

## مقایسه معادلات برآورد تعمیم یافته و تابع استنباط درجه دوم در داده‌های طولی اختلالات دوقطبی نوع یک استان مازندران طی سال‌های ۱۳۹۰-۱۳۸۶

علیرضا ابدی<sup>۱</sup>، زهرا گرایلی<sup>۲\*</sup>، جمشید یزدانی<sup>۳</sup>، مریم بختیاری<sup>۴</sup>  
، سمانه سعادت<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup>دانشیار آمار زیستی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
<sup>۲</sup>کارشناسی ارشد آمار زیستی، گروه آمار زیستی، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
<sup>۳</sup>استادیار آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران  
<sup>۴</sup>استادیار روانشناسی، گروه روانشناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
<sup>۵</sup>کارشناسی ارشد آمار زیستی، مرکز بهداشت نکا، نکا، ایران  
<sup>\*</sup>نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پیراپزشکی، گروه آمار زیستی  
پست الکترونیک: geraili.stat@gmail.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** در تحقیقات پزشکی، مطالعات طولی نقش مهم و ویژه‌ای ایفا می‌کنند. در این مطالعات هر فرد در طول زمان تحت اندازه‌گیری‌های مکرر قرار می‌گیرد. برای تحلیل اینگونه داده‌ها روش‌های آماری خاصی که همبستگی را لحاظ کنند بکار گرفته می‌شوند اما این روش‌ها در ارائه نتایج معتبر و کارا که در معناداری متغیرهای کمکی موثرند متفاوت هستند؛ بنابراین در این مطالعه ضمن بررسی عوامل تاثیرگذار بر عود اختلال دوقطبی نوع یک با استفاده از معادلات برآورد تعمیم یافته و تابع استنباط درجه دوم، به مقایسه کارایی این دو روش نیز می‌پردازیم.

**مواد و روش کار:** در این مطالعه طولی از اطلاعات مربوط به ۲۳۷ بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک که در بیمارستان زارع شهرستان ساری بستری شده بودند، استفاده شد. هریک از افراد در طی سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۹۰ پیگیری شده‌اند. روش‌های برآورد تابع استنباط درجه دوم و معادلات برآورد تعمیم یافته بکار گرفته شدند.

**یافته‌ها:** کارایی برآورد پارامتر به روش تابع استنباط درجه دوم بیشتر از روش معادلات برآورد تعمیم یافته بود. با استفاده از روش تابع استنباط درجه دوم، اثر متغیرهای بستگان درجه یک، سن شروع و مکان زندگی معنی‌دار شده است اما در روش معادلات برآورد تعمیم یافته، متغیر مکان زندگی معنی‌دار نشد.

**نتیجه‌گیری:** داده‌های مورد استفاده در این مطالعه نشان داد که برآوردهای روش تابع استنباط درجه دوم کارایی بیشتری نسبت به روش معادلات برآورد تعمیم یافته دارد.

**واژه‌های کلیدی:** داده‌های طولی، معادلات برآورد تعمیم یافته، تابع استنباط درجه دوم، اختلالات دوقطبی نوع یک

## مقدمه

مدل خطی تعمیم یافته برای داده‌های طولی می باشد و در آن تابعی از امید حاشیه ای بصورت تابعی از متغیرهای کمکی جدا از ساختار همبستگی درون فردی به مدل بندی می پردازد در نتیجه مدل های حاشیه ای زمانی مناسب هستند که هدف استنباط در مورد میانگین جامعه باشد. در این نوع مدل بندی بسته به نوع متغیر پاسخ مورد بررسی، مدل های مختلفی را می توان برای تحلیل داده ها استفاده نمود. به عنوان مثال در مطالعه حاضر، برای متغیر پاسخ دو حالتی، مدل لوجیت حاشیه ای در نظر گرفته شد [۱۰].

یکی از روش های برآورد پارامتر در مدل های حاشیه ای، روش معادلات برآورد تعمیم یافته<sup>۴</sup> است که اولین بار توسط لیانگ و زیگر<sup>۵</sup> در سال ۱۹۸۶ معرفی گردید. در این روش همبستگی درون فردی با استفاده از ساختار همبستگی فرضی در تابع شبه درستنمایی<sup>۶</sup> مدل سازی می شود [۱۱]. اگر این ساختار همبستگی به درستی تعیین نشده باشد برآورد پارامترها به این روش سازگار بوده ولی ممکن است کارا نباشند. یکی از روش ها در جهت بهبود کارایی برآورد پارامترها، روش تابع استنباط درجه دوم<sup>۷</sup> است که توسط کو<sup>۸</sup> و همکاران در سال ۲۰۰۰ معرفی شده است. این روش که مبتنی بر روش تعمیم یافته گشتاورها<sup>۹</sup> است استنباط شبه درستنمایی دیگری در مدل های خطی تعمیم یافته حاشیه ای می باشد. در این روش از معکوس ماتریس همبستگی فرضی در معادله شبه درستنمایی استفاده می شود اما برخلاف معادلات برآورد تعمیم یافته تنها تابعی از پارامتر رگرسیونی است و نیازی به برآورد پارامتر همبستگی ندارد بنابراین در صورت نامشخص بودن ساختار همبستگی علاوه بر سازگاری می تواند برآورد کارا نیز برای پارامتر رگرسیونی ارائه کند [۱۲]. همچنین، پیسانگ هان و پیتر سانگ<sup>۱۰</sup> در سال ۲۰۱۱ روش تابع استنباط درجه دوم تعدیل یافته را در

بیماری دو قطبی نوع یک<sup>۱</sup> اختلال مغزی است که مبتلایان به آن نوسان های خلقی شدیدی را بین دو قطب مانیک و افسردگی تجربه می کنند و باعث ایجاد تغییر غیرعادی در خلق، انرژی و عملکرد فرد می شود این تغییرات می تواند باعث اختلال در روابط بین فردی، روابط اجتماعی، عملکرد تحصیلی، شغلی و حتی خودکشی گردد [۱]. این بیماری شایع ترین و بااهمیت ترین اختلال روان پزشکی با شیوع بالا در نقاط مختلف دنیا است تا جایی که سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۰ آن را به عنوان ششمین علت ناتوانی مادام العمر در سازگاری افراد سنین ۱۵ تا ۴۴ سال گزارش نمود [۲]. شیوع اختلال دو قطبی حدود ۱ درصد در طول عمر است [۱]. این بیماری نمونه ای از بیماری های عودپذیر می باشد و با عودهای مکرر همراه است بطوریکه ۹۰ درصد بیماران عود را تجربه می کنند [۳،۴،۵]. عوامل و متغیرهای مختلف و بسیاری می توانند موجب عود این بیماری شوند که نیاز به تکرار و ارزیابی در جمعیت ها و فرهنگ های گوناگون دارد [۶]. در این اختلال، تغییرات حالت عاطفی (مانیک و افسردگی) در طول زمان ایجاد می شود، بنابراین برای دستیابی به نتایج درست لازم است ارزیابی وضعیت عاطفی بیمار بطور مکرر در طی زمان انجام شود [۷]. مشاهدات حاصل، که در آن از هر فرد در طول زمان بطور مکرر اندازه گیری هایی صورت می گیرد داده های طولی<sup>۲</sup> و مطالعات مربوط به آن، مطالعات طولی نامگذاری شده است. در این نوع مطالعات علاوه بر دستیابی به تغییرات درون فردی می توانیم تغییرات پاسخ و عوامل تاثیرگذار بر این تغییرات را نیز در طول زمان بررسی کنیم [۸]. در داده های طولی به دلیل تکرار اندازه گیری بر روی هر فرد، مشاهدات همبسته حاصل می شود بنابراین تحلیل های معمولی که این همبستگی را لحاظ نمی کنند در اینگونه داده ها نامناسب بوده و باید روش های تحلیل خاصی که بتواند این همبستگی را لحاظ کند، بکار برده شود [۹]. از جمله این مدل ها، مدل های حاشیه ای<sup>۳</sup> است که بسط

4 -Generalized Estimating Equations

5-Liang&amp;Zeger

6 -Quasi Likelihood

7 -Quadratic Inference Function

8 -Qu, et al

9 -Generalized Method of Moments

10 -Peisong Hn&amp;Peter X-K Song

1- Bipolar I Disorder

2 -Longitudinal Data

3- Marginal Model

معیارهای ورود به مطالعه شامل سابقه حداقل یک عود یا بیشتر و تشخیص اختلال دو قطبی نوع یک در یکی از اپیزودهای مانیا، فرم مختلط و افسردگی براساس معیار تشخیصی انجمن روان پزشکی امریکا و معیار خروج از مطالعه، عدم رضایت برای ادامه شرکت در مطالعه بوده- است.

هر بیمار، پس از ارزیابی اولیه و دارا بودن معیارهای ورود، از فروردین ۱۳۸۶ الی اسفند ۱۳۹۰ (۵۴ ماه) پیگیری شده است.

در این مطالعه، اطلاعات مربوط به متغیرهای دموگرافیک، روانپزشکی و متغیرهای مربوط به عود، از پرونده های بیماران و تماس تلفنی ثبت گردید. همچنین موارد عود بیماران که به درمانگاه سرپایی و مطب خصوصی جهت درمان مراجعه نموده اند، از طریق تماس تلفنی برای پیگیری استفاده شد.

در این مطالعه، بررسی طولی وضعیت عود بیماران اختلال دوقطبی موجب بوجود آمدن پاسخ های همبسته می شود لذا برای بررسی ارتباط بین عود اختلالات دو قطبی نوع یک و متغیرهای جنسیت، سن شروع بیماری، وضعیت تاهل، حوادث ناگوار طی یکسال قبل از شروع مطالعه، سابقه بیماری در بستگان درجه اول، محل زندگی افراد و زمان از روش تابع استنباط درجه دوم و معادلات برآورد تعمیم یافته با ساختار همبستگی تبادل پذیر استفاده شده است. از نرم افزار SPSS برای انجام تحلیل های توصیفی و از نرم افزار SAS برای روش های معادلات برآورد تعمیم یافته و تابع استنباط درجه دو استفاده شده است. مقدار  $p < 0.05$  به عنوان معناداری آماری در نظر گرفته شده- است.

در مطالعه طولی با  $N$  فرد و  $n_i$  تکرار در طول زمان، متغیر پاسخ  $y_{it}$  اندازه گیری برای  $i$  امین فرد در  $t$  امین زمان را نشان می دهد و  $X_{it}$  یک بردار با بعد  $p \times 1$  از متغیرهای کمکی مشاهده شده است که در زمان  $n_i$ ،  $t=1, \dots$  برای تمام افراد  $i=1, 2, \dots, N$  ثبت شده اند.

برای متغیرهای پاسخ همبسته تابع درستنمایی بسیار پیچیده است در این حالت از شبه درستنمایی استفاده خواهد شد. در تابع شبه درستنمایی تنها کافی است رابطه

صورت معکوس ناپذیر بودن ماتریس کوواریانس و نامناسب بودن روش تابع استنباط درجه دو و دنیس لیانگ و ونگ یوگن<sup>۱</sup> در سال ۲۰۰۹ روش معادلات برآوردگر تعمیم یافته ترکیبی را برای بهبود کارایی پارامترها پیشنهاد کردند [۲۶،۲۵].

در آنالیز داده های همبسته کارایی نقش مهمی ایفا می کند بطوری که کاهش کارایی<sup>۲</sup> برآورد پارامترهای رگرسیونی مدل ممکن است منجر به نتایج گمراه کننده- ای در معنی داری آماری برخی از متغیرهای کمکی شود [۱۵]. لذا مدل سازی مناسب داده های طولی جهت بهبود کارایی در برآورد پارامترها امری بسیار مهم است. در سال- های اخیر، برای مقایسه کارایی روش های تابع استنباط درجه دوم و معادلات برآورد تعمیم یافته در برآورد پارامتر رگرسیونی، مطالعاتی توسط سانگ<sup>۳</sup> و همکاران در سال ۲۰۰۹، ادویونگ<sup>۴</sup> و همکاران در سال ۲۰۰۸، خواجه کاظمی<sup>۵</sup> و همکاران در سال ۲۰۱۰ انجام شده است [۲۷،۱۴،۱۳].

در مطالعه حاضر قصد داریم به مقایسه دو روش تابع استنباط درجه دو و معادلات برآورد تعمیم یافته از نظر کارایی برآورد پارامتر رگرسیونی در داده های اختلالات دوقطبی نوع یک پردازیم.

## روش کار

در مطالعه حاضر، وضعیت بالینی بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک که در بیمارستان زارع شهرستان ساری بستری شده بودند به صورت طولی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

ابتدا شرح حال کامل از بیمار و خانواده اش توسط متخصص روانپزشک و دستیار روانپزشکی گرفته شد سپس تشخیص نهایی بیماری توسط متخصص روانپزشک، براساس ملاک- های تشخیصی انجمن روان پزشکی امریکا<sup>۶</sup> صورت گرفته است.

- 1- Denis Leung & Wang
- 2- Efficiency
- 3- Song, et al
- 4- Oduyungbo, et al
- 5- Khajeh-Kazemi, et al
- 6- DSM-IV-TR

میانگین و واریانس متغیر پاسخ مشخص شود و نیازی به توزیع توام داده ها و در نتیجه تابع درستنمایی نیست.

$$g_{opt} = \sum \sim_i V_i^{-1} (y_i - \sim_i)$$

در این معادله، میانگین تابعی از متغیر کمکی به واسطه یک تابع ربط  $\sim_i = g^{-1}(x_i' S)$  و ماتریس کوواریانس متغیر پاسخ

$$V_i = \text{cov}(y_{ij}, y_{ij+1}) = A^{1/2} \text{corr}(y_{ij}, y_{ij+1}) A^{1/2}$$

است [۱۶].

معادلات برآورد تعمیم یافته از روش شبه درستنمایی و یک ساختار همبستگی فرضی به برازش مدل می‌پردازد.

در این معادله  $y_i$  به صورت برداری از مشاهدات همبسته در نظر گرفته می‌شود و واریانس تابع شبه درستنمایی توسط ماتریس کوواریانس

فرضی  $V_i = WA_i^{1/2} R_i (\Gamma) A_i^{1/2}$  جایگزین می‌شود که در آن  $A_i$  ماتریس قطری از واریانس متغیر پاسخ،  $R_i$  ماتریس همبستگی فرضی شامل پارامترهای همبستگی  $\emptyset$  پارامتر پراکندگی است [۱۱، ۱۷]. در روش تابع استنباط درجه دو، از معکوس ماتریس همبستگی

های نامعلوم و ماتریس‌های معلوم استفاده می‌شود.  $M_0$  ماتریس همبستگی همبستگی است و  $M_1, M_2, \dots, M_m$  ماتریس‌های پایه متقارن و معلوم و  $a_0, a_2, \dots, a_m$  ضرایب ثابت و نامعلوم می‌باشند.

با جایگذاری معکوس ماتریس همبستگی در معادله شبه درستنمایی و با استفاده از روش تعمیم یافته گشتاورها، تابع استنباط درجه دو بهینه حاصل می‌شود

$$Q(S) = g' C^{-1} g$$

که در این تابع

$C_N(S) = N^{-1} \sum_{i=1}^N g_i(S) g_i'(S)$  می‌باشد [۱۴، ۱۲]. مقدار کارایی نسبی<sup>۱</sup> این دو روش نیز از تقسیم میانگین مربعات خطای برآوردگر معادلات برآورد تعمیم یافته بر میانگین مربعات خطای برآوردگر روش تابع استنباط درجه دو محاسبه می‌شود و در صورتی که این مقدار بزرگتر از

یک بدست آید روش تابع استنباط درجه دو کارتر است [۱۳].

### یافته‌ها

در این مطالعه از کل افراد دارای بیماری اختلالات دو قطبی نوع یک، ۱۰۶ نفر زن (۴۴/۷ درصد) و ۱۳۱ نفر مرد (۵۵/۳ درصد) بودند. میانگین و انحراف معیار سن شروع این بیماری  $24/16 \pm 8/63$  سال (۱۳ تا ۵۵ سال) و درصد بیماران در هر کدام از وضعیت‌های مجرد، متأهل، بیوه، مطلقه، متارکه به ترتیب ۳۱/۲ درصد، ۵۱/۱ درصد، ۱/۷ درصد، ۹/۷ درصد، ۶/۳ درصد محاسبه گردید. ۴۳ درصد دارای سابقه حوادث ناگوار طی یک سال پیش از شروع مطالعه بودند. در ۲۷/۴ درصد بیماران سابقه اختلال در بستگان درجه یک وجود داشت. ۳۲/۵ درصد در روستا و ۶۷/۵ درصد در شهر زندگی می‌کنند. با توجه به دو حالت بودن پاسخ‌ها، مدل لجیت حاشیه ای برازش داده می‌شود:

$$\log \left\{ \frac{p(y_*)}{1-p(y_*)} \right\} = \beta_0 + \beta_1 \text{sex} + \beta_2 \text{age} + \beta_3 \text{location} +$$

$$\beta_4 \text{family} + \beta_5 \text{marital} + \beta_6 \text{bad event} + \beta_7 \text{time}$$

$$i=1, 2, \dots, 7 \quad t=1, \dots, 10$$

که در آن  $y_{it}$  نشان‌دهنده عود یا عدم عود اختلال برای فرد  $i$  در  $t$  امین زمان اندازه‌گیری است و به صورت دو حالتی یعنی صفر و یک در نظر گرفته می‌شود.

خلاصه نتایج حاصل از روش‌های برآورد تابع استنباط درجه دو و معادلات برآورد تعمیم یافته برای بررسی ارتباط بین عود اختلال و متغیرهای کمکی جنسیت، سن شروع بیماری، وضعیت تاهل، حوادث ناگوار طی یک سال قبل از شروع مطالعه، سابقه بیماری در بستگان درجه یک، محل زندگی افراد و زمان در جداول ۱ و ۲ آمده است.

نتایج تجزیه و تحلیل به روش تابع استنباط درجه دو در جدول ۱ نشان می‌دهد که سابقه اختلال در بستگان درجه

جدول ۱: نتایج روش برآورد تابع استنباط درجه دوم در داده‌های اختلالات دوقطبی نوع یک

متغیرها	طبقات	برآورد	خطای معیار	OR (95% CI)	P
جنسیت	مرد	۰/۲۶۷	۰/۲۳۱۲	۱/۳ (۰/۱۸۳, ۲/۰۵۵)	۰/۲۴۷
	زن	۰/۰۶۷	۰/۰۳۲۱۵	۰/۹۴ (۰/۱۸۷۸, ۰/۹۹۶)	۰/۰۳۵
سن شروع	شهر	۰/۰۶۷	۰/۰۳۲۱۵	۰/۹۴ (۰/۱۸۷۸, ۰/۹۹۶)	۰/۰۳۵
	روستا	۰/۱۷۸	۰/۰۳۰۶	۰/۸۴ (۰/۷۸۸, ۰/۸۸۹)	<۰/۰۰۱
سابقه اختلال در بستگان درجه ۱	نداشته	۰/۰۵۶	۰/۰۲۱	۱/۰۶ (۱/۰۱۵, ۱/۱۰۲)	۰/۰۰۷
	داشته	۰/۰۵۶	۰/۰۲۱	۱/۰۶ (۱/۰۱۵, ۱/۱۰۲)	۰/۰۰۷
وضعیت تاهل	متاهل	۰/۰۵	۰/۱۳۷۷	۱/۰۵ (۰/۸۰۳, ۱/۳۷۷)	۰/۷۱۳
	بیوه	۰/۰۹۲	۰/۱۱۳۴	۰/۹۱ (۰/۷۳, ۱/۱۳۹)	۰/۴۱۷
	مطلقه	۰/۰۴۸	۰/۰۸۶۳	۰/۹۵ (۰/۸۰۵, ۱/۱۲۹)	۰/۵۷۸
	متارکه	۰/۲۵۹	۰/۱۷۸	۰/۷۴ (۰/۵۲۵, ۱/۰۵۵)	۰/۱۴۶
حوادث ناگوار قبل از شروع مطالعه	رخ نداد	۰/۱۰۴	۰/۰۷۹۶	۱/۱۱ (۰/۹۵, ۱/۲۹۷)	۰/۱۸۹
	رخ داد	۰/۱۰۴	۰/۰۷۹۶	۱/۱۱ (۰/۹۵, ۱/۲۹۷)	۰/۱۸۹
زمان	-	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳۲	۱/۰۰۳ (۰/۹۹۷, ۱/۰۰۹)	۰/۲۶۸

OR: Odds Ratio

CI: Confidence Interval

می‌آید که این نسبت با در نظر گرفتن فاصله اطمینان از لحاظ آماری معنادار است ( $p < ۰/۰۰۱$ ) محاسبه نسبت شانس برای متغیر جنسیت نشان داد که با وجودی که شانس عود بیماری در زنان ۱/۳ برابر مردان است، ولی با در نظر گرفتن دامنه اطمینان باز هم این تفاوت معنادار نمی‌باشد ( $p = ۰/۲۴۷$ ).

هیچ کدام از سطوح مطلقه، متارکه، بیوه، متاهل با نسبت شانس‌های به ترتیب برابر با ۰/۹۵، ۰/۹۱/۷۴، ۰/۰۹۱/۷۴ و ۱/۰۵ در برداشتن فاصله اطمینانی با مقدار یک، تفاوت آماری معناداری نسبت به مجردها در عود اختلال نشان نداده‌اند (به ترتیب:  $p = ۰/۵۷۸$ ،  $p = ۰/۱۴۶$ ،  $p = ۰/۴۱۷$ ،  $p = ۰/۷۱۳$ ). همچنین نسبت شانس برای متغیر حوادث ناگوار یک‌سال قبل از شروع مطالعه برابر با ۱/۱۱ می‌باشد

یک معنی‌دار بوده بطوری که شانس عود بیماری در افرادی که در بستگان درجه یک سابقه اختلال وجود داشته ۱/۰۶ برابر بیمارانی است که سابقه اختلال در بستگان درجه یک وجود نداشته است. با در نظر گرفتن آزمون معناداری و فاصله اطمینان نسبت شانس معنادار بدست آمد ( $p = ۰/۰۰۷$ ).

اثر سن شروع بر عود اختلال نشان داد که با وجودی که نسبت شانس برابر ۰/۹۴ به دست آمد با این حال به دلیل اینکه فاصله اطمینان نسبت شانس، عدد یک را در بر نمی‌گیرد، از لحاظ آماری معنادار می‌شود ( $p = ۰/۰۳۵$ ).

نتایج همچنین حاکی از وجود تفاوت معنادار آماری بین افراد شهری و روستایی از نظر عود اختلال است. با استفاده از نسبت شانس هم نسبتی برابر با ۰/۰۸۴ بدست

جدول ۲: نتایج روش برآورد معادلات برآورد تعمیم یافته برای داده‌های اختلالات دوقطبی نوع یک

متغیرها	طبقات	برآورد	خطای معیار	OR (95% CI)	P
جنسیت	مرد	۰/۲۶۷	۰/۲۶۹۴	۱/۳(۰/۷۷, ۲/۲۱۴)	۰/۳۲۱
	زن	-۰/۰۶۷	۰/۰۳۲۳۳	۰/۹۴(۰/۱۸۷۸, ۰/۹۹۶)	۰/۰۳۶
سن شروع	-	-	-	-	-
مکان زندگی	شهر	۰/۱۷۸	۰/۲۷۵	۰/۸۴(۰/۴۸۸, ۱/۴۳۵)	۰/۵۱۵
	روستا	-	-	-	-
سابقه اختلال در بستگان درجه ۱	نداشته	۰/۰۵۶	۰/۰۲۰۹۹	۱/۰۶(۱/۰۱۵, ۱/۱۰۲)	۰/۰۰۷
	داشته	-	-	-	-
وضعیت تاهل	مجرد	۰/۰۵	۰/۱۳۷۷	۱/۰۵(۰/۱۸۰۳, ۱/۳۷۷)	۰/۷۱۳
	متاهل	-۰/۰۹۲	۰/۱۱۳۴	۰/۹۱(۰/۷۳, ۱/۱۳۹)	۰/۴۱۷
	بیوه	-۰/۰۴۸	۰/۰۸۷۴	۰/۹۵(۰/۱۸۰۳, ۱/۱۳۱)	۰/۵۸۳
	مطلقه	-۰/۲۵۹	۰/۱۷۸	۰/۷۴(۰/۵۲۵, ۱/۰۵۵)	۰/۱۴۶
حوادث ناگوار قبل شروع مطالعه	رخ نداد	۰/۰۹۴	۰/۰۸۴	۱/۱(۰/۹۳, ۱/۲۹۵)	۰/۲۶۴
	رخ داد	۰/۰۰۳	۰/۰۱۲۷	۱/۰۰۳(۰/۹۷۹, ۱/۰۲۹)	۰/۷۷۳
زمان					

OR: Odds Ratio

CI: Confidence Interval

و با توجه به فاصله اطمینان تفاوت آماری معناداری نشان نمی‌دهد ( $p=0/189$ ).

باتوجه به طولی بودن مطالعه و بررسی اثر زمان در عود اختلال، نتایج نشان می‌دهد که این متغیر اثر معناداری نداشته است ( $p=0/268$ ).

از طرفی نتایج بدست آمده به روش معادلات برآورد تعمیم یافته با توجه به جدول ۲ نشان می‌دهد نسبت شانس بدست آمده از این روش برای تمامی متغیرها مشابه مقادیر بدست آمده از روش تابع استنباط درجه دو است اما با این تفاوت که در این روش، متغیر مکان زندگی افراد با توجه به فاصله اطمینان نسبت شانس معنادار نشده - است ( $P=0/515$ ).

در مطالعات طولی به دلیل اندازه گیری‌های تکراری بر روی هر فرد، مشاهدات مستقل نیستند بنابراین روش‌های آماری خاصی برای تحلیل اطلاعات بکار گرفته می‌شود. در این مقاله، دو روش تابع استنباط درجه دوم و معادلات برآورد تعمیم یافته با هم مقایسه شده‌است. نتایج نشان

### بحث

با توجه به مقادیر خطای استاندارد برآورد شده توسط این دو روش در جداول ۱ و ۲، مقدار کارایی نسبی برآورد پارامتر برابر ۱/۶ بدست آمده‌است. مقدار بزرگتر از یک برای این نسبت، بیانگر کاراتر بودن روش تابع استنباط درجه دو می‌باشد.

در مطالعات طولی به دلیل اندازه گیری‌های تکراری بر روی هر فرد، مشاهدات مستقل نیستند بنابراین روش‌های آماری خاصی برای تحلیل اطلاعات بکار گرفته می‌شود. در این مقاله، دو روش تابع استنباط درجه دوم و معادلات برآورد تعمیم یافته با هم مقایسه شده‌است. نتایج نشان

اند زمینه ارثی از عوامل اصلی و مهم در این اختلال می- باشد در جهت تایید مطالعه حاضر است [۲۱،۳۱].

براساس یافته‌های این مطالعه، عوداختلال در زن و مرد تفاوت نداشته‌است. اکثر مطالعات مربوط به اختلال دو قطبی همسو با این مطالعه هستند [۲۰،۱۹،۱۸،۱]. همچنین مطالعه‌ای که توسط مولوی<sup>۲</sup> و همکاران در سال ۱۳۹۰ در پیگیری‌های سه و شش ماهه انجام شده است با استفاده از روش تحلیل رگرسیون چند متغیره نشان داد ارتباط معناداری بین عود و جنسیت وجود ندارد [۲۸].

متوسط سن شروع بیماران در این مطالعه تقریباً ۲۴/۱۶ سال بوده است که با مطالعات فوگارتی<sup>۳</sup> و همکاران مطابقت دارد [۱۲]. این متغیر رابطه معنی‌دار و در جهت منفی با اختلال داشته‌است بطوری که به ازای هر یک سال افزایش در سن شروع، عود اختلال ۰/۰۶ کمتر است. این یافته با نتایج مطالعاتی که توسط جلا<sup>۴</sup> و کاپلان و سادوک<sup>۵</sup> انجام شده‌است مطابقت می‌کند. در این مطالعات، اختلال با شروع زودرس و قبل از بلوغ در فرد تظاهر می- کند [۲۳،۱]. دلایل پایین بودن سن شروع این اختلال می‌تواند نقش ژنتیک در ایجاد این اختلال و عوامل استرس‌زا در دوران کودکی باشد.

نتیجه دیگر مطالعه ما نبود ارتباط معنادار بین عود اختلال و حوادث ناگوار یک سال قبل از شروع مطالعه بود اما با توجه به مقدار نسبت شانس در می‌یابیم که شانس عود اختلال در افرادی که یک سال قبل از شروع مطالعه دچار حوادث ناگوار شدند ۰/۱۱ بیشتر از افرادی است که حادثه‌ای برایشان رخ نداده است که مطابق با مطالعات پیشین است [۳۱،۱].

عدم وجود رابطه معنادار بین عود اختلال و وضعیت تاهل از دیگر نتایج این مطالعه است که در مطالعه داس<sup>۶</sup> و همکاران به این رابطه اشاره شده است [۲۰]. اما در برخی از تحقیقات ارتباط بارزی بین وضعیت تاهل و اختلال دو قطبی نوع یک مشاهده شده و در افراد طلاق گرفته یا مجرد بیشتر از افراد متأهل گزارش شده است [۲۴،۱].

داده‌است که برآورد پارامتر رگرسیونی مشابهی از معادلات برآورد تعمیم یافته و تابع استنباط درجه دو بدست آمده- است. اما روش تابع استنباط درجه دوم میانگین مربعات خطای کمتری نسبت به معادلات برآورد تعمیم یافته داشته و این بیانگر کاراتر بودن روش تابع استنباط درجه دوم نسبت به معادلات برآورد تعمیم یافته است ( $RE=1/6$ ). در در مطالعات پیشین که توسط کو<sup>۱</sup> و همکاران در سال ۲۰۰۰ با استفاده از شبیه سازی، ادویونگ و همکاران در سال ۲۰۰۸ در تحلیل داده‌های طولی و خوشه‌ای حاصل از یک مطالعه ملی بر روی بچه‌ها و جوانان و خواجه کاظمی و همکاران در سال ۲۰۱۰ در مطالعه ایمپلانت گلوکومای احمد انجام شده است همانند مطالعه حاضر روش تابع استنباط درجه دو کاراتر بدست آمده‌است [۲۷،۱۳،۱۲].

بنابراین در معادلات برآورد تعمیم یافته نسبت به تابع استنباط درجه دوم، پارامترهای برآورد شده به رغم سازگاری، از کارایی کمتری برخوردار بوده‌است. از دست دادن کارایی منجر به نتایج گمراه کننده‌ای در معناداری آماری متغیرهای مستقل می‌شود [۱۵]. در نتایج نیز می- بینیم با استفاده از روش کاراتر تابع استنباط درجه دوم متغیر مکان زندگی افراد معنی دار شده‌است اما در روش معادلات برآورد تعمیم یافته این متغیر اثر معنادار نداشته- است. بنابراین تحلیل و تفسیر داده طولی مطالعه حاضر، با استفاده از روش تابع استنباط درجه دوم منجر به نتایج معتبرتری نسبت به معادلات برآورد تعمیم یافته شده‌است. با توجه به اینکه در ایران پژوهش‌های اندکی در زمینه عوامل پیش‌گویی کننده در پیامد عود اختلال دوقطبی نوع یک انجام شده است در مطالعه حاضر، با اجرای یک مطالعه طولی و پیگیری پنج ساله و همچنین انتخاب روش آماری مناسب برای تحلیل، اطلاعات با ارزشی در این زمینه برای این حوزه جغرافیایی بدست آمده‌است. براساس نتایج بدست آمده از این مطالعه با استفاده از روش کاراتر تابع استنباط درجه دو دریافتیم که سابقه اختلال در بستگان درجه یک اثر معناداری بر عود اختلال دوقطبی نوع یک داشته و نتایج بسیاری از مطالعات که نشان داده-

2 -Molavi,et.al

3 - Fogarty

4 -Geller

5 -Kaplan&Sadock

6- Das,et.al

از آنجا که یافته‌های این تحقیق گامی کوچک در جهت شناسایی عوامل پیش‌بینی‌کننده این اختلال روانی بوده است پیشنهادهایی به منظور ارتقا چنین مطالعاتی ارائه می‌شود: پیشنهاد می‌شود اثر متغیر مخدوشگر مصرف دارو که در طی زمان بر وقوع عود تاثیر است، در پژوهش‌های بعدی کنترل شود. از دیگر محدودیت این مطالعه این است که روش تابع استنباط درجه دو تنها برای چهار ساختار همبستگی متداول مستقل، غیرساختاریافته، تبادل‌پذیر و خودبازگشتی قابلیت دارد. همچنین این روش تنها با استفاده از نرم افزارهای SAS و R قابل اجرا می‌باشد.

در مجموع جا دارد که با انجام پژوهش‌های بیشتر در استان‌های مختلف و در زمان‌های متفاوت به شناخت دقیق‌تر و کشف عوامل تاثیرگذار بر عود این اختلال دست یافت تا بتوان با استفاده از اطلاعات بدست‌آمده از این مطالعات در جهت برنامه‌ریزی برای پیشگیری و درمان این بیماران راهکارهای بهینه ارائه نمود.

### نتیجه‌گیری

برای داده‌های طولی این مطالعه، براساس مقدار کارایی نسبی ۱/۶ بدست آمده، روش تابع استنباط درجه دوم نتایج کارتر و معتبرتری نسبت به روش معادلات برآورد تعمیم یافته ارائه نمود که از نظر پزشکی نیز منطقی و مطابق با بسیاری از مطالعات پیشین است.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران با شماره ۱۱-۹۱ است. بدین وسیله از کلیه بیماران و خانواده‌های آنها جهت همکاری صمیمانه، معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران برای تامین بودجه این طرح و همچنین رییس مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تشکر و قدردانی بعمل می‌آید.

علت معنادار نشدن این رابطه می‌تواند به دلیل درصد پایین بیماران در وضعیت‌های مطلقه، متارکه و بیوه باشد. بیشتر بیماران را متاهل و مجرد تشکیل دادند که همسو با مطالعه انجام شده توسط دکتر شعبانی<sup>۱</sup> و همکاران در ۱۳۸۵ می‌باشد در این مطالعه که بر روی ۲۳ بیمار مبتلا به اولین دوره مانیا با تشخیص اختلال دو قطبی نوع یک در مرکز آموزشی درمانی روانپزشکی ایران انجام شده است، بیشتر بیماران مجرد بودند [۲۹].

در مطالعه حاضر، محل سکونت اثر معنی‌داری در عود اختلال داشته است. این رابطه یک رابطه کاهشی می‌باشد بطوری که شانس عود در بیماران روستایی ۰/۱۶ کمتر از شهرنشین است. درصد بیماران نیز در شهر بیشتر از روستا گزارش شده است این نتیجه می‌تواند به این علت باشد که افراد روستایی به دلیل دور بودن از مراکز درمانی کمتر مراجعه نمودند در نتیجه درصد کمتری از بیماری در روستا گزارش شده است. این یافته مخالف با مطالعه دایس<sup>۲</sup> دایس<sup>۲</sup> و همکاران با استفاده از رگرسیون کاکس برای بررسی ارتباط بین پیشگوکننده‌های فردی و زمان عود می‌باشد. در این مطالعه مشاهده گردید که بیماران روستایی و شهرهای کوچک، ۵۷٪ خطر بیشتری نسبت به بیماران شهری داشته اند [۳۰].

در مطالعه حاضر دریافتیم که اثر زمان معنادار نبوده است اما در جهت مثبت با عود اختلال بوده است بطوری که عود اختلال با گذشت زمان بیشتر می‌شود این نتیجه مطابق با مطالعه کسینگ<sup>۳</sup> و همکاران می‌باشد. آن‌ها نتیجه گرفتند که روند اختلال دو قطبی با وجود اثر درمان، ماهیت پیشرونده دارد [۳۲].

در کشور ما تاکنون مطالعه طولی مناسبی در زمینه بررسی عوامل موثر بر عود اختلال دو قطبی نوع یک صورت نگرفته است لذا پیگیری بیماران در طول زمان، حجم نمونه مناسب و تلاش برای دستیابی روش آماری معتبر برای تحلیل داده‌های طولی و همبسته مهم ترین نقطه قوت مطالعه حاضر است و اطلاعات ارزشمندی حاصل نموده است.

1 -Shabani,et.al

2 -Dios,et.al

3 -Kessing,et.al

## References

1. Kaplan H, Sadock B, [The handbook of psychiatry, behavioral sciences/psychiatry], Poorafkari N, (translator), 1st ed. Tehran: Shahrab; 2004: 105-14. [Persian]
2. Paul E, Keck PE, Clinical management of bipolar disorder, Psychiatry Clinical management 2002; 28: 1-8.
3. Sadock BJ, Sadock VA, Comprehensive text book of psychiatry, 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; PP: 1559-1717.
4. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, FRYE MA, "et al", Screening for bipolar disorder in the community, Journal of Clin Psychiatry 2003; 64(1): 53-9.
5. Morris C, Miklowitz D, Wisniewski S, Giese A, Thomas M, Allen M, Care satisfaction, hop and life functioning among adults with bipolar disorder, Comprehensive psychiatry 2005; 46(2): 98-104.
6. Shabani A, Eftekhar M, Danesh amuz B, Ahmadkhaniha H, Hakim Shoushtari M, Ghalebani F, Degree of recurrence of type 1 bipolar disorder: A 17 month follow up of patients with first 3 episode bmania, Advances in cognitive science Fall 2006; 8(3): 33-42 [Persian].
7. Hennen J, Statistical methods for longitudinal research on bipolar Disorders, Bipolar Disord 2003; 5: 156-168.
8. Diggle P, Heagerty P, Liang K, Zeger S, Analysis of Longitudinal Data. second ed: Oxford University Press; 2002.
9. Doboson A, An introduction to generalized linear models, 2 nd ed. Florida: Chapman & Hall/CRC; 2002.
10. Zeger SL, Liang KY, An overview of methods for the analysis of longitudinal data, Statistics in Medicin 1992; 11: 1825-39.
11. Liang KY, Zeger SL, Longitudinal data analysis using generalized linear models, Biometrika 1986; 73: 12-22.
12. Qu A, Lindsay BG, Li B, Improving generalized estimating equations using quadratic inference functions, Biometrika 2000; 87: 823-836
13. Oduyungbo A, Browne D, Akhtar-Danesh N, Thabane L, Comparison of generalized estimating equations and quadratic inference functions using data from the National Longitudinal Survey of Children and Youth (NLSCY), BMC Medical Research Methodology 2008; 8: 28.
14. Song P, Jiang Z, Park E, Qu A, Quadratic inference functions in marginal models for longitudinal data, Statistics in Medicine 2009; 28: 2683-3692.
15. Song P-X, Correlated data analysis: modeling, analytics and applications, 2007.
16. Kleinbaum DG, Klein M, Logistic Regression, A Self-Learning Text.
17. Fitzmaurice MG, Laird MN, Ware HJ, Applied longitudinal analysis, New York: Wiley 2004. Third ed: Springer.
18. Argyle M, LUL, The happiness of extroverts, Personality and Individual differences, 1990; 11: 1011-1017.
19. Veenhoven, R, How harmful is happiness? Consequences of enjoying life or not, Universitaire Pers Rotterdam, Den Haag, Netherlands, 1989; 35: 78-82.
20. Das AK, Olfson M, Gameroff MJ, Pilowsky DJ, Blanco C, Feder A, " et al", Screening for bipolar disorder in a primary care practice, JAMA 2005; 293(8): 956-63.
21. Chiaroni P, Hantouche EG, Gouvernet J, Azorin JM, Akiskal HS, The cyclothymic temperament in healthy controls and familiarly at risk individuals for mood disorder: Endophenotype for genetic studies? Journal of Affective Disorder 2005; 85: 135-145.
22. Fogarty F, Russell J M, Newman S C, Bland RC, Epidmiology of psychiatric disorder in Edmonton, Acta Psychiatrica Scandinavica 1994; 376: 16-23.
23. Geller B, Craney JL, Bolhofner K, Nickelsburg MJ, Williams M, Phenomenology and longitudinal course of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype, In: Geller B, Delbello MP, (editors), Bipolar disorder in childhood and early adolescence, New York: Guilford; 2003: 25-50.
24. Michael G, Richard M, Philip c. shorter oxford text book of psychiatry, New York: Oxford University Press; 2001, vol 4th ed, p.p. 271-325.

25. Peisong H, Song PX-K, A note on improving quadratic inference functions using a linear shrinkage approach, *Statistics and Probability Letters* 2011;81:438-45.
26. Leung DHY, Wang Y-G, M Z, Efficient parameter estimation in longitudinal data analysis using a hybrid GEE method, *Biostatistics* 2009;10(3):436-45
27. Khajeh-Kazemi R, Golestan B, Mohammad K, Mahmoudi M, Nedjat S, Pakravan M, Comparison of Generalized Estimating Equations and Quadratic Inference Functions in superior versus inferior Ahmed Glaucoma Valve implantation, *Original Article* 2010;16(3):235-244 [Persian].
28. Molavi P, Shahrivar Z, Mahmodi Garaee J, Bashirpor S, Sharghi A, Nikparvar F. six- month outcome predictor factors of manic and mixed bipolar disorders of children and adolescents admitted in Tehran Rozbeh hospital, *Journal of Ardabil university medical sciences* 2011;11(3):269-281 [Persian]
29. Shabani A, Eftekhar M, Daneshamuz B, Ahmadkhaniha H, Hakimshoushtari M, Ghalebani F, Degree of recurrence of type 1 bipolar disorder :A 17 month follow up of patients with first episode mania, *Advances in cognitive science* Fall 2006;8(3):33-42 [Persian]
30. Doios CD, Pinto AG, Montes JM, Goikolea JM, Ruiz JS, Prieto E, Vieta E. Predictors of recurrence in bipolar disorders in Spain, *Journal of Affective Disorders* 2012;141:406-414
31. Altman S, Haeri S, Cohen L, Ten A, Barron E, Galynker I, Duhamel K, Predictors of Relapse in Bipolar disorder: A Review, *Journal of Psychiatric Practice* 2006;12(5):269-282
32. Kessing LV, Wreford olsen E, Andersen PK, Recurrence in affective dicorder: analyses with frailty models, *American Journal of Epidemiol* 1999;149:404-411

# Comparison of Generalized Estimating Equations and Quadratic Inference Function in Longitudinal data of Bipolar I Disorder dataest in Mazandaran 2007-2011

Abadi A<sup>1</sup>, Geraili Z<sup>2\*</sup>, Yazdani J<sup>3</sup>, Bakhtiari M<sup>4</sup>, Saadat S<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Professor of Biostatistics, Department of Social Medicine, Shaheed Beheshti Medical University, Tehran

<sup>2</sup> MSC student of Biostatistics, Student Research committee Department of Biostatistics, Shaheed Beheshti Medical Science University, Tehran

<sup>3</sup> Assistant Professor of Biostatistics, Department of Biostatistics, Mazandaran Medical University, Mazandaran

<sup>4</sup> Assistant Professor of Psychology, Department of Psychology, Shaheed Beheshti Medical Science University, Tehran

<sup>5</sup> MSC Graduate of Biostatistics, Employee Health Center, Mazandaran

\*Corresponding author: Geraili Z., geraili.stat@gmail.com

Email: geraili.stat@gmail.com

## Abstract

**Background & Objectives:** *longitudinal studies play an important role in medical research. In these studies, every individual are exposed to the repeated measures over time. Specific statistical methods that consider the correlation are used to analyze for such data. But these methods differ in providing reliable and efficient results that are effective in covariates significantly. Therefore, in this study, in addition to checking factors affecting on recurrence Bipolar I Disorder using Generalized Estimating Equations and Quadratic Inference Function, we compare the efficiency of two methods.*

**Material & Methods:** *In this longitudinal study, 237 patients with Bipolar I Disorder and history of hospitalization in Zare hospital in Sari were studied. Each of patients was followed in 2007-2011. The applied methods were the Generalized Estimating Equations and Quadratic Inference Function.*

**Results:** *parameter estimation efficiency by Quadratic Inference Function was more than Generalized Estimating Equations method. Using the Quadratic Inference Function method, the effect of variables- age at onset, first-degree relatives and location were significant, but in the Generalized Estimating Equations method, location variable was not significant*

**Conclusion:** *The data used in this study showed that the estimates of the Quadratic Inference Function method is more efficient than Generalized Estimating Equations method.*

**Keywords:** *Longitudinal Data, Generalized Estimating Equations, Quadratic Inference Function, Bipolar I Disorder*