

کاربرد مدل توأم بقا و داده های طولی در بیماران دیالیز صفاقی

الهام مدرسه: دانشجوی دوره کارشناسی ارشد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

محمود محمودی: استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران،

نویسنده رابط: mahmoodim@tums.ac.ir

سید مصطفی حسینی: استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

حجت زراعتی: دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

ایرج نجفی: دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت : تاریخ پذیرش :

چکیده:

زمینه و هدف: در بسیاری از مطالعات پزشکی، همراه با داده‌های طولی که مرتباً تحت یک دوره زمانی معین اندازه‌گیری می‌شوند، اطلاعات مربوط به بقا، نیز جمع‌آوری می‌گردد. در چنین شرایطی استفاده از مدل‌هایی مثل مدل آمیخته خطی یا روش GEE برای داده‌های طولی و مدل کاکس برای داده‌های زمان تا رخداد، به دلیل عدم برقراری پیش‌فرض‌های لازم امکان‌پذیر نمی‌باشند. در مقابل، مدل‌های توأم جهت در نظر گرفتن ۱- خطای اندازه‌گیری متغیر وابسته به زمان ۲- داده‌های گمشده جزئی یکنوا بعد از رخداد پیشامد و ۳- رابطه توأم پاسخ‌های طولی و بقا به طور همزمان، معرفی می‌شوند. جهت بررسی بقا بیماران، مدل توأم مد نظر در این پژوهش طی فرآیندی پاسخ طولی (کراتینین) را به صورت یک متغیر وابسته به زمان همراه با سایر متغیرهای مستقل در مدل بقا قرار می‌دهد.

روش کار: این پژوهش شامل اطلاعات ۴۱۷ نفر از مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه تحت درمان با روش دیالیز صفاقی بود. بیماران از سال ۱۳۷۶ تا ابتدای سال ۱۳۸۸ به سه مرکز درمانی (شریعتی، مدرس و شفا) در شهر تهران مراجعه نمودند. در این مطالعه، داده‌های طولی و متغیرهای وابسته به زمان مورد استفاده قرار گرفته، لذا برای هر فرد متغیرهای مختلفی در زمان‌های معین اندازه‌گیری گردید. در ابتدا برخی اطلاعات از پرونده بالینی بیماران جمع‌آوری گردید، سپس با بکارگیری مدل توأم به تعیین عوامل مؤثر بر روی بقا بیماران دیالیز صفاقی پرداخته شد. یافته‌ها با آنالیز ابتدایی (کاکس تعمیم یافته) مقایسه گردید. جهت تحلیل داده‌ها از نرم افزار R استفاده و سطح معنی-داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: با بکارگیری مدل توأم، متغیرهای جنسیت، سن، دیابت، فشار خون دیاستولیک، هموگلوبین، اوره، LDL و کراتینین معنی‌دار می‌باشند؛ در مدل کاکس تعمیم یافته تنها متغیرهای سن و فشار خون دیاستولیک به عنوان عوامل مؤثر بر ریسک رخداد مرگ بیماران به شمار می‌آیند.

نتیجه‌گیری: مدل توأم، عوامل مؤثر بر دو پاسخ را به طور همزمان مورد بررسی قرار می‌دهد. همچنین داده‌های گمشده‌ای که به علت رخداد یک پیشامد بوجود آمده و متغیرهای مستقل که با خطای اندازه‌گیری روبرو هستند را نیز مد نظر قرار می‌دهد. بنابراین در چنین مواردی استفاده از مدل‌های توأم که منجر به نتایج بهتر و بالا رفتن آگاهی در مورد بیماری می‌گردد ضروری می‌باشد.

واژگان کلیدی: مدل توأم، داده‌های طولی، داده‌های بقا، خطای اندازه‌گیری، دیالیز صفاقی

مقدمه

پیشرفته کلیه (CKD) یک بیماری مزمن است که در آن کلیه‌ها آنچنان صدمه دیده‌اند که دیگر قادر به انجام اعمال حیاتی خود نیستند. در این حالت ۹۵٪ عملکرد کلیه‌ها از بین می‌رود، توانایی بدن در حفظ سوخت و ساز و تعادل

بیماری‌های مزمن علت اصلی مشکلات مربوط به سلامت در کشورهای توسعه یافته می‌باشد. نارسایی

۱۰/۳٪ (Konta et al. 2006)، در سنگاپور ۶/۶٪ (Shankar et al. 2006) و بالاخره در استرالیا ۱۱/۲٪ (Chadban et al. 2003).

در ایران طی مطالعه‌ای که توسط نفر و همکاران در سال ۲۰۰۷ منتشر شد، که بر پایه اطلاعات سال ۲۰۰۴ بود، شیوع CKD حدود ۱۰/۳٪ در هر یک میلیون جمعیت (pmp)، و بروز آن ۱۷/۳۵ pmp برآورد شد.

صفری نژاد در سال ۲۰۰۹ نتایج مطالعه‌ای را منتشر کرد که طی سال‌های ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۵ انجام شده بود، بر اساس نتایج حاصله، ۱۲/۶٪ از جمعیت مورد مطالعه به CKD مبتلا بودند (Safarinejad 2009).

با توجه به جهت گیری اکثر مطالعات علمی به سمت کاهش هزینه‌ها و بار ناشی از بیماری، به جای پیوند کلیه امروزه از روش دیالیز برای درمان نارسایی کلیه استفاده می‌شود. به وسیله دیالیز مواد زائد خون از بیمارانی که نارسایی کلیه دارند گرفته شده و به بیرون از بدن هدایت می‌شود. دیالیز صفاقی بعد از همو دیالیز دومین روش جایگزین می‌باشد و دیالیز صفاقی سرپایی مداوم (CAPD) شایع ترین نوع آن به شمار می‌آید. در این روش مواد و مایعات زائد از راه صفاق از بدن خارج می‌شوند. اولین بار در سال ۱۹۶۷ Papovich و Moncrief توسط یک مقاله، روش درمانی دیالیز صفاقی سرپایی مداوم را در کنگره مجمع امریکایی اعضای مصنوعی معرفی کردند (Papovich 1967). امروزه ۱۲٪ بیماران با نارسایی مزمن کلیه در امریکا با این روش درمان می‌شوند. در بعضی از کشورهای توسعه یافته مانند کانادا و انگلستان روش درمانی فوق، اولین انتخاب بوده و ۵۱٪ بیماران با این روش درمان می‌شوند. در مکزیک به علت عدم وجود امکانات برای همودیالیز گسترده، ۹۳٪ بیماران با روش ذکر شده و روش‌های دیگری از دیالیز صفاقی (مانند IPD)، درمان می‌شوند. در کشورهای در حال توسعه آسیایی ۱۵٪ بیماران با این روش درمان شده و گزارش‌های بسیار موفقیت آمیزی در این گروه از کشورها به ویژه هنگ کنگ، سالانه منتشر می‌شود (Popovich et al. 1978).

آب و الکترولیت‌ها کاهش یافته و در نتیجه اورمی ایجاد می‌شود. در چنین شرایطی مبتلایان باید تحت درمان با دیالیز قرار گیرند و یا کلیه پیوندی دریافت کنند. (Lederer and Ouseph 2007).

نارسایی مزمن کلیه در مرحله انتهایی (ESRD) یکی از علل اصلی مرگ و همچنین یکی از پر هزینه ترین مشکلات بهداشتی- درمانی در جوامع پیشرفته و در کشورهای در حال توسعه می‌باشد. امروزه این بیماری به عنوان عامل خطر مواردی همچون بیماری‌های قلبی عروقی (Bash et al. 2009; Chin et al. 2010)، آنمی (Singh 2009)، اختلالات الکترولیتی (Leal et al. 2009)، بیماری‌های استخوانی (Kovesdy and Kalantar-Zadeh 2008)، اختلالات روانشناختی (Elias et al. 2009) و بسیاری از بیماری‌های دیگر به حساب می‌آید. اهمیت بیماری مزمن کلیه در ماهیت فعال بودن آن در طول زمان است. این بیماری در طول زمان پیشرفت می‌کند و همراه با پیشرفت خود، عوارض جدید یا تشدید عوارض قبلی را برای بیمار به همراه می‌آورد. (Navaneethan et al. 2009; Shahbazian et al. 2009; Udani and Koyner 2009).

تا کنون مطالعات گسترده‌ای در کشورهای مختلف برای تعیین شیوع CKD انجام شده است. دقیق ترین این مطالعات، مطالعه‌ای در جمعیت بزرگسال ایالات متحده می‌باشد که بر اساس آن ۱۳/۱٪ افراد به بیماری مزمن کلیه مبتلا هستند (Clase et al. 2007). در مکزیک در سال ۲۰۰۵ شیوع CKD در افراد بالای ۱۸ سال ۸/۵٪ گزارش شد (Amato et al. 2005). در ایتالیا شیوع CKD معادل ۶/۴٪ (Cirillo et al. 2006)، در نروژ ۴/۷٪ (Hallan et al. 2006)، در سوئیس ۸/۱٪ (Nitsch et al. 2006)، در اسپانیا ۵/۱٪ (Otero Verhave et al. 2005)، در هلند ۴/۲٪ (et al. 2004)، گزارش شد. در چند مطالعه دیگر در آسیا شیوع CKD به صورت زیر تخمین زده شد: در تایلند ۶/۸٪ (Domrongkitchaiporn et al. 2005)، در ژاپن

پوشی بوجود می‌آیند زیرا دارای مکانیزم گمشدگی از نوع غیر تصادفی (MNAR) می‌باشند. وجود چنین مکانیزمی منجر به نقض فرضیات مدل های مذکور شده و دیگر استفاده از آن ها امکان پذیر نمی باشد. در چنین شرایطی مدل های توأم، در حضور مقادیر طولی گمشده غیر قابل چشم پوشی، جهت تعدیل استنباطها به کار گرفته می‌شوند (Elashoff et al. 2007; 2008). علاوه بر این مدل های توأم به بررسی فاکتورهای مؤثر روی هر دو پاسخ به طور همزمان نیز می‌پردازند (Zeng and Cai 2005).

تحلیل داده‌های زمان تا رخداد، توسط کاکس در سال ۱۹۷۲، با معرفی مدل مخاطرات متناسب، آغاز گردید (Cox 1972). پس از آن در مدل کاکس تعمیم یافته امکان بررسی اثر متغیرهای مستقل وابسته به زمان برخطر مرگ مورد توجه قرار گرفت. یکی از فرضیات مهم چنین مدل‌هایی آن است که متغیرهای مستقل وابسته به زمان، از نوع بیرونی (External Time-Dependent Covariate) باشند؛ یعنی مقدار متغیر در نقطه زمانی t ، تحت تأثیر رخداد یا عدم رخداد پیشامد در زمان‌های بعد از آن نبوده و موجود بودن مقدار آن الزاماً بیانگر حضور فرد در مطالعه نباشد. این متغیر در هر نقطه از زمان قابل تعیین بوده و برای تمام افراد یکسان می‌باشد (مثل دژ دارو). اما اغلب متغیرهای مستقل وابسته به زمان در مطالعات طولی دارای این شرایط نمی‌باشند چرا که آنها خروجی یک فرآیند تصادفی هستند که توسط هر فرد بطور جداگانه تولید شده و مستقیماً با مکانیزم شکست در ارتباط می‌باشد. این ویژگی تصادفی باعث می‌شود آنچه که مشاهده می‌شود مقدار واقعی نبوده و با خطا اندازه‌گیری شود، به چنین متغیرهایی، وابسته به زمان درونی (Internal Time-Dependent Covariate) گفته می‌شود (Rizopoulos 2010). وجود خطا در مقادیر برخی از متغیرها که معمولاً امکان اندازه‌گیری دقیق از آنها وجود ندارد (مثل تعداد سلول های $CD4$ و میزان کراتینین)، مسئله‌ای رایج می‌باشد. در این حالت مقادیر واقعی غیرقابل مشاهده بوده و آنچه مشاهده می‌شود با خطا اندازه‌گیری

در ایران نیز سابقه راه اندازی دیالیز صفاقی نزدیک به دو دهه می‌باشد و در حال حاضر رو به گسترش است. بنا بر گزارش عقیقی و همکاران ۲۰۰۸، روش استفاده از درمان دیالیز صفاقی در ایران طی سال های ۲۰۰۰ تا سال ۲۰۰۸ رو به افزایش بوده است و از ۱/۵٪ به ۶/۷٪ رسیده است (Aghighi et al. 2008; Najafi et al. 2011). بقا بیماران دیالیزی در سال‌های نخست ابداع دیالیز به طور متوسط، در سنین ۴۴-۴۰، نه سال و در سنین ۶۴-۶۰، پنج سال بوده است. اگرچه طول عمر مورد انتظار این نوع بیماران از زمان شروع دیالیز بهبود یافته است ولی همچنان بسیار کمتر از مردم عادی است. تقریباً در اکثر مطالعات سن بیماران یکی از عوامل مستقل مؤثر بر بقا بیماران است و بهترین بقا برای بیماران زیر ۴۵ سال می‌باشد (Zare et al. 2008).

دیالیز گرچه از مرگ زود هنگام جلوگیری می‌کند ولی کیفیت زندگی و طول عمر بیماران در چنین وضعیتی بسیار پایین تر از افراد عادی برآورد می‌شود. اغلب میزان طول عمر و بقا بیماران به عنوان معیاری جهت بررسی کارایی روش های درمانی مورد استفاده قرار گرفته و در این حین پژوهشگران با استفاده از مدل های آماری علاقه‌مند به تعیین اثر عوامل مختلف بر کاهش و یا افزایش بقا بیماران می‌باشند.

در بسیاری از تحلیل های آماری داده های بقا و اندازه‌های طولی که طی دوره‌های زمانی معین برای بیماران به ثبت رسیده به طور جداگانه‌ای مورد آنالیز قرار می‌گیرند. آنالیز داده های طولی با مدل‌های آمیخته خطی توسط Laird، در سال ۱۹۸۲ و روش GEE توسط Zeger در سال ۱۹۸۸ مورد توجه قرار گرفته شد (Laird and Ware 1982; Zeger et al. 1988). هنگامی که با رخداد یک پیشامد (که مد نظر مطالعه نبوده)، دیگر امکان اندازه گیری پاسخ طولی برای فرد میسر نباشد؛ و یا اینکه قبل از اتمام مطالعه فرد مطالعه را ترک کند و دیگر باز نگردد، در این حالت داده های گمشده آگاهی بخش، یکنوا و از نوع غیر قابل چشم

al. 2005; Tsiatis et al. 1995; Xu and Zeger 2001). در این پژوهش، تحلیل توأم با کمک مدل خطای اندازه‌گیری کلاسیک به حل مسئله خطای اندازه‌گیری پاسخ طولی (کراتینین) می‌پردازد.

در برخورد با مسائل فوق، جهت تعیین توزیع توأم پاسخ‌های طولی و بقا در منابع دو رهیافت کلی برای مدل-های توأم پیشنهاد شده است: ۱-مدل‌های دو مرحله‌ای (two stage models) (Tsiatis et al. 1995)، ۲-مدل‌هایی بر مبنای درست‌نمایی توأم (likelihood based models) (Xu and Zeger 2001). در این مطالعات دیده می‌شود که اثر بخشی و کارایی پارامترهای برآورد شده در مدل‌های بر مبنای درست‌نمایی توأم نسبت به مدل‌های دو مرحله‌ای بیشتر است. مطالعه حاضر با استفاده از مدل پارامتر مشترک شده (Shared Parameter Model) که بر مبنای درست‌نمایی توأم است (De Gruttola and Tu 1994; Henderson et al. 2000; Wulfsohn and Tsiatis 1997)، عوامل مؤثر بر بقا بیماران دیالیزی را برآورد می‌کند و سپس نتایج حاصله را با آنالیزهای جداگانه و رایج مقایسه می‌کند.

روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه همگروهی تاریخی است که شامل اطلاعات مربوط به ۴۱۷ نفر از بیماران دیالیزی دارای پرونده قابل دسترسی در سه مراکز درمانی (بیمارستان‌های شریعتی، مدرس و مرکز درمانی شفا) طی سال‌های ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۸ می‌باشد. اطلاعات بیماران در پرسشنامه‌های ده‌گانه ثبت گردیده است. خصوصیات دموگرافیک بیماران از قبیل سن (هنگام شروع دیالیز)، جنسیت (مرد/زن) در شروع مطالعه و همچنین ویژگی‌های بالینی از جمله تعیین غلظت سرمی موادی که از کلیه دفع می‌شوند در زمان‌های مراجعه از قبل تعیین شده برای هر بیمار اندازه‌گیری می‌شوند. در این مطالعه اثر پاسخ طولی مربوط به متغیر کراتینین به همراه سایر متغیرهای مستقل از قبیل کلسیم، سدیم و فسفر در مدل توأم نظر گرفته شد. وجود بیماری دیابت (بلی/خیر) در شروع درمان نیز مورد

شده است. خطای اندازه‌گیری متغیرهای مستقل در مدل-های رگرسیون از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در یک مدل رگرسیونی استاندارد فرض می‌شود متغیرهای مستقل دقیقاً اندازه‌گیری می‌شوند؛ اما در عمل همان طور که گفته شد ممکن است برخی متغیرها با خطا اندازه‌گیری شوند و اگر چنین خطایی در نظر گرفته نشود و از روش‌های معمول استفاده شود برآورد پارامترها اریب شده، توان آزمون‌ها کاهش یافته و اثر واقعی متغیرهای مستقل کشف نمی‌گردد و یا کم برآورد می‌شود این امر توسط Carroll و همکاران در سال ۲۰۰۶ نشان داده شد (Carroll et al. 2006).

از طرف دیگر در اغلب مطالعات، زمان شکست (یا رخداد) یک متغیر تصادفی پیوسته می‌باشد بنابراین در هر لحظه امکان رخداد وجود دارد و ممکن است شکست مابین دو زمان ویزیت اتفاق افتد و بالتبع در این زمان اندازه‌ای برای پاسخ طولی ثبت نگردد و با داده گمشده روبرو شویم؛ در واقع مقادیر مشاهده شده پاسخ طولی که با خطا اندازه‌گیری شده است، تنها در نقاط زمانی معین (نه در هر لحظه از زمان) جمع‌آوری و ثبت می‌شوند، لذا مجموعه کامل از اندازه‌ها (Complete History) در دسترس نمی‌باشد. این در حالی است که جهت استفاده از تابع درست‌نمایی در مدل بقا لازم است در هر زمان شکست، مقادیر متغیرهای مستقل برای کلیه افراد در معرض خطر وجود داشته باشند. مدل‌های ابتدایی مثل مدل کاکس تعمیم یافته برای برآورد کوریت گمشده از رهیافت LVCF استفاده می‌کنند؛ یعنی پاسخ مشاهده شده قبلی را به عنوان برآوردی برای پاسخ گمشده فعلی قرار می‌دهند. در این حالت در صورتی که نوع کوریت وابسته به زمان درونی باشد چنین مدل‌هایی به دلیل در نظر نگرفتن خطای اندازه‌گیری، منجر به نتایج اریب می‌گردند. برای حل مشکل مدل مخاطرات متناسب کاکس، در مواقعی که متغیرهای مستقل وابسته به زمان دارای مقادیر گمشده اند و یا با خطای اندازه‌گیری اساسی رو به بر هستند، مدل‌های توأم به کار می‌رود (Brown and Ibrahim 2003; Song et al. 2002; Tseng et

جنسیت، مرکز درمانی، سطح تحصیلات و وضعیت دیابت در جدول ۱ آمده است.

در این مطالعه میانه مدت زمان پیگیری افراد ۰/۶۰ روز می باشد. برای (۲۷٪) ۱۱۲ بیمار، پیشامد مرگ رخ داده است. با بهره گیری از مدل توأم، به تعیین عوامل موثر بر رخداد مرگ پرداخته شد. جدول ۲ برآورد ضرایب معنی دار مدل، خطای معیار و نسبت مخاطرات آنها همراه با P-Value های متناظر را نشان می دهد. مطابق با نتایج این جدول متغیرهای جنسیت، سن، دیابت، فشار خون دیاستولیک، هموگلوبین، اوره، Idl و همچنین ضریب متغیر طولی کراتینین در مدل بقا در سطح ۰/۰۵ معنی دار می باشند. معنی دار بودن ضریب کراتینین بدین معنا است که این متغیر نشانگر خوبی در طول زمان برای تعیین رخداد مرگ در افراد می باشد. همان طور که جدول مذکور نشان می دهد خطر رخداد مرگ در زنان ۰/۷۰ برابر مردان، در افراد غیر دیابتی ۰/۶۶ برابر افراد دیابتی است. همچنین به ازای یک واحد افزایش در میزان هر یک از متغیرهای سن، فشار خون دیاستولیک، هموگلوبین، اوره، چربی Idl و کراتینین به ترتیب ریسک رخداد مرگ ۱/۰۳۴، ۱/۰۱۹، ۱/۱۱۹، ۱/۰۰۰۶، ۰/۹۹۱، ۴/۹۶۷ برابر می شود. جهت مقایسه کردن متغیرهای پیوسته از متغیرهای استاندارد شده استفاده گردید و بر این اساس بیشترین اثر معنی دار به ترتیب مربوط به هر یک از متغیرهای کراتینین، سن، اوره، فشارخون دیاستولیک، هموگلوبین و چربی Idl با ضرایب ۰/۹۳۷۱، ۰/۶۰۵۸، ۰/۳۵۸۸، ۰/۲۷۳۶، ۰/۲۳۳۱، ۰/۲۶۸۶- می باشد.

نمودارهای نشان داده شده در شکل ۱ مناسب بودن برازش مدل تحت مطالعه را نشان می دهد، بر این اساس مانده ها پراکندگی تقریباً یکسانی حول صفر داشته لذا فرض همگونی واریانس ها برقرار است از طرفی نرمال بودن خطاها بوسیله نمودار Q-Q نرمال تأیید می گردد. در گام بعد جهت مقایسه نتایج آنالیز توأم با آنالیزهای ابتدایی رایج از مدل کاکس تعمیم یافته استفاده گردید. نتایج حاصل در جدول ۳ مشاهده می شود. بر این اساس تنها متغیر سن و

توجه قرار گرفت. در ادامه با پیگیری وضعیت بیماران، زمان تا شکست درمان (یعنی رخداد مرگ) یا زمان تا سانسور راست شدن (یعنی افرادی که تا پایان مطالعه رخداد نداشتند) به عنوان پاسخ بقا مشاهده شده در نظر گرفته شد.

جهت تعیین عوامل مؤثر بر بقا بیماران دیالیزی از مدل توأم استفاده گردید. این مدل شامل دو زیر مدل طولی و بقا می باشد که طی سه مرحله به دست می آید. در مرحله اول با استفاده از مدل خطای اندازه گیری کلاسیک، مسئله خطا در پاسخ طولی کراتینین حل می شود و در مرحله دوم مقدار واقعی برآورد شده برای آن همراه با سایر متغیرهای مستقل در مدل بقا قرار می گیرد. نهایتاً تابع درستنمایی متناظر با زیر مدل های طولی و بقا با رویکرد مدل پارامتر مشترک شده تعیین می گردد. جزئیات بیشتر و معرفی دقیق تر از مدل توأم در قسمت ضمیمه ارائه شده است. لازم به ذکر است که مدل توأم نهایی در این پژوهش شامل مدل عرض از مبدأ تصادفی برای پاسخ طولی و مدل نیمه پارامتری برای پاسخ بقا می باشد. سرانجام یافته ها با نتایج حاصل از آنالیز ابتدایی یعنی مدل کاکس تعمیم یافته (که در آن خطای اندازه گیری پاسخ طولی را در نظر گرفته نمی شود) مقایسه گردید. جهت برآورد پارامترهای مدل و تجزیه و تحلیل داده ها از بسته نرم افزاری JM در نرم افزار R نسخه 2.15.0 استفاده گردید.

نتایج

این مطالعه اطلاعات مربوط به ۴۱۷ بیمار دیالیزی را در بر دارد و در مجموع شامل ۱۹۲۱ مشاهده حاصل از اندازه های تکراری ثبت شده در طی زمان برای آنان می باشد. افراد در محدوده سنی ۱۵ تا ۸۴ سال می باشند حداقل نیمی از آنها دارای سن ۵۲ سال و کمتر بوده اند. متوسط سن بیماران برابر ۵۱/۲۹ با انحراف استاندارد ۱۶/۶۸ سال است. فراوانی بیماران براساس

باشند. در این مطالعه افزایش فشار خون دیاستولیک، اوره و هموگلوبین باعث افزایش میزان خطر مرگ در بیماران دیالیزی می گردد.

در این مطالعه از مدل توأم به منظور دستیابی به برآوردهای دقیق و کارا از عوامل موثر بر ریسک رخداد مرگ، استفاده گردید. این مدل در مطالعاتی به کار می رود که بیش از یک نوع پاسخ برای هر فرد جمع آوری می شود که اغلب زمان تا رخداد واقعه و اندازه های تکراری در طول زمان برای هر فرد، می باشند. مدل بر خلاف روش های ابتدایی علاوه بر اینکه فرض وابستگی دو پاسخ را در نظر می گیرد، خطای اندازه گیری مربوط به پاسخ طولی را مد نظر قرار داده و مقدار واقعی متناظر را برآورد و در مدل بقا قرار می دهد. استفاده از مدل توأم در تحلیل داده های مربوط به بیماری مزمن کلیه به ندرت در سراسر دنیا یافت می شود و بر اساس بررسی های انجام شده به غیر از مطالعه MCKrink و همکاران که بر روی بیماران همو دیالیزی صورت گرفته است، مطالعه مشابه دیگری یافت نشد. در مطالعه مذکور پاسخ طولی همو گلوبین و مدل شیب و عرض از مبدأ تصادفی در برآورد پاسخ طولی مورد استفاده قرار گرفته است. براساس نتایج حاصل تنها هموگلوبین و فریتین بر ریسک رخداد اثر گذار بوده است که در مقایسه با مطالعه حاضر تنها تأثیر هموگلوبین بر ریسک رخداد مرگ وجه تشابه می باشد (McKrink 2011). در سایر مطالعات بر روی بیماران با درمان دیالیز صفاقی در ایران، مطالعه اخلاقی و همکاران نشان داد که طی مدل های بقای شفا یافته آمیخته تنها سن، آلبومین و LDL بر بقا بیماران دیالیزی اثر معنی دار داشته است (Akhlaghi et al. 2012). مطالعه حاضر به غیر از اثر آلبومین با نتایج فوق مطابقت دارد. همچنین طی مطالعه ای که توسط زارع و همکاران بر روی بیماران دیالیز صفاقی صورت گرفت نشان داده شد که با استفاده از مدل کاکس تعمیم یافته، متغیرهای سن، پتاسیم، لگاریتم شمارش گلبول های سفید و سدیم بر ریسک رخداد مرگ موثر بوده است. تنها اثر سن با مطالعه حاضر مطابقت دارد (Zare et al. 2008). مطالعات

فشار خون دیاستولیک در سطح ۰/۰۵ معنی دار بوده و بر ریسک رخداد اثر گذاشته اند. نرخ مخاطره متناظر با این دو متغیر ۱/۰۲ و ۰/۹۷ می باشد. نتایج حاصل از مدل ابتدایی به دلیل به حساب نیاروردن خطای اندازه گیری پاسخ طولی مورد تأیید نمی باشد، علاوه بر آن میزان AIC در مدل توأم ۸۴۴/۱۱ و مدل کاکس تعمیم یافته ۱۱۴۲/۱۷ می باشد، لذا با استفاده از این معیار نیز برتری مدل توأم تأیید می گردد. در شکل های ۲ و ۳ احتمال بقا و تابع تجمعی مخاطره برآورد شده بر اساس مدل توأم نشان داده شده است و نهایتاً شکل های ۴ و ۵ به ترتیب روند میزان کراتینین در طول زمان و احتمال بقا مشاهده شده به تفکیک جنسیت را نشان داده اند. با توجه به این نمودار بقا زنان نسبت به مردان بیشتر بوده و مدل توأم نیز این مشاهده را تأیید می کند.

بحث

هر چند تصمیم در مورد درمان مطلوب بیماران مبتلا به نارسایی انتهایی کلیه همواره موضوع مورد بحث پزشکان بوده است اما دیالیز صفاقی روشی است که بیش از یک دهه مورد توجه بیشتری قرار گرفته است. در مطالعه حاضر، به ترتیب جنسیت، سن، دیابت، فشارخون دیاستولیک، هموگلوبین، اوره، ldl و کراتینین بیشترین سهم را بر ریسک رخداد مرگ بیماران با درمان دیالیز صفاقی را دارا می باشند. میزان کراتینین شاخصی از میزان پروتئین سوماتیک بیمار است و در مطالعات انجام شده توسط بنیاد ملی کلیه و سیستم داده های کلیوی آمریکا نشان داده شد که افزایش کراتینین با کاهش طول عمر بیمار رابطه دارد (National Kidney Foundation 2002; US Renal Data System 2000). این نتیجه با مطالعه حاضر هم خوانی دارد. مقایسه میان دو جنس نشان داد ریسک رخداد مرگ در مردان بیشتر از زنان می باشد و با بالا رفتن سن بیمار خطر رخداد مرگ افزایش می یابد. علاوه بر این بیماران دیابتی نسبت به غیر دیابتی بیشتر در معرض خطر مرگ می-

نتیجه گیری

همواره برقراری فرضیات مدل های آماری جهت دستیابی به نتایج معتبر امری ضروری می باشد. مدل های مورد استفاده در داده های طولی و بقا نیز از این امر مستثنی نمی باشند. به ویژه وجود گمشدگی در زمان های شکست و همچنین خطای اندازه گیری متغیرهای مستقل منجر به نقض فرضیات مدل های رایج می گردد. برای حل این مسئله مدل-های توأم توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است. این امر منجر به نتایج بهتر و بالا رفتن آگاهی در مورد بیماری مورد نظر می گردد.

تشکر و قدردانی

در پایان از کلیه افرادی که در به انجام رساندن این پژوهش همکاری داشته اند، کمال تشکر و قدردانی به عمل می آید.

زیادی وجود دارد که از مدل توأم استفاده گردیده است از جمله دو مطالعه رایج در این زمینه یکی مطالعات HIV و دیگری مطالعات مربوط به سرطان می باشند. در مطالعه مربوط به ایدز بیمارانی که دارای ویروس HIV هستند پیگیری می شوند تا بیماری AIDS بگیرند و یا بمیرند (جمع آوری داده های بقا). در طول این مدت شرایط ایمنی آنها مرتباً با نشانگرهای ایمنی مثل تعداد CD4 ها اندازه گیری می شوند (جمع آوری داده های طولی). در مطالعه مربوط به سرطان بیمارانی که با روش های مختلف درمان شده اند پیگیری می شوند تا برایشان متاستاز رخ دهد و یا بر اثر سرطان بمیرند. همچنین اندازه های طولی شامل سطوح آنتی بادی یا دیگر نشانگرهای تولید سرطان مثل سطح PSA (Prostate Specific Antigen) برای سرطان پروستات در طول دوره پیگیری اندازه گیری می شوند.

جدول ۱- فراوانی بیماران دیالیز صفاقی براساس جنسیت، مرکز درمانی و وضعیت تحصیلات، ۱۳۷۶ تا ابتدای سال ۱۳۸۸

متغیرها	سطوح	تعداد(درصد)
جنسیت	زن	۱۹۲(۴۶)
	مرد	۲۲۵(۵۴)
مرکز درمانی	شفا	۲۱۴(۵۱/۳)
	شریعتی	۱۴۶(۳۵)
	مدرس	۵۷(۱۳/۷)
	بی سواد	۵۹(۱۴/۱)
تحصیلات	کم سواد	۳۱(۷/۴)
	ابتدایی	۸۳(۱۹/۹)
	راهنمایی	۶۴(۱۵/۳)
	دیپلم	۱۰۸(۲۵/۹)
	دانشگاهی	۵۷(۱۳/۷)
دیابت	بی پاسخ	۱۵(۳/۶)
	دارد	۱۲۸(۳۰/۷)
	ندارد	۲۸۹(۶۹/۳)
تعداد رخداد مرگ	---	۱۱۲(۲۷)

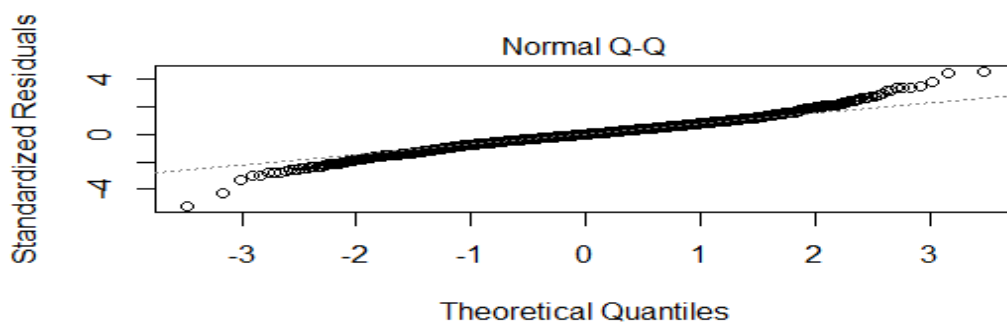
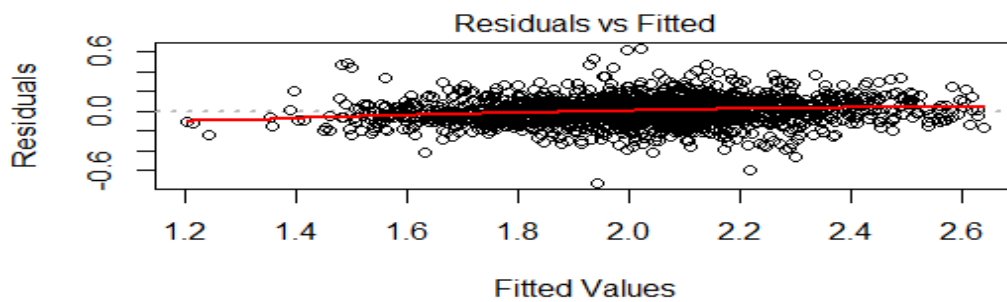
جدول ۲- برآورد ضرایب معنی دار تحت مدل توأم ونسبت مخاطرات بیماران دیالیز صفاقی

متغیرها	β	SE(β)	p-value	HR
---------	---------	---------------	---------	----

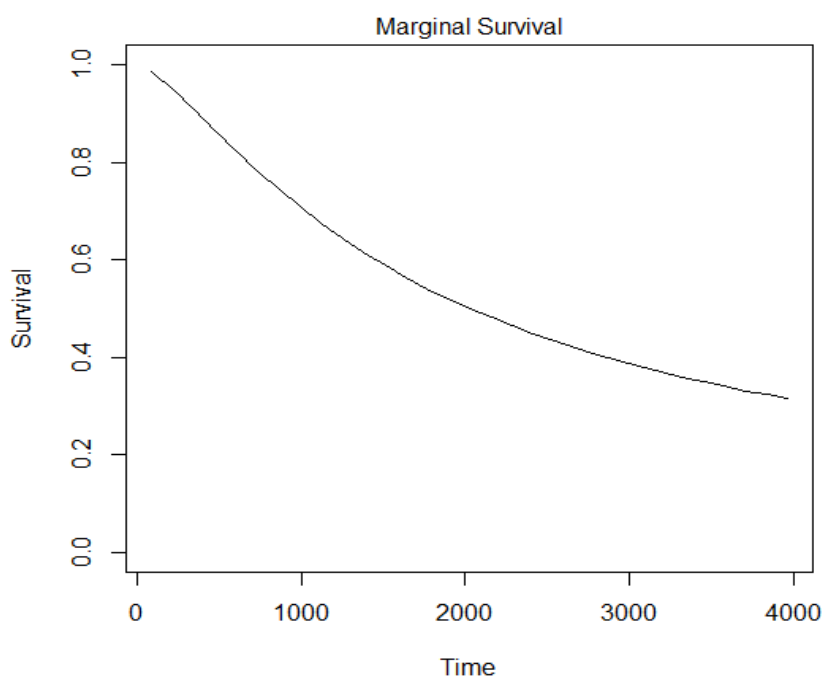
۰/۷۰۱	۰/۰۱۴۰	۰/۱۴۴۰	-۰/۳۵۳۹	جنسیت (مرد)
۱/۰۳۴	<۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۷۶	۰/۰۳۴۲	سن
۰/۶۶۰	۰/۰۰۲۷	۰/۱۳۸۳	-۰/۴۱۴۸	دیابت (دارد)
۱/۰۱۹	۰/۰۱۶۱	۰/۰۰۸۲	۰/۰۱۹۷	فشار خون دیاستولیک
۱/۱۱۹	۰/۰۱۲۷	۰/۰۴۵۴	۰/۱۱۳۱	هموگلوبین
۱/۰۰۰۶	۰/۰۰۰۴	۰/۰۰۰۲	۰/۰۰۰۶	اوره
۰/۹۹۱	۰/۰۲۱۱	۰/۰۰۳۷	-۰/۰۰۸۴	چربی LDL
۴/۹۶۷	<۰/۰۰۰۱	۰/۳۹۱۰	۱/۶۰۲۹	کراتینین

جدول ۳- برآورد ضرایب معنی دار تحت مدل کاکس تعمیم یافته ونسبت مخاطرات بیماران دیالیز صفافی

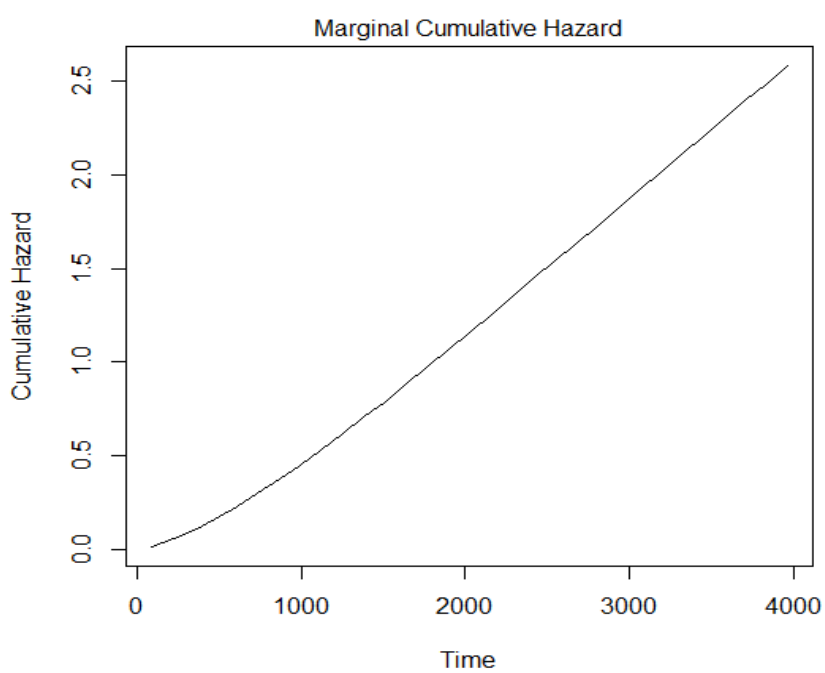
متغیرها	β	SE(β)	p-value	HR
سن	۰/۰۲۰۳۰۵	۰/۰۰۶۷۲۱	۰/۰۰۲۵	۱/۰۲۱
فشار خون دیاستولیک	-۰/۰۲۵۵۰۸	۰/۰۱۱۵۶۲	۰/۰۲۷۰	۰/۹۷۵



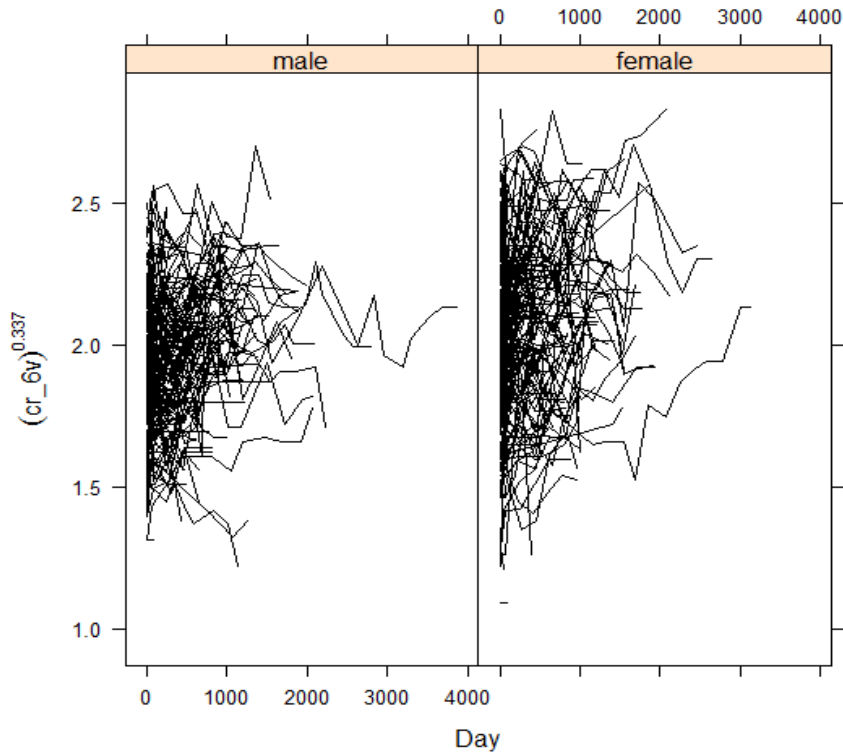
شکل ۱- نمودارهای بررسی مناسبت مدل توام



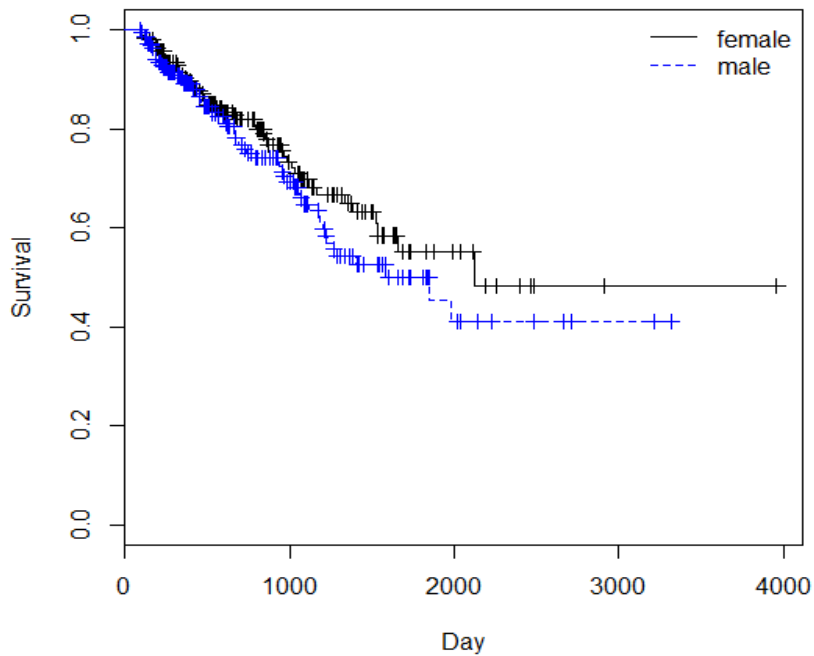
شکل ۲- نمودار احتمال بقا برآورد شده به وسیله مدل توأم: بیماران دیالیز صفافی



شکل ۳- نمودار تابع تجمعی مخاطره مدل توأم: بیماران دیالیز صفافی



شکل ۴- روند میزان کراتینین مشاهده شده در طول زمان به تفکیک جنسیت: بیماران دیالیز صفافی



شکل ۵ - احتمال بقا مشاهده شده در طول زمان به تفکیک جنسیت: بیماران دیالیز صفافی

Reference

- Aghighi, M. Heidary Rouchi, A. Zamyadi, M. Mahdavi-Mazdeh, M. Rajolani, H. Ahrabi, S. Zamani, M., 2008. Dialysis in Iran. *Iran J Kidney Dis.* 2, pp. 11-15.
- Amato, D. Alvarez-Aguilar, C. Castaneda-Limones, R. Rodriguez, E. Avila-Diaz, M. Arreola, F. Gomez, A. Ballesteros, H. Becerril, R. Paniagua, R. 2005. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl*, pp.11-17.
- Bash, LD. Erlinger, TP. Coresh, J. Marsh-Manzi, J. Folsom, AR. Astor, BC. 2009. Inflammation, hemostasis, and the risk of kidney function decline in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 53, pp. 596-605.
- Brown, ER. Ibrahim, JG. 2003. A Bayesian semiparametric joint hierarchical model for longitudinal and survival data. *Biometrics* 59, pp. 221-228.
- Chadban, SJ. Briganti, EM. Kerr, PG. Dunstan, DW. Welborn, TA. Zimmet, PZ. Atkins, RC. 2003. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 14, pp.131-138.
- Carroll, R. J., Ruppert, D. Stefanski, L. A. and Crainiceanu, C. M. 2006. *Measurement Error in Nonlinear Models: A Modern Perspective*, 2nd edition. London: Chapman and Hall.
- Chin, HJ. Ahn, JM. Na, KY. Chae, DW. Lee, TW. Heo, NJ. Kim, S. 2010. The effect of the World Kidney Day campaign on the awareness of chronic kidney disease and the status of risk factors for cardiovascular disease and renal progression. *Nephrol Dial Transplant* 25, pp.413-419.
- Cirillo, M. Laurenzi, M. Mancini, M. Zanchetti, A. Lombardi, C. De Santo, NG. 2006. Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int* 70, pp. 800-806.
- Clase, CM. Kiberd, BA. Garg, AX. 2007. Relationship between glomerular filtration rate and the prevalence of metabolic abnormalities .results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Nephron Clin Pract* 105 , pp.178-184.
- Cox, D. 1972. Regression models and life tables(with discussion). *journal of the Royal Statistical Society* 34, pp.187-220.
- De Gruttola V. XM , Tu. 1994. Modelling progression of CD4-lymphocyte count and its relationship to survival time. *Biometrics*, pp. 1003-1014.
- Domrongkitchaiporn, S. Sritara, P. Kitiyakara, C. Stitchantrakul, W. Krittaphol, V. Lolekha, P. Cheepudomwit, S. Yipintsoi, T. 2005. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study. *J Am Soc Nephrol* 16, pp. 791-799.
- Elashoff, RM. Li, G. Li, N. 2007. An approach to joint analysis of longitudinal measurements and competing risks failure time data. *Statistics in Medicine* 26, pp. 2813-2835.
- Elashoff, RM. Li, G. Li, N. 2008. A joint model for longitudinal measurements and survival data in the presence of multiple failure types. *Biometrics* 64, pp.762-771.
- Elias, MF. Elias, PK. Seliger, SL. Narsipur, SS. Dore, GA. Robbins, MA. 2009. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrol Dial Transplant* 24, pp. 2446-2452.
- Hallan, SI. Coresh, J. Astor, BC. Asberg, A. Powe, NR. Romundstad, S. Hallan, HA. Lydersen, S. Holmen, J. 2006. International comparison of the relationship of chronic kidney disease

- prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 17, pp.2275-2284.
- Henderson, R. Diggle, P. Dobson, A. 2000. Joint modelling of longitudinal measurements and event time data. *Biostatistics* 1, pp. 465-480.
- Konta, T. Hao, Z. Abiko, H. Ishikawa, M. Takahashi, T. Ikeda, A. Ichikawa, K. Takasaki, S. Kubota, I. 2006. Prevalence and risk factor analysis of microalbuminuria in Japanese general population: the Takahata study. *Kidney Int* 70, pp. 751-756.
- Kovesdy, CP. Kalantar-Zadeh, K. 2008. Bone and mineral disorders in pre-dialysis CKD. *Int Urol Nephrol* 40, pp. 427-440.
- Laird, NM. Ware, JH. 1982. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 38, pp.963-974.
- Leal, VO. Delgado, AG. Leite, M. Mitch, WE. Mafra, D. 2009. Influence of renal function and diet on acid-base status in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 19, pp. 178-182.
- Lederer E, Ouseph R. 2007. Chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 49: 162-171.
- McCrink, L. Marshall, A. Cairns, K. 2011. Joint Modelling of Longitudinal and Survival Data: A Comparison of Joint and Independent Models. *Int. Statistical Inst.: Proc. 58th World Statistical Congress, Dublin (Session CPS044)*.
- Najafi, I. Ossareh, Sh. Hosseini, M. Ganji, M. Naghibi, M. Makhdoomi, Kh. Ardalan, M. Nouri-Majalan, N. Azmandian, J. Sanadgol, H. Seirafian, Sh. Atabak, Sh. 2011. Epidemiology of culture-negative peritonitis in Iranian patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Iran J Kidney Dis* 5, pp.332-337.
- National Kidney Foundation. 2002. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* ; 39 (2 Suppl 1): S1-266. No abstract available.
- Navaneethan, SD. Nigwekar, SU. Sehgal, AR. Strippoli, GF. 2009. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 8(3)CD007004.
- Nitsch, D. Felber Dietrich, D. Eckardstein, A. Gaspoz, J. H Downs, S. Leuenberger, P. Tschopp, J. Bra"ndli, O. Keller, R. 2006. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant.* 21, pp. 935-944.
- Otero, A. Gayoso, P. Garcia, F. de, Francisco AL. 2005. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl.* S, pp. 16-19.
- Papovich, RP. 1967. The definition of a novel portable/vearable equilibrium peritoneal dialysis technique. *Am Soc Artif Orgn* 5.
- Popovich, RP. Moncrief, JW. Nolph, KD. Ghods, AJ. Twardowski, ZJ. Pyle, WK. 1978. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med.* 88, pp. 449-456.
- Rizopoulos, D. 2010. JM:An R Package for the Joint Modeling of Longitudinal and Time-to-Event Data. *statistical software* 35.
- Safarinejad, MR. 2009. The epidemiology of adult chronic kidney disease in a population-based study in Iran: prevalence and associated risk factors. *J Nephrol.* 22, pp. 99-108.
- Shahbazian, H. Fegghi, M. Ehsanpour, A. 2008. A study on the effect of dual blockade of rennin and angiotensin systems in control of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetic patients. *Scientific Medical Journal of Ahvaz*

- University of Medical Sciences .7, pp. 85-91.
- Shankar, A. Klein, R. Klein, BE. 2006. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol.* 164, pp. 263-271.
- Singh, AK. 2009. Resolved: Targeting a higher hemoglobin is associated with greater risk in patients with CKD anemia: pro. *J Am Soc Nephrol.* 20, pp. 1436-1441.
- Song, X. Davidian, M. Tsiatis, AA. 2002 . A semiparametric likelihood approach to joint modeling of longitudinal and time-to-event data. *Biometrics.* 58, pp. 742-753.
- Tseng, YK. Hsieh, FS. Wang, JL. 2005. Joint modelling of accelerated failure time and longitudinal data. *Biometrika.* 92, pp. 587-603. مقاله است.
- Tsiatis, AA. Degruttolan V. Wulfsohn MS. 1995. Modeling the Relationship of Survival to Longitudinal Data Measured with Error - Applications to Survival and Cd4 Counts in Patients with Aids. *Journal of the American Statistical Association.* 90, pp. 27-37.
- Udani, SM. Koyner, JL. 2009. Effect of blood pressure lowering on markers of kidney disease progression. *Curr Hypertens Rep.* 11, pp. 368-374
- US Renal Data System: USRDS. 2000. Annual Report: Atlas of Endstage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Verhave, JC. Gansevoort, RT. Hillege, HL. Bakker, SJ. De Zeeuw, D. de Jong, PE. 2004. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl.* pp. 18-21.
- Wulfsohn, MS. Tsiatis, AA. 1997. A joint model for survival and longitudinal data measured with error. *Biometrics.* 53, pp. 330-339.
- Xu, J. Zeger, SL. 2001. Joint analysis of longitudinal data comprising repeated measures and times to events. *Journal of the Royal Statistical Society Series C- Applied Statistics.* 50, pp. 375-387.
- Zeger, SL. Liang, KY. Albert, PS. 1988. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics.* 44, pp. 1049-1060.
- Zeng, DL. Cai, JW. 2005. Simultaneous modelling of survival and longitudinal data with an application to repeated quality of life measures. *Lifetime Data Analysis.* 11, pp. 151-174.
- Akhlaghi, AA. Hosseini, M. Mahmoodi, M. Shamsipour, M. Najafi, I. 2012 A Comparison Between Weibull, Gama, Log -Normal and Log -Logistic Mixture Cure Models in Survival Analysis of Patients Undergoing (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) CAPD. *iranian journal of epidemiology.* 8, pp. 29-38 [In Persian].
- Zare, A. Mahmoodi, M. 2008. investigating Influential Factors in CAPD patient survivals using extended cox model in Iran. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Science. [Persian thesis منبع پایان نامه است]

The application of joint model for longitudinal and survival data in peritoneal dialysis patients

Madreseh, E., MSc. student, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran.

Mahmoudi, M., Ph.D. Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran-Corresponder author: mahmoodim@tums.ac.ir

Hosseini, M., Ph.D. Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Zeraati, H., Ph.D. Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Najafi, I., Nefrologist. Associate Professor, Dr.Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received:

Accepted:

Abstract

Background and Purpose: In many medical studies along with longitudinal data, which are repeatedly measured during a certain time period, survival data are also recorded. In these situations, using models such as, mixed effects models or GEE method for longitudinal data and Cox model for survival data, are not appropriate because some necessary assumptions are not met. Instead, the joint models have been introduced, to consider: 1- measurement error in time-dependent covariates 2-monotone and non-ignorable missing data which occurs after an event and 3- relation between longitudinal and survival outcomes, simultaneously. At this paper, joint model Puts longitudinal response (i.e. creatinine) as a time dependent variable, along with other covariates in survival sub model, to investigate dialysis patients survival.

Methods: This research contained information about 417 patients affected to chronic renal failure, under treatment of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) method. Patients were referred to three medical centers in Tehran (Shariati, Modares and Shafa) between 1997 to 2009. In this study longitudinal data and time dependent covariate were used; Therefore, different variables for each person at certain time have been measured. In first some information was gathered from patient's file, and then effective factors on survival of patients have been determined by using joint model. Results were compared with naive analysis (extended Cox model). For data analyzing, R software and significant level of 0.05 have been used.

Results: with using joint model; sex, age, diabetes, diastolic blood pressure, haemoglobin, urea, LdL, and creatinine covariates were significant. In extended Cox model, only age and Diastolic blood pressure covariates were considered as effective factors on hazard of death in patients.

Conclusion: Joint model assess the effective factors on both endpoints simultaneously. Also it considers missing data that appeared due to an event, and covariates which were measured with error. Therefore in these cases, using joint models that led to better results and more knowledge about diseases, are necessary.

Keywords: Joint model, Longitudinal data, Survival data, Measurement error, Peritoneal dialysis.

ضمیمه: معرفی مدل توأم:

ابتدا فرض کنید T_i زمان تا رخداد مشاهده شده برای فرد i ام باشد ($i=1, \dots, n$), $\delta_i = 1$ نشانگر رخداد پیشامد و $\delta_i = 0$ نشان دهنده سانسور شدن باشد. بنابراین داده های مشاهده شده برای زمان تا رخداد به صورت $\{(T_i, \delta_i), i=1, \dots, n\}$ است. برای پاسخ طولی فرض کنید $y_i(t)$ مقدار پاسخ طولی اندازه گیری شده در زمان t برای فرد i ام باشد. باید توجه کرد مقادیر $y_i(t)$ تنها در زمان های تعیین شده t_{ij} قابل مشاهده هستند نه در هر زمان t . بنابر این داده های طولی مشاهده شده به صورت $y_{ij} = \{y_i(t_{ij}), j=1, \dots, n_i\}$ است. مدل توأم دارای دو زیر مدل طولی و بقا می باشد که در سه مرحله فرمول بندی می شود:

مرحله ۱) با استفاده از مدل خطای اندازه گیری کلاسیک به عنوان زیر مدل طولی، مسئله خطای اندازه گیری در پاسخ طولی مشاهده شده $y_i(t)$ حل شده و مقدار واقعی پاسخ طولی $m_i(t)$ بدست می آید:

$$y_i(t) | b_i = m_i(t) + \varepsilon_i(t)$$

$$= x_i^T(t)\beta + z_i^T(t)b_i + \varepsilon_i(t), \quad \varepsilon_i(t) \sim N(0, \sigma^2)$$

$$b_i \sim N(0, D)$$

از دو قسمت اثرات تصادفی و اثرات ثابت تشکیل می شود و توزیع $\varepsilon_i(t)$ و $b_i(t)$ نرمال و مستقل از هم فرض می شوند. وجود اثر ثابت و تصادفی، به ترتیب برای بررسی اثر سایر کوریت ها بر روند طولی و جهت حل مسئله همبستگی در اندازه های تکراری می باشد.

مرحله ۲) در این مرحله مقدار پاسخ طولی واقعی بدست آمده از مرحله قبل به عنوان یک کوریت وابسته به زمان در مدل بقا قرار داده می شود و اثر آن بر خطر مرگ (رخداد) مورد بررسی قرار می گیرد. w_i ها سایر متغیر های مستقل می باشند:

$$h_i(t | \mathbf{m}_i(t)) = \lim_{dt \rightarrow 0} \left\{ \frac{pr(t \leq T_i^* < t + dt | T_i^* \geq t, \mathbf{m}_i(t), w_i)}{dt} \right\}$$

$$= h_0(t) \exp\{\gamma^T w_i + \alpha m_i(t)\},$$

$\mathbf{m}_i(t) = \{m_i(s), 0 \leq s < t\}$: longitudinal history

($\alpha = \text{Assoct}$) اثر پاسخ طولی (کراتینین) بر ریسک رخداد پیشامد (مرگ) و T^* زمان رخداد واقعی می باشد.

مرحله ۳) تابع درستنمایی متناظر با مدل فوق با رویکرد مدل پارامتر مشترک شده بصورت زیر تعیین می شود:

$$p(y_i, T_i, d_i) = \int \left[\prod_j p(y_i(t_{ij}) | b_i) \right] [h(T_i | b_i)]^{\delta_i} S(T_i | b_i) p(b_i) db_i$$

قسمت اول چگالی مربوط به فرآیند طولی قسمت دوم چگالی مربوط به فرآیند بقا و قسمت سوم چگالی مربوط به اثر تصادفی می باشد. ملاحظه می گردد که پاسخ طولی و بقا به شرط اثر تصادفی مستقل می باشند؛ همچنین پاسخ های طولی نیز به شرط اثر تصادفی از هم مستقل می شوند.

برآورد پارامترهای مدل توأم با روش ماکزیمم درستنمایی مستلزم بکارگیری توزیع توأم (T_i, δ_i) و y_i می باشد. بدین منظور فرض می شود بردار اثرات تصادفی (یعنی b_i) مستقل از زمان بوده در هر دو فرآیند طولی و بقا اثر مشترک دارد، بدین مفهوم که b_i هم رابطه بین پاسخ طولی و بقا، و هم همبستگی بین اندازه های تکراری مربوط به پاسخ طولی را برای هر فرد به حساب می آورد یعنی داریم:

(۱) b_i منجر به استقلال T_i و y_i می شود:

$$p(T_i, \delta_i, y_i | b_i, \theta) = p(T_i, \delta_i | b_i, \theta) p(y_i | b_i, \theta)$$

(۲) b_i منجر به استقلال اندازه های تکراری برای هر فرد می شود:

$$p(y_i | b_i, \theta) = \prod_{j=1}^{n_i} p(y_i(t_{ij}) | b_i, \theta)$$