

## برآورد اثر فصل روی عود پسوریازیس با استفاده از مدل نرخ با ضرایب وابسته - زمان برای رخدادهای بازگشتی

**زمینه و هدف:** پسوریازیس یک بیماری التهابی چند عاملی (multifactorial) مرتبط با سیستم ایمنی است که با تسریع رشد سلول‌های پوست مشخص می‌شود. پسوریازیس ممکن است به دفعات برای فرد اتفاق بیفتد، لذا در دسته‌ی رخدادهای بازگشتی قرار می‌گیرد. این مطالعه به منظور بررسی گروهی از عوامل خطر ساز در مبتلایان به پسوریازیس و ثابت بودن نرخ عود بیماری در فصل‌های مختلف سال انجام شد.

**روش اجرا:** با مرور پرونده‌ی مبتلایان به پسوریازیس که از ابتدای سال ۱۳۸۵ تا ابتدای سال ۱۳۹۳ در بخش پوست بیمارستان امام خمینی تهران بستری شده بودند، ۱۶۰ بیمار که عود منجر به بستری داشتند مورد مطالعه قرار گرفتند. سپس با برازش (fit) مدل نرخ با ضرایب وابسته - زمان با استفاده از نسخه‌ی ۳/۱ نرم‌افزار R، عوامل خطر ساز عود بیماری شناسایی و همچنین در فصل‌های مختلف سال روی عود پسوریازیس مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** این تحقیق نشان داد که در فصل زمستان نرخ بروز عود پسوریازیس افزایش پیدا کرده و نسبت به فصل بهار که کمترین نرخ عود را دارد، به حداکثر (۷/۲ برابر) می‌رسد و با معتدل شدن آب و هوا در فصل بهار و تابستان روندی نزولی دارد. همچنین مشخص شد، عود پسوریازیس در فصول مختلف سال به صورت معناداری متفاوت می‌باشد ( $P < 0.01$ ). علاوه بر آن نشان داده شد ابتلا به عفونت، تنش روانی (stress)، سابقه‌ی خانوادگی مثبت، هیپوکالسمی خون، تعداد گلبول‌های سفید و تغییرات دمایی در عود بیماری پسوریازیس مؤثر هستند ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** فصل سال روی نرخ عود پسوریازیس تأثیرگذار بوده و عود این بیماری در زمستان ۷/۲ برابر شایع‌تر از عود آن در بهار است.

**کلیدواژه‌ها:** پسوریازیس، مدل نرخ با ضرایب وابسته - زمان، رخدادهای بازگشتی

دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۱۰/۱۵ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱۲/۱۷

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۳۹۴، دوره‌ی ۶ (۱): ۲۳-۳۰

فرشته عثمانی<sup>۱</sup>

دکتر ابراهیم حاجی‌زاده<sup>۱</sup>

دکتر پروین منصوری<sup>۲</sup>

۱. گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲. مرکز تحقیقات بیماری‌های پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر ابراهیم حاجی‌زاده

تهران، بزرگراه جلال آل‌احمد، پل نصر، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده‌ی علوم پزشکی، گروه آمار زیستی.

پست الکترونیک:

hajizadeh@modares.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

### مقدمه

۳۷/۸ سال است<sup>۱</sup> و در افرادی که سابقه‌ی خانوادگی مثبتی دارند، بیماری در سنین پایین‌تری شروع می‌شود. تاکنون درمان قطعی برای این بیماری یافت نشده است. این بیماری به‌طور معمول حیات بیمار را تهدید نکرده ولی گاهی با درگیری مفصل سبب ناتوانی می‌شود. پسوریازیس ممکن است در اثر عفونت از جمله عفونت با/ستروپتوکوک بتاهمولیتیک، قطع ناگهانی مصرف داروهای استروئیدی، تنش روانی (stress)،

پسوریازیس بیماری التهابی پوست است که رخ دادن آن به عوامل متعددی (multifactorial) بستگی دارد. براساس آمار، پسوریازیس ۱٪ تا ۶٪ جمعیت (به‌طور متوسط ۳٪) را گرفتار می‌کند و امکان بروز این بیماری در تمامی سنین حتی به‌صورت مادرزادی وجود دارد اما سن متوسط گرفتاری در آن

می‌گیرد، سپس با برآورد متغیر موردنظر در طول زمان، ضریب آن را با استفاده از توابع بی - اسپلاین (bispline) درجه‌ی سوم برآورد می‌کند.

در زمینه‌ی عود بیماری پسوریازیس، مطالعات طولی کمی انجام شده است؛ اما در مورد یافتن ارتباط با بعضی عوامل مطالعاتی در کشور صورت گرفته، از جمله این احمدی و همکاران<sup>۱۱</sup> بین تنش روانی و بروز پسوریازیس رابطه‌ی معنی‌داری به‌دست آوردند، اما بین شدت تنش روانی و وسعت ضایعات مبتلایان به پسوریازیس ارتباطی یافت نشد.

بیماری پسوریازیس در دسته‌ی رخ داده‌های بازگشتی قرار می‌گیرد و به‌دست‌آوردن نرخ عود این بیماری و شناسایی عواملی که در تغییر این نرخ مؤثر هستند می‌توانند به طولانی‌شدن دوره‌ی بهبودی و کاهش عودهای مکرر بیماری کمک کنند. این مطالعه با هدف شناسایی عوامل خطر ساز مرتبط با عود پسوریازیس و به‌طور خاص اثر فصل روی عود بیماری انجام شد.

### روش اجرا

جامعه‌ی پژوهش شامل تمامی مبتلایان به پسوریازیس که به دلیل عود منجر به بستری بین فروردین سال ۸۵ تا فروردین سال ۹۳ در بخش پوست بیمارستان امام خمینی تهران بستری شده بودند، بود. در آن بازه‌ی زمانی با مراجعه به مرکز مدارک پزشکی بیمارستان امام خمینی تهران، ۱۶۰ بیمار بستری با تشخیص پسوریازیس مشخص و مورد پیگیری قرار گرفتند. سپس اطلاعات مورد نیاز از قبیل سن، جنسیت، سابقه‌ی خانوادگی بیماری، محل سکونت، وضعیت تأهل، شغل، سال ورود به مطالعه، سطح کلسیم خون، تعداد گلبول‌های سفید، بیماری همراه، تنش روانی، تغییرات دما، رژیم غذایی، مصرف سیگار، عفونت و طول مدت ابتلا به بیماری پسوریازیس استخراج و در پرسش‌نامه‌ی مخصوص مطالعه درج و در صورت وجود

بارداری، درمان با داروهای از جمله لیتیوم یا کورتیکواستروئید سیستمیک شدید شود<sup>۱-۳</sup>.

اطلاعات اپیدمیولوژیک اندکی در مورد شیوع پسوریازیس در کشور ما وجود داشته و در رابطه با عودهای مکرر این بیماری و زمان‌های وقوع آن نیز مطالعات معدودی صورت گرفته است.

در تحلیل بقا، ماهیت برخی رخ داده‌ها به‌گونه‌ای است که ممکن است چندین مرتبه برای یک فرد یا واحد آزمایشی اتفاق بیفتد، این قبیل رخ داده‌ها، رخ داده‌های بازگشت‌پذیر نام دارند. Liang و همکاران تحلیل رگرسیونی از داده‌های بازگشتی چندمتغیره که در آن اثرات بعضی از متغیرهای کمکی ممکن بود وابسته به زمان باشد، در نظر گرفتند<sup>۴</sup>. برای رفع این مشکل Anderson و همکاران<sup>۵</sup> و Cook و Lawless<sup>۶</sup> از روش مدل‌بندی حاشیه‌ای استفاده کردند. اکثر روش‌هایی که برای تحلیل داده‌های بازگشتی به‌کار می‌روند فقط اثرات متغیرهای کمکی مستقل از زمان را در نظر می‌گیرند که ممکن است این فرض درست نباشد<sup>۷</sup>.

Nan و همکاران یک مدل Cox با ضرایب وابسته - زمان ارائه کردند که با استفاده از آن علاوه‌بر تعیین رابطه‌ی موجود بین متغیرهای کمکی و زمان لازم تا وقوع رخداد، اثر هر یک از متغیرها روی پاسخ در زمان‌های مختلف وجود داشت. این مدل در مطالعاتی قابل استفاده است که در آن‌ها امکان وقوع رخداد موردنظر برای هر واحد آزمایشی حداکثر یک بار وجود داشته باشد<sup>۸</sup>. Amorim و همکاران مدلی را ارائه کردند که با استفاده از آن می‌توان اثر متغیرهای کمکی را روی نرخ وقوع رخ داده‌ها، در طول زمان بررسی کرد<sup>۹</sup>. این مدل زمانی مفید است که فرض شود اثر بعضی از متغیرهای کمکی روی نرخ وقوع رخ داده‌ها به‌ازای زمان‌های مختلف، متفاوت هستند. این روش مدل حاشیه‌ای نرخ را که در سال ۲۰۰۰ توسط Lin و همکاران ارائه شد<sup>۱۰</sup>، به‌عنوان مدل مبنا در نظر

آن‌ها شاخص به Akaike information criterion (AIC) محاسبه و سپس تعداد گره‌ها متناظر با مدلی که دارای کمترین مقدار AIC بود انتخاب شد. برای آزمون متفاوت بودن اثر فصل روی عود بیماری به‌زای فصل‌های مختلف سال، از آماره‌ی Wald استفاده شد:

$$Q_w = (\hat{\gamma}^*)' (Cov(\hat{\gamma}^*))^{-1} \hat{\gamma}^*$$

که در آن  $\gamma^* = (\gamma_1, \dots, \gamma_{m+3})$  است. در صورتی که اثر متغیر موردنظر  $W(t)$  در طول زمان ثابت باشد، آماره‌ی  $Q_w$  دارای توزیع مربع کای با  $m+3$  درجه‌ی آزادی خواهد بود. از نسخه‌ی  $\chi^2_1$  نرم‌افزار R جهت توصیف و تحلیل داده‌های این مطالعه استفاده شد.

### یافته‌ها

از ۱۶۰ بیماری که پرونده‌ی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت، ۸۹ نفر (۵۵٫۶٪) مرد و ۷۱ نفر (۴۴٫۴٪) زن بودند. میانگین، انحراف معیار و میانه‌ی سن بیماران تحت مطالعه به تفکیک جنسیت در جدول ۱ ارائه شده است. هم‌چنین توزیع دفعات عود منجر به بستری در بیماران تحت مطالعه در جدول ۲ نمایش داده شده است. در ۱۶۰ بیمار مورد مطالعه، ۴۷ نفر (۲۹٫۳۷٪) مجرد و ۱۱۳ (۷۰٫۶۲٪) نفر متأهل بودند. ۵۷ نفر (۳۶٪) سابقه‌ی پسوریازیس نداشته درحالی‌که ۱۰۳ نفر (۶۴٫۳٪) سابقه‌ی آن‌را داشتند. در ۱۰۳ نفری که دارای سابقه‌ی این بیماری بودند، میانگین سال‌های ابتلا به این بیماری ۶٫۴ سال با انحراف معیار ۶٫۷۵ بود. طولانی‌ترین مدت ابتلا ۴۰ سال بود. در ۴۱ نفر (۲۵٫۶٪) از بیماران سابقه‌ی پسوریازیس در افراد خانواده و بستگان نزدیک وجود داشت در حالی که در ۱۱۹ نفر (۷۴٫۳٪) از آن‌ها سابقه‌ی پسوریازیس در سایر افراد خانواده وجود نداشت.

ابهام، از طریق تماس تلفنی با بیماران یا خانواده‌ی آن‌ها، اطلاعات لازم گردآوری شد.

یکی از رویکردهای موجود جهت مدل‌سازی و تحلیل داده‌های مربوط به رخدادهای بازگشتی، به‌دست‌آوردن برآوردی از میانگین یا نرخ بروز رخدادهای در زمان‌های مختلف می‌باشد. به دلیل سادگی و قابل فهم بودن این رویکرد، استفاده از آن در تحلیل رخدادهای بازگشتی رایج است. لذا جهت شناسایی عوامل خطر ساز عود پسوریازیس و جهت برآورد اثر فصل روی عود بیماری در فصل‌های مختلف سال از مدل نرخ با ضرایب وابسته - زمان استفاده گردید:

$$d\mu_i(t) = \exp\{\beta' Z_i(t) + \theta(t) W_i(t)\} d\mu_0(t)$$

که در آن  $d\mu_0(t)$  تابع نرخ مبنا و  $\beta$  برداری از ضرایب رگرسیونی ثابت و متغیر کمکی  $Z(t)$  بردار آن دسته از متغیرهای کمکی است که فرض می‌شود اثرشان روی پاسخ، در تمام طول مطالعه ثابت بوده و  $W(t)$  متغیری است که انتظار می‌رود اثر آن روی پاسخ در زمان‌های مختلف، متفاوت باشد. این متغیرها می‌توانند وابسته به زمان یا مستقل از زمان باشند. هم‌چنین  $\theta(t)$  ضریب رگرسیونی مربوط به  $W(t)$  است که از طریق توابع بی - اسپلاین درجه‌ی سوم برآورد می‌شود:

$$\theta(t) = \gamma_0 + \sum_{k=1}^{m+3} \gamma_k \hat{\beta}_k(t)$$

در این رابطه  $\hat{\beta}_k(t)$  ها توابع پایه‌ای بی - اسپلاین هستند که بر مبنای بردار مربوط به زمان‌های مطالعه ساخته می‌شوند و  $m$  نشان‌دهنده‌ی تعداد گره‌های داخلی آن می‌باشد. برای تعیین تعداد گره‌ها از ملاک Akaike استفاده شد. به این ترتیب که ابتدا با استفاده از تعداد گره‌های مختلف (۶ و... و ۳ و ۲) مدل‌های متفاوتی برازش داده شد (fitted) و برای هر یک از

جدول ۳: فراوانی عودهای منجر به بستری در فصول مختلف به تفکیک جنسیت

فصل	جنسیت		جمع کل
	مرد	زن	
	درصد فراوانی	درصد فراوانی	درصد فراوانی
بهار	۹٫۷	۳۳	۱۵٫۳
تابستان	۳۰٫۶	۴۶	۲۵٫۹
پاییز	۲۸٫۲	۳۷	۲۴٫۵
زمستان	۳۱٫۵	۵۶	۳۴٫۳
مجموع	۱۰۰٫۰	۱۷۰	۲۹۴

شغل، بیماری همراه، رژیم غذایی و بروز عود پسوریازیس، رابطه‌ی معناداری مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). ضرایب متغیر فصل عود که به‌ازای فصل‌های مختلف سال نسبت به فصل بهار محاسبه شده، در جدول ۵ نشان داده شده است. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده می‌توان گفت عامل فصل به‌عنوان عواملی خطر ساز در عود بیماری شناخته شد.

در فصل زمستان بیشترین خطر عود نسبت به فصل بهار وجود دارد (۷/۲ برابر خطر عود بیماران در زمستان بیشتر است). هم‌چنین، اثر فصل روی عود پسوریازیس به‌ازای فصول مختلف سال به‌صورت معناداری متفاوت می‌باشد ( $P < 0.01$ ).

## بحث

این مطالعه با هدف بررسی نرخ عود پسوریازیس در فصول سال انجام شد. براساس مطالعات قبلی، این بیماری به‌علت خشکی پوست در فصول سرد سال شدت می‌یابد<sup>۱۲</sup>. نور آفتاب در بعضی بیماران باعث بهبودی و در برخی دیگر باعث شدت بیماری می‌شود. برخی مبتلایان به پسوریازیس بیان داشتند که بیماری‌شان با شروع فصل سرما بیشتر دچار عود شده و با اقامت در آب و هوای معتدل وضعیت بهتری داشته و برای مدتی بهبود پیدا می‌کنند. برخی دیگر بیان داشتند که بیماری‌شان با شروع فصل گرما و به‌خصوص تابستان دچار عود می‌شوند.

جدول ۱: سن بیماران برحسب سال در هنگام ورود به مطالعه

جنسیت	میانگین	انحراف معیار	میان
زن	۴۷	۱۷٫۲۲	۴۸٫۵۰
مرد	۴۰٫۸۷	۱۶٫۹۲	۳۸
مجموع	۴۳٫۴۹	۱۷٫۲۹	۴۰

تعداد ۲۹۴ مورد عود ثبت‌شده در ۱۶۰ بیمار به تفکیک فصل عود منجر به بستری بیماری در جدول ۳ ارائه شده است. در همان جدول، فراوانی عودهای منجر به بستری در فصول مختلف به تفکیک جنسیت نیز نشان داده شده است. از نظر شغلی تعداد ۵۰ نفر از ۷۲ نفر زن حاضر در مطالعه خانه‌دار بوده و از ۲۲ نفر باقی‌مانده، ۱۵ نفر محصل و ۷ نفر کارمند بودند؛ بدین‌ترتیب بخش عمده‌ای از تنوع شغلی موجود مربوط به مردان بود.

جدول ۴ ضرایب متغیرهای «عفونت»، «تنش روانی»، «سابقه‌ی خانوادگی»، «سطح کلسیم خون»، «مصرف سیگار»، «وضعیت تأهل» و «گلوبول‌های سفید خون» را در این مدل پس از حذف متغیرهایی که اثری روی نرخ عود پسوریازیس نداشتند، نمایش می‌دهد. به‌عنوان مثال خطر عود در بیمارانی که به عفونت دچار شده ۹٪ بیشتر از بیمارانی بود که عفونت نداشتند.

پس از برازش مدل بین مجموعه عوامل جنس، سن ورود به مطالعه، سابقه‌ی قبلی پسوریازیس، سن در زمان ورود به مطالعه، جنسیت، محل سکونت،

جدول ۲: توزیع دفعات عود منجر به بستری در مبتلایان به پسوریازیس

تعداد عود منجر به بستری در طول مطالعه	تعداد	درصد
بدون عود	۹۰	۵۶٫۳
۱ بار	۳۷	۲۳٫۱
۲ بار	۱۷	۱۰٫۶
۳ بار و بیشتر	۱۶	۸٫۳۸

در مطالعه‌ای که توسط Youn و همکارانش برای مشخص کردن تأثیر عوامل خارجی پسوریازیس انجام شد، عواملی چون تغییرات فصلی و تنش روانی، نقش داشته و تأثیرات مثبت تابستان و نور خورشید و در مقابل اثرات منفی زمستان و تنش روانی به‌دست آمد<sup>۱۳</sup>. در مطالعه‌ی Osmancevic و Landin-Wilhelmsen نیز تغییر فصل سال به‌عنوان عاملی در تشدید پسوریازیس شناخته شد. این مطالعه نیز اثرات مثبت تابستان و نور خورشید و اثرات منفی زمستان و تنش روانی را نشان داد و کمترین عودها را در فصل بهار گزارش کرد<sup>۱۴</sup>.

در مطالعه‌ی حاضر مشخص شد که خطر عود بیماری در افراد متأهل کاهش می‌یابد. با توجه به آن که در تحلیل داده‌ها اثر متغیر سن نیز مورد بررسی قرار گرفت و معنی‌دار نبود، به نظر این یافته صرفاً ناشی از وضعیت تأهل باشد. کاهش خطر عود پسوریازیس شاید به این دلیل باشد که افراد با شدت بیماری بیشتر تمایلی به ازدواج نداشته و مجرد مانده باشند.

متغیر دیگری که در افزایش خطر عود پسوریازیس نقش داشت، مصرف سیگار بود. براساس برخی از شواهد مصرف سیگار یک عامل خطرناک مستقل در شروع ضایعات پسوریازیس می‌باشد. هم‌چنین، گزارش شده است که مصرف سیگار در افراد مبتلا به پسوریازیس میزان بهبودی و پاسخ به درمان را کاهش می‌دهد. شواهدی نیز وجود دارند که نشان داده‌اند کاهش استفاده از تنباکو می‌تواند در کاهش فراوانی و شدت پسوریازیس مفید باشد<sup>۷</sup>. این نتایج با مطالعات

جدول ۴: ضرایب برآوردشده برای مدل نرخ متناسب عود پسوریازیس در مقابل عوامل خطرناک معنی‌دار

متغیر	$\beta$	$Exp(\beta)$	P
عفونت			
دارد	گروه پایه		
ندارد	۰/۸۲	۱/۰۹	۰/۰۴۱
وضعیت تأهل			
مجرد	گروه پایه		
متأهل	-۰/۱۵	۰/۸۵	۰/۰۴
مصرف سیگار			
ندارد	گروه پایه		
دارد	۰/۶۳	۱/۰۸	۰/۰۳۳
تنش روانی			
ندارد	گروه پایه		
دارد	۰/۳۱	۱/۳۵	۰/۰۲
سابقه‌ی خانوادگی			
ندارد	گروه پایه		
دارد	۰/۵۱	۱/۶۷	۰/۰۳
گلبول‌های سفید خون*			
طبیعی	گروه پایه		
کمتر از طبیعی	۰/۴۵	۱/۰۴	۰/۰۳
سطح کلسیم خون**			
طبیعی	گروه پایه		
هیپوکلسمی	۰/۳۷	۱/۴۵	۰/۰۲۱
هیپرکلسمی	۰/۲۵	۱/۰۶	۰/۱۲

\* حداکثر تعداد گلبول‌های سفید برابر  $10,000 \mu l$  طبیعی در نظر گرفته شد.

\*\* دامنه‌ی طبیعی کلسیم خون  $10,2-8,8 \text{ mg/dl}$  در نظر گرفته شد.

جدول ۵: ضرایب متغیر «فصل عود بیماری» به‌ازای فصل‌های مختلف سال در مدل نرخ عود پسوریازیس

فصل عود بیماری	$\beta$	$Exp(\beta)$	خطای معیار	فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪ برای نسبت نرخ	P
تابستان	۱/۷۹	۵/۰۰۷	۰/۵۱	(۳/۷۵ و ۱۰/۰۵)	۰/۰۰۴
پاییز	۱/۳۷	۴/۰۲	۶/۹۹	(۲/۲۲ و ۷/۳۳)	۰/۰۴
زمستان	۲/۰۳	۷/۲۱	۱/۳۵	(۲/۹۱ و ۱۵/۵۶)	۰/۰۰۳

\* مبنای مقایسه، فصل بهار با ضریب  $Exp(\beta)$  برابر ۱ بود.

در افرادی که تعداد گلبول‌های سفید آن‌ها بیشتر از حد طبیعی بود، خطر عود مکرر منجر به بستری پسوریازیس کمتر از افرادی بود که تعداد گلبول‌های سفید در حد طبیعی داشتند. شاید دلیل این یافته آن باشد که افرادی که بیماری آن‌ها به دلیل عفونت عود کرده بود، تعداد گلبول‌های سفید خون بالا داشته و با توجه به این که عفونت عامل خطرسازی برای بیماری بوده، با از بین رفتن آن، خطر عود مکرر بیماری نیز کاهش یافته باشد.

در افرادی که به دلیل عفونت دچار عود می‌شوند، نسبت به افرادی که با عواملی دیگر با اثر طولانی‌تر مانند تنش روانی یا تغییرات دمایی به عودهای مکرر این بیماری دچار می‌گردند، خطر عود مکرر منجر به بستری با از بین رفتن عامل عفونی بیشتر کاهش می‌یابد. Fry<sup>۱۶</sup> عفونت را به‌عنوان عامل خطر ساز مهمی در عود پسوریازیس مطرح کرد.

به‌طور خلاصه، عود پسوریازیس در فصول مختلف سال متفاوت بوده و بیشترین موارد عود این بیماری در فصل زمستان مشاهده می‌شود.

Naldi و Peli<sup>۱۵</sup>، Fry<sup>۱۶</sup> و اشکوری<sup>۱۷</sup> و محققان دیگر هم‌خوانی دارد. هم‌چنین مطالعه‌ی Neimann و همکاران نیز، مصرف سیگار را عامل خطر سازی در رابطه با عود پسوریازیس نشان داد odds ratio (OR)=۱٫۳<sup>۱۸</sup>. فرشچیان و همکاران، نشان دادند که مصرف سیگار و الکل به‌عنوان عوامل خطر ساز در عود پسوریازیس مطرح می‌باشند، ولی سن و جنس و نوع بیماری پسوریازیس از عوامل خطر ساز نبودند<sup>۱۹</sup>. این نتایج با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد. در این مطالعه اثر فزاینده‌ی هیپوکلسمی بر خطر عود مکرر بیماری مشاهده شد. هم‌چنین افرادی که دارای سابقه‌ی پسوریازیس در والدین یا خویشان نزدیک خود هستند، احتمال بیشتری برای عود مکرر این بیماری داشتند. مطالعه‌ی Naldi و Peli<sup>۱۵</sup> نشان داد سابقه‌ی خانوادگی مثبت با OR=۷، تنش روانی با OR=۱٫۷ و عفونت با OR=۷٫۸ رابطه‌ی معناداری با عود پسوریازیس داشتند که با نتایج مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد. در مطالعه‌ی Jankovic سیگار و الکل با OR=۲٫۲۹، سابقه‌ی خانوادگی مثبت با OR=۳۳٫۹۶ و تغییرات شرایط محیطی با OR=۸٫۳۴ به‌عنوان عوامل خطر ساز در عود پسوریازیس شناخته شدند<sup>۱۸</sup>.

## References

1. Ahmady F, Asillian A, Aksarin H, et al., eds. An introduction to skin disease. 1<sup>st</sup> Ed. Tehran. Teimourzadeh, 2001: 69-75. [Pesrian]
2. Griffiths CEM, Camp RDR. Psoriasis, In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. In: Rook's textbook of dermatology. 7<sup>th</sup> Ed. Oxford: Blackwell; 2004, p.35.1-35.69
3. Habif TP. Psoriasis and other papulosquamous diseases. In: Habif TP, ed. Clinical dermatology. 4<sup>th</sup> Ed. New York. Mosby 2004: 209-45.
4. Liang KY, Self SG, Chang YC. Modelling marginal hazards in multivariate failure time data. J Royal Stat Soc Series B. 1993; 55: 441-53.
5. Andersen PK, Borgan O, Gill RD, Keiding N. Statistical models based on counting processes, New York Springer-Verlag, 1993.
6. Cook RJ, Lawless JF. The analysis of recurrent event data. New York Springer-Verlag, 2007.
7. Liuquan Sun LZ, Jianguo Sun. Regression analysis of multivariate recurrent event data with time-varying covariate effects. Multivariate Analysis 2000; 100: 2214-23.
8. Nan B, Lin X, Lisabeth LD, Harlow SD. A varying coefficient cox model for the effect of age at a marker event on age at menopause. Biometrics 2005; 61: 576-83.

9. Amorim LD, Cai JW, Zeng DL, Barreto ML. Regression splines in the time-dependent coefficient rates models for recurrent event data. *Stat Med* 2008; 27: 5890-59.
10. Lin DY, Wei LJ, Yang I, Ying Z. Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events. *J R Stat Soc* 2000; 62: 711-30.
11. EbneAhmadi E, Sooudi P, Dowlati Y. The impact of stress on expression and severity of psoriasis. *Iran J Dermatol* 1999; 2(2): 15-20. [Persian]
12. Lodén M, Maibach HI. Treatment of dry skin syndrome, 2012.
13. Youn JI. Factors influencing psoriasis: an analysis based upon the extent of involvement and clinical type. *J Dermatol*; 2010. 26: 428-39.
14. Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K. Risk factors for osteoporosis and bone status in postmenopausal women with psoriasis treated with UVB therapy. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 240-46.
15. Naldi L, Peli L. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factor for a first episode of acute guttate psoriasis: Results of a case-control study. *Clin Dermatol* 2009; 76: 232-312.
16. Fry L. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007; 25: 606-15
17. Jankovic S, Raznatovic M. Risk factors for psoriasis: A case-control study. *J Dermatol* 2009 36: 328-34.
18. Neimann AL, Shin DB, Wang X. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis.
19. Farshchian M, Ansar A, Sobhan MR, Torabian S. Psoriasis and risk factors of metabolic syndrome: A case-control study. *Dermatology and Cosmetic* 2013;4: 10-8. [Persian]

## Estimation of seasonal effect on the psoriasis recurrence using time dependent coefficient rates model for recurrent events

Freshteh Osmani, MSc<sup>1</sup>  
Ebrahim Hajizadeh, PhD<sup>1</sup>  
Parvin Mansoori, MD<sup>2</sup>

1. Department of Biostatistics, Tarbiat-e-Modares University, Tehran, Iran
2. Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

**Background and Aim:** Psoriasis is an inflammatory skin disease, which is related to the immune system and is characterized by the rapid growth of skin cells. The aim of this study was to investigate some risk factors in psoriasis and also to check that whether the rate of recurrence is fixed or variable in different seasons by using a time-dependent coefficients rate model.

**Methods:** After reviewing the files of psoriasis patients that had been hospitalized in March 2011 to March 2014 in the dermatology ward of Imam Khomeini Hospital in Tehran, a total of 160 patients who had relapses leading to hospitalization, entered to the study. A rate model with time dependent coefficients by using R software version 3.1 was fitted and risk factors for recurrence were identified. Effect of the season on the recurrence of psoriasis was evaluated.

**Results:** Recurrence rate of psoriasis was 7.2 times higher in winters than in springs, which had the lowest recurrence rate. Spring and summer were associated with lower recurrence rates. Effect of season on the relapse of the disease was significantly different for different seasons ( $P < 0.01$ ). Also, infection, stress, positive family history, hypocalcemia, the normal number of white blood cells and temperature changes were associated with psoriasis relapse ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Recurrence rate of psoriasis is different in different seasons. Psoriasis recurrence rate was 7 times higher in winters in comparison with springs.

**Keywords:** psoriasis, time-dependent coefficients rate model, recurrent events

Received: Jan 5, 2015      Accepted: March 8, 2015

Dermatology and Cosmetic 2015; 6 (1): 22-30

**Corresponding Author:**  
Ebrahim Hajizadeh, PhD

Department of Biostatistics, Medical Sciences Faculty, Tarbiat-e-Modares University, Nasr Bridge, AleAhmad Highway, Tehran, Iran  
Email: hajizadeh@modares.ac.ir

**Conflict of interest:** None to declare