

کاربرد مدل‌های شفا یافته در تحلیل بقای بیماری تالاسمی ماژور

رضا علی اکبری خوبی: 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 آریتا آذر کیوان: 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 پذیرش: ۱۳۹۳/۹/۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۲/۲۲

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 شفا یافته 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، مبنای قرار گرفت. تجزیه و تحلیل این داده‌ها با استفاده از نرم افزارهای Stata نسخه ۱۲ و R نسخه ۳-۰-۲ انجام شد.

یافته‌ها: 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 شفا یافته نامیخته لوگ - نرمال با تابع ربط لجیت به دست آمد.

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

کلیدواژه‌ها: مدل‌های شفا یافته، تحلیل بقاء، تالاسمی ماژور.

مقدمه

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

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

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 بقا) 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 شفا یافته از ملاک اطلاع آکایکه (Akaike information criteria) استفاده شد. این ملاک به صورت $-2\ln L(b) + 2p$ 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 شفا یافته آمیخته و نا آمیخته و شفا یافته کاکس استفاده شد (۱۰-۱۲). مدل‌های پارامتری شفا یافته 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 شفا یافته 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 بقا برای مدل‌های شفا یافته آمیخته به صورت:

با بقاء طولانی مدت تقسیم می‌شوند. 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 شفا یافته (Cure model) استفاده نمود که از هدف‌های مهم آن، برآورد نسبت افراد شفا یافته (ایمن)، برآورد تابع بقا 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 بقا، باعث ایجاد آریبی در برآوردهای بیشینه درست‌نمایی در انواع مدل‌های استاندارد بقا 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 شفا یافته توصیه می‌شود. چون در این مدل‌ها بقا 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 شفا یافته برای تجزیه و تحلیل داده‌های بقا 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 بقا اگر درصدی از افراد جامعه در مقابل رخداد مورد نظر مصونیت داشته باشند؛ از مدل‌های شفا یافته 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 شفا یافته انجام شده است.

روش کار

در این پژوهش اطلاعات ۲۹۶ نفر بیمار مبتلا به

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 بقا 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 برآورد بقای بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با استفاده از نمودار کاپلان-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 ناآمیخته کمترین مقدار شاخص مربوط به توزیع لوگ-نرمال بود. با توجه به مقادیر آکاییکه می‌توان گفت دو

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

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 بقا 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 بقا 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 بقا در بی نهایت به دست آورد. مدل‌های شفایافته آمیخته نیمه پارامتری کاکس: در مدل شفایافته آمیخته کاکس، تابع بقا با به‌کارگیری الگوریتم EM (Expectation-Maximization) به دست می‌آید. اگر داده‌های مورد بررسی در این مدل به شکل:

$$(t_i, u_i, X_i, Z_i)$$

$i=1, \dots, n$ باشند (که در آن مقدار ۱ برای i بیانگر رخداد حادثه و مقدار ۰ بیانگر وقوع سانسور، t_i بیانگر زمان بقا و X_i و Z_i نیز به ترتیب بیانگر متغیرهای مربوط به میزان بقا احتمال شفایافتگی می‌باشند)؛ تابع درستیابی برای فرد i ام به زیر خواهد بود $f(t_i | U=1, X_i, Z_i)$ if $u_i=1 \Rightarrow L=f_i(Z_i)$ $f(t_i | U=1, X_i, Z_i)$ if $u_i=0 \Rightarrow L=1-f_i(Z_i)+f_i(Z_i)S(t_i | U=1, X_i)$

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

$$L(\cdot, \cdot) = \prod_{i=1}^n \left[(1-f_i(Z_i)) + (f_i(Z_i)S(t_i | U=1, X_i)) \right]^{1-u_i} \times [f_i(Z_i) f(t_i | U=1, X_i)]^{u_i}$$

جدول ۱- توزیع مشخصه‌های بیماران مبتلا به بیماری تالاسمی ماژور

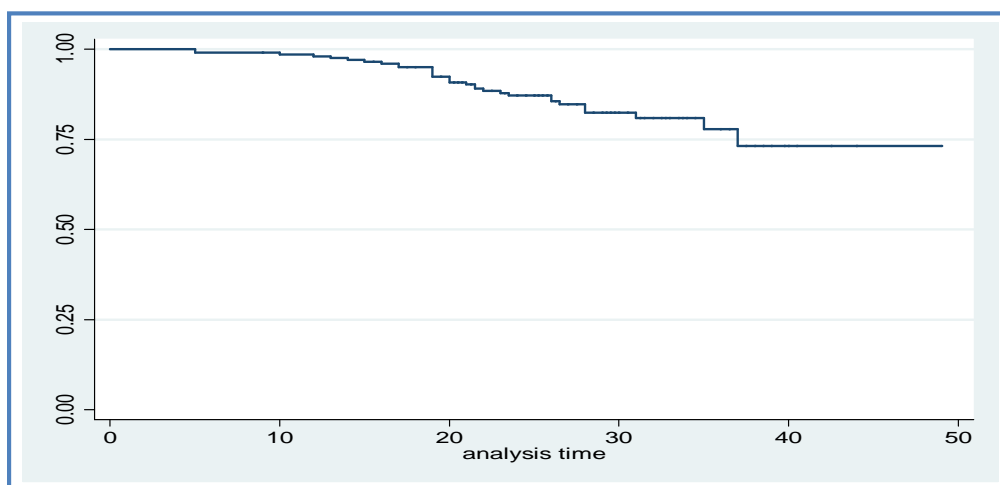
متغیر	تعداد	درصد	متغیر	تعداد	درصد
جنس بیمار			گروه سنی		
مرد	۱۳۸	۴۶/۶	متولد قبل از سال ۱۳۶۰	۷۲	۲۴/۳
زن	۱۵۳	۵۱/۷	متولد بعد از سال ۱۳۶۰	۲۱۵	۷۲/۶
نامشخص	۵	۱/۷	نامشخص	۹	۳/۱
زادگاه بیماران			وضعیت طحال		
همجوار دریا	۱۴۱	۴۷/۶	برداشته شده	۱۱۲	۳۷/۸
غیر همجوار دریا	۱۱۱	۳۷/۵	برداشته نشده	۹۳	۳۱/۴
نامشخص	۴۴	۱۴/۹	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 برآزش 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

توزیع 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- برآورد بقای بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور و تعیین زمان شفا یافتگی با نمودار کاپلان-مایر



نمودار ۱- برآورد بقای بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور و تعیین زمان شفا یافتگی با نمودار کاپلان-مایر

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 $HR=0/73$ شد؛ یعنی با افزایش سن تزریق دسفرال، میزان بقاء به نسبت کاهش می‌یابد.

تحلیل چند متغیره: ابتدا تمامی متغیرها وارد

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 طحال برداری معنی‌دار به دست آمد. به طوری که احتمال شفایافته برای بیمارانی که طحال آن‌ها برداشته شده بود، ۰/۸۸ و برای

جدول ۲- شاخص آکاییکه حاصل از توزیع‌های آمیخته و نا آمیخته برای مدل‌های تک متغیره

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

جدول ۳- تحلیل بقای بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با مدل شفایافته لوگ-نرمال نا آمیخته

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

* برآوردهای حاصل مربوط به بقای کوتاه مدت بیماران، افراد در معرض خطر، است. توضیح این که در مدل‌های شفایافته، بقای طولانی مدت معمولاً 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.

برآورد کرده و نتایج را با استفاده از آزمون 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 برآزش 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

مدل شدند و با روش حذف پسر، 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 نا آمیخته 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 کم‌خونی 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 جمع‌آوری 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 متولدین قبل از آن بود (۱۴). لادیس و همکاران در یونان با روش کاپلان مایر احتمال بقای ۶۴۷ بیمار تالاسمی ماژور را

منابع

1. Latifi S, Zandian K. Survival analysis of - 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).

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 جانمایی (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.

Modarres Journal of Medical Sciences 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 referring to Emam-Khomeini hospital using Weibull cure model. 2010.

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 (\pm SD) of patients' age was 29.11 ± 0.47 year. 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.