



# Assessing Some Risk Factors of Recurrent Times to Childhood Seizures Using Parametric Copula Marginal Model applying Bayesian Approach

Parisa Ataee<sup>1</sup>, Mehdi Rahgozar<sup>2,\*</sup>, Enayatollah Bakhshi<sup>2</sup>, Amin Shahrokhi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> MS Student, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Pediatric Neurologist, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

\* **Corresponding author:** Mehdi Rahgozar, Associate Professor, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran. E-mail: ma.rahgozar@uswr.ac.ir

**Received:** 22 Jul 2018

**Accepted:** 26 Sep 2018

## Abstract

**Introduction:** Seizure is a neurological disorder in children. Children have experienced seizures at least once in the first 16 years of life. The aim of this study is to determine some risk factors of recurrent times to childhood seizures using Parametric Copula Marginal Model applying Bayesian Approach.

**Methods:** In this descriptive-longitudinal study, data from a case filed in 300 children who were admitted in four hospitals between 2014 and 2016 due to recurrence of seizure disease were collected. The seizure times of children were recorded after each visit to these centers and the time intervals between seizure recurrence events were calculated. For modeling of time to recurrent seizures in children, the joint distribution of the Parametric Copula Marginal Model applying Bayesian Approach was fitted to the data and analyzed by Bayesian approach. WinBugs and R versions 3.4.1 were used for data analysis.

**Results:** 15.0% of the children had seizure and 64.3% of these children were hospitalized at least once due to seizure recurrence. 25.0% of the mothers of these children had a hard labor. The result of the electrolytic test was 40% normal. 27.0% had a family history of seizure and 78.4% of the children had normal evolutionary status. The 95% confidence interval for the dependency parameter (detailed parameter) was estimated with the parametric marginal risk of the Weibull-Clayton equation (0.434, 0.227). There was a significant relationship between the history of hospitalization and drug use.

**Conclusions:** There was a correlation between the recurrence events of children with seizure. It is suggested that doctors consider the clinical steps, drug use factors, and hospitalization history, which are among the factors associated with frequent recurrence of seizure in children.

**Keywords:** Time to Recurrence of Childhood Seizures, Copula Model, Parametric Marginal Model, Bayesian Approach



## بررسی برخی عوامل خطر طول زمان تا عودهای مکرر تشنج در کودکان با استفاده از تابع مفصل حاشیه‌ای پارامتری با رویکرد بیزی

پریسا عطایی دیزجی<sup>۱</sup>، مهدی رهگذر<sup>۲\*</sup>، عنایت اله بخشی<sup>۲</sup>، امین شاهرخی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> کارشناسی ارشد، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

<sup>۳</sup> استادیار، مرکز تحقیقات توان بخشی اعصاب اطفال، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول: مهدی رهگذر، دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران. ایمیل: ma.rahgozar@uswr.ac.ir

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۷/۰۴

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۴/۳۱

### چکیده

**مقدمه:** تشنج یک اختلال نورولوژیکی در کودکان است. کودکانی که حداقل یک بار بیماری تشنج را در ۱۶ سال اول زندگی تجربه کرده‌اند. مطالعه حاضر با هدف تعیین برخی عوامل خطر طول زمان تا عودهای مکرر تشنج در کودکان با استفاده از تابع مفصل حاشیه‌ای پارامتری با رویکرد بیزی انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه توصیفی- طولی، اطلاعات مندرج در پرونده ۳۰۰ کودک که بین سال‌های ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۵ در ۴ بیمارستان به علت عود بیماری تشنج پذیرش شده بودند، جمع‌آوری گردید. زمان‌های تشنج کودکان پس از هر بار مراجعه به این مراکز درمانی ثبت شد و زمان‌های بین پیشامدهای عود متوالی تشنج محاسبه گردید. برای مدلسازی زمان تا عودهای مکرر تشنج در کودکان، توزیع توام تابع مفصل حاشیه‌ای پارامتری وایبل کلاپتون بر داده‌ها برازش داده شد و با رویکرد بیزی تحلیل گردید. از نرم‌افزارهای WinBugs و R نسخه ۳،۴،۱ برای تحلیل داده‌ها استفاده گردید.

**یافته‌ها:** ۱۵/۰ درصد از کودکان هنگام تشنج تب داشتند و ۶۴/۳ درصد از این کودکان حداقل یک بار به دلیل عود تشنج در بیمارستان بستری بوده‌اند. ۷۴/۶ درصد برای تشنج دارو مصرف می‌کردند. ۲۵/۰ درصد از مادران این کودکان زایمان سخت داشتند. نتیجه آزمایش الکترولیتی ۴۰/۰ درصد نرمال بود. ۲۷/۰ درصد سابقه خانوادگی تشنج داشتند و ۷۸/۴ درصد از این کودکان دارای وضعیت تکاملی نرمال بودند. بازه اطمینان ۹۵٪ برای پارامتر وابستگی (پارامتر مفصل) در مدل تابع مفصل حاشیه‌ای پارامتری وایبل کلاپتون پایه برابر (۰/۴۳۴، ۰/۲۱۷) برآورد شد. متغیرهای سابقه بستری در بیمارستان و مصرف دارو دارای رابطه معنی‌دار بودند.

**نتیجه گیری:** بین زمان‌های پیشامدهای عود متوالی تشنج کودکان همبستگی وجود داشت. پیشنهاد می‌شود پزشکان برای انجام مراحل بالینی، عوامل مصرف دارو و سابقه بستری در بیمارستان را که جزء عوامل مرتبط با عودهای مکرر تشنج در کودکان هستند، مورد توجه قرار دهند.

**واژگان کلیدی:** زمان تا عودهای مکرر تشنج کودکان، تابع مفصل، حاشیه‌ای پارامتری، رویکرد بیزی

تمامی حقوق نشر برای انجمن علمی پرستاری ایران محفوظ است.

### مقدمه

و غیرارادی و غیرقابل کنترل است. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که اختلالات روان پریشی و دیگر شرایط روحی در بیماران که دچار تشنج و صرع هستند نسبت به اشخاص دیگر شایع‌تر است [۲]. در تشنج‌های فوکال یا پارشیال (Focal or Partial) اولین تغییرات کلینیکی و الکتروانسفالیک (Electro encephalic)، مؤید فعالیت‌های گروهی از نورون‌ها است که محدود به قسمتی از یک نیمکره مغزی

تشنج، تغییر ناگهانی فعالیت حرکتی در فرد است که ناشی از اختلال در فعالیت الکتریکی مغز بوده و در کودکان شایع‌تر است. یکی از شایع‌ترین انواع تشنج در کودکان، تشنج ناشی از تب است که یکی از شایع‌ترین اختلالات نورولوژیک در کودکان است و با افزایش ناگهانی درجه حرارت بدن به بیش از ۳۷/۸ اتفاق می‌افتد [۱]. تشنج اختلال موقتی در مغز می‌باشد که این اختلال به صورت ناگهانی آغاز می‌شود

برای تحلیل داده‌های دارای عود می‌توان از روش‌های پارامتری نظیر کاربرد توزیع وایبل (Weibull) و یا روش‌های نیمه پارامتری نظیر کاربرد مدل خطرات متناسب کاکس (Cox Proportional Hazard Model) و یا مدل‌های تصادفی نظیر مدل‌های شکنندگی (Frailty) که همبستگی بین تکرار پیشامدها را در مدل منظور می‌کند، استفاده نمود [۱۴]. شکنندگی به صورت یک متغیر تصادفی پنهان، مدل سازی می‌شود که تابع خطر را برای هر آزمودنی اصلاح می‌کند و برای معرفی اثرات تصادفی و اثر متغیرهای پنهان در مدل استفاده می‌شود [۱۵]. از مهمترین محدودیت‌های شکنندگی می‌توان به لزوم مشخص بودن توزیع آن و یکسان بودن آن‌ها برای همه افراد اشاره کرد. بنابراین، در صورت مواجهه با محدودیت‌های فوق باید روشی را برای انجام تحلیل‌های چند متغیره بقا جایگزین کرد که از مناسب‌ترین روش‌های در دسترس می‌توان تابع مفصل را نام برد.

تابع مفصل روشی قوی برای ساخت توزیع توأم متغیرهای وابسته بر اساس توزیع حاشیه‌ای متغیرها می‌باشد. در بررسی توزیع‌های چند متغیره، توزیع‌های حاشیه‌ای تک متغیره و ساختار وابسته آن‌ها می‌توانند با استفاده از تابع مفصل جدا شوند. تابع مفصل چند متغیره می‌تواند به عنوان قسمتی که ساختار وابستگی را برای هر یک از توزیع‌های حاشیه‌ای توضیح می‌دهد، مورد استفاده قرار گیرد. در واقع استفاده از تابع مفصل مشکل بزرگی به نام یافتن توزیع چند متغیره را با انجام دو مرحله حل می‌کند. در مرحله اول مدل‌سازی توزیع حاشیه‌ای تک متغیره چه به صورت پارامتری و چه به صورت ناپارامتری می‌باشد. در مرحله دوم وابستگی‌های بین توزیع‌های حاشیه‌ای را خلاصه می‌کند [۱۶]. یک مدل‌سازی آماری در واقع روشی برای بیان ساختار تصادفی داده‌ها، پیش‌بینی رفتارهای آینده و استخراج اطلاعات مفید می‌باشد. در حالت کلی روش‌های مدل‌گزینی آماری به دو دسته کلاسیک و بیزی تقسیم بندی می‌شوند. در مدل‌سازی کلاسیک انتخاب مدل با استفاده از فرآیندهای دنباله‌ای و گام به گام و با به کارگیری آزمون‌های معناداری انجام می‌شود. در حالی که مدل‌گزینی بیزی، محاسبه احتمال پسین مدل‌ها را در بر می‌گیرد [۱۷]. با وجود برخی مزایای روش‌های مدل‌گزینی بیزی، نسبت به روش‌های مدل‌گزینی کلاسیک همچون عدم نیاز به استفاده از توزیع‌های مجانبی جهت برآوردها، تا کنون روش‌های مدل‌گزینی بیزی کمتر در تحلیل داده‌های مدل‌سازی شده با استفاده از توابع مفصل به کار گرفته است [۱۸]. روش‌های مدل‌گزینی بیزی با محاسبه احتمال پسین مدل‌ها و عدم قطعیت مدل می‌تواند به شکل قابل توجهی داده‌ها را تحلیل نماید [۱۹]. مطالعه حاضر با هدف تعیین برخی عوامل خطر طول زمان‌ها تا عودهای مکرر تشنج در کودکان با استفاده از تابع مفصل حاشیه‌ای پارامتری با رویکرد بیزی انجام شد.

## روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه طولی گذشته نگر بوده و جامعه آماری پژوهش، کودکان مبتلا به بیماری تشنج می‌باشند که حداقل یکبار عود تشنج داشته‌اند و به علت عود بیماری به بیمارستان‌های رفیده، نورافشار، کلینیک تخصصی کودکان پگاه و مرکز طبی کودکان مراجعه کرده‌اند. نمونه آماری شامل کودکانی است که مبتلا به بیماری تشنج هستند و حداقل یک بار عود داشته و از آغاز سال ۱۳۹۳ تا پایان سال

هستند. در تشنج‌های ژنرالیزه (Generalized Seizures)، اولین تغییرات بالینی و الکتروانسفالوگرافیک (Electroencephalographic) درگیری همزمان در تمام قسمت‌های دو نیمکره می‌باشد. تشنج‌های سمپتوماتیک حاد (ثانویه) (Acute Symptomatic Seizures) به واسطه مشکل حادی که روی تحریک‌پذیری مغز اثر می‌گذارد ایجاد می‌شوند، مانند اختلالات الکترولیتی یا مننژیت [۳]. در طول زمان تشنج، جریان خون مغزی، مصرف اکسیژن و گلوکز، دی‌اکسید کربن و اسید لاکتیک افزایش می‌یابند. در بیمارانی که تشنج فعال دارند بازکردن راه‌های تنفسی و خاتمه تشنج از اولویت‌های اولیه می‌باشند [۴]. Guerrini در یک مطالعه، که بر روی کودکان زیر ۱۵ سال در ایتالیا انجام داده بود نشان داد ۱/۷-۱ درصد از کودکان زیر ۱۵ سال فقط یک تشنج و ۰/۸-۰/۷ درصد از این کودکان عود تشنج داشته‌اند [۵]. تحلیل بقا (Survival Analysis) یک روش آماری تحلیل داده‌ها می‌باشد که در آن متغیر وابسته، زمان تا وقوع یک پدیده است. ویژگی خاص تحلیل بقا این است که داده‌های سانسور شده (Censoring) را نیز در نظر می‌گیرد. در این نوع داده‌ها برای هر فرد مورد مطالعه زمان تا وقوع یک پیشامد مطالعه می‌شود [۶]. داده‌های بقا به دو نوع عمده داده‌های بقای یک متغیره و داده‌های بقای چند متغیره تقسیم می‌شوند. در داده‌های بقا یک متغیره هر آزمودنی تحت مطالعه، حادثه نهایی را حداکثر یک بار تجربه خواهد کرد و فرض می‌شود زمان‌های بقا برای آزمودنی‌های مختلف مستقل از یکدیگر هستند، در حالی که داده‌های بقای چند متغیره شامل چند گروه از داده‌های بقا هستند که در هر گروه داده‌ها به هم وابسته‌اند اما زمان‌ها بین گروه‌های مختلف مستقل است. حالت خاصی از داده‌های بقای چند متغیره، پیشامدهای دارای عود (Recurrent Events) می‌باشند [۷].

داده‌های دارای عود یکی از انواع مهم داده‌های بقا هستند که در آن افراد امکان چندین مرتبه تکرار پیشامد را دارا می‌باشند و ویژگی عمده آن‌ها همبستگی بین مشاهدات است [۸]. بازگشت تومورهای مثانه یا پذیرش‌های مکرر در بیمارستان برای یک بیماری مثال‌هایی از پیشامدهای عود در پژوهش‌های پزشکی و بالینی می‌باشند. در این پیشامدها اگرچه آزمودنی‌ها از لحاظ آماری می‌توانند از یکدیگر مستقل باشند اما، زمان‌های بین پیشامدها برای هر آزمودنی از یکدیگر مستقل نیستند. بنابراین، در این پیشامدها بین زمان‌های عود برای هر فرد همبستگی وجود دارد [۹]. مدل‌سازی داده‌های دارای پیشامد عود در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است. برای تحلیل این نوع داده‌ها از بسیاری از روش‌های رگرسیونی استفاده می‌شود که در همه این روش‌ها عودهای پیشامد برای هر آزمودنی به یکدیگر وابسته هستند. برای تحلیل داده‌های دارای عود دو روش وجود دارد. روش اول را Aalen [۱۰]، Anderson & Gill [۶]، Anderson و همکاران [۱۱] مدل حاشیه‌ای عنوان کردند که مبتنی بر فرایند شمارشی است که روی تابع میزان و شمارش پیشامدها تمرکز می‌کند. روش دوم را Kalbfleisch & Prentice [۱۲]، Lawless [۱۳] مدل تجدید نام دادند که روی زمان شکاف بین پیشامدهای متوالی تمرکز می‌کند. تحلیل زمان‌های شکاف متوالی روی پیشامد مورد نظر شرطی است و به منظور مقابله با وابسته بودن زمان‌های شکاف به کار برده می‌شود.

۶۵۷۰ روزگی با میانه ۱۸۲۵ روزگی بود. در بین این کودکان ۷۸/۴ درصد دارای وضعیت تکاملی نرمال بودند. ۲۵/۰ درصد از مادران این کودکان زایمان سخت داشته‌اند. ۷۴/۰ درصد برای بیماری تشنج دارو مصرف می‌کردند. ۱۵/۰ درصد تشنج همراه با تب داشتند و ۶۴/۳ درصد از این کودکان سابقه بستری در بیمارستان را داشته‌اند. از بین این کودکان ۲۷/۰ درصد سابقه خانوادگی تشنج داشتند. نتیجه آزمایش‌های الکترولیتی ۴۰/۰ درصد از این ۳۰۰ کودک نرمال بود (جدول ۱).

در مدل  $W_0$  پارامتر مفصل (پارامتر همبستگی) صفر نیست و مقدار مثبتی دارد (جدول ۲). در این جدول برآوردهای پسین پارامترهای مدل  $W_0$  شامل برآوردهای نقطه‌ای (میانگین پسین و انحراف معیار)، خطای زنجیر، فاصله اطمینان ۹۵٪ پارامترها و نسبت مخاطره بر اساس ۱۰۰۰۰ نمونه تولید شده نشان داده شده است. براساس نتایج به دست آمده از جدول ۲ و فاصله اطمینان ۹۵٪ عامل سابقه بستری در بیمارستان دارای رابطه معنی‌دار بر تابع مخاطره حاشیه‌ای زمان‌های گپ متوالی می‌باشند. فاصله اطمینان ۹۵٪ برای سابقه بستری در بیمارستان (۰/۴۰۴، ۰/۱۱۵) می‌باشد و چون این فاصله شامل صفر نیست بنابراین، نتیجه گرفته می‌شود که سابقه بستری در بیمارستان بر زمان عودهای مکرر تشنج در کودکان رابطه معنی‌دار دارد. در این مدل مقدار پارامتر وابستگی ۰/۳۲۰ برآورد شده است، لذا ضریب همبستگی کندال ۰/۱۳۷ به دست می‌آید. بنابراین، همبستگی مثبت بین زمانهای وقوع عودبیماری تشنج وجود دارد. با توجه به فاصله اطمینان ۹۵٪  $CI = (۰/۲۱۷, ۰/۴۳۴)$  پارامتر همبستگی معنادار است. میزان بقای کودکانی که سابقه بستری در بیمارستان داشته‌اند، نسبت به کودکانی که سابقه بستری نداشته‌اند، بیشتر است ( $HR = ۰/۷۶$ ) یعنی کودکانی که سابقه بستری در بیمارستان نداشتند دارای خطر عود تشنج بیشتری بوده‌اند. مقدار معیار اطلاع انحراف (DIC) مدل برابر ۱۵۴۲۲ به دست آمد.

در مدل  $W_1$  که حالت خاصی از مدل  $W_0$  می‌باشد، همبستگی بین زمان‌های گپ متوالی وجود ندارد (جدول ۳). بر اساس نتایج به دست آمده از جدول ۲ و فاصله اطمینان ۹۵٪ پارامترها مشخص می‌شود که در این مدل متغیرهای مصرف دارو و سابقه بستری در بیمارستان دارای رابطه معنی‌دار بر تابع مخاطره حاشیه‌ای زمان‌های گپ متوالی می‌باشند. چون فاصله اطمینان ۹۵٪ برای سابقه بستری در بیمارستان (۰/۳۹۶، ۰/۱۳۵) و برای مصرف دارو (۰/۰۱۷، -۰/۲۸۳) شامل صفر نیست. بنابراین، عوامل مصرف دارو و سابقه بستری در بیمارستان بر زمان تا عودهای مکرر تشنج در کودکان رابطه معنی‌دار دارند. میزان بقای کودکانی که سابقه بستری در بیمارستان دارند نسبت به کودکانی که سابقه بستری ندارند بیشتر است ( $HR = ۰/۷۶$ ). بستری نشدن در بیمارستان خطر عود تشنج را افزایش می‌دهد. همچنین میزان بقای کودکانی که دارو مصرف می‌کنند نسبت به کودکانی که مصرف دارو نداشته‌اند، بیشتر است ( $HR = ۰/۸۶$ ). مقدار معیار اطلاع انحراف برای مدل تابع مفصل با مخاطره‌های حاشیه‌ای پارامتری وایبل کلاپتون مستقل برابر ۱۵۴۹۱ به دست آمد (جدول ۳).

۱۳۹۵ در این مراکز پذیرش شده‌اند. نمونه‌گیری به صورت در دسترس انجام گرفت. تعداد ۳۰۰ کودک در این مطالعه شرکت داشتند که اطلاعات موجود برای آن‌ها از روی پرونده‌هایشان گردآوری گردیده است. زمان‌های مراجعه، متغیرها و اطلاعات مورد نیاز از روی برگه پذیرش و برگه شرح حال بیمار جمع‌آوری و در فرم‌های از پیش طراحی شده ثبت گردید. کودکان زیر ۱۸ سال که حداقل یکبار عود تشنج داشته‌اند و مبتلا به بیماری صرع نبودند به عنوان معیارهای ورود در نظر گرفته شده‌اند. جمع‌آوری داده‌ها، پس از کسب مجوزهای لازم از دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، بیمارستان‌های رفیده و نورافشار، کلینیک تخصصی کودکان پگاه و مرکز طبی کودکان انجام گرفت. اطلاعات بیماران و مشخصات آن‌ها محفوظ بوده و هیچ ارتباطی با بیماران صورت نگرفت. این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی با کد اخلاقی به ثبت رسیده است.

اطلاعات مورد نظر از جمله جنسیت، سن در آغاز پذیرش، وضعیت تکامل، زایمان مادر، سابقه مصرف دارو، تب در هنگام تشنج، سابقه تشنج در خانواده، سابقه بستری در بیمارستان و نتیجه آزمایش‌های الکترولیتی (آزمایش‌های LFT, CBC, TFT) از پرونده بیماران جمع‌آوری و در فرم ثبت گردید. سپس زمان‌های وقوع تشنج برای هر کدام از کودکان ثبت شد و زمان‌های عود تشنج محاسبه گردید.

برای مدلسازی ساختار همبستگی بین زمان‌های پیشامد متوالی از تابع مفصل حاشیه‌ای پارامتری وایبل کلاپتون (مدل W) استفاده شد. با استفاده از ضریب همبستگی کندال (Kendall's Tau correlation coefficient) که از رابطه  $T_2(T_1 T_\alpha) = \frac{\alpha}{\alpha+2}$  به دست می‌آید می‌توان همبستگی بین متغیرها را برآورد کرد. با بزرگ شدن مقدار پارامتر وابستگی  $\alpha$  (پارامتر مفصل) میزان همبستگی بین زمان‌های شکست  $T_1$  و  $T_2$  افزایش می‌یابد [۲۰].

هنگامی که پارامتر وابستگی به بی نهایت میل می‌کند، همبستگی حداکثر می‌شود و هنگامی که به صفر میل می‌کند، استقلال به وجود می‌آید (۹). در این مطالعه با استفاده از تابع مفصل حاشیه‌ای پارامتری با رویکرد بیزی، برای زمان‌های مشاهده شده بین عودهای متوالی (زمان گپ بین عودها)، مدل تابع مفصل حاشیه‌ای پارامتری وایبل کلاپتون (Weibull-Clayton Copula) برازش داده شده است. به دلیل پیچیدگی و ابعاد گسترده توزیع پسین توأم به دست آمده در مدل W، امکان محاسبه توزیع پسین پارامترها به روش تحلیلی وجود ندارد. برای تقریب توزیع پسین پارامترها از روش مونت کارلوی زنجیر مارکوفی استفاده شد [۲۱].

در این مطالعه، مدل تابع مفصل حاشیه‌ای پارامتری وایبل کلاپتون پایه (مدل  $W_0$ ) و نیز مدل تابع مفصل حاشیه‌ای پارامتری وایبل کلاپتون مستقل، (مدل  $W_1$ ) برای برازش داده‌ها استفاده شدند. سپس این دو مدل را با یکدیگر مقایسه نموده و با استفاده از معیار اطلاع انحراف (DIC) بهترین مدل برای برازش داده‌های عود تشنج در کودکان انتخاب گردید. برای تحلیل داده‌ها از نرم افزارهای WinBugs و R نسخه ۳.۴.۱ استفاده شده است.

## یافته‌ها

در مجموع ۳۰۰ کودک در این مطالعه شرکت داشته‌اند که ۵۲ درصد از آن‌ها پسر بوده‌اند. دامنه تغییرات سن این بیماران از یک روزگی تا

جدول ۱: توزیع بیماران مبتلا به تشنج بر حسب جنسیت، وضعیت تکامل و برخی متغیرهای پیش آگهی دهنده

زیرگروه‌ها	تعداد	درصد
<b>جنسیت</b>		
دختر	۱۴۴	۴۸/۰
پسر	۱۵۶	۵۲/۰
<b>سن</b>		
۲۱۹۰-۰	۱۵۸	۵۲/۷
۴۳۸۰-۲۱۹۰	۹۸	۳۲/۶
۶۵۷۰-۴۳۸۰	۴۴	۱۴/۷
<b>وضعیت تکامل</b>		
تأخیر تکاملی	۶۵	۲۱/۶
نرمال	۲۳۵	۷۸/۴
<b>زایمان مادر</b>		
راحت	۲۲۵	۷۵/۰
سخت	۷۵	۲۵/۰
<b>مصرف دارو</b>		
نمی‌کند	۷۶	۲۵/۴
می‌کند	۲۲۴	۷۴/۶
<b>تب در هنگام تشنج</b>		
دارد	۴۵	۱۵/۰
ندارد	۲۵۵	۸۵/۰
<b>سابقه بستری در بیمارستان</b>		
دارد	۱۹۳	۶۴/۳
ندارد	۱۰۷	۳۵/۷
<b>سابقه تشنج در خانواده</b>		
وجود دارد	۸۱	۲۷/۰
وجود ندارد	۲۱۹	۷۳/۰
<b>نتیجه آزمایش‌های الکترولبیتی</b>		
غیرنرمال	۱۸۰	۶۰/۰
نرمال	۱۲۰	۴۰/۰

جدول ۲: برآورد پارامترها با استفاده از مدل تابع مفصل با مخاطره‌های حاشیه‌ای پارامتری و ایبل کلاپتون پایه با رویکرد بی‌زی

متغیر	میانگین پسین	انحراف معیار	خطای زنجیر	فاصله اطمینان ۹۵٪	** نسبت مخاطره
<b>جنسیت</b>					
دختر	۰/۰۶۶	۰/۰۷۱	۰/۰۰۳	(-۰/۰۷۲/۲۱۰)	۱/۰۶
<b>سن</b>					
۲۱۹۰-۰ روزگی	-۰/۲۴۸	۰/۳۹۲	۰/۰۶۶	(-۰/۹۹۸, ۰/۳۹۶)	۰/۷۸
۶۵۷۰-۴۳۸۰ روزگی	-۰/۳۲۸	۰/۳۹۱	۰/۰۶۶	(-۰/۹۶۲, ۰/۴۲۴)	۰/۷۲
<b>وضعیت تکامل</b>					
نرمال	E۴/۶۴۱-۴	۰/۰۷۹	۰/۰۰۶	(-۰/۱۵۸, ۰/۱۵۸)	۱
<b>زایمان مادر</b>					
سخت	-۰/۰۱۴	۰/۰۸۱	۰/۰۰۳	(-۰/۱۷۷, ۰/۱۳۸)	۰/۹۸
<b>مصرف دارو</b>					
مصرف می‌کند	-۰/۰۳۹	۰/۰۸۳	۰/۰۰۷	(-۰/۱۸۵, ۰/۱۴۳)	۰/۹۶
<b>تب هنگام تشنج</b>					
دارد	-۰/۱۳۱	۰/۰۹۲	۰/۰۰۴	(-۰/۳۰۵, ۰/۰۴۷)	۰/۸۷
<b>سابقه بستری در بیمارستان</b>					
دارد	-۰/۲۶۴	۰/۰۷۵	۰/۰۰۳	(۰/۱۱۵, ۰/۴۰۴)	۰/۷۶
<b>سابقه تشنج در خانواده</b>					
دارد	۰/۰۲۸	۰/۰۷۷	۰/۰۰۳	(-۰/۱۱۶, ۰/۱۸۰)	۱/۰۲
<b>نتیجه آزمایش‌های الکترولبیتی</b>					
نرمال	-۰/۰۸۸	۰/۰۷۲	۰/۰۰۳	(-۰/۰۲۳/۰۰۵۳)	۰/۹۱
<b>پارامتر وابستگی</b>					
-	۰/۳۲۰	۰/۰۵۳	۰/۰۰۱	(۰/۰۲۱۷/۴۳۴)	-

HR: Hazard Ratio \*\*

جدول ۳: برآورد پارامترها با استفاده از مدل تابع مفصل با مخاطره‌های حاشیه‌ای پارامتری و ایبل کلاسیون مستقل با رویکرد بیزی

متغیر	میانگین پسین	انحراف معیار	خطای زنجیر	فاصله اطمینان ۹۵٪	**نسبت مخاطره
جنسیت					
دختر	۰/۰۵۵	۰/۰۵۸	۰/۰۰۲	(-۰/۰۰۵۹/۱۶۳)	۱/۰۵
سن					
۲۱۹۰-۰۰ روزگی	-۰/۴۱۲	۰/۵۳۷	۰/۰۶۳	(-۱/۴۱۵, ۰/۵۲۰)	۰/۶۶
۶۵۷۰-۴۳۸۰	-۰/۲۰۰	۰/۵۳۸	۰/۰۶۳	(-۱/۱۳۷, ۰/۷۹۴)	۰/۸۲
وضعیت تکامل					
نرمال	۰/۰۵۷	۰/۰۶۹	۰/۰۰۵	(-۰/۰۸۳, ۰/۱۸۶)	۱/۰۶
زایمان مادر					
سخت	E-۹/۹۵۳-۴	۰/۰۶۸	۰/۰۰۳	(-۰/۱۴۰, ۰/۱۳۰)	۱
مصرف دارو					
مصرف می‌کند	-۰/۱۵۵	۰/۰۶۶	۰/۰۰۴	(-۰/۲۸۳, ۰/۰۱۷)	۰/۸۶
تب هنگام تشنج					
دارد	-۰/۱۳۷	۰/۰۸۰	۰/۰۰۳	(-۰/۲۹۸, ۰/۰۱۷)	۰/۸۷
سابقه بستری در بیمارستان					
دارد	-۰/۲۶۵	۰/۰۶۷	۰/۰۰۴	(۰/۱۳۵, ۰/۳۹۶)	۰/۷۶
سابقه تشنج در خانواده					
دارد	-۰/۰۲۵	۰/۰۶۸	۰/۰۰۳	(-۰/۱۵۴, ۰/۱۰۹)	۰/۹۷
نتیجه آزمایش‌های الکترولبیتی					
نرمال	-۰/۰۹۸	۰/۰۶۱	۰/۰۰۳	(-۰/۰۲۱۸/۰۱۸)	۰/۹۱

HR: Hazard Ratio \*\*

## بحث

نسبت به کودکانی که در بیمارستان بستری نشده‌اند خطر پیشامد عود کمتری دارند.

در مطالعه حاضر عواملی از قبیل جنسیت، سن، وضعیت تکامل، زایمان مادر، تب در هنگام تشنج، سابقه تشنج در خانواده و نتیجه آزمایش‌های الکترولبیتی از نظر آماری معنادار نبودند. بدین معنی که عوامل مذکور با عودهای مکرر تشنج در کودکان مرتبط نبودند. در مدل تابع مفصل با مخاطره‌های حاشیه‌ای پارامتری و ایبل پایه مقدار معیار اطلاع انحراف ۱۵۴۲۲ و در مدل تابع مفصل با مخاطره‌های حاشیه‌ای پارامتری و ایبل مستقل مقدار این معیار ۱۵۴۹۱ به دست آمد. مدل تابع مفصل با مخاطره‌های حاشیه‌ای پارامتری و ایبل پایه مقدار اطلاع انحراف کوچکتری دارد. بنابراین، به عنوان بهترین مدل برای برازش داده‌های عود تشنج در کودکان انتخاب می‌شود. میزان همبستگی بین زمان‌های بقا که توسط مدل تابع مفصل با مخاطره‌های حاشیه‌ای پارامتری و ایبل پایه برازش داده شده برابر با ۰/۳۲۰ و ضریب همبستگی کندال برابر ۰/۱۳۷ به دست آمد. بنابراین، بین زمان‌های وقوع عود بیماری تشنج در کودکان همبستگی وجود دارد.

## نتیجه گیری

یکی از یافته‌های مهم پژوهش وجود همبستگی معنادار بین زمان‌های وقوع عود بیماری تشنج در کودکان بود. عواملی نظیر عدم مصرف دارو و عدم سابقه بستری در بیمارستان با عود بیماری تشنج در کودکان مرتبط هستند. بنابراین، پیشنهاد می‌شود پزشکان برای انجام مراحل بالینی، هنگام ویزیت بیمار و تجویز دارو به این نکات توجه داشته باشند. همچنین پیشنهاد می‌شود زمانی که داده‌ها بر اساس زمان مرتب شده‌اند از مفصل جفت برای مدلسازی ساختار وابستگی استفاده شود.

این مطالعه با هدف مشخص کردن عوامل پیشامد عود تشنج در کودکان با استفاده از تابع مفصل حاشیه‌ای با رویکرد بیزی انجام شد. شناسایی مدل مناسب در تحلیل داده‌های مربوط به عود مکرر در کودکان مبتلا به تشنج از دیگر اهداف این پژوهش می‌باشد. در این پژوهش یکی از نتایج معنادار به دست آمده اثر مصرف دارو می‌باشد. عدم مصرف دارو با عودهای مکرر تشنج در کودکان مرتبط می‌باشد. در مطالعه‌ای که Vurucu و همکاران بر روی کودکان دارای صرع انجام دادند به این نتیجه دست یافتند که در گروه بیمارانی که مصرف داروی ضد صرع داشتند هیچ اختلاف معناداری در میزان عود تشنج بعد از مصرف دارو مشاهده نشد. نتایجی که از پژوهش حاضر به دست آمد با نتایج به دست آمده از مطالعه Vurucu و همکاران در تناقض است [۲۱]. نتایج مطالعه حاضر نتایج نشان داد که متغیر تب در هنگام تشنج از عوامل خطر عود این بیماری در کودکان نمی‌باشد و کودکانی که تشنج بدون تب داشته‌اند پیشامد عود تشنج کمتری داشتند. در پژوهشی که توسط حسن پور اونجی و غفرانی بر روی ۴۳۲ کودک بیمارستان علی اصغر که عود تشنج داشتند انجام شد، این نتیجه به دست آمد که شروع تب و بروز تشنج در پیشامد عود این بیماری مؤثر است [۲۲].

در مطالعه حاضر سابقه خانوادگی تشنج جزء عوامل خطر عودهای مکرر تشنج در کودکان به حساب نیامده است، این نتیجه با نتایج مطالعه سنایی و همکاران [۲۳] ناصحی و همکاران [۲۴] در تناقض است. آن‌ها به این نتیجه دست یافتند که سابقه قبلی تب و تشنج با سابقه مثبت خانوادگی تب و تشنج ارتباط داشت. یکی دیگر از نتایج معناداری که از هر دو روش مدل تابع مفصل با مخاطره‌های حاشیه‌ای پارامتری و ایبل پایه و مستقل به دست آمده است، رابطه متغیر سابقه بستری در بیمارستان می‌باشد. کودکانی که سابقه بستری در بیمارستان را دارند



اخلاقی IR.USWR.REC.1395.236 و تاریخ تصویب ۱۳۹۵/۴/۱۰  
 دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی می‌باشد. از کارکنان بیمارستان‌های  
 رفیده و نورافشار، کلینیک تخصصی کودکان پگاه و مرکز طبی کودکان  
 که در جمع آوری داده‌ها یاری نمودند، تشکر می‌شود.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به نبود اطلاعاتی چون محل وقوع  
 تشنج و ناقص بودن اطلاعات نوار مغزی (آزمایش EEG) اشاره نمود.

### سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد پریسا عطایی دیزجی  
 در رشته آمار زیستی به راهنمایی آقای دکتر مهدی رهگذر با کد

### References

1. Imani E, Khademi Z, Naghizadeh F, Askarnia M. Etiology and Characteristics of Febrile Convulsion in Children Admitted to Pediatric Hospital. *J Health Care*. 2012;14(1):0-.
2. Vuilleumier P, Jallon P. [Epilepsy and psychiatric disorders: epidemiological data]. *Rev Neurol (Paris)*. 1998;154(4):305-17. [pmid: 9773058](#)
3. Nelson W, Kliegman R. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011.
4. Friedman MJ, Sharieff GQ. Seizures in children. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53(2):257-77. [doi: 10.1016/j.pcl.2005.09.010](#) [pmid: 16574525](#)
5. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*. 2006;367(9509):499-524. [doi: 10.1016/S0140-6736\(06\)68182-8](#) [pmid: 16473127](#)
6. Andersen PK, Gill RD. Cox's Regression Model for Counting Processes: A Large Sample Study. *Ann Statistics*. 1982;10(4):1100-20. [doi: 10.1214/aos/1176345976](#)
7. Kheiri S, Faghihzadeh S, Meshkani M, Mahmoodi M, Babaei Roochi G. [A comparison of Cox and Frailty Models in presence of unknown risk factors]. *J Res Med Sci*. 2003;8(2):23-8.
8. Gohari M, Mahmoodi M, Mohammad K, Pasha E. [A recurrent events analysis using time- dependent Frailty Model]. *Statistical Sci*. 2007;2(1):157-70.
9. Meyer R, Romeo JS. Bayesian semiparametric analysis of recurrent failure time data using copulas. *Biom J*. 2015;57(6):982-1001. [doi: 10.1002/bimj.201400125](#) [pmid: 26153049](#)
10. Aalen O. Nonparametric Inference for a Family of Counting Processes. *Ann Statistics*. 1978;6(4):701-26. [doi: 10.1214/aos/1176344247](#)
11. Andersen PK, Borgan Ø, Gill RD, Keiding N. *Statistical Models Based on Counting*. New York: New Springer; 1993.
12. Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2002.
13. Lawless JF. *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*. 2nd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2002.
14. Dagne GA, Snyder J. Bayesian Analysis of Repeated Events Using Event-Dependent Frailty Models: An Application to Behavioral Observation Data. *Commun Stat Theory Methods*. 2010;39(2):293-310. [doi: 10.1080/03610920902737118](#) [pmid: 20161593](#)
15. Wienke A. *Frailty models*. Rostock, Germany Max Planck institute for demographic research; 2003.
16. Fermanian J, Scaillet O. *Some statistical pitfalls in copula modeling for financial applications*. Geneva: University of Geneva, Research Centre of Statistics, 2004.
17. Rahimzadeh Kivi M. [Long-term bivariate survival analysis with correlated Frailty Model]. Tehran, Iran: University of Tarbiat Modarres; 2009.
18. Akhoond M, Kazemnejad A, Hajizadeh E. [Bayesian Analysis of Competitive Risk Data modeled using Positive Stable Copula]. *Islamic Azad Univ J*. 2010;78(2):9-20.
19. Vasheghani M, Rahgozar M, Biglarian A, Rastegar M. [Assessing the factors related to type 2 diabetes mellitus using the Bayesian Regression Model of Spike and Slab]. *J Health Promot Manage*. 2018;7(3):20-4.
20. Azadchehr M, Rahgozar M, Karimloo M. [To identify some factors effective on survival of the elderly living in nursing home using Copula Competing Risk Model: Bayesian approach]. *J Health Promot Manage*. 2014;3(4):46-55.
21. Vurucu S, Saldır M, Unay B, Akin R. Determination of risk factors associated with seizure relapse after antiepileptic drug withdrawal. *Cent Eur J Med*. 2010;5(2):251-6.
22. Hassanpour H, Ghafrani M. [Determining the risk factors of recurrent febrile seizure in children referring to Hazrat-e-Ali Asghar Children's Hospital]. *Razi J Med Sci*. 2009;65(16):46-53.
23. Sanaee A, Akhlaghi A, Pazaki R. [Risk factors of fever and seizure attacks in children of Fateme Zahra Hospital in Bushehr]. *Bushehr Univ Med Sci*. 2006;9(2):168-74.
24. Nasehi M, Moosazadeh M, Saket S. [Factors cause the first febrile seizure in children: A Systematic review]. *J Isfahan Med Sch*. 2014;32(298):911-28.