

# مقایسه پارامترها و برازش مدل‌های با متغیرهای مستقل وابسته و غیر وابسته به زمان در تحلیل بقا

حمید شریفی<sup>۱</sup>، علی اکبر حق دوست<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات مدل‌سازی در سلامت، پژوهشکده آینده‌پژوهی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

<sup>۲</sup> بخش اپیدمیولوژی و آمار حیاتی، گروه بهداشت و مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر کرمان

<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، پژوهشکده آینده‌پژوهی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

نویسنده رابط: حمید شریفی، آدرس: کرمان، مرکز تحقیقات مدل‌سازی در سلامت، پژوهشکده آینده‌پژوهی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، تلفن: ۰۳۴-۳۱۳۲۵۴۲۲

پست الکترونیک: hsharifi@kmu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۳/۰۲/۳۰؛ پذیرش: ۹۳/۰۸/۰۵

**مقدمه و اهداف:** یکی از مزایای تحلیل بقا مدیریت متغیرهای وابسته به زمان است. در این مطالعه مدل‌های وابسته و غیروابسته به زمان در برآورد اثر بیماری‌ها بر بقای گاوهای شیری ارزیابی گردید.

**روش کار:** در این مطالعه هم‌گروهی تاریخی ۷۰۶۷ گاو شکم اول و دوم از گاو‌داری‌های صنعتی استان تهران وارد شدند. دام‌ها از روز زایش تا زایش بعد یا حذف، پیگیری شدند و رخداد بیماری‌های مختلف، شکم زایش، فصل زایش و تولید شیر ثبت گردید. ۵ مدل پارامتریک بر روی داده‌ها برازش گردید. در مدل ۱ بیماری‌ها متغیرهای غیروابسته به زمان و در مدل ۲ تا ۵ بیماری‌ها متغیرهای وابسته به زمان تلقی شدند و با استفاده از مدل Lexis expansion هر دام در طول مطالعه به چندین مشاهده یک‌ماهه تقسیم شد. در مدل ۲ فرض گردید که هر حیوانی که در یک ماه خاص به بیماری مبتلا می‌شود، تا انتهای دوره در معرض خطر است. مدل ۳ عکس مدل ۲ فرض گردید. در مدل ۴ و ۵ فرض شد که دام‌ها فقط در همان ماه در معرض خطر هستند، با این تفاوت که در مدل ۴ فرض گردید که بیماری‌ها فقط می‌توانند یک‌بار اتفاق بیافتند، اما در مدل ۵ رخداد بیماری‌ها در ماه‌های متعدد در مدل وارد شد.

**نتایج:** مقدار AIC در مدل ۱ و ۵ به ترتیب ۱۰۸۰۹ و ۱۰۳۶۶ و مقدار BIC به ترتیب ۱۰۹۲۶ و ۱۰۵۲۸ بود. بر طبق مقدار BIC، AIC و شکل نمودار Cox-Snell Residuals مدل ۵ و با استفاده از توزیع گومپرتز به عنوان بهترین مدل شناخته شد.

**نتیجه‌گیری:** مقایسه مدل‌ها نشان داد که مدل‌های غیر وابسته به زمان اثر پارامترها را کم‌تر از حد واقعی بیان می‌کنند.

**واژگان کلیدی:** تحلیل بقا، مدل‌های وابسته و غیر وابسته به زمان، Lexis expansion، گاو شیری

## مقدمه

متعددی می‌باشد که باعث کاربرد زیاد آن شده است. از ویژگی‌های مهم این داده‌ها توان بالاتر نسبت به تحلیل‌هایی مانند رگرسیون لجستیک می‌باشد؛ علاوه بر این مدل‌های بقا می‌توانند متغیرهایی را که در طی زمان تغییر می‌کنند را هم در تحلیل مدنظر قرار دهند. در مطالعات هم‌گروهی تغییر مقدار برخی متغیرهای مستقل بسیار معمول می‌باشد که به این متغیرها، متغیرهای وابسته به زمان می‌گویند. مدل‌های وابسته به زمان که در آن متغیرهایی مانند بیماری‌ها در طول زمان تغییر می‌یابند، نسبت به مدل‌های غیر وابسته که در آن‌ها این متغیرها در طول زمان ثابت فرض می‌شوند دارای مزیت‌هایی می‌باشند (۱-۳).

در نظر گرفتن اثر وابستگی به زمان در مطالعه اثر بیماری‌ها بر بقای حیوانات امری ضروری به نظر می‌رسد به علت این که با این روش می‌توان تاریخچه‌ی بیماری را در حیوانات در تمام طول

کاهش عمر اقتصادی و حذف گاوها یک فرایند پرهزینه و پیچیده در صنعت دامپروری می‌باشد (۱). بیماری‌ها دارای اثرهای مستقیم و غیر مستقیم از طریق کاهش تولید شیر، کاهش کارایی تولید مثلی بر حذف می‌باشند (۲،۳). مهم‌ترین هزینه‌ای که حذف بر یک دامپروری تحمیل می‌کند، خرید تلیسه‌های جایگزین می‌باشد که این هزینه‌ها پس از هزینه‌های تغذیه حیوانات، به عنوان دومین موضوع پرهزینه در گاو‌داری‌ها برآورد می‌گردد (۵). علاوه بر این حذف زودرس دام‌ها منجر به استفاده محدود از منابع می‌شود؛ عواملی که در حذف زودرس حیوانات نقش دارند عبارتند از: بیماری‌ها، تولید شیر کم، وضعیت آبستنی، در دسترس بودن تلیسه‌های جایگزین، مرحله شیردهی (۵، ۱).

برای ارزیابی اثر بیماری‌ها بر طول عمر دام‌ها، تحلیل بقا بهترین رویکرد می‌باشد. این نوع تحلیل داده‌ها دارای ویژگی‌های

(دستی یا رایانه‌ای) استخراج گردیدند. گاوها از زمان زایش تا زایش بعد یا حذف از گاوداری (هر کدام که زودتر اتفاق می‌افتاد) پیگیری شدند. داده‌های ثبت شده عبارت بودند از بیماری‌های مختلف شامل ورم پستان، عفونت‌های رحمی، لنگش، کیست‌های تخمدانی، سقط جنین، جفت‌ماندگی، اسهال، مشکلات شکمبه، مشکلات واژن، جابه‌جایی شیردان، آسیب به بافت پستان، مشکلات تنفسی، سندرم گاو زمین‌گیر، و کتوز بالینی. شکم زایش، فصل زایش، تولید شیر ۶۰ روزه حیوان نیز به عنوان متغیر مخدوش کننده به مدل وارد شدند.

### تجزیه و تحلیل آماری

**مدل‌های مختلف با متغیرهای مستقل وابسته و غیر وابسته به زمان**

برای مقایسه مدل‌های وابسته و غیر وابسته ۵ مدل بر روی داده‌ها برازش گردید. در مدل ۱ بیماری‌ها به عنوان متغیرهای غیر وابسته به زمان فرض شدند. در مدل ۲-۵ بیماری‌ها به عنوان متغیرهای وابسته به زمان تلقی شدند. در این مدل‌ها، زمان پیگیری به فواصل زمانی یک ماهه شکسته شد. به عبارت دیگر، با استفاده از مدل Lexis expansion (۱۰) هر دام وارد شده به مطالعه از زمان ورود تا حذف یا سانسور به چندین مشاهده یک ماهه تقسیم گردید. اساس، ۷۰۶۷ رکورد اولیه به بیش از ۱۰۰۰۰ مشاهده ماهانه شکسته شد. در مدل ۲ فرض گردید که هر حیوان از ماه رخداد بیماری تا انتهای دوره بیمار است. در مدل ۳ فرض گردید حیوان بیمار از ابتدای مطالعه تا ماه بیمار شدن، بیمار است (کد ۱)؛ این مدل عکس مدل ۲ فرض شد. در مدل ۴ و ۵ فرض گردید که دام‌ها فقط در همان ماه رخداد بیماری، بیمار هستند و کد ۱ برای آن‌ها فرض می‌گردید و در بقیه‌ی ماه‌ها کد صفر برای آن‌ها فرض شد با این تفاوت که در مدل ۴ فرض گردید که بیماری‌ها فقط می‌توانند یک بار اتفاق بیافتند، اما در مدل ۵ رخداد بیماری‌ها در ماه‌های متعدد در مدل وارد گردید و اثر عودکنندگی بیماری‌ها نیز در نظر گرفته شد؛ در این مدل هر حیوانی در هر ماهی که بیمار شد، کد ۱ برای آن فرض می‌گردید. در تمامی این مدل‌ها شکم زایش، تولید شیر ۶۰ روزه به عنوان متغیرهای غیر وابسته به زمان برای تعیین بهترین مدل برازش شده روی داده‌ها، مدل‌های مختلف پارامتریک ارزیابی شدند.

دوره‌ی مطالعه ارزیابی نمود و در هر مرحله‌ای که حیوان بیمار بوده است، آن را در مطالعه وارد نمود؛ علاوه بر این، در نظر گرفتن اثر وابستگی به زمان باعث می‌شود تا بتوان اثر بیماری‌های عودکننده را هم در مطالعه بررسی نمود (۷-۴). در تحلیل بقاء هر چند مدل‌های نیمه پارامتریک به علت این‌که هیچ پیش‌فرضی را ندارند، دارای کاربرد بیش‌تری می‌باشند، اما این مدل‌ها در مقایسه با مدل‌های پارامتریک از کارایی پایین‌تری برخوردارند (۱،۸).

هدف از انجام این مطالعه هم‌گروهی تاریخی، مقایسه مدل‌های وابسته و غیر وابسته به زمان در بررسی بهترین مدل پیش‌بینی کننده اثر بیماری‌ها بر حذف گاوهای شکم اول و دوم در گاوداری‌های صنعتی کشور بود.

### روش کار

#### معیارهای ورود به مطالعه

جامعه آماری گاوداری‌های شیری استان تهران بودند که دارای حداقل ۵۰ رأس گاو بودند. ابتدا فهرست گاوداری‌های استان از اداره کل دامپزشکی استان تهران گرفته شد و به طور تصادفی از میان ۶۷۹ واحد گاوداری واجد شرایط مطالعه، تعداد ۳۲ گاوداری که دارای سامانه‌ی دستی یا رایانه‌های دقیق ثبت داده‌های مرتبط به تاریخ زایش، وقوع بیماری‌ها و تاریخ حذف از گاوداری و... بودند، انتخاب و وارد مطالعه شدند. تمام گاوهای شکم اول و دوم که از ابتدای فروردین تا پایان اسفند ۱۳۸۶ زایش داشتند، به مطالعه وارد شدند و تا زایش بعد یا سقط (بیش از ۱۸۰ روز آبستنی) (۹) پیگیری شدند.

گاوداری‌های صنعتی در استان تهران عمدتاً مراکز پرورش نژاد هلشتاین می‌باشند. باروری در آن‌ها اغلب به وسیله تلقیح مصنوعی و در تمام طول مدت سال انجام می‌گیرد. گاوها در بهار بندهای نیمه پوشیده نگهداری شده و سه بار در روز دوشیده می‌شوند. جیره آن‌ها به صورت دستی یا توسط ماشین‌های مکانیزه در اختیار دام قرار می‌گیرد که به‌طور عمده شامل سیلوی ذرت، یونجه، کنسانتره و مکمل‌های غذایی است.

#### جمع‌آوری داده‌های مرتبط با بیماری‌ها

تعداد ۷۰۶۷ گاو شکم اول و دوم به این مطالعه وارد شدند. تمام داده‌های مورد نیاز در این مطالعه از سامانه ثبت داده‌های گاوداری

## انتخاب مدل پارامتریک مناسب

به منظور انتخاب بهترین مدل پارامتریک قبل از برازش کردن توزیع‌های مختلف روی مدل‌های ذکر شده از تست غیر پارامتریک بر اساس شکل منحنی خطر استفاده گردید؛ بر این اساس روی تمامی مدل‌های ذکر شده مقدار  $\ln(-\ln(S))$  که S فانکشن بقای کاپلر مایر است، محاسبه و در مقابل مقدار لگاریتم طبیعی زمان بقای مشاهده شده ترسیم شد. گراف‌های رسم شده را با توزیع بقای مدل‌های متفاوت نمایی (exponential)، وایبل، گومپرتز، لگ-نرمال، لگ-لجستیک مقایسه گردید (۱۳-۱۱)، اما مدل جنرالایز گامای عمومی (Generalized gamma) را به علت این که نمی‌توان اثر شکنندگی به آن وارد کرد؛ در نظر گرفته نشد (۱۴). پس از برازش کردن توزیع‌های مختلف روی ۵ مدل بالا از شاخص‌های (Akaike's Information Criteria) AIC و BIC (Bayesian Information Criteria) و هم‌چنین شکل نمودار Cox-Snell Residuals برای انتخاب بهترین توزیع برازش شده استفاده گردید. تمامی شاخص‌های استفاده شده قبل و پس از برازش کردن توزیع‌ها نشان دادند که توزیع گومپرتز به عنوان بهترین مدل روی داده‌ها می‌باشد.

روش محاسبه AIC و BIC:

$$AIC = -2 \ln L + 2(k + 1)$$

$$BIC = -2 \ln L - (N - k - 1) \ln(N)$$

که در آن:

$$L = \log \text{likelihood}$$

k = تعداد متغیرهای پیش بینی کننده در مدل است

N = تعداد مشاهدات در مجموعه داده‌ها

پس از شناختن بهترین مدل برازش شده روی داده‌ها، برای حذف اثر همبستگی بیشتر زمان‌های بقاء در درون گله‌ها نسبت به این شاخص در بین گله‌ها، در تمام مدل‌ها اثر شکنندگی (Shared frailty) هم در مدل‌ها وارد گردید؛ که برای انتخاب نوع

شکنندگی در مدل‌ها از نسبت درست‌نمایی (Likelihood Ratio) استفاده (۱،۳) که در تمام مدل‌ها شاخص شکنندگی گاما، بهتر برازش شد. پس از برازش مدل نهایی روی داده‌ها، Cox-Snell Residuals رسم و بر اساس شکل این نمودار و شاخص‌های AIC و BIC بهترین مدل انتخاب گردید (۱). مدیریت، تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری Stata نسخه ۱۰/۱ انجام گرفت.

## یافته‌ها

در مجموع از ۷۰۶۷ حیوانی که به این مطالعه وارد شدند، ۳۹۰۴ حیوان (۵۵/۲ درصد) در شکم اول و ۳۱۶۳ حیوان (۴۴/۸ درصد) در شکم دوم بودند. در مجموع ۱۶۱۹ گاو (۲۲/۹ درصد، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۲۳/۹-۲۱/۹) در طی مطالعه از گاوداری‌های مورد مطالعه حذف شدند. از این تعداد دام حذف شده، به ترتیب ۷۶۴ و ۸۵۵ حیوان در شکم اول و دوم بودند؛ که بر این اساس شاخص حذف در گاوهای شکم اول (۱۹/۶ درصد، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۲۰/۸-۱۸/۳) و در گاوهای شکم دوم (۲۷/۰ درصد، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۲۸/۶-۲۵/۵) برآورد گردید.

برآورد نسبت خطر (Hazard Ratio) و مقدار P\_value مدل‌های مختلف در جدول شماره ۱ آورده شده است. جدول شماره ۲ شاخص AIC و BIC مدل‌های مختلف را نشان می‌دهد. بر اساس شاخص‌های AIC و BIC بهترین مدل برازش شده روی داده‌ها مدل ۵ می‌باشد. نمودار شماره ۱، Cox-Snell Residuals مدل‌های مختلف را نشان می‌دهد. همان‌گونه که از این نمودار مشخص است، مدل ۵ دارای برازش بهتری است (۱).

جدول شماره ۱- مقایسه پارامترها در مدل‌های مختلف با متغیرهای مستقل وابسته و غیر وابسته به زمان در برآورد اثر بیماری‌ها بر حذف گاوها [ (P\_value) ]

متغیر	مدل ۱	مدل ۲	مدل ۳	مدل ۴	مدل ۵
شکم زایش	۱/۴ (<۰/۰۰۱)	۱/۴ (<۰/۰۰۱)	۱/۴ (<۰/۰۰۱)	۱/۴ (<۰/۰۰۱)	۱/۴ (<۰/۰۰۱)
تولید شیر ۶۰ روزه (لیتر)					
بیش از ۲۱۰۰	۱	۱	۱	۱	۱
۱۸۰۱-۲۱۰۰	۲/۱ (<۰/۰۰۱)	۲/۳ (<۰/۰۰۱)	۲/۲ (<۰/۰۰۱)	۲/۲ (<۰/۰۰۱)	۲/۲ (<۰/۰۰۱)
۱۵۰۱-۱۸۰۰	۴/۶ (<۰/۰۰۱)	۴/۹ (<۰/۰۰۱)	۴/۷ (<۰/۰۰۱)	۴/۵ (<۰/۰۰۱)	۴/۴ (<۰/۰۰۱)
کمتر از ۱۵۰۰	۶/۰ (<۰/۰۰۱)	۶/۰ (<۰/۰۰۱)	۶/۳ (<۰/۰۰۱)	۵/۹ (<۰/۰۰۱)	۵/۹ (<۰/۰۰۱)
ورم پستان	۱/۲ (۰/۰۰۵)	۱/۷ (<۰/۰۰۱)	۰/۷ (<۰/۰۰۱)	۳/۰ (<۰/۰۰۱)	۲/۷ (<۰/۰۰۱)
عفونت‌های رحمی	۱/۲ (۰/۰۰۴)	۱/۲ (<۰/۰۰۱)	۱/۶ (<۰/۰۰۱)	۲/۰ (<۰/۰۰۱)	۱/۹ (<۰/۰۰۱)
لنگش	۱/۱ (۰/۰۳۵)	۱/۶ (<۰/۰۰۱)	۰/۷ (۰/۰۰۴)	۳/۲ (<۰/۰۰۱)	۳/۴ (<۰/۰۰۱)
کیست تخمدانی	۰/۹۷ (۰/۵۹)	۱/۴ (<۰/۰۰۱)	۰/۲ (<۰/۰۰۱)	۱/۵ (۰/۰۴۵)	۱/۶ (۰/۰۰۹)
سقط جنین	۰/۸۸ (۰/۸۲)	۰/۹۶ (۰/۶)	۰/۲ (<۰/۰۰۱)	۰/۹ (۰/۰۵۷)	۲/۳ (<۰/۰۰۱)
اسهال	۱/۸ (<۰/۰۰۱)	۳/۸ (<۰/۰۰۱)	۱/۵ (۰/۰۰۳)	۱۰/۹ (<۰/۰۰۱)	۱۰/۵ (<۰/۰۰۱)
مشکلات شکمبه	۱/۶ (<۰/۰۰۱)	۱/۹ (<۰/۰۰۱)	۱/۹ (<۰/۰۰۱)	۶/۴ (<۰/۰۰۱)	۵/۷ (<۰/۰۰۱)
جابه‌جایی شیردان	۱/۴ (۰/۰۰۸)	۱/۶ (۰/۰۱۵)	۱/۶ (۰/۰۱۸)	۳/۴ (<۰/۰۰۱)	۳/۶ (<۰/۰۰۱)
مشکلات تنفسی	۴/۱ (<۰/۰۰۱)	۲/۴ (<۰/۰۰۱)	۱/۷ (۰/۰۰۴)	۴/۶ (<۰/۰۰۱)	۴/۸ (<۰/۰۰۱)
تورم ضربه‌ای نگاری	۰/۷ (۰/۳۶)	۲/۲ (۰/۰۰۵)	۲/۱ (<۰/۰۰۱)	۱۱/۵ (<۰/۰۰۱)	۹/۲ (<۰/۰۰۱)
شکنندگی گاما	۰/۰۰۰۶ (<۰/۰۰۱)	-۰/۰۰۰۲ (<۰/۰۰۱)	-۰/۰۰۳ (<۰/۰۰۱)	۰/۰۰۱ (<۰/۰۰۱)	۰/۰۰۱ (<۰/۰۰۱)

مدل ۱: مدل با متغیرهای مستقل غیر وابسته به زمان.

مدل ۲: مدل با متغیرهای مستقل وابسته به زمان با این فرض که هر حیوانی که در یک ماه خاص به بیماری مبتلا می‌شود تا انتهای دوره در معرض خطر است.

مدل ۳: مدل با متغیرهای مستقل وابسته به زمان با این فرض که هر حیوانی که در یک ماه خاص به بیماری مبتلا می‌شود، از ابتدای مطالعه تا آن ماه معرض خطر است.

مدل ۴: مدل با متغیرهای مستقل وابسته به زمان با این فرض که دام‌ها فقط در همان ماه در معرض خطر هستند و بیماری‌ها فقط می‌توانند یک‌بار اتفاق بیافتند.

مدل ۵: مدل با متغیرهای مستقل وابسته به زمان با این فرض که دام‌ها فقط در همان ماه در معرض خطر هستند و احتمال بیماری‌ها در ماه‌های متعدد قابلیت عود دارند.

جدول شماره ۲- مقایسه شاخص‌های AIC و BIC در مدل‌های مختلف با متغیرهای مستقل وابسته و غیر وابسته به زمان در برآورد اثر بیماری‌ها بر حذف گاوها

مدل	AIC	BIC
۱	۱۰۸۰۹	۱۰۹۲۶
۲	۱۰۴۶۴	۱۰۶۳۶
۳	۱۰۷۸۳	۱۰۹۲۵
۴	۱۰۴۰۱	۱۰۵۶۳
۵	۱۰۳۶۶	۱۰۵۲۸

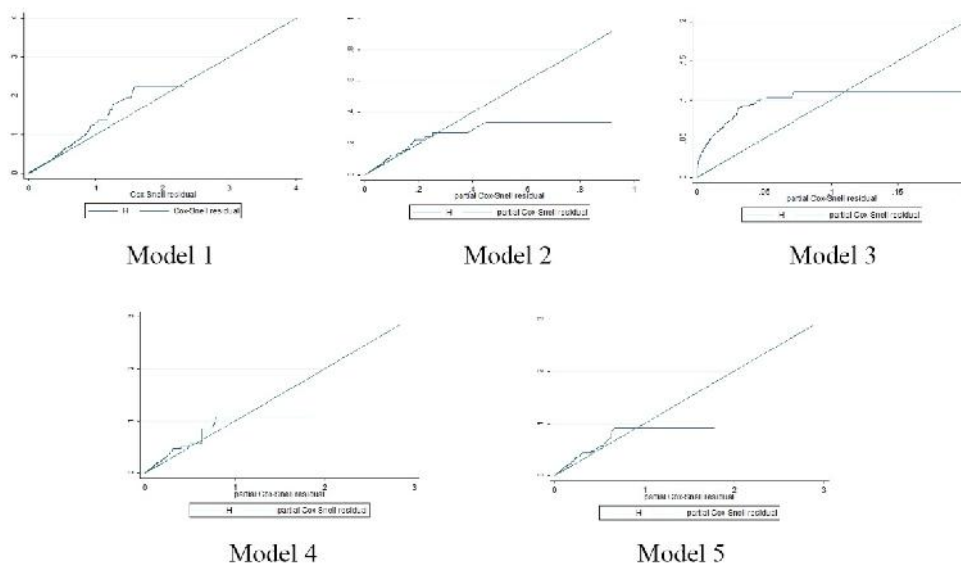
مدل ۱: مدل با متغیرهای مستقل غیر وابسته به زمان.

مدل ۲: مدل با متغیرهای مستقل وابسته به زمان با این فرض که هر حیوانی که در یک ماه خاص به بیماری مبتلا می‌شود، تا انتهای دوره در معرض خطر است.

مدل ۳: مدل با متغیرهای مستقل وابسته به زمان با این فرض که هر حیوانی که در یک ماه خاص به بیماری مبتلا می‌شود، از ابتدای مطالعه تا آن ماه معرض خطر است.

مدل ۴: مدل با متغیرهای مستقل وابسته به زمان با این فرض که دام‌ها فقط در همان ماه در معرض خطر هستند و بیماری‌ها فقط می‌توانند یک‌بار اتفاق بیافتند.

مدل ۵: مدل با متغیرهای مستقل وابسته به زمان با این فرض که دام‌ها فقط در همان ماه در معرض خطر هستند و احتمال بیماری‌ها در ماه‌های متعدد قابلیت عود دارند.



نمودار شماره ۱- شکل توزیع Cox-Snell Residuals در مدل‌های مختلف با متغیرهای مستقل وابسته و غیر وابسته به زمان در برآورد اثر بیماری‌ها بر حذف گاوها

مدل ۱: مدل با متغیرهای مستقل غیر وابسته به زمان.

مدل ۲: مدل با متغیرهای مستقل وابسته به زمان با این فرض که هر حیوانی که در یک ماه خاص به بیماری مبتلا می‌شود تا انتهای دوره در معرض خطر است.

مدل ۳: مدل با متغیرهای مستقل وابسته به زمان با این فرض که هر حیوانی که در یک ماه خاص به بیماری مبتلا می‌شود از ابتدای مطالعه تا آن ماه معرض خطر است.

مدل ۴: مدل با متغیرهای مستقل وابسته به زمان با این فرض که دام‌ها فقط در همان ماه در معرض خطر هستند و بیماری‌ها فقط می‌توانند یک‌بار اتفاق بیافتند.

مدل ۵: مدل با متغیرهای مستقل وابسته به زمان با این فرض که دام‌ها فقط در همان ماه در معرض خطر هستند و احتمال بیماری‌ها در ماه‌های متعدد قابلیت عود دارند.

## بحث

متغیرهای وابسته به زمان بسیار کوچک‌تر می‌باشد. البته در مدل ۳ این برآوردها از مدل ۱ هم پایین‌تر است و در بسیاری از موارد این اثر محافظت‌کننده است و این لزوم توجه به انتخاب مدل وابسته به زمان مناسب را نشان می‌دهد. در مورد متغیرهای غیر وابسته به زمان، شکم زایش و تولید شیر ۶۰ روزه حیوان، تفاوت محسوسی بین برآورد نقطه‌ای و سطح معنی‌داری نسبت خطر در مدل‌های مختلف مشاهده نمی‌شود.

بر اساس بهترین مدل برازش شده روی داده‌ها، خطر حذف دام‌ها با افزایش شکم زایش و کاهش تولید شیر کاهش می‌یابد (۱۵،۶) در حالی که فصل زایش اثری بر بقای دام‌ها نداشت (۱۵). مطابق با این مطالعه اثر بیماری‌های ورم پستان، عفونت‌های رحمی، مشکلات اندام‌های حرکتی، کیست‌های تخمدانی، سقط جنین، اسهال، مشکلات شکمبه، جابه‌جایی شیردان، مشکلات تنفسی، تورم ضربه‌ای نگاری روی عمر اقتصادی حیوانات مشخص گردیده است و این بیماری‌ها باعث کاهش عمر اقتصادی حیوانات می‌شوند (۱۷-۶،۱۵).

## نتیجه‌گیری

تفاوت محسوسی بین برازش مدل‌های وابسته و غیر وابسته به زمان وجود دارد و مدل‌های وابسته به زمان برآورد بهتری از پارامترها به دست می‌دهند؛ هم‌چنین مدل‌های غیر وابسته به زمان برآورد کم‌تری از پارامترهای بقاء ایجاد می‌کنند و در نظر گرفتن اثر وابستگی به زمان در مدل‌های بقاء می‌تواند برآورد بهتری از پارامترها را به دست دهد. هم‌چنین باید مدنظر قرار داد که انتخاب نوع مدل وابسته به زمان بسیار مهم است و اگر مدل مناسب انتخاب نشود، می‌تواند منجر به نتیجه‌گیری اشتباه شود.

نتایج برازش مدل‌های مختلف نشان دادند که مدل با متغیرهای وابسته به زمان که اثر عودکنندگی بیماری‌ها در نظر گرفته شد، به‌عنوان بهترین مدل شناخته شد. بر اساس مقدار تفاوت در شاخص BIC در مقایسه بهترین مدل برازش شده روی متغیرهای وابسته به زمان تفاوت محسوسی بین این مدل و بقیه مدل‌ها می‌باشد. معمولاً ۱۰ واحد تفاوت در BIC نشان‌دهنده‌ی برتری مدل با BIC کم‌تر می‌باشد که تفاوت مشاهده شده در مدل ۵ با مدل ۱ در این مطالعه حدود ۴۰۰ واحد می‌باشد؛ هم‌چنین مدل ۵ که بیماری‌ها را به عنوان رخداد‌های قابل تکرار در نظر گرفته بود نسبت به مدل ۴ که فقط رخداد اول بیماری‌ها را در نظر گرفته بود، برتری محسوسی دارد (۱).

مقایسه پارامترها در مدل‌های غیر وابسته و وابسته به زمان نشان می‌دهد که مدل با متغیرهای غیر وابسته به زمان، پارامترهای کم‌تری را به‌عنوان عوامل کاهش طول عمر گاو‌ها معرفی نمود. بر این اساس، در مدل ۱ بیماری‌های ورم پستان، عفونت‌های رحمی، مشکلات اندام‌های حرکتی، اسهال، مشکلات شکمبه و مشکلات تنفسی بر عمر اقتصادی دام‌ها مؤثر بودند؛ در حالی که در مدل با متغیرهای وابسته به زمان بیماری‌های ورم پستان، عفونت‌های رحمی، مشکلات اندام‌های حرکتی، کیست‌های تخمدانی، سقط جنین، اسهال، مشکلات شکمبه، جابه‌جایی شیردان، مشکلات تنفسی، تورم ضربه‌ای نگاری را بر عمر اقتصادی دام‌ها مؤثر بودند. مقایسه نسبت خطر مدل با متغیرهای وابسته و غیر وابسته به زمان نشان می‌دهد که این ضریب در متغیرهای غیر وابسته به زمان نسبت به مدل با

## منابع

- Dohoo I, Martin W, Stryhn H. Veterinary Epidemiologic Research. 2<sup>nd</sup> edition, AVC Inc. Prince Edward Island; 2010: 467-527.
- Klein J, Moeschberger M. Survival analysis: techniques for censored and truncated data: 2<sup>nd</sup> edition. Springer Verlag New York, Inc.; 2003: 1-20.
- Kleinbaum D, Klein M. Survival analysis: a self-learning text. 2<sup>nd</sup> edition. Springer Verlag; New York, Inc. 2005: 257-330
- Booth C, Warnick L, Gröhn Y, Maizon D, Guard C, Janssen D. Effect of lameness on culling in dairy cows. Journal of dairy science. 2004; 87: 4115-22.
- Gröhn Y, Ducrocq V, Hertl J. Modeling the effect of a disease on culling: An illustration of the use of time-dependent covariates for survival analysis. Journal of dairy science. 1997; 80: 1755-66.
- Rajala-Schultz PJ, Gröhn YT. Culling of dairy cows. Part III. Effects of diseases, pregnancy status and milk yield on culling in Finnish Ayrshire cows. Preventive Veterinary Medicine. 1999; 41: 295-309.
- Sharifi H, Kostoulas P, Bahonar A, Bokaie S, Vodigani M, Haghdoost AA, et al. Effect of health disorders on the hazard of culling on the first or second lactation in Iranian dairy herds. Preventive veterinary medicine. 2013; 109: 144-7.
- Dohoo IR. Quantitative epidemiology: Progress and challenges. Preventive veterinary medicine. 2008; 86: 260-9.
- Beauveau F, Ducrocq V, Fourichon C, Seegers H. Effect of disease on length of productive life of French Holstein dairy cows assessed by survival analysis. Journal of dairy science. 1995; 78: 103-17.
- Clayton D, Hills M. Statistical models in epidemiology: Oxford University Press, USA; 1993: 307-318.

11. Lee E, Wang J. Statistical methods for survival data analysis: 3<sup>rd</sup> edition. Wiley-Interscience; Hoboken, New Jersey; 2003: 134-197.
12. Blossfeld H, Golsch K, Rohwer G. Event history analysis with Stata: Lawrence Erlbaum; USA; 2007: 128-222.
13. Juckett D, Rosenberg B. Comparison of the Gompertz and Weibull functions as descriptors for human mortality distributions and their intersections. *Mechanisms of Ageing and Development*. 1993; 69: 1-31.
14. Cleves M, Gould W, Gutierrez R. An introduction to survival analysis using Stata: 2<sup>nd</sup> edition. Stata Corp; USA; 2004: 229-300
15. Gröhn Y, Eicker S, Ducrocq V, Hertl J. Effect of diseases on the culling of Holstein dairy cows in New York State. *Journal of Dairy Science*. 1998; 81: 966-78.
16. Schneider M, Strandberg E, Emanuelson U, Grandinson K, Roth A. The effect of veterinary-treated clinical mastitis and pregnancy status on culling in Swedish dairy cows. *Preventive veterinary medicine*. 2007; 80: 179-92.
17. Cramer G, Lissemore K, Guard C, Leslie K, Kelton D. The association between foot lesions and culling risk in Ontario Holstein cows. *Journal of Dairy Science*. 2009; 92: 2572-9.

# Comparison of Parameters and Fitness of Different Time-dependent and Time-Independent Independent Variables in Survival Analysis

Sharifi H<sup>1,2</sup>, Haghdoost AA<sup>3</sup>

1- Research Center for Modeling in Health, Institute for Futures Studies in Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Division of Epidemiology and Biostatistics, Department of Food Hygiene and Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University of Kerman, Iran

3- Social Determinant of Health Research Center, Institute for Futures Studies in Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

**Corresponding author:** Sharifi H., hamidsharifi@uk.ac.ir

**Background & Objectives:** Management of time-dependent variables is the advantages of survival analysis. This study compares time-dependent and -independent variables in survival analysis in culling of dairy cows.

**Methods:** In this historical cohort, 7067 dairy cows in the Province of Tehran were recruited. Cows were followed to the next calving or culling. Data on the occurrence of health disorders, calving season, parity, and milk production was obtained. Model 1 treated diseases as time-independent covariates. In models 2, up to 5 diseases were considered time-dependent covariates. For each observation, we split follow-up time in intervals each corresponding to a different lactation month using Lexis expansion of the original dataset. Model 2 assumed that an animal experienced a certain disease from the beginning of the occurrence of that disease by the end of the period. Model 3 assumed that cows were at risk from the beginning of the study until the disease occurred (inverse of model 2). In models 4 and 5, an animal was assumed to experience a certain disease for 1 month if the disease occurred during this period. In Model 4 assumed diseases occurred only one time, and in model 5, multiple disease occurrences at different months were considered as different episodes.

**Results:** AIC in model 1 and 5 was 10809 and 10366; moreover, BIC was 10926 and 10528. According to this numbers and the shape of the Cox-Snell Residuals, model 5 with Gompertz distribution was the best model.

**Conclusion:** Models without time dependency tended to seriously underestimate the risk of a disease on culling.

**Keywords:** Survival analysis, Time-dependent and time-independent models, Lexis expansion, Dairy cows