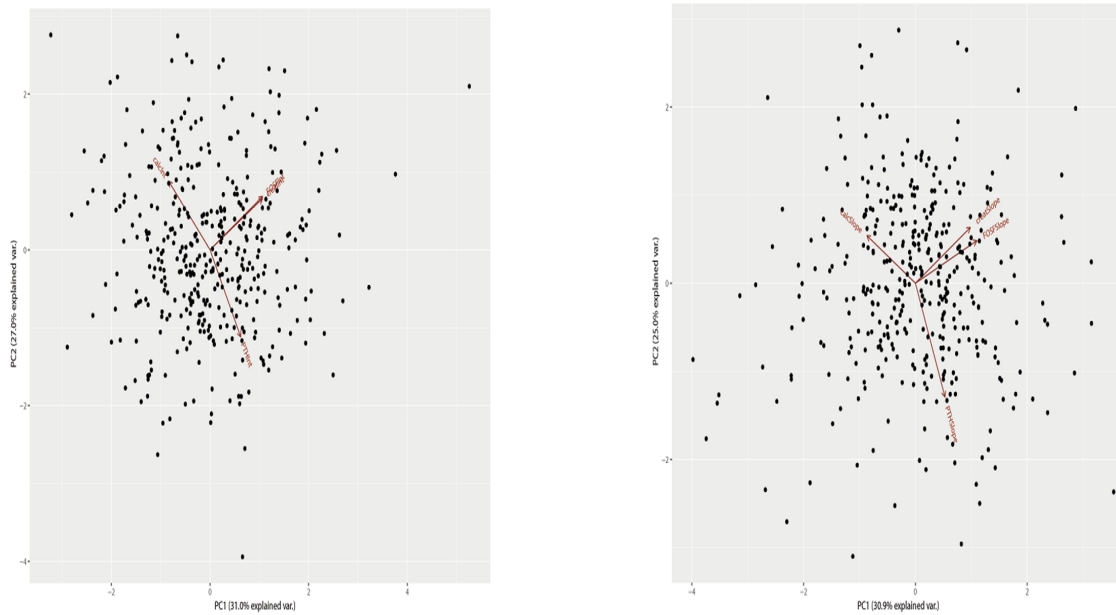


Figure 2. Principal component plots in RStudio

two-stage model, the factors affecting the occurrence of death was investigated. The demographic characteristics of participants are provided in Table 1.

Figure 1 shows the graph of general changes in each of the study longitudinal biomarkers using Spline Smoothing for patients with hemodialysis in two groups of dead (occurrence of event) and not dead (censored) during hospitalization. As can be seen, the effect of time on longitu-

Table 1. Demographic characteristics of participants

Characteristic	Category	No. (%)		
		Censored	Dead	Total
Gender	Female	54(0.37)	92(0.60)	146
	Male	98(4.39)	151(0.63)	249
Age (y)	>65	107(6.34)	202(4.65)	309
	<65	45(3.52)	41(7.47)	86
Marital status	Single	3(0.50)	3(0.50)	6
	Married	141(4.40)	208(6.59)	349
	Divorced	2(7.66)	1(3.33)	3
	Widow	1(3.33)	30(7.85)	35
Smoking	Yes	19(5.34)	36(5.65)	55
	No	133(1.39)	207(9.60)	340
Mobility impairment	Yes	109(8.43)	140(2.56)	249
	No	40(2.28)	102(8.71)	142

Table 2. Regression coefficients of calcium, phosphorus, parathormone, and creatinine

	Calcium		Parathormone		Phosphorus		Creatinine	
	Estimation (SE)	P	Estimation (SE)	P	Estimation (SE)	P	Estimation (SE)	P
Intercept	8.614(0.260)	<0.001	6.956(0.402)	<0.001	7.208(0.509)	<0.0001	10.122(0.942)	<0.001
Time	0.005(0.004)	0.144	-0.031(0.006)	<0.001	-0.031(0.007)	<0.001	-0.055(0.013)	<0.001
Time	-0.197(0.051)	<0.001	0.208(0.078)	0.008	-0.139(0.100)	0.164	1.037(0.183)	<0.001
Gender (male)	0.007(0.001)	<0.001	0.013(0.002)	<0.001	0.005(0.002)	0.017	0.051(0.005)	<0.001
Age	0.006(0.001)	<0.001	0.0002(0.0001)	0.031	0.0008(0.0001)	<0.001	-0.001(0.0002)	<0.001

SALMAND
IRANIAN JOURNAL OF AGEING

dinal biomarkers is not the same and is different in both groups. The estimation of the coefficients of the longitudinal multivariate model for creatinine, calcium, phosphate and parathormone biomarkers showed that the first- and second-order forms of the time effect were simultaneously entered in the model (Table 2). According to the results, with each year of age increase, the mean creatinine level decreases by 0.001 ($P < 0.001$)

Some longitudinal biomarkers had high correlations with each other in intercept and slope (Figure 2). These correlations should be accounted for in the longitudinal model using the multivariate normal distribution for all random effects. The level of correlation between the four longitudinal biomarkers is very important; the correlation in terms of intercept and slope between each pair of bivariate-mixed models were calculated.

Discussion

The purpose of this study was to use two-stage survival-longitudinal modeling to identify the factors affecting the survival of hemodialysis patients in order to help the therapists plan for better control of these patients. Previous studies have focused on the joint modeling for one longitudinal marker and time-to-event data. We used the two-stage modelling for survival and multiple longitudinal biomarkers. In the time-dependent model, we do not have measurement error; to solve this problem and speed up the calculations, we used a two-stage model. The difference between the two-stage model and the combined model is in the calculation of the likelihood function.

Güler et al. introduced the extended JMLS model for multivariate longitudinal data and survival data based on the two-stage approach [25]. In 2016, Ossareh et al. conducted a study on the survival of hemodialysis patients and predicting mortality using a single-center analysis of

time-dependent factors. They showed that the mortality rate was lower in men than in women. In patients over 75 years old, survival rate was 19.9% compared to 77.2% in patients aged <20 years. In addition to low life expectancy, many age-related factors such as malnutrition, inflammation, and heart failure, were suggested to contribute to decreased survival rate in older patients [7]. This is consistent with our results where older age, male gender and cardiovascular diseases were reported as the predictors of death in hemodialysis patients.

Data censoring is important to consider when having internal repeated measures in hemodialysis patients. Internal longitudinal measurements are taken when missing data occur. Censored patients lose longitudinal biomarkers after the occurrence of this event. For this reason, the proposed two-stage model is only guaranteed to provide valid results in this particular case, but it can generally be used for external longitudinal markers and time-to-event data where repeated measurements are taken before the follow-up.

5. Conclusion

The two-stage survival-longitudinal modelling enables us to study the complex relationship between all longitudinal biomarkers and survival in the hemodialysis program.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The study was approved by the Research Committee of [University of Social Health and Rehabilitation Sciences](#) (Code: IR.USWR.REC.1398.100).

Funding

The study is taken from the master's thesis of Behnoush Asadollahi Dehkordi in the Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of [Rehabilitation Sciences](#), [University of Social Health and Rehabilitation Sciences](#).

Authors' contributions

All authors contributed equally in preparing all parts of the research.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

مقاله پژوهشی

بررسی اثر مارکرهای طولی بر بقای سالمندان دیالیزی: یک مطالعه تک مرکزی

بهنوش اسداللهی دهکردی^۱، اکبر بیگلریان^۱، شهرزاد عصاره^۲، *محسن واحدی^۱

۱. گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده سلامت اجتماعی، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران.
 ۲. دانشکده پزشکی، بیمارستان هاشمی نژاد (بخش همودیالیز)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Asadollahidehkordi B, Biglarian A, Ossareh SH, Vahedi M. [Investigating the Effect of Longitudinal Biomarkers on Hemodialysis Elderly Survival: A Single Central Study (Persian)]. *Iranian Journal of Ageing*. 2022; 17(2):202-217. <http://dx.doi.org/10.32598/sija.2021.2977.1>

<http://dx.doi.org/10.32598/sija.2021.2977.1>



اهداف: شناسایی عوامل مؤثر بر بقای بیماران سالمند همودیالیزی با استفاده از مدل دو مرحله‌ای بقا و چندمتغیره طولی به منظور ارائه به درمانگر برای برنامه‌ریزی در جهت کنترل بهتر این بیماران می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه، یک مطالعه هم‌گروهی تاریخی بود که بر روی ۳۹۵ نفر از بیماران بالای ۶۰ سال همودیالیزی انجام شد. داده‌ها طی یک دوره ۱۵ ساله به صورت تمام شماری از ابتدای سال ۱۳۸۳ تا ابتدای سال ۱۳۹۸ در بیمارستان هاشمی نژاد تهران گردآوری شدند. متغیرهای کراتنین خون، فسفات، کلسیم و پاراتورمون به عنوان متغیر طولی و مرگ و میر به عنوان پاسخ بقا در این مطالعه در نظر گرفته شده است. مدل دومرحله‌ای بقا و چندمتغیره طولی برای بیماران سالمند همودیالیزی برازش و نتایج آن برحسب معیار لگاریتم درست‌نمایی با هم مقایسه شدند. تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار آماری R نسخه ۳.۴ و SAS نسخه ۴.۹ انجام شد. سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: از ۳۹۵ بیمار سالمند همودیالیزی، ۲۴۹ (۶۳ درصد) نفر مرد بودند. میانگین سنی بیماران ۷۰/۴۱ با انحراف معیار ۶/۱۱ سال بود. بر اساس معیار منفی ۲ برابر لگاریتم درست‌نمایی، ساختار ارتباطی اثر تجمعی نشانگرهای زیستی طولی و بقا انتخاب شد و با فرض ثابت بودن سایر متغیرها، معنادار بودن ضرایب کلسیم و لگاریتم پاراتورمون بدین معنا است که این متغیرها نشانگرهای خوبی در طول زمان برای تعیین احتمال رخداد مرگ در افراد می‌باشند و به ازای یک واحد افزایش در میزان هر یک از متغیرهای عدم توانایی راه رفتن، کلسیم و لگاریتم پاراتورمون به ترتیب ریسک رخداد مرگ ۱/۳۹۱، ۰/۹۲۷ و ۰/۹۶۷ برابر می‌شود.

نتیجه‌گیری: باتوجه به یافته‌ها، مدل با ساختار ارتباطی اثر تجمعی نشانگرهای زیستی طولی و بقا به عنوان مدل مناسب انتخاب شد. متغیر عدم توانایی راه رفتن و همچنین متغیرهای طولی کلسیم و لگاریتم پاراتورمون در مدل بقا در سطح ۰/۰۵ معنادار شدند. در این مدل، متغیرهای عدم توانایی راه رفتن، کلسیم و لگاریتم پاراتورمون به عنوان عوامل مؤثر بر ریسک رخداد مرگ بیماران همودیالیزی تعیین شدند، تا درمان‌گران تمرکز بر تغییر رفتارهای بهداشتی برای مصرف کلسیم و پاراتورمون داشته باشند.

کلیدواژه‌ها: همودیالیز، مدل دومرحله‌ای، مدل بقا، مدل طولی چندمتغیره، کراتنین، کلسیم، فسفر، پاراتورمون، سالمند

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۲۰ خرداد ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۳۰ آذر ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۰ تیر ۱۴۰۱

* نویسنده مسئول:

دکتر محسن واحدی

نشانی: تهران، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، دانشکده سلامت اجتماعی، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی.

تلفن: +۹۸ (۲۱) ۲۲۱۸۰۱۴۶

پست الکترونیکی: mo.vahedi@uswr.ac.ir

مقدمه

نارسایی مزمن کلیوی یک اصطلاح عمومی است که برای اختلالات مختلفی که ساختار و عملکرد کلیه را تحت تأثیر قرار می‌دهند، به کار می‌رود. اما بروز این بیماری در اغلب کشورها بیش از ۲۰۰ مورد در هریک میلیون نفر در سال می‌باشد [۶]. مطالعات حاصل از بررسی بقای بیماران دیالیزی در بین کشورها از جمله ژاپن و کشورهای اروپایی، نشانگر دستیابی بهتر بقای بیماران می‌باشد [۷]. شیوع بیماری کلیوی مرحله نهایی با یک بار مالی زیاد در جامعه در حال افزایش است [۸]. سابقه بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله نهایی یک فنوتیپ^۴ پیری زودرس از سیستم ایمنی بدن را نشان می‌دهد که اخیراً به‌عنوان یک عامل مهم برای افزایش خطر ابتلا به عوارض مختلف مورد توجه است [۹].

آمارهای موجود در کشور، رشد چشمگیر نارسایی مزمن کلیه را در سال‌های اخیر نشان می‌دهد. با وجود تلاش‌های فراوانی که برای پیشگیری از نارسایی مزمن کلیه شده است، تعداد این بیماران در کشور رو به افزایش است [۱]. آمار دقیقی از تعداد مبتلایان به نارسایی کلیه در ایران موجود نیست، اما مطالعات نشان می‌دهند از هریک میلیون ایرانی، ۷۵ نفر دچار نارسایی کلیه هستند و تنها در سال ۱۳۹۵، ۵ هزار نفر به جمع ۲۴ هزار بیمار دیالیزی افزوده شده است که متأسفانه، بیش از ۹۰ درصد مبتلایان از بیماری خود خبر ندارند [۱۰].

در اروپا میانگین بروز سالانه بیماری کلیوی مرحله نهایی، ۱۷۱ نفر در هریک میلیون نفر [۱۱] و در ایالات متحده، ۳۷۳/۴ نفر در هریک میلیون نفر است [۱۲]. بروز بیماری کلیوی مرحله نهایی در ایران از ۳۸/۵ نفر در یک میلیون در سال ۱۹۹۸ به ۴۹/۹ در سال ۲۰۰۰ و پس از آن به حدود ۷۵ در یک میلیون در سال ۲۰۱۷ رسیده است [۱۳، ۱۰]. میزان شیوع نارسایی کلیه در جهان، سالیانه حدود ۸ درصد افزایش می‌یابد [۱۴]. درمان‌های جایگزینی برای کلیه می‌تواند یک درمان دائمی برای بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله نهایی فراهم کند. با این حال، با وجود پیشرفت در پیوند کلیه، دیالیز هنوز هم یکی از اصلی‌ترین روش‌های مراقبت و بقا برای بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله نهایی است. حدود ۷۰ درصد از بیماران تحت درمان همودیالیز قرار دارند [۱۵-۱۷]. در مطالعه حقیقی و همکاران گزارش شده است که در ایران، ۵۳/۷٪ از بیماران بیماری کلیوی مرحله نهایی از روش همودیالیز به‌عنوان روش درمانی خود استفاده می‌کنند. دیالیز صفاقی بسیار نادر است (>۱٪) و همودیالیز خانگی انجام نشده است [۱۸].

هدف متداول در اینگونه مطالعات بررسی اثر درمان یا فرایندهای نشانگرهای زیستی بر بقا است. الگوی تغییر در نشانگرهای زیستی یا ارتباط بین زمان نتیجه (پیامد) نهایی با مشخصات طولی هم می‌تواند مورد توجه باشد. برای تحلیل

همودیالیز^۱ برای اولین بار در دهه ۱۹۶۰ میلادی به‌صورت یک درمان عملی برای نارسایی کلیه معرفی شد. تا به امروز درمان با این شیوه کارآمدتر شده و عوارض جانبی آن به حداقل رسیده است. آمارهای موجود در ایران رشد چشمگیر نارسایی مزمن کلیه^۲ را در سال‌های اخیر نشان می‌دهد. با وجود تلاش‌های فراوانی که برای پیشگیری از نارسایی مزمن کلیه صورت گرفته است، تعداد بیماران سالمند در کشور در حال افزایش است [۱]. نارسایی مزمن کلیه یکی از بیماری‌های شایع در ایران و جهان به شمار می‌آید. به‌طور کلی این بیماری در جوامعی که دارای شاخص بهداشتی بالایی هستند، به‌دلیل افزایش طول عمر شایع است [۲].

همودیالیز فرآیندی است که طی آن خون از بدن بیمار مبتلا به نارسایی کلیه خارج می‌شود و پس از تصفیه شدن در دستگاه دیالیز به بدن بازگردانده می‌شود. دستگاه دیالیز یا کلیه مصنوعی، ماشینی است که می‌تواند مواد زائد را از خون جدا کند یا مواد لازم را به آن بیافزاید. دستگاه دیالیز با انجام این عمل تعادل اسید، باز، مقدار آب و مواد محلول موجود در بدن را کنترل می‌کند. همودیالیز روش درمانی غالب در بسیاری از بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی مرحله نهایی^۳ محسوب می‌شود [۳].

همودیالیز، میزان بقای بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی را بهبود می‌بخشد، اما کیفیت زندگی بیماران سالمند مبتلا به این بیماری کاهش می‌یابد [۴]. افراد مسن بیشتر مستعد از بین رفتن عملکرد کلیه هستند که به تدریج اتفاق می‌افتد [۵]. امروزه نیازمند توجه روز افزون به بیماران سالمندی که تحت درمان همودیالیز قرار دارند، هستیم. بنابراین لازم است مبنای ابتدایی مراقبت از این بیماران به‌خوبی برقرار شود تا علاوه بر داشتن تمام ویژگی‌های فیزیولوژیکی ناشی از روند طبیعی پیری، تحت درمان همودیالیز قرار گیرند [۵].

علی‌رغم پیشرفت‌های رخ داده در سال‌های اخیر که منجر به کارآمدتر شدن ماشین‌های دیالیز شدند و در نتیجه بهره‌گیری از این فرآیند ترویج بیشتری پیدا کرده است، اما همچنان همودیالیز به‌عنوان یک درمان پیچیده شناخته می‌شود که استفاده از آن نیاز به کار گروهی گسترده دارد. روند این درمان شامل متخصص کلیه، پرستار دیالیز، تکنسین دیالیز، متخصص تغذیه، مددکار اجتماعی و البته نیازمند همکاری فرد بیمار و اعضای خانواده‌اش هم است [۳].

1. Hemodialysis
2. Chronic Kidney Disease (CKD)
3. End Stage Renal Disease (ESRD)

4. Phenotype

دانی و همکاران به منظور استفاده از رویکرد دو مرحله‌ای برای تجزیه و تحلیل داده‌های طولی و بقای افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیوی، از توزیع فاز نوعی کاکسی^۵ که نوع خاصی از مدل مارکوف است، استفاده کردند [۲۶]. بریلمن و همکاران در مورد تغییرات در شاخص توده بدنی^۶ و میزان مرگ و میر و پیوند در بیماران همودیالیز با یک رویکرد کلاس پنهان^۷ در مدل سازی مشترک مورد بررسی قرار دادند [۲۷]. کتیا ماف و همکاران، مدل‌های مشترک با خروجی طولی چندگانه و یک خروجی از زمان به رویداد: یک رویکرد اصلاح شده دو مرحله‌ای را مورد بررسی قرار دادند [۲۸].

برای این مهم، رویکردی مبتنی بر مدل دو مرحله‌ای برای داده‌های طولی و بقای چندمتغیره استفاده شده است که این امکان را می‌دهد تا چنین ساختارهای پیچیده‌ای مورد مطالعه و بررسی قرار گیرند. مدل چندمتغیره‌ای مورد استفاده در این مطالعه، علاوه بر اینکه نشان‌دهنده نتایج معتبر در مقایسه با مدل‌هایی که هر نشانگر طولی با بقا به طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفته است، می‌باشد؛ همچنین بینش‌های جدیدی را در زمینه تحقیقات نفروولوژی مطرح می‌کند.

هدف از این پژوهش مدل‌بندی دو مرحله‌ای بقا طولی در بیماران سالمند مبتلا به همودیالیز است. پیامد مرگ به عنوان پیامد اصلی بقا و کلسیم^۸، فسفات^۹، پاراتورمون^{۱۰} و کراتینین^{۱۱} به عنوان متغیرهای طولی در این مطالعه در نظر گرفته شد. همچنین بررسی امکان وجود ارتباط بین شاخص‌های مختلف زیستی (کلسیم، فسفات، پاراتورمون و کراتینین) و بقای بیماران نیز مورد توجه می‌باشد.

روش مطالعه

این پژوهش یک مطالعه کاربردی از نوع مطالعات هم‌گروهی تاریخی می‌باشد. جامعه پژوهش شامل بیماران همودیالیزی بالای ۶۰ سال مراجعه‌کننده به بیمارستان هاشمی‌نژاد تهران است که نمونه پژوهشی ما به صورت تمام شماری شامل ۳۹۵ نفر از بیماران بالای ۶۰ سال بستری در بخش همودیالیز بیمارستان هاشمی‌نژاد تهران از ابتدای سال ۱۳۸۳ تا ابتدای ۱۳۹۸ بود.

داده‌های پایه شامل جنس، سن، وضعیت تأهل، میزان تحصیلات، شغل، سابقه مصرف سیگار، علت بیماری کلیوی، بیماری‌های قلبی-عروقی، وزن، سن تشخیص بیماری، سن شروع

اینگونه مطالعات می‌توان فرایند اندازه‌گیری شده در طول زمان را با مدل‌های داده‌های طولی و زمان تا وقوع حادثه را با مدل‌های بقا مدل‌بندی و تحلیل کرد. گرچه مدل‌بندی به صورت جداگانه ارتباط بین این دو مؤلفه را در نظر نمی‌گیرد [۱۹].

در مطالعات زیست پزشکی، پزشکان اغلب اندازه‌گیری‌های مکرر را در طول زمان اندازه‌گیری می‌کنند و همچنین به زمان بهبودی، بازگشت بیماری یا مرگ و میر علاقه‌مند هستند. این اندازه‌های مکرر که با عنوان نشانگرهای طولی نیز شناخته می‌شوند، می‌توانند با داده‌های بقا در ارتباط باشند. در برخی مطالعات، اطلاعاتی درباره پیشامدهای زمان تا وقوع حادثه همراه با اندازه‌های طولی از یک نشانگر بیماری جمع‌آوری می‌شود. بررسی جداگانه داده‌های طولی و بقا نمی‌تواند وابستگی این دو نوع متغیر را در مدل لحاظ کند [۲۰].

سنجش صحیح ارتباط بین یک نشانگر طولی و بقا نیازمند استفاده از تکنیک‌های مناسب رگرسیونی است. رویکرد مدل‌سازی مشترک داده‌های طولی و بقا برای بررسی اینگونه ارتباطات توسعه یافته است. این روش‌ها در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کردند [۲۱، ۲۲]. مدل‌های مشترک بر اساس محاسبه درست‌نمایی مشترک داده‌های طولی و داده‌های بقا در چارچوب‌های مختلف برای محاسبه توزیع‌های شرطی هستند. برای مثال، چارچوب اثرات تصادفی مشترک با توجه به توزیع‌های شرطی، بر اساس برآورد هم‌زمان از داده‌های طولی و بقا از طریق ترکیب اثرات تصادفی مشترک به دست می‌آید [۲۳].

با این حال، بسیاری از مطالعات زیست پزشکی، نتایج طولی چندگانه را جمع‌آوری می‌کنند و ساختار همبستگی بین این نشانگرهای چندگانه از بیمار مشابه باید مورد توجه قرار گیرد. در مطالعه مورد نظر، انواع مختلفی از اطلاعات در مورد بیمار و وضعیت سلامت آن‌ها در طول برنامه همودیالیز در بخش نفروولوژی بیمارستان هاشمی‌نژاد تهران جمع‌آوری شده است. در اولین بازدید، مشخصات پایه‌ای بیماران مانند سن و جنس ثبت شد. طی درمان، بیماران با کنترل‌های منظم نظارت می‌شوند که در آن چندین پارامتر بالینی جمع‌آوری شده است. بنابراین داده‌های بیماران همودیالیزی دو نوع نتایج مختلف را ارائه می‌دهند:

۱. نتایج طولی که به وسیله پارامترهای بالینی در چندین نقطه زمان اندازه‌گیری می‌شوند.

۲. نتایج بقا که تشکیل شده توسط زمان پیگیری تا زمان وقوع رخداد مورد نظر است.

اباس ستار و همکاران، مدل‌سازی مشترک داده‌های طولی و بقا را با استفاده از متغیر کمکی به عنوان محدودیت در تشخیص توسعه دادند [۲۴]. گولر و همکاران از مدل دو مرحله‌ای برای داده‌های چندمتغیره طولی و بقا استفاده کردند که متغیر طولی به عنوان متغیر وابسته به زمان در نظر گرفته شده بود [۲۵].

5. Coxian phase-type
6. Body Mass Index (BMI)
7. Latent class
8. Calcium
9. Phosphate
10. Parathormone
11. Creatinine

t^{16} ، شیب‌های وابسته به زمان در زمان t^{17} و اثر تجمعی^{۱۸} هستند، استفاده می‌شود.

داده‌های آزمایشگاهی شامل اندازه‌گیری‌های مکرر متغیرهای کلسیم، فسفات، پاراتورمون و کراتینین به مدت ۱۵ سال پیگیری شدند. نتایج بر اساس مقایسه لگ لاکلیه‌بود بررسی شد که کدام مدل بهتری است و تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار آماری R نسخه ۴.۳ و همچنین از پکیج‌های `survival`، `ggbiplot`، `nlme`، `lattice`، `plyr`، `scales`، `devtools`، در نرم‌افزار R استفاده شد و از نرم‌افزار SAS نسخه ۴.۹ استفاده شد. مقادیر احتمال کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار و درصد برای خلاصه‌سازی داده‌ها استفاده شده است (جدول شماره ۱). اطلاعات پایه و کلینیکی ۳۹۵ بیمار سالمند مورد بررسی قرار گرفت که دوره پیگیری بیماران ۱۵ سال بود و با بهره‌گیری از مدل دومرحله‌ای، به تعیین عوامل مؤثر بر رخداد مرگ پرداخته شد. مشخصات جمعیت‌شناختی بیماران سالمند همودیالیزی بیمارستان هاشمی‌نژاد تهران به تفکیک وقوع رخداد و یا سانسورشدگی در جدول شماره ۱ خلاصه شدند. میانگین سنی افراد ۷۰/۴۱ با انحراف معیار ۶/۱۱ سال است. تعداد ۲۴۹ (۶۳ درصد) نفر از بیماران مرد و ۸۸/۴ افراد متأهل می‌باشند.

منحنی تغییرات کلی هر یک از متغیرهای طولی مورد مطالعه در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است که با استفاده از روش هموارسازی اسپلاین^{۱۹} برای دو گروه کسانی که می‌میرند (رخداد) و سایر افراد (سانسور) استفاده شده است. این نمودار نشان می‌دهد تأثیر زمان بر نشانگرهای طولی یکسان نیست و در هر دو گروه متفاوت است. این موضوع نشان‌دهنده تأثیر احتمالی نشانگرهای طولی بر زمان وقوع رخداد برای بیماران است. همچنین تأثیر زمان به‌ویژه در مورد سطح پاراتورمون، خطی نیست. بنابراین عبارت درجه دو زمان را در مدل طولی وارد می‌کنیم.

برآورد ضرایب مدل چندمتغیره طولی برای متغیرهای کراتینین، کلسیم، فسفات و پاراتورمون در جدول شماره ۲ ارائه شده است که فرم درجه اول و دوم اثر زمان به‌طور هم‌زمان در مدل وارد شده است. نتایج نشان می‌دهد با هر یک سال افزایش سن، میانگین کراتینین ۰/۰۰۱ کاهش می‌یابد ($P < ۰/۰۰۱$). با گذشت هر ماه، میانگین کراتینین خون ۱/۰۳۷ افزایش می‌یابد ($P < ۰/۰۰۱$). میانگین کراتینین برای مردها ۰/۰۵ بیشتر از زن‌ها بود ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین هرچقدر زمان^۱ بیشتر می‌شود، ۰/۰۵۵ کراتینین کاهش می‌یابد.

دیالیز، تعداد دفعات دیالیز در هفته، سابقه دیابت، کراتینین، کلسیم، فسفات و پاراتورمون متغیرهای حاضر در این مطالعه می‌باشند. کراتینین، فسفات، کلسیم و پاراتورمون تا زمانی که اطلاعات در پرونده بیمار موجود بود، به‌عنوان متغیرهای طولی و مرگ‌ومیر به‌عنوان پاسخ بقا در نظر گرفته شدند.

جامعه پژوهش شامل بیماران همودیالیزی بالای ۶۰ سال مراجعه‌کننده به بیمارستان هاشمی‌نژاد تهران است که نمونه پژوهشی ما به‌صورت تمام شماری شامل ۳۹۵ نفر از بیماران بالای ۶۰ سال بستری در بخش همودیالیز بیمارستان هاشمی‌نژاد تهران از ابتدای سال ۱۳۸۳ تا ابتدای ۱۳۹۸ بود. معیار ورود به مطالعه سن بالای ۶۰ سال و تکمیل بودن پرونده آن‌ها بود و برای مواردی که انتقال به مراکز دیگر، تغییر روش دیالیز، پیوند کلیه یا بهبود عملکرد کلیه داشتند، حذف شدند. همچنین عوامل اصلی شامل سن، جنس، ناتوانی در راه رفتن، دیابت تیپ دو داشتن بررسی شدند. تعداد ۳۹۵ بیمار در نرم‌افزار R نسخه ۳.۴.۳ و RStudio نسخه ۳.۵.۲ و SAS نسخه ۴.۹ در دو مرحله طولی و بقا مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. همچنین از پکیج‌های `survival`، `ggbiplot`، `nlme`، `lattice`، `plyr`، `scales`، `devtools`، در نرم‌افزار R استفاده شد. رخداد مرگ به‌عنوان رویداد تحلیل بقا و اندازه‌های مکرر کراتینین و پاراتورمون و فسفات و کلسیم به‌عنوان داده‌های طولی مطالعه در نظر گرفته شد. نتایج بر اساس مقایسه منفی دو لگاریتم درست‌نمایی و کمترین مقدار آن بررسی و مدل با ساختار مورد نظر انتخاب شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

در این پژوهش از مدل‌بندی دو مرحله‌ای بقاء-طولی در بیماران مبتلا به همودیالیز استفاده شده است [۲۵]. در مرحله اول، از یک مدل آمیخته چندمتغیره برای تمامی نشانگرهای طولی در چارچوب اثرات تصادفی استفاده می‌شود. با این حال، به شرط وجود تعداد زیاد نشانگر طولی، رویکرد مدل‌سازی جفتی^{۱۲} مورد استفاده قرار می‌گیرد که در آن تمام جفت‌های ممکن مدل‌های دوحالت-آمیخته^{۱۳} برازش دارند و در مرحله آخر ترکیب شدند. رویکرد جفتی^{۱۴} شامل مدل‌سازی طولی دو طرفه به‌طور مستقل برای هر جفت است و این مدل‌ها با تعیین یک توزیع مشترک برای اثرات تصادفی آن‌ها پیوند می‌یابد. در مرحله دوم، از مدل رگرسیون خطرات متناسب کاکس منطبق بر هر نشانگر طولی با ساختارهای متفاوت ارتباطی که شامل ساختارهای پیش‌بینی اثرات تصادفی در زمان t^{15} ، مقدار صحیح مشاهده نشده در زمان

16. The true unobserved (current) value at time t

17. Time-dependent slopes at time t

18. Cumulative effect

19. Spline Smoothing

12. Pairwise modeling approach

13. Bivariate-mixed models

14. Pairwise

15. The random effects predictions at time t

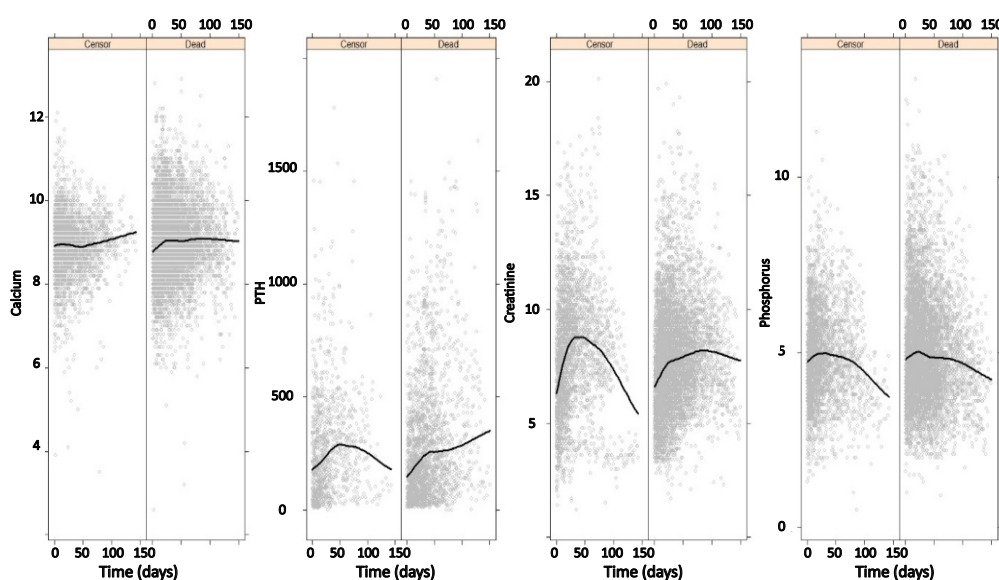
جدول ۱. مشخصات جمعیت‌شناختی بیماران همودیالیزی بیمارستان هاشمی‌نژاد تهران

متغیر	سطوح	تعداد (درصد)		مجموع
		سانسور شدگی	وقوع رخداد	
جنسیت	زن	۵۴(۳۷/۰)	۹۲(۶۰/۰)	۱۴۶
	مرد	۹۸(۳۹/۴)	۱۵۱(۶۳/۰)	۲۴۹
سن	بالای ۶۵ سال	۱۰۷(۳۴/۶)	۲۰۲(۶۵/۴)	۳۰۹
	زیر ۶۵ سال	۴۵(۵۲/۳)	۴۱(۴۷/۷)	۸۶
وضعیت تأهل	مجرد	۳(۵۰/۰)	۳(۵۰/۰)	۶
	ازدواج کرده	۱۴۱(۴۰/۴)	۲۰۸(۵۹/۶)	۳۴۹
	طلاق گرفته	۲(۶۶/۷)	۱(۳۳/۳)	۳
	بیوه	۱(۳۳/۳)	۳۰(۸۵/۷)	۳۵
سیگاری بودن	بله	۱۹(۳۴/۵)	۳۶(۶۵/۵)	۵۵
	خیر	۱۳۳(۳۹/۱)	۲۰۷(۶۰/۹)	۳۴۰
ناتوانایی حرکتی	دارد	۱۰۹(۴۲/۸)	۱۴۰(۵۶/۲)	۲۴۹
	ندارد	۴۰(۲۸/۲)	۷۱(۸۱/۰)	۱۱۱

سالمند

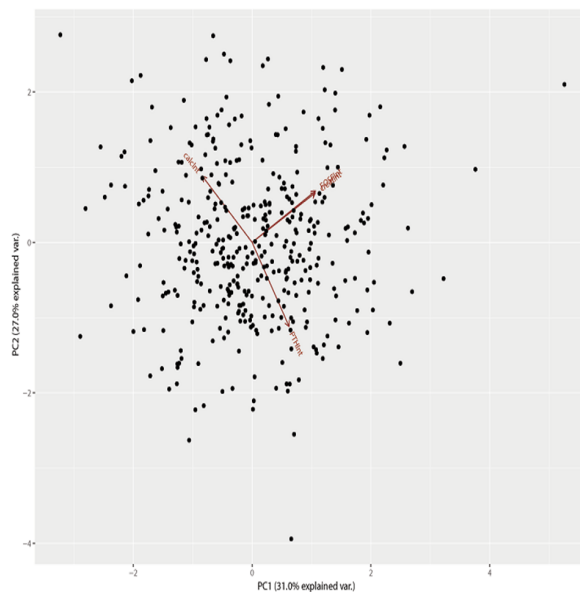
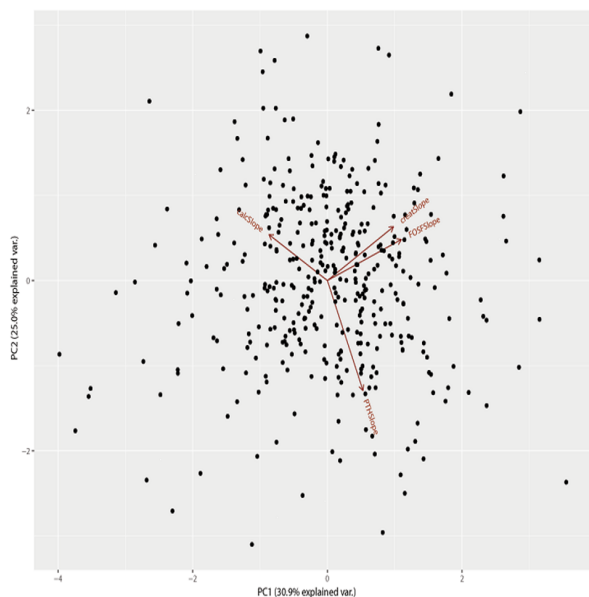
ماتریس واریانس-کوواریانس با ابعاد بزرگ است که محاسباتی پیچیده برای برآورد دارد. بنابراین، رویکرد جفتی از داده‌های طولی چندمتغیره برای قرار دادن یک مدل طولی مشترک برای مرحله ۱ استفاده می‌شود.

همان‌طور که در تصویر شماره ۲ مشاهده می‌شود، برخی از زیست‌نشانگرهای طولی، همبستگی بالایی در عرض از مبدا و شیب بین آن‌ها وجود دارد. این همبستگی‌ها باید در مدل طولی با استفاده از توزیع نرمال چند متغیره برای تمام اثرات تصادفی در نتایج طولی، مورد توجه قرار گیرد. با این حال، این توزیع دارای



سالمند

تصویر ۱. نمودار تغییرات متغیرهای کلسیم، پاراتورمون، فسفات و کراتنین برای بیماران در دو گروه، کسانی که همودیالیز می‌شوند یا می‌میرند (رخداد) و سایر افراد (سانسور) در طول زمان بستری در بیمارستان



سالمند

مثال، زمانی که از مدل چندمتغیره طولی برای برآورد استفاده می‌شود، تأثیر معنادار مقدار کراتنین در زمان t مشاهده می‌شود، اما در بقا با ساختار اثر تجمعی، این نشانگر زیستی بر زمان رخداد معنادار نیست. این نتایج اهمیت ساختار ارتباطی استفاده شده در مدل بقا را روشن می‌کند.

از آنجا که ساختار ارتباطی نامشخص است، مقایسه ساختارهای ارتباطی مختلف و انتخاب بهترین ساختار با استفاده از روش‌های انتخاب مدل، مفید است. ساختارهای ارتباطی متفاوتی را برای هر نشانگر زیستی طولی در یک مدل بقای مشخص می‌توان انتخاب کرد و تأثیرات معناداری بر زمان رخداد را مشاهده کرد. از طرف دیگر، انتخاب ساختار ارتباطی از نظر عوامل بالینی نیز اهمیت دارد.

تصویر ۲. تحلیل مؤلفه‌های اصلی شیب و عرض از مبدهای مستقل تصادفی

از آنجایی که سطح ارتباط بین چهار نشانگر زیستی طولی اهمیت زیادی دارد، همبستگی بین عرض از مبدا و شیب‌های تصادفی در هر جفت از مدل‌های آمیخته دو متغیره محاسبه شده است. جدول شماره ۳ ساختار همبستگی اثرات تصادفی جفت‌های نشانگرهای زیستی طولی را نشان می‌دهد.

ساختار همبستگی هر کدام از نشانگرهای زیستی طولی در نظر گرفته شده است که بیشترین همبستگی ۰/۹۱۷ است که بین شیب کراتنین و شیب لگاریتم پاراتورمون است و کمترین همبستگی بین عرض از مبدهای کراتنین و کلسیم است که مقدار آن ۰/۰۰۸ است.

جدول شماره ۲ و ۳ نتایج برازش مدل بقا با ساختارهای ارتباطی مختلف را نشان می‌دهند. باتوجه به نتایج برآوردهای مختلف اثرات ثابت، می‌توان تفاوت پارامترها را مشاهده کرد. برای

جدول ۲. برآورد ضرایب مدل طولی چند متغیره کلسیم، فسفر، لگاریتم پاراتورمون و کراتنین

متغیر	کلسیم		لگاریتم پاراتورمون		فسفر		کراتنین	
	مقدار	برآورد (خطای استاندارد)	مقدار	برآورد (خطای استاندارد)	مقدار	برآورد (خطای استاندارد)	مقدار	برآورد (خطای استاندارد)
عرض از مبدا	<۰/۰۰۱	۸/۶۱۴(۰/۲۶۰)	<۰/۰۰۱	۶/۹۵۶(۰/۴۰۲)	<۰/۰۰۱	۷/۲۰۸(۰/۵۰۹)	<۰/۰۰۰۱	۱۰/۱۲۲(۰/۹۴۲)
زمان ^۲	۰/۱۳۴	۰/۰۰۵(۰/۰۰۴)	<۰/۰۰۱	-۰/۰۳۱(۰/۰۰۶)	<۰/۰۰۱	-۰/۰۳۱(۰/۰۰۷)	<۰/۰۰۰۱	-۰/۰۵۵(۰/۰۱۳)
زمان	<۰/۰۰۱	-۰/۱۹۷(۰/۰۵۱)	۰/۰۰۸	۰/۲۰۸(۰/۰۷۸)	۰/۱۶۴	-۰/۱۳۹(۰/۱۰۰)	<۰/۰۰۰۱	۱/۰۳۷(۰/۱۸۳)
جنسیت(مرد)	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۷(۰/۰۰۱)	<۰/۰۰۱	۰/۰۱۳(۰/۰۰۲)	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۵(۰/۰۰۲)	<۰/۰۰۰۱	۰/۰۵۱(۰/۰۰۵)
سن	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۶(۰/۰۰۱)	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۰۲(۰/۰۰۰۱)	۰/۰۳۱	۰/۰۰۰۸(۰/۰۰۰۱)	<۰/۰۰۰۱	-۰/۰۰۱(۰/۰۰۰۲)

سالمند

جدول ۳. همبستگی بین عرض از مبدا تصادفی و شیب تصادفی چند متغیره ی کلسیم، فسفر، لگاریتم پاراترمون و کراتنین

متغیر	کلسیم (عرض از مبدا)	لگاریتم پاراترمون (عرض از مبدا)	فسفر (عرض از مبدا)	کراتنین (عرض از مبدا)	کلسیم (شیب)	لگاریتم پاراترمون (شیب)	فسفر (شیب)	کراتنین (شیب)
کلسیم (عرض از مبدا)	۱							
لگاریتم پاراترمون (عرض از مبدا)	-۰/۵۱۳	۱						
فسفر (عرض از مبدا)	۰/۲۹۱	۰/۱۸۸	۱					
کراتنین (عرض از مبدا)	۰/۰۰۸	۰/۰۰۹	۰/۰۶۳	۱				
کلسیم (شیب)	-۰/۱۱۱	۰/۱۳۰	۰/۲۰۱	۰/۰۷۶	۱			
لگاریتم پاراترمون (شیب)	۰/۱۷۹	۰/۳۳۳	-۰/۲۶۵	۰/۲۶۵	-۰/۰۶	۱		
فسفر (شیب)	-۰/۱۲۲	۰/۲۰۹	۰/۲۵۵	۰/۰۲۵	۰/۶۴۲	-۰/۴۱۴	۱	
کراتنین (شیب)	۰/۱۰۶	-۰/۲۳۱	-۰/۴۲۵	۰/۱۸۲	-۰/۶۵۰	۰/۹۱۷	-۰/۵۴۳	۱

سالمند

تجزیه و تحلیل بقا

ایران طی ۱۵ سال پرداخته است. ایده اصلی روش های اولیه مدل های آمیخته برای داده های طولی و بقا^{۲۰} بر اساس مدل سازی دو مرحله ای است که در آن توابع درست نمایی مدل هایی که قبلاً اشاره شد به صورت جداگانه محاسبه می شوند.

در مدل بقا، با برازش و بررسی دقیق چهار مدل برازش شده با ساختارهای متفاوت، باتوجه به مقادیر ملاک نیکویی برازش (مقدار لگاریتم درست نمایی) نتیجه گرفته می شود مدل با ساختار تجمعی (مدل ۴) از سایر مدل ها برازش بهتری دارد و از این مدل استفاده شده است (جدول شماره ۴).

اطلاعات جمع آوری شده در این مطالعه دقیق است و تا به حال در ایران از این روش استفاده نشده است و روش مناسبی برای داده هایی با این نوع ساختار است.

در مدل های بقا که در جدول شماره ۴ نشان داده شده است باتوجه به مقادیر ملاک نیکویی برازش (مقدار لگاریتم درست نمایی) نتیجه گرفته می شود مدل تجمعی (مدل ۴) از سایر مدل ها برازش بهتری دارد و از این مدل استفاده شد (جدول شماره ۵) و متغیر عدم توانایی راه رفتن و همچنین متغیرهای طولی کلسیم و لگاریتم پاراترمون در مدل بقا در سطح ۰/۰۵ معنادار است. معنادار بودن ضرایب کلسیم و لگاریتم پاراترمون بدین معنا است که این متغیرها نشانگرهای خوبی در طول زمان برای تعیین احتمال رخداد مرگ در افراد هستند.

گولر و همکاران در یک مطالعه موردی نشان دادند برآوردهای حاصل از این مدل ها و عملکرد آن ها در پیش بینی، مشابه مدل های آمیخته برای داده های طولی و بقا در داده های طولی تک متغیره و بقا است. به همین علت، گولر و همکاران مدل توسعه یافته مدل های آمیخته برای داده های طولی و بقا را برای داده های طولی چندمتغیره و بقا بر اساس ایده رویکردهای دو مرحله ای اولیه معرفی کردند [۲۵]. در این پژوهش از مدل بندی دو مرحله ای بقاء طولی در بیماران مبتلا به همودیالیز استفاده شده است.

بحث

عصاره و همکاران یک مطالعه در مورد بقای بیماران همودیالیزی و پیش بینی مرگ و میر، تجزیه و تحلیل تک مرکزی از عوامل وابسته به زمان انجام دادند که در این مطالعه نشان

این مطالعه گذشته نگر به بررسی بقای ۳۹۵ بیمار همودیالیزی و عوامل مرتبط با بقای آن ها در بیمارستان هاشمی نژاد تهران -

20. The joint models for longitudinal and survival data (JMJS)

جدول ۴. مقایسه مدل های برازش داده شده بر اساس لگاریتم درست نمایی مدل بقا

لگاریتم درست نمایی (2)			
Cum(w _{ik} (t))	$\alpha_k w_{ik}(t) + \alpha_{k2} w'_{ik}(t)$	$\omega_{ik}(t)$	$W_{ik}(t)$
۱۰۶۶/۶۱۹	۲۱۳۲/۹۲۱	۲۳۴۴/۱۹۸	۲۲۷۸/۷۷۰

سالمند

جدول ۵. برآورد ضرایب مدل بقا با در نظر گرفتن ساختار اثر تجمعی

مدل بقا			
متغیر	ضرایب	برآورد (خطای استاندارد)	مقدار احتمال
اثرات ثابت	جنسیت (مرد) (β_1)	۰/۱۳۶(۰/۱۶۷)	۰/۴۱۵
	سن (β_2)	-۰/۰۰۷(۰/۰۱۲)	۰/۵۵۹
	دیابت تیپ دو (دارد) (β_3)	۰/۰۶۲(۰/۱۵۶)	۰/۶۹۳
	عدم توانایی راه رفتن (دارد) (β_4)	۰/۳۳(۰/۱۶۳)	۰/۰۴۲
کلسیم	α_1	-۰/۰۷۶(۰/۰۰۵)	<۰/۰۰۱
	α_2	-۰/۰۳۴(۰/۰۰۴)	<۰/۰۰۱
	α_3	-۰/۰۰۲(۰/۰۰۳)	۰/۵۹۳
	α_4	-۰/۰۰۲(۰/۰۰۲)	۰/۲۲۱
لگاریتم پاراتورمون			
فسفر			
کراتینین			
(لگاریتم درست‌نمایی) 2		۱۰۶۶/۶۱۹	

سالمند

کلیوی بود، در حالت انتخاب بهترین مدل یکسان شد، اما در حالت معناداری نتایج متفاوتی به دست آمد.

سانسور اطلاعاتی همچنان مهم است که در صورت داشتن اندازه‌گیری‌های مکرر داخلی به آن توجه شود. اندازه‌گیری‌های طولی داخلی هنگامی انجام می‌شود که روند گمشدگی آغاز شده است. بنابراین بیماران سانسور شده پس از وقوع این رویداد، نشانگرهای بیولوژیکی طولی را از دست می‌دهند. به همین دلیل، پیشنهاد مدل دو مرحله‌ای فقط ارائه نتایج معتبر در این مورد خاص را تضمین می‌کند، اما به‌طور کلی می‌تواند برای نشانگرهای طولی خارجی و فرآیندهای زمان به رویداد که در آن اندازه‌گیری‌های مکرر قبل از مطالعه پیگیری انجام می‌شود، مورد استفاده قرار گیرد. به‌عنوان نمونه‌ای از این وضعیت خاص، موراسکا و همکاران یک رویکرد مبتنی بر مدل دو مرحله‌ای را برای طولی دوحالتی غیر خطی و بقا پیشنهاد می‌کند که در آن پاسخ‌های طولی یک متغیر وابسته به زمان درونی را تشکیل نمی‌دهند که در همان دوره زمان وقوع اندازه‌گیری می‌شوند [۲۹].

در مطالعه گولر و همکاران، متغیرهای کلسیم، لگاریتم پاراتورمون، فسفر و کراتینین خون در طول زمان بر روی رویداد مرگ اثرگذار بودند و همچنین در سطح ۰/۰۵ معنادار بودند [۲۵] که با این مطالعه در متغیر کلسیم و لگاریتم پاراتورمون هم‌خوانی دارد.

پیشنهاد ما مدل مبتنی بر رویکرد دو مرحله‌ای برای داده‌های طولی و بقا است. ترکیب چندین نشانگر زیستی طولی به‌عنوان متغیرهای جداگانه به مدل بقا ممکن است باعث مشکلات همگام‌سازی چندگانه به‌دلیل همبستگی احتمالی بین آن‌ها شود.

داده است میزان مرگ‌ومیر پایین در مردان بیشتر از زنان است. بیماران بالای ۷۵ سال ۱۹/۹ درصد در مقایسه با ۷۷/۲ درصد در بیماران کمتر از ۲۰ سال بود. علاوه بر امید به زندگی پایین در افراد مسن، بسیاری از عوامل مرتبط با سن مانند سوءتغذیه، التهاب و نارسایی قلبی به‌نظر می‌رسد در پایین آمدن بقای این بیماران اثر دارد [۷]. در مطالعه عصاره و همکاران نشان داده شده است، سن بالاتر، جنسیت مرد و بیماری‌های قلبی‌عروقی از مهم‌ترین پیش‌بینی‌کننده‌های اصلی مرگ‌ومیر می‌باشند که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد.

تحقیقات قبلی در مورد رویکرد مدل‌سازی توأم بر روی مدل‌سازی یک نشانگر طولی با زمان به رویداد متمرکز شده است. با این حال، مطالعات پیگیری اغلب شامل چندین نشانگر زیستی طولی است که می‌توانند حالت‌های غیر خطی و پیچیدگی‌های زیادی را داشته باشند. در این بررسی از مدل دو مرحله‌ای برای داده‌های بقا و چند متغیره طولی استفاده شده است. گولر و همکاران یک مطالعه کاربردی در مورد پیوند کبدی (پیوند کلیوی ارتوتوپی^{۲۱})، با عنوان مدل دو مرحله‌ای برای داده‌های بقا و چندمتغیره طولی با کاربرد در تحقیقات نارسایی کلیه ارائه می‌دهد که در آن روند گلوکز و انسولین پس از عمل در طول زمان، نشانگرهای غیر خطی دارد. مدل‌های طولی چندمتغیره خطی ممکن است در این وضعیت مناسب نباشد. پیشنهاد دو مرحله‌ای در این مورد خاص می‌تواند به بررسی داده‌های طولی چندمتغیره با استفاده از روش‌های صاف کردن کمک کند. نتایج این مطالعه همانند مطالعه گولر و همکاران که بر روی بیماران

21. orthotopic liver transplantation

توأم پیچیده می‌شود. برای این منظور، از رویکرد مدل‌سازی دو مرحله‌ای که می‌تواند ارتباط بین داده‌های طولی چندمتغیره و بقا را به دست آورد، استفاده شده است. با بهره‌گیری از مدل دومرحله‌ای، به تعیین عوامل مؤثر بر رخداد مرگ پرداخته شد. در جدول بقا برآورد ضرایب معنادار مدل همراه با خطای استاندارد و نسبت مخاطرات آن‌ها همراه با مقدار احتمال‌های متناظر را نشان می‌دهد. کراتینین، فسفر، پاراتورمون و کلسیم یکی از مهم‌ترین نشانگرهای زیستی عملکرد کلیه است. در مدل بقا با توجه به مقادیر معیار نیکویی برازش (مقدار لگاریتم درست‌نمایی) نتیجه می‌شود مدل بقا با ساختار اثر تجمعی (مدل ۴) از سایر مدل‌ها برازش بهتری دارد و از این مدل استفاده شد و متغیر عدم توانایی راه رفتن و همچنین متغیرهای طولی کلسیم و لگاریتم پاراتورمون در مدل بقا در سطح ۰/۰۵ معنادار می‌باشند. معنادار بودن ضرایب کلسیم و لگاریتم پاراتورمون بدین معنا است که این متغیرها نشانگرهای خوبی در طول زمان برای تعیین احتمال رخداد مرگ در افراد می‌باشند (در بروز پیامد مرگ در بیماران همودیالیزی مؤثر می‌باشند).

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه در کمیته تحقیقات دانشگاه علوم سلامت اجتماعی و توانبخشی با کد IR.USWR.REC.1398.100 تأیید شده است.

حامی مالی

مطالعه برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد بهنوش اسداللهی دهکردی در گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده علوم توانبخشی، دانشگاه علوم سلامت اجتماعی و توانبخشی است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

این تکنیک ساده شامل مدل‌سازی تمام نشانگرهای طولی به صورت مستقل و ترکیب آن‌ها به عنوان متغیرهای فرایند بقا است. معمولاً این مدل با تعداد متغیرهای زیاد در اجرا مشکلی به وجود نمی‌آورد.

محدودیت این مطالعه این بود که بعضی اطلاعات و متغیرها ناقص بودند و باعث حذف آن‌ها از مطالعه شدند. همچنین عدم وجود اطلاعات اولیه آزمایشگاهی یا آزمایشات منظم و روتین (آزمایش ماهانه برخی بیماران در پرونده بیماران) که باعث شد این بیماران از مطالعه حذف شوند.

در پژوهش‌های آتی برای جامعه آماری پیشنهاد می‌شود بیمارستان‌ها و شهرهای دیگر در نظر گرفته شود. در بسیاری از داده‌های طولی و بقا که از یک فرد مشخص ثبت شده باشند، مثل داده‌های مربوط به بیماری سرطان که اغلب داده‌های بقا به همراه اندازه‌های مکرر جمع‌آوری می‌شوند، استفاده از مدل دومرحله‌ای بقا و چند متغیره طولی مناسب است، در واقع یک مطالعه چند مرکزی در نظر گرفته شود که باعث قابلیت تعمیم پذیری نتایج شود.

نتیجه‌گیری

تحقیقات قبلی در مورد رویکرد مدل‌سازی توأم بر روی مدل‌سازی یک نشانگر طولی با زمان به رویداد متمرکز شده بودند. با این حال، مطالعات پیگیری اغلب شامل چندین نشانگر زیستی طولی است که می‌توانند حالت‌های غیر خطی و پیچیدگی‌های زیادی را داشته باشند. یکی از اهداف در مدل‌سازی توأم، بررسی این نکته است که آیا اضافه شدن نشانگر در تحلیل می‌تواند دقت برآورد پارامترها و استنباط‌های مورد نظر را افزایش دهد و روند تغییرات نشانگرهای زیستی طولی بر رویداد مورد نظر به چه صورت تأثیر می‌گذارد. از آنجا که محاسبات مربوط به مدل‌های توأم پیچیده‌تر است، مدل دو مرحله‌ای مدل مناسب‌تری است. در این مطالعه از مدل دو مرحله‌ای برای داده‌های بقا و چندمتغیره طولی استفاده شده است.

مدل دو مرحله‌ای، ما را قادر به مطالعه ساختار ارتباط پیچیده بین تمام نشانگرهای طولی و بقا مورد علاقه در برنامه همودیالیز می‌کند. در مدل وابسته به زمان، خطای اندازه‌گیری وجود ندارد و برای رفع این مشکل و همچنین سرعت بخشیدن در انجام محاسبات از مدل دو مرحله‌ای استفاده شده است. همچنین فرق مدل دو مرحله‌ای با مدل توأم در محاسبه تابع درست‌نمایی هست.

هدف از این تحقیق به کارگیری مدل‌سازی دو مرحله‌ای بقا و چند متغیره طولی برای شناسایی عوامل مؤثر بر بقای بیماران همودیالیزی به منظور ارائه به درمانگر برای برنامه‌ریزی در جهت کنترل بهتر این بیماران می‌باشد. علاوه بر این، محاسبه احتمال برای چند نشانگر طولی غیر خطی و زمان به رویداد، در حالت

References

- [1] Abbaszadeh A, Javanbakhtian R, Salehee S, Motvaseliyan M. [Comparative assessment of quality of life in hemodialysis and kidney transplant patients (Persian)]. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2010; 18(5):461-8. [Link]
- [2] Mahdavi-Mazdeh M, Heidary Rouchi A, Norouzi S, Aghighi M, Rajolani H, Ahrabi S. Renal replacement therapy in Iran. *Urology Journal*. 2007; 4(2):66-70. [Link]
- [3] Faucett CL, Thomas DC. Simultaneously modelling censored survival data and repeatedly measured covariates: A Gibbs sampling approach. *Statistics in Medicine*. 1996; 15(15):1663-85. [PMID]
- [4] Illescas DE, Reyes JR, Rosendo MC, y López LRL, Aguilera AA, Magali CNI, et al. Sun-089 decrease on quality of life and functional assessment in elder patients with end-stage chronic kidney disease under hemodialysis for two years. *Kidney International Reports*. 2019; 4(7):s192. [DOI:10.1016/j.ekir.2019.05.486]
- [5] Debone MC, Pedruncci EDSN, Candido MDCP, Marques S, Kusumota L. Nursing diagnosis in older adults with chronic kidney disease on hemodialysis. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2017; 70(4):800-5. [PMID]
- [6] Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2012; 379(9811):165-80. [DOI:10.1016/S0140-6736(11)60178-5]
- [7] Ossareh S, Farrokhi F, Zebarjadi M. Survival of patients on hemodialysis and predictors of mortality: A single-centre analysis of time-dependent factors. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2016; 10(6):369-80. [Link]
- [8] Chandrashekar A, Ramakrishnan S, Rangarajan D. Survival analysis of patients on maintenance hemodialysis. *Indian Journal of Nephrology*. 2014; 24(4):206-13. [PMID] [PMCID]
- [9] Xiang F, Chen R, Cao X, Shen B, Chen X, Ding X, et al. Premature aging of circulating T cells predicts all-cause mortality in hemodialysis patients. *BMC Nephrology*. 2020; 21(1):271. [DOI:10.21203/rs.2.21570/v2]
- [10] Sepanlou SG, Barahimi H, Najafi I, Kamangar F, Poustchi H, Shakeri R, et al. Prevalence and determinants of chronic kidney disease in northeast of Iran: Results of the Golestan cohort study. *PLoS One*. 2017; 12(5):e0176540. [PMID]
- [11] Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: The global challenge. *The Lancet*. 2005; 365(9456):331-40. [PMID]
- [12] Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhave N, Bragg-Gresham J, et al. US renal data system 2017 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018; 71(3 Suppl 1):A7. [PMID]
- [13] Hadian B, Anbari K, Heydari R. [Epidemiologic study of CDK and ESRD and their risk factors in dialysis patients of Lorestan province (Persian)]. *Yafteh*. 2015; 16(3):44-53. [Link]
- [14] Otaghi M, Hassani P, Zaghari Tafreshi M, Nikbakht Nasrabadi A. [Challenge in acceptance of hemodialysis: A part of a grounded theory (Persian)]. *Journal of Research Development in Nursing & Midwifery*. 2013; 10(2):26-34. [Link]
- [15] Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998; 32(6):992-9. [DOI:10.1016/S0272-6386(98)70074-5]
- [16] Parmar MS. Chronic renal disease. *BMJ (Clinical Research ed.)*. 2002; 325(7355):85-90. [PMID]
- [17] Brunner FP, Brynner H, Challah S, Fassbinder W, Geerlings W, Selwood NH, et al. Renal replacement therapy in patients with diabetic nephropathy, 1980-1985: Report from the European Dialysis and Transplant Association Registry. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1988; 3(5):585-95. [PMID]
- [18] Haghghi AN, Broumand B, D'Amico M, Locatelli F, Ritz E. The epidemiology of end-stage renal disease in Iran in an international perspective. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002; 17(1):28-32. [DOI:10.1093/ndt/17.1.28] [PMID]
- [19] Rizopoulos D. Joint models for longitudinal and time-to-event data: With applications in R. New York: Taylor & Francis; 2012. [DOI:10.1201/b12208]
- [20] Gilani N. Joint modeling of repeated ordinal measures and time to event data for CHD risk assessment. *Biometrics & Biostatistics International Journal*. 2019; 8(6):204-12. [DOI:10.15406/bbij.2019.08.00290]
- [21] Rizopoulos D, Ghosh P. A Bayesian semiparametric multivariate joint model for multiple longitudinal outcomes and a time-to-event. *Statistics in Medicine*. 2011; 30(12):1366-80. [PMID]
- [22] Henderson R, Diggle P, Dobson A. Joint modelling of longitudinal measurements and event time data. *Biostatistics*. 2000; 1(4):465-80. [DOI:10.1093/biostatistics/1.4.465] [PMID]
- [23] Wulfsohn MS, Tsiatis AA. A joint model for survival and longitudinal data measured with error. *Biometrics*. 1997; 53(1), 330-9. [PMID]
- [24] Sattar A, Sinha SK. Joint modeling of longitudinal and survival data with a covariate subject to a limit of detection. *Statistical Methods in Medical Research*. 2019; 28(2):486-502. [DOI:10.1177/0962280217729573] [PMID]
- [25] Guler I, Faes C, Cadarso-Suárez C, Teixeira L, Rodrigues A, Mendonca D. Two-stage model for multivariate longitudinal and survival data with application to nephrology research. *Biometrical Journal. Biometrische Zeitschrift*. 2017; 59(6):1204-20. [PMID]
- [26] Donnelly C, McFetridge LM, Marshall AH, Mitchell HJ. A two-stage approach to the joint analysis of longitudinal and survival data utilising the Coxian phase-type distribution. *Statistical Methods in Medical Research*. 2018; 27(12):3577-94. [PMID]
- [27] Brilleman SL, Moreno-Betancur M, Polkinghorne KR, McDonald SP, Crowther MJ, Thomson J, et al. Changes in body mass index and rates of death and transplant in hemodialysis patients: A latent class joint modeling approach. *Epidemiology*. 2019; 30(1):38-47. [PMID]
- [28] Mauff K, Steyerberg E, Kardys I, Boersma E, Rizopoulos D. Joint models with multiple longitudinal outcomes and a time-to-event outcome: a corrected two-stage approach. *Statistics and Computing*. 2020; 30:999-1014. [DOI:10.1007/s11222-020-09927-9]
- [29] Murawska M, Rizopoulos D, Lesaffre E. A two-stage joint model for nonlinear longitudinal response and a time-to-event with application in transplantation studies. *Journal of Probability and Statistics*. 2012; 2012:1-19. [DOI:10.1155/2012/194194]

This Page Intentionally Left Blank