Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 12:26 IRST on Tuesday September 26th 2017

کاربرد مدل‌های شفایافته در تحلیل بقای بیماری تالاسمی ماژور

رضا علی‌اکبری خویی: کارشناس ارشد آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی، تهران، ایران. rkhoei89@Gmail.com
دکتر عنایت‌اله بخشی: دانشیار و متخصص آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی، تهران، ایران. e.bakhshi@uswr.ac.ir
دکتر آزیتا آذرکیوان: دانشیار و متخصص کودکان، فوق تخصص هماتولوژی انکولوژی، موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون- مرکز تحقیقات- درمانگاه تالاسمی، تهران، ایران. azazarkeivan@Gmail.com
* **دکتر اکبر بیگلریان:** دانشیار و متخصص آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی، تهران، ایران (*نویسنده مسئول). abiglarian@uswr.ac.ir

تاریخ دریافت:۱۳۹۳/۲/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۹/۲

چکیده

زمینه و هدف: شناسایی عوامل موثر در بقای کوتاه مدت و بلند مدت بیماران، یکی از دغدغه‌های مهم جامعه پزشکی می‌باشد. با تعیین عوامل خطر و نیز عوامل سلامت در یک بیماری می‌توان اطلاعات با ارزشی کسب نمود. در برخی از موارد، مانند وقتی که مشاهدات سانسور شده زیاد باشند، به‌کارگیری مدل‌های استاندارد بقاء برای تجزیه و تحلیل ممکن است باعث عدم دستیابی به برخی از اطلاعات شود. هدف این مطالعه به کارگیری مدل‌های شفایافته در تعیین عوامل خطر و نیز عوامل موثر بر سلامت بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه گذشته نگر از اطلاعات ۲۹۶ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که در طی سال‌های ۱۳۷۳ تا بهار سال ۱۳۹۲ به کلینیک ظفر در شهر تهران مراجعه کرده بودند؛ استفاده شد. مقایسه مقادیر ملاک اطلاع آکاییکه (Akaike) بین مدل‌ها برای تعیین بهترین مدل، مبنا قرار گرفت. تجزیه و تحلیل این داده‌ها با استفاده از نرم افزارهای Stata نسخه ۱۲ و R نسخه ۲-۰-۳ انجام شد.

یافته ها: میانگین سن بیماران ۲۹/۱ سال با انحراف معیار ۰/۴۷ سال بود. ۱۵۳ نفر از بیماران (۵۱/۷٪) زن بودند. کمترین مقدار ملاک آکاییکه برای مدل شفایافته ناآمیخته لوگ - نرمال با تابع ربط لجیت به دست آمد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج، مدل شفایافته ناآمیخته لوگ- نرمال به عنوان بهترین مدل برای تعیین عوامل خطر بیماری تالاسمی ماژور انتخاب می‌شود.

کلیدواژه‌ها: مدل‌های شفایافته، تحلیل بقاء، تالاسمی ماژور.

مقدمه

تالاسمی ماژور بیماری بسیار شدیدی است که علایم بالینی آن زودرس بوده و از سن ۳-۶ ماهگی ظاهر می‌شوند و چنانچه بیمار خون‌گیری منظمی نداشته باشد؛ احتمال بقاء و زنده ماندن او بسیار کم است (۱). این نوع تالاسمی، شایع‌ترین بیماری کم‌خونی در ایران و جهان است که بیش از ۱۸۰۰۰ نفر در ایران مبتلا به آن هستند. البته با برنامه‌های وزارت بهداشت مبنی بر پیشگیری، روند افزایشی این بیماری در حال کنترل است. تزریق منظم خون رایج‌ترین روش درمان این بیماری است که باید به طور منظمی و با فاصله‌های زمانی تعیین شده صورت گیرد (۲).

برای تجزیه و تحلیل بقای بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، فرم‌های استاندارد بقاء مانند مدل نیمه پارامتری کاکس و یا مدل‌های پارامتری مانند وایبل، گاما و ... را می‌توان به کار گرفت. شرط استفاده از مدل مخاطره متناسب کاکس این است که همه افراد تحت بررسی پیشامد مورد نظر را به تدریج تا آخر مطالعه تجربه خواهند کرد (۳). برای مثال، در بیماری‌های مزمن که به طور معمول قابل درمان نبوده و همچنان سیر پیش رونده خود را حفظ می‌کنند؛ انتظار می‌رود تمام مبتلایان به این بیماری‌ها به تدریج فوت کنند؛ اما این شرط همواره برقرار نیست و ممکن است نسبت معینی از بیماران، در طول دوران پیگیری پیشامد مورد نظر را تجربه نکنند که در این حالت از مدل مخاطره متناسب کاکس نمی‌توان استفاده نمود. در عین حال، گاهی در مطالعات مربوط به بررسی زمان تا رخداد یک پیشامد، ممکن است درصدی از افراد جامعه در مقابل آن پیشامد مصون باشند. در این نوع مطالعات افراد به دو گروه حساس و غیرحساس

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 12:26 IRST on Tuesday September 26th 2017

با بقاء طولانی مدت تقسیم می شوند. افراد دارای بقای طولانی مدت در مقابل رخداد پیشامد مورد نظر ایمنی (مصونیت) دارند و پیشامد مورد نظر را تجربه نمی‌کنند (۴). در چنین شرایطی می‌توان از مدل‌های شفایافته (Cure model) استفاده نمود که از هدف‌های مهم آن، برآورد نسبت افراد شفایافته (ایمن)، برآورد تابع بقاء برای گروه حساس و در معرض خطر جامعه و نیز بررسی فاکتورهای اثرگذار بر موارد گفته شده است (۴ و ۵). لازم به ذکر است وجود نرخ بالای سانسور شدگی در داده‌های بقاء، باعث ایجاد اریبی در برآوردهای بیشینه درستنمایی در انواع مدل‌های استاندارد بقاء می‌شود (۶). در عین حال، این مدل‌ها قادر به تفکیک عوامل موثر بر بقای کوتاه مدت و بلند مدت از هم نیستند. برای تحلیل بقای بیماران به صورت تفکیکی استفاده از مدل‌های شفایافته توصیه می‌شود. چون در این مدل‌ها بقاء بلند مدت و کوتاه مدت تحت بررسی قرار می‌گیرد؛ ممکن است نرخ سانسور بسیار کم و یا بسیار زیاد هم باشد. همان‌طور که گفته شد مدل‌های شفایافته برای تجزیه و تحلیل داده‌های بقاء در حضور افراد با بقای طولانی مدت مورد استفاده قرار می‌گیرد که در آن برخی افراد با گذشت زمان پیشامد مورد نظر را تجربه نمی‌کنند. برای مثال، همه افراد، عضو پیوندی را دفع نمی‌کنند (۷) یا همه کسانی که آلوده به ویروس HIV هستند، مبتلا به بیماری ایدز نمی‌شوند (۸).

به طور کلی در مطالعات مربوط به بقاء اگر درصدی از افراد جامعه در مقابل رخداد مورد نظر مصونیت داشته باشند؛ از مدل‌های شفایافته استفاده می‌شود. در این حالت افراد به دو گروه حساس و غیر حساس تقسیم می‌شوند که در آن گروه حساس دارای بقای طولانی مدت بوده و در مقابل رخداد مورد نظر مصونیت دارند (۷). این مطالعه با هدف تعیین عوامل خطر و عوامل موثر بر سلامت بیماران تالاسمی ماژور با استفاده از مدل‌های شفایافته انجام شده است.

روش کار

در این پژوهش اطلاعات ۲۹۶ نفر بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که در طی سال‌های ۱۳۷۳ تا بهار سال ۱۳۹۲ به کلینیک تالاسمی ظفر شهر تهران مراجعه کرده بودند، بررسی شدند. داده‌ها و اطلاعات مورد نیاز از طریق پرونده خوانی در بخش بایگانی کلینیک ثبت گردید. متغیرهای زمان ابتلا و تشخیص تا زمان مرگ به عنوان متغیر وابسته (زمان بقاء) در نظر گرفته شد. وضعیت تزریق خون (بدون تزریق، نامنظم، منظم)، سن، سن زمان ابتلا و تشخیص، سن در زمان نخستین تزریق دسفرال، سن در زمان اولین تزریق خون، وضعیت طحال برداری (برداشته - شده، برداشته نشده)، نوع دسفرال تزریقی (زیرجلدی، پمپی، هیچ کدام، هر دو)، نسبت پدر و مادر(غریبه، فامیل دور، فامیل درجه یک)، میزان تحصیلات پدر و مادر (بی سواد، زیر دیپلم، دیپلم، دانشگاهی)، زادگاه (همجوار دریا، غیر همجوار دریا) و گروه سنی بیماران (متولدین قبل از سال ۱۳۶۰ و متولدین بعد از سال ۱۳۶۰) به عنوان متغیرهای مستقل در نظر گرفته شدند.

برای انتخاب بهترین مدل پارامتری شفایافته از ملاک اطلاع آکاییکه (Akaike information criteria) استفاده شد. این ملاک به صورت AIC = -2ln L(b) + 2p قابل تعریف است (که در آن p تعداد پارامتر موجود در مدل است) و هر اندازه مقدار این ملاک کوچک‌تر باشد، مدل پیشنهادی مناسب‌تر خواهد بود (۸ و ۹). برای تحلیل از مدل‌های پارامتری شفایافته آمیخته و نا آمیخته و شفایافته کاکس استفاده شد (۱۰-۱۲). مدل‌های پارامتری شفایافته به دو دسته کلی به صورت زیر تقسیم می‌شوند:

الف) مدل‌های آمیخته: این مدل‌ها همان گونه که از نام آن‌ها استنباط می‌شود؛ مدل‌هایی آمیخته از دو نوع از بیماران می‌باشند. نخستین دسته مربوط به بیمارانی است که در برابر رخداد مورد نظر مصونیت دارند. این افراد به اصطلاح افراد شفایافته نامیده می‌شوند. دسته دوم نیز بیمارانی هستند که هیچگونه مصونیتی در برابر رخداد مورد نظر نداشته و تا پایان مدت مطالعه وقوع پیشامد آن‌ها را تهدید می‌کند. تابع بقاء برای مدل‌های شفایافته آمیخته به صورت:

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 12:26 IRST on Tuesday September 26th 2017

$$S_p(t) = p + (1-p)S^*(t),\ S^*(\infty) = 0,\ S_p(\infty) = p > 0$$

تعریف می‌شود (۱۲). در این مدل، p نسبت افراد شفایافته یا مصون را می‌توان به وسیله رگرسیون لجستیک، تابع پروبیت، تابع ربط متمم لوگ - لوگ و رگرسیون خطی مدل بندی نمود. یادآوری می‌شود که مدل‌های شفایافته در صورت عدم وجود افراد مصون همان مدل‌های استاندارد بقاء هستند.

ب) مدل‌های نا آمیخته: این مدل‌ها برای جوامعی تعریف شده‌اند که در آن‌ها تابع توزیع زمان بقای کل افراد جامعه ناکامل است، با این معنی که مقدار تابع توزیع تجمعی به یک نمی‌رسد. تابع بقاء برای این مدل‌ها به صورت ذیل است (۱۰):

$$S(t) = p^{(1-S(t))}$$

در این جوامع، میزان اختلاف تابع توزیع تجمعی با مقدار یک، نسبت افراد شفایافته را نشان می‌دهد؛ بنابراین در این مدل‌ها، نسبت افراد شفایافته در داخل مدل بوده و می‌توان آن را به طور مستقیم با گرفتن حد بقاء در بی نهایت به دست آورد. مدل‌های شفایافته آمیخته نیمه پارامتری کاکس: در مدل شفایافته آمیخته کاکس، تابع بقاء با به‌کارگیری الگوریتم EM (Expectation–Maximization) به دست می‌آید. اگر داده‌های مورد بررسی در این مدل به شکل:

$$(t_i, ¢_i, X_i, Z_i)$$

δ_i باشند (که در آن مقدار ۱ برای i=1,...,n بیانگر رخداد حادثه و مقدار ۰ بیانگر وقوع سانسور، t_i بیانگر زمان بقاء و X_i و Z_i نیز به ترتیب بیانگر متغیرهای مربوط به میزان بقاء احتمال شفایافتگی می‌باشند)؛ تابع درستنمایی برای فرد i ام به زیر خواهد بود (۱۱):

$$\begin{aligned} if \quad ¢_i = 1 \quad &\Rightarrow L = ®_i(Z_i)\, f(t_i | U=1, X_i) \\ if \quad ¢_i = 0 \quad &\Rightarrow L = 1 - ®_i(Z_i) + ®_i(Z_i) S(t_i | U=1, X_i) \end{aligned}$$

که در آن $f(.)=S(.)\lambda(.)$ تابع چگالی احتمال T می‌باشد. در عین حال، تابع درستنمایی به صورت خواهد بود (۱۲):

$$L(\gamma, \beta) = \prod^{n} \left[\left(1 - ®_i(Z_i)\right) + \left(®_i(Z_i) S(t_i | U=1, X_i)\right) \right]^{1-¢_i} \times \left[®_i(Z_i)\ f(t_i | U=1, X_i) \right]^{¢_i}$$

لازم به ذکر است که در این مطالعه، برای شناسایی افراد مصون یا شفایافته از نمودار بقای کاپلان-مایر استفاده شد. به این صورت که اگر در طول مطالعه از یک زمان به بعد نمودار تابع بقاء و قبل از رسیدن به صفر به صورت خط افقی و مستقیم ادامه یابد؛ شواهدی مبتنی بر وجود افراد شفایافته در مدل خواهد بود (۱۲). تجزیه و تحلیل داده‌ها و برازش مدل‌ها با نرم افزار stata12 و R نسخه ۲-۰-۳ انجام شد.

یافته‌ها

از مجموع ۲۹۶ نفر بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور ۱۵۳ نفر (۵۱/۷٪) زن، زادگاه ۴۷/۶٪ همجوار دریا، تحصیلات ۴۷/۴٪ از مادران و همچنین ۴۰/۶٪ از پدران زیر دیپلم یا بیسواد، ۷۲/۶٪ متولد بعد از سال ۱۳۶۰، طحال ۳۷/۸٪ از آن‌ها برداشته شده، ۹۶/۸٪ دارای خون‌گیری منظم، نوع دسفرال ۳۳/۱٪ زیر جلدی و ۷۸/۴٪ از این بیماران هیچ نسبت فامیلی نداشته و یا نسبت فامیلی آن‌ها نامشخص بود. (جدول ۱) میانگین سنی بیماران ۲۹/۱۱ سال با انحراف معیار ۰/۴۷ بود.

تحلیل تک متغیره: در ابتدا براورد بقای بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با استفاده از نمودارکاپلان-مایر انجام شد که در آن میانگین زمان شفایافتگی بیماران در حدود ۴۱/۹۷ سال به دست آمد (نمودار ۱). در ادامه شاخص آکاییکه مدل‌های پارامتری شفایافته برای تک تک متغیرها محاسبه گردید (جدول ۲). با توجه به مقادیر به دست آمده، کم‌ترین مقدار شاخص در متغیرهای سن، وضع طحال برداری، سن شروع تزریق خون، سن ابتلا و تشخیص بیماری، سن در اولین زمان تزریق دسفرال در حالت آمیخته و ناآمیخته مربوط به توزیع وایبل به دست آمد. برای متغیرهای نوع دسفرال، تحصیلات پدر، نسبت والدین و گروه سنی نیز در هر دو فرم آمیخته و نا آمیخته کمترین مقدار شاخص مربوط به توزیع لوگ-نرمال بود. با توجه به مقادیر آکاییکه می‌توان گفت دو

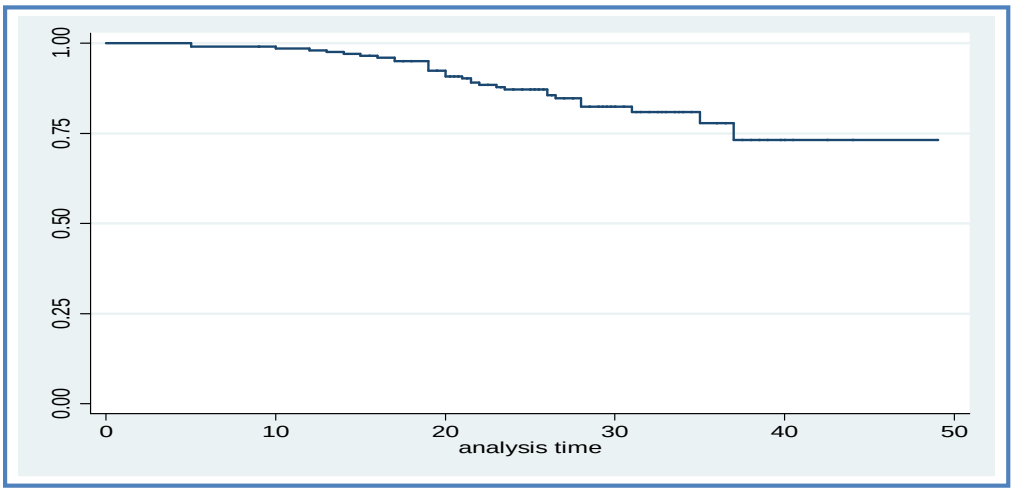
Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 12:26 IRST on Tuesday September 26th 2017

جدول ۱- توزیع مشخصه‌های بیماران مبتلا به بیماری تالاسمی ماژور

متغیر	تعداد	درصد	متغیر	تعداد	درصد
جنس بیمار			گروه سنی		
مرد	۱۳۸	۴۶/۶	متولد قبل از سال ۱۳۶۰	۷۲	۲۴/۳
زن	۱۵۳	۵۱/۷	متولد بعد از سال ۱۳۶۰	۲۱۵	۷۲/۶
نامشخص	۵	۱/۷	نامشخص	۹	۳/۱
زادگاه بیماران			وضعیت طحال		
همجوار دریا	۱۴۱	۴۷/۶	برداشته شده	۱۱۲	۳۷/۸
غیر همجوار دریا	۱۱۱	۳۷/۵	برداشته نشده	۹۳	۳۱/۴
نامشخص	۴۴	۱۴/۹	نامشخص	۹۱	۳۰/۸
تحصیلات مادر			وضع تزریق خون		
بیسواد	۴۶	۱۵/۶	مرتب	۲۱۲	۹۶/۸
زیر دیپلم	۹۴	۳۱/۸	نامرتب	۶	۲/۷
دیپلم	۵۴	۱۸/۲	بدون تزریق	۱	۰/۵
دانشگاهی	۱۱	۳/۷	نامشخص		
نامشخص	۹۱	۳۰/۷	نوع دسفرال		
تحصیلات پدر			زیر جلدی	۹۸	۳۳/۱
بیسواد	۲۴	۸/۱	پمپی	۵۳	۱۷/۹
زیر دیپلم	۹۶	۳۲/۵	هر دو	۲۴	۸/۱
دیپلم	۶۱	۲۰/۶	هیچکدام	۱۱	۳/۷
دانشگاهی	۲۴	۸/۱	نامشخص	۱۱۰	۳۷/۲
نامشخص	۹۱	۳۰/۷	نسبت والدین		
وضعیت پیشامد			غریبه	۱۱۱	۳۷/۵
رخداد مرگ	۳۸	۱۲/۸	فامیل دور	۱۳	۴/۴
عدم رخداد مرگ	۱۶۸	۵۶/۸	فامیل درجه یک	۵۱	۱۷/۲
نامشخص	۹۰	۳۰/۴	نامشخص	۱۲۱	۴۰/۹

توزیع وایبل و لوگ-نرمال نسبت به دیگر توزیع‌ها برازش بهتری دارند و لذا برای مدل‌سازی نهایی در تحلیل چند متغیره انتخاب شدند.

متغیرهای جنس، نوع دسفرال، تحصیلات پدر، تحصیلات مادر، سن ابتلا به بیماری، سن شروع تزریق دسفرال بر روی بقای کوتاه مدت در سطح ۰/۱ معنی‌دار شدند. میانگین زمان بقاء برای مردان و زنان به ترتیب برابر ۴۰/۲ و ۳۹/۷ سال به دست آمد. میانگین و میانه زمان بقاء برای متغیرهای نوع دسفرال و تحصیلات پدر و مادر به دلیل عدم وقوع



نمودار ۱- براورد بقای بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور و تعیین زمان شفایافتگی با نمودار کاپلان-مایر

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 12:26 IRST on Tuesday September 26th 2017

رخداد مرگ قابل محاسبه نبودند. دو متغیر پیوسته سن ابتلا و سن تزریق دسفرال دارای ضرایب رگرسیونی مثبت بودند که بیانگر این است که افزایش سن ابتلا به بیماری و نیز سن شروع تزریق دسفرال باعث کاهش میزان بقاء می‌شود. همچنین برای بقای بلند مدت بیماران نیز تنها متغیر طحال‌برداری معنی‌دار به دست آمد. به طوری که احتمال شفایافتگی برای بیمارانی که طحال آن‌ها برداشته شده بود، ۰/۸۸ و برای کسانی که طحال آن‌ها برداشته نشده بود برابر ۰/۹۷ بود؛ به این معنی که طحال برداری به نسبت باعث کاهش میزان بقاء می‌شود. در مدل شفایافته کاکس نیز متغیر سن دسفرال بر روی بقای کوتاه مدت، معنی‌دار به دست آمد. نسبت خطر برای سن دسفرال برابر HR=۰/۷۳ شد؛ یعنی با افزایش سن تزریق دسفرال، میزان بقاء به نسبت کاهش می‌یابد.

تحلیل چند متغیره: ابتدا تمامی متغیرها وارد

جدول۲- شاخص آکاییکه حاصل از توزیع‌های آمیخته و نا آمیخته برای مدل‌های تک متغیره

متغیر / مدل	نمایی آمیخته	نمایی نا آمیخته	وایبل آمیخته	وایبل ناآمیخته	لوگ – نرمال آمیخته	لوگ – نرمال ناآمیخته	لوگ – لجستیک آمیخته	لوگ – لجستیک ناآمیخته	گامای آمیخته	گامای ناآمیخته
نوع دسفرال	۲۸۵/۶	۲۶۱/۰	۲۶۴/۸	۲۶۱/۹	۲۶۳/۴	۲۶۰/۱	۲۶۴/۹	۲۶۱/۸	۲۶۴/۱	۲۶۲/۳
نسبت پدر و مادر	۳۲۲/۶	۳۱۹/۳	۳۰۰/۳	۳۰۰/۰	۲۹۵/۹	۲۹۵/۳	۲۹۷/۸	۲۹۷/۸	۲۹۶/۹	۳۰۰/۰
تحصیلات پدر	۳۳۶/۰	۳۳۹/۶	۳۰۳/۵	۳۱۶/۶	۳۰۳/۴	۳۰۸/۴	۳۰۴/۲	۳۱۵/۲	۳۰۴/۳	۳۰۷/۵
تحصیلات مادر	۳۰۹/۲	۳۱۰/۶	۳۰۹/۲	۳۱۰/۵	۳۰۸/۲	۳۱۱/۱	۳۰۸/۹	۳۱۰/۹	۳۰۹/۰	۳۱۰/۹
گروه سنی	۳۷۶/۴	۳۷۶/۴	۳۵۸/۲	۳۵۹/۲	۳۵۸/۹	۳۵۹/۰	۳۵۹/۴	۳۵۹/۳	۳۵۹/۰	۳۵۹/۲
زادگاه	–	–	۲۶۴/۶	۲۶۴/۷	۲۶۵/۱	۲۶۵/۰	۲۶۴/۸	۲۶۴/۸	۲۶۴/۹	۲۶۴/۹
سن	–	–	۳۵۹/۱	۳۵۹/۲	۳۶۰/۴	۳۶۰/۴	۳۵۹/۵	۳۵۹/۶	۳۵۹/۸	۳۵۹/۹
سن ابتلا به بیماری	–	۲۳۷/۶	۲۱۸/۵	۲۱۸/۸	۲۲۵/۸	۲۲۲/۷	۲۱۸/۹	۲۲۲/۲	۲۲۴/۰	۲۲۲/۸
سن در زمان اولین تزریق دسفرال	۲۵۷/۱	۲۵۷/۲	۲۳۷/۷	۲۳۷/۵	۲۴۳/۷	۲۴۳/۲	۲۳۹/۱	۲۳۸/۲	۲۴۲/۳	۲۴۱/۳
سن شروع تزریق خون	۲۰۳/۰	۲۰۱/۰	۱۹۲/۷	۱۹۳/۰	–	–	۱۹۴/۰	۱۹۳/۸	۱۹۶/۰	۱۹۶/۱
جنس	۳۸۶/۲	۳۸۵/۲	۳۶۶/۸	۳۶۷/۰	۳۷۰/۷	۳۷۰/۳	۳۶۸/۰	۳۶۸/۰	۳۶۹/۲	۳۶۹/۳
وضعیت طحال برداری	۳۳۵/۵	۳۳۵/۵	۳۱۹/۴	۳۱۹/۵	۳۲۱/۳	۳۲۱/۱	۳۲۰/۷	۳۲۰/۷	۳۲۰/۱	۳۲۰/۸

جدول۳- تحلیل بقای بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با مدل شفایافته لوگ– نرمال ناآمیخته

	ضریب رگرسیونی	خطای استاندارد	مقداراحتمال	فاصله اطمینان ۹۵٪
بقای طولانی مدت				
ضریب ثابت	-۹/۱۷	۴/۵۳	۰/۰۴	(-۱۸/۱و-۰/۲۹)
طحال برداری	۱/۱۰	۱/۰۴	۰/۲۹	(-۰/۹۳و۳/۱۴)
تحصیلات پدر	۱/۵۲	۱/۰۴	۰/۱۴	(-۰/۵۱و۳/۵۶)
تحصیلات مادر	۲/۳۱	۱/۰۰	۰/۰۲	(۰/۳۵و۴/۲۷)
گروه سنی	-۱/۳۱	۱/۰۳	۰/۲۰	(-۳/۳۳و۰/۷۱)
متغیرهای پارامتر مکان*				
ضریب ثابت	-۴/۴۹	۰/۷۲	< ۰/۰۰۱	(-۵/۹۰و۳/۰۷)
جنسیت	-۰/۸۴	۰/۲۹	۰/۰۰۴	(-۱/۴۱و۰/۲۶)
تحصیلات پدر	۰/۷۵	۰/۲۲	۰/۰۰۱	(۰/۳۲و۱/۱۹)
متغیرهای پارامتر شکل*				
ضریب ثابت	۱/۶۶	۰/۹۰	۰/۰۷	(-۰/۱۲و۳/۴۳)
جنسیت	-۰/۸۶	۰/۳۳	۰/۰۰۹	(-۱/۵ و-۰/۲۲)
تحصیلات پدر	۰/۷۲	۰/۲۳	۰/۰۰۱	(۰/۲۷و۱/۱۶)
تحصیلات مادر	-۰/۷۳	۰/۳۳	۰/۰۲۶	(-۱/۳۷و-۰/۰۹)

* براوردهای حاصل مربوط به بقای کوتاه مدت بیماران، افراد در معرض خطر، است. توضیح این‌که در مدل‌های شفایافته، بقای طولانی مدت معمولا با تابع ربط لجیت برآورد می‌شود و بقای کوتاه مدت که مربوط به افراد در معرض خطر می‌شود، دارای دو پارامتر مکان و شکل می‌باشد که تأثیر عوامل خطر بر روی هر کدام از این دو پارامتر به صورت مجزا سنجیده و گزارش می‌شود.

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 12:26 IRST on Tuesday September 26th 2017

مدل شدند و با روش حذف پسرو، متغیرهای دارای بزرگ‌ترین P-value یک به یک از مدل حذف شدند. این مرحله تا زمانی که مدلی با شاخص آکاییکه بیش‌تر نسبت به مدل قبلی به دست آید، تکرار شد. این روش بر روی مدل‌های شفایافته آمیخته و نا آمیخته وایبل و لوگ – نرمال انجام گردید. کم‌ترین مقدار شاخص آکاییکه در مدل شفایافته ناآمیخته لوگ–نرمال با تابع ربط لجیت به دست آمد. این مقدار برابر ۲۵۳/۴۵ بود. در این مدل برای متغیرهای مربوط به سن پاسخی به دست نیامد؛ اما با حذف این متغیرها، متغیر تحصیلات مادر بر روی بقای بلند مدت و متغیرهای جنسیت، تحصیلات پدر و تحصیلات مادر بر روی بقای کوتاه مدت، اثر معنی‌داری از خود نشان دادند. نتایج تحلیل مدل شفایافته لوگ–نرمال نا آمیخته در جدول ۳ آمده است.

بحث و نتیجه گیری

تالاسمی ماژور شایع‌ترین بیماری کم خونی در ایران و سایر نقاط جهان می‌باشد (۲). تاکنون مطالعات مختلفی در زمینه بقای بیماری تالاسمی در ایران و سایر نقاط جهان انجام گرفته است. بته و همکاران اطلاعات ۷ مرکز مربوط به بیماران تالاسمی ماژور در ایتالیا را جمع آوری نموده و مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند. آن‌ها چنین نتیجه‌گیری کردند که میزان بقای افرادی که بعد از سال ۱۹۷۰ متولد شده‌اند بیشتر از میزان بقای افرادی است که در بین سال‌های ۱۹۶۰ تا ۱۹۷۰ متولد شده‌اند. همچنین برای بیماران مونث ۶۸٪ بیماران در سن ۳۵ سالگی زنده بودند (۱۳). مطالعه ریگری در یونان با نام مطالعه طولی بقاء و علت مرگ بیماران تالاسمی ماژور از سال ۱۹۸۵ تا ۲۰۰۴ صورت گرفت. در این مطالعه اصلی‌ترین عامل مرگ بیماران تالاسمی ماژور، خطر افزایش آهن در ارگان‌های مختلف بدن بود. احتمال بقاء به کمک روش کاپلان مایر تخمین زده شد و نتایج با آزمون رتبه لگاریتمی مقایسه گردید بقای متولدین پس از ۱۹۷۵ بیش از بقای متولدی قبل از آن بود (۱۴). لادیس و همکاران در یونان با روش کاپلان – مایر احتمال بقای ۶۴۷ بیمار تالاسمی ماژور را برآورد کرده و نتایج را با استفاده از آمون لوگ–رتبه‌ای مقایسه نمودند (۱۵). لطیفی و همکاران به کمک جدول طول عمر و نمودار کاپلان-مایر و آزمون رتبه لگاریتمی به بررسی بقای بیماران تالاسمی ماژور در اهواز پرداختند. نتایج آن‌ها نشان داد که قومیت (عرب، فارس، لر) و جنسیت افراد در بقای آن‌ها تاثیر معنی‌دار نداشته است (۱). تا کنون مدل‌های شفایافته در تحلیل بقای بیماری تالاسمی ماژور به کار گرفته نشده است. این مطالعه به بررسی و تحلیل بقای مبتلایان به تالاسمی با استفاده از مدل‌های شفایافته پرداخته است. یافته‌ها و نتایج این مطالعه نشان داد که مدل شفایافته نا آمیخته لوگ-نرمال با تابع ربط لجیت نسبت به سایر مدل‌های شفایافته برازش بهتری بر روی داده‌های بیماران تالاسمی ماژور داشت. با توجه به پیشرفت علم در حوزه پزشکی در سال‌های اخیر میزان مرگ بیماران تالاسمی کم‌تر شده است. به همین دلیل در داده‌های مربوط به این بیماری، درصد بالایی از مشاهدات سانسور شده خواهند بود. همان‌گونه که در این مطالعه توضیح داده شد، یکی از دلایل وجود مشاهدات سانسور شده زیاد، وجود افراد مصون یا شفایافته در بین بیماران است. در مطالعه‌ی رحیم-زاده و همکاران که نرخ بالای سانسور شدگی در بیماران پیوند قرنیه را گزارش کردند، از مدل شکنندگی شفایافته برای تعیین عوامل موثر بر دفع پیوند دو طرفه قرنیه استفاده کردند (۷). در مطالعه دیگری عتوف و همکاران به مطالعه تعیین بقای ۵ ساله در بیماران مبتلا به سرطان معده و بررسی علل مربوط به آن با استفاده از مدل‌های شفایافته پرداختند. این افراد در مطالعه خود چنین نتیجه‌گیری کردند که اگر در جامعه مورد مطالعه افراد شفایافته وجود داشته باشند؛ استفاده از مدل‌های شفایافته به منظور بررسی تفکیکی متغیرهای مرتبط با نسبت شفایافتگی و نیز توزیع زمان آن واقعه برای افراد مستعد و در معرض خطر، مناسب هستند (۱۶). محمدی و همکاران نیز در مطالعه‌ای به بررسی عوامل موثر بر فاصله ازدواج تا تولد اول با استفاده از مدل شفایافته گمپرتز تعمیم یافته پرداختند. نتیجه‌گیری این

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 12:26 IRST on Tuesday September 26th 2017

افراد نشان داد که با توجه به احتمال حضور زنان نابارور در جامعه، استفاده از مدل شفایافته گمپرتز راهی مناسب در بررسی فاصله ازدواج تا تولد اول و یافتن عوامل موثر بر این فاصله است (۱۱). به کارگیری مدل‌های شفایافته و بررسی تاثیرات متغیرهای پیشگو بر سلامت و مصونیت بیماران می‌تواند اطلاعات مهمی را برای پزشکان و تصمیم‌گیران حوزه سلامت فراهم کند و این نکته را از مزایای مدل‌های شفایافته می‌توان برشمرد. مقایسه مدل‌های شفایافته آمیخته و نا آمیخته مختلف در تحلیل بقای بیماری تالاسمی ماژور نشان داد که توزیع‌های آمیخته و نا آمیخته وایبل و لوگ-نرمال بر روی اکثر متغیرها برازش بهتری را نسبت به سایر توزیع‌ها داشتند. تحلیل چند متغیره بر روی این داده‌ها هم نشان داد که در نهایت مدل شفایافته نا آمیخته لوگ-نرمال با تابع ربط لجیت به عنوان مدل برتر در بین مدل‌های شفایافته شناخته می‌شود. مدل شفایافته آمیخته لوگ-نرمال با تابع ربط متمم لوگ-لوگ نیز رتبه دوم را به خود اختصاص داد. لازم به ذکر است وجود داده‌های گم شده‌ی زیاد در برخی از متغیرها که میزان آن نزدیک به ۳۵ درصد هم می‌رسید، به عنوان یک محدودیت برای این مطالعه بود.

نتایج این پژوهش نشان داد که مدل‌های شفایافته می‌توانند به عنوان مدلی مناسب برای تحلیل بقای بیماران تالاسمی ماژور به کار روند و لذا استفاده از این مدل‌ها در تحلیل بقای داده‌های شفا یافته برای سایر محققین نیز پیشنهاد می‌شود. در عین حال پیشنهاد می‌شود که باز تحلیل این داده‌ها با استفاده از روش‌های جانهی (Imputation) انجام و با نتایج این مطالعه مقایسه شود.

تقدیر و تشکر

نگارندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند که از کلیه کارکنان کلینیک ظفر و به ویژه سرکار خانم فروغی مسئول محترم بخش بایگانی این کلینیک نهایت تشکر و قدردانی را به عمل آورند.

منابع

1. Latifi S, Zandian K. Survival analysis of β-thalassemia major patients in Khouzestan province referring to Shafa hospital. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2010; 9(1): 84-92.

2. Ansari H, TabaTabayi SHR. Assessment of survival without cardiac disease of thalassemic patients of Shiraz, Iran, 2005.

3. Cox DR. Regression models and life tables (with Discussion). Journal of the Royal statistical society (JRSS). 1972; 34(2):187-220.

4. Maller RA, Zhou, S. Survival analysis with long term survivors. New York: Wiley; 1996.

5. Farewell VT. The use of mixture model for the analysis of survival data with long term survivors. Biometrics 1982; 38:1041-46.

6. Yu HF, Peng CY. Estimation for Weibull Distribution with Type II Highly Censored Data. Quality Technology & Quantitative Management (QTQM). 2013; 10(2): 193-202.

7. Rahimzadeh Kiwi M, Hajizadeh E, Feyzi S. Assessment of factor effectiveness on the bilateral corneal graft rejection in the keratoconus with cure frailty model. Pejouhesh. 2010; 34(2): 117-122. (Persian)

8. Ghadimi MR, Rasouli M, Mahmoodi M, Mohammad K, Zeraati H. A comparative study of impact of personal factors on survival of patients with esophageal cancer using Weibull or log-normal cure models. Hakim. 2011; 14 (1): 41-9.

9. Biglarian A, Bakhsi E, Rahgozar M, Karimloo M. Comparison of artificial neural network and logistic regression in predicting of binary response for medical data: the stage of disease in Gastric cancer. Journal of North Khorasan, University of Medical Sciences. 2011;3 (Biostatistics and Epidemiology Supplement):15-21.

10. Othus M, Barlogie B, LeBlanc ML, Crowley JJ. Cure models as a useful statistical tool for analyzing survival. Clinical Cancer Research. 2012; 18(14): 3731-6.

11. Mohammadi Farrokhran E, Mahmoodi M, Mohammad K, Rahimi A, Majlesi F, Parsaeian M. Study of factors affecting first birth interval using modified Gompertz cure model in west Azarbaijan province, Iran. Iranian Journal of Epidemiology. 2013; 9(1): 41-51.

12. Corbière F, Joly P. A SAS macro for parametric and semiparametric mixture cure models. Computer methods and programs in biomedicine. 2007; 85(2): 173-80.

13. Bette Dowson, Robert J. Basic clinical medical statistics.Translated by Sarafzar AA, ghafarzadegan K. Mashhad University of medical sciences. 1998; p.465.

14. Kazemnejad A, Mehrabi Y, Al-Moazez M, Yavarian M. Survival analysis of patients suffering from thalassemia in Hormozgan province (Iran).

Modarres Journal of Medical Scienes 2002;4:173-180. [Persian]

15. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis E, Kattamis C. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:445-50.

16. Atoof M, Mahmoudi M, Zeraati H, Rahimi Forushgahi A, Moravveji A. Survival analysis of gastric cancer patients refering to Emam-Khomeini hospital using Weibull cure model. 2010.

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 12:26 IRST on Tuesday September 26th 2017

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 12:26 IRST on Tuesday September 26th 2017

Application of cure models in survival analysis of thalassemia major disease

Reza Ali Akbari Khoei, MSc of Biostatistics, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran. rkhoei89@gmail.com
Enayatollah Bakhshi, PhD, Associated Professor of Biostatistics, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran, e.bakhshi@uswr.ac.ir
Azita Azarkeivan, MD, Associated Professor, Pediatric Hematology Oncology, Iranian Blood Transfusion Organization (IBTO) – High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Thalassemia Clinic, Tehran, Iran. azazarkeivan@gmail.com
***Akbar Biglarian,** PhD, Associated Professor of Biostatistics, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran. (*Corresponding author). abiglarian@uswr.ac.ir

Abstract

Background: Identification of the factors influencing short term and long term survival for patients is one of the important concerns in medical society. With determining the risk factors and also health factors of a disease, valuable information can be obtained. In some cases, such as high rate of censoring, the use of standard survival models for analysis may cause to loss in some of information. The purpose of this study was to apply the cure models in identifying the risk and health factors of patients' thalassemia major.

Methods: The data of this historical cohort study with 296 patients with thalassemia major, were gathered during 1994- 2013 in Zafar Clinic in Tehran. Cure models were used for survival analysis of these patients and determination of its risk factors. Data were analyzed using Stata v.12 and R3.0.2 software.

Results: Mean (±SD) of patients' age was 29.11 ± 0.47year. Of the patients, 51.7% were women.. The minimum value of Akaike information criterion was for cure non mixture log – normal model with logit link function.

Conclusion: According to the results, the cure non mixture log – normal models is chosen as the best model for identification the risk factors of thalassemia major disease.

Keywords: Cure models, Survival analysis, Thalassemia major.