

## کاربرد مدل‌های شفایافتی در تحلیل بقای بیماری تالاسمی مازور

رضا علی‌اکبری خویی: کارشناس ارشد آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران. rkhoei89@gmail.com

دکتر عنایت‌الله 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 آموزش 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، به کارگیری مدل‌های استاندارد بقاء برای تجزیه و تحلیل ممکن است باعث عدم دستیابی به برخی از اطلاعات شود. هدف این مطالعه به کارگیری مدل‌های شفایافتی در تعیین عوامل خطر و نیز عوامل موثر بر سلامت بیماران مبتلا به تالاسمی مازور می‌باشد.

**روش کار:** در این مطالعه گذشته نگر از اطلاعات ۲۹۶ بیمار مبتلا به تالاسمی مازور 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  $0\text{--}7\text{--}51\%$  زن بودند. کمترین مقدار ملاک آکاییکه برای مدل شفایافتی نامیخته لوگ - نرمال با تابع ربط لجیت به دست آمد.

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

**کلیدواژه‌ها:** مدل‌های شفایافتی، تحلیل بقاء، تالاسمی مازور.

### مقدمه

تالاسمی مازور 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 مازور، 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 تارخداد 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 مژور 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 (غیربیه، 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 AIC) استفاده شد. این ملاک به صورت  $p - 2\ln L(b) + 2p =$  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 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 مصنونیت دارند. این افراد به اصطلاح افراد شفایافته نامیده می‌شوند. دسته دوم نیز بیمارانی هستند که هیچگونه مصنونیتی 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:

<http://rjms.iums.ac.ir>

با بقاء طولانی مدت تقسیم می‌شوند. افراد دارای بقاء طولانی مدت در مقابل رخداد پیشامد مورد نظر ایمنی (مصنونیت) 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 بقاء کوتاه مدت و بلند مدت از هم نیستند. برای تحلیل بقاء 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 بقاء 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 آلووده 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 مصنونیت 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 بقاء طولانی مدت بوده و در مقابل رخداد مورد نظر مصنونیت دارند (۷). این مطالعه با هدف تعیین عوامل خطر و عوامل موثر بر سلامت بیماران تالاسمی مژور با استفاده از مدل‌های شفایافته انجام شده است.

## روش کار

در این پژوهش اطلاعات ۲۹۶ نفر بیمار مبتلا به

مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۲، شماره ۱۳۱، اردیبهشت ۱۳۹۴

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 برآش مدل‌ها با نرم افزار stata12 و R نسخه ۲-۰-۳-۰ انجام شد.

### یافته‌ها

از مجموع ۲۹۶ نفر بیمار مبتلا به تالاسمی مازور ۱۵۳ نفر (۵۱٪) زن، زادگاه ۴۷/۶٪ همچوar 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 ۴/۷ بود.

تحلیل تک متغیره: در ابتدا برآورد بقای بیماران مبتلا به تالاسمی مازور 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 نمودار (۱) با توجه به مقادیر آن 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 ناامیخته مربوط به توزیع واibel به دست آمد. برای متغیرهای نوع دسفرال، تحصیلات پدر، نسبت والدین و گروه سنی نیز در هر دو فرم آمیخته و ناامیخته کمترین مقدار شاخص مربوط به توزیع لوگ-نرمال بود. با توجه به مقادیر آکاییکه می‌توان گفت دو

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

تعريف می‌شود (۱۲). در این مدل،  $p$  نسبت افراد شفایافته یا مصون را می‌توان به وسیله رگرسیون لجستیک، تابع پربویت، 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 ناامیخته: این مدل‌ها برای جوامعی تعریف شده‌اند که در آن‌ها تابع توزیع زمان بقاء 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 به کارگیری 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  $t_i$  بیانگر رخداد حادثه و مقدار ۰ بیانگر وقوع سانسور،  $Z_i$  بیانگر زمان بقاء و  $X_i$  و  $t_i$  نیز به ترتیب بیانگر متغیرهای مربوط به میزان بقاء احتمال شفایافتگی می‌باشند)، تابع درستنمایی برای فرد  $i$  به زیر خواهد بود (۱۲)

$$\text{if } u_i = 1 \Rightarrow L = f_i(Z_i) f(t_i | U = 1, X_i) \\ \text{if } u_i = 0 \Rightarrow L = 1 - f_i(Z_i) + f_i(Z_i) S(t_i | U = 1, X_i)$$

که در آن  $L = f(t_i | U = 1, X_i) = S(t_i | U = 1, X_i)$  تابع چگالی احتمال  $T$  می‌باشد. در عین حال، تابع درستنمایی به صورت خواهد بود (۱۲):

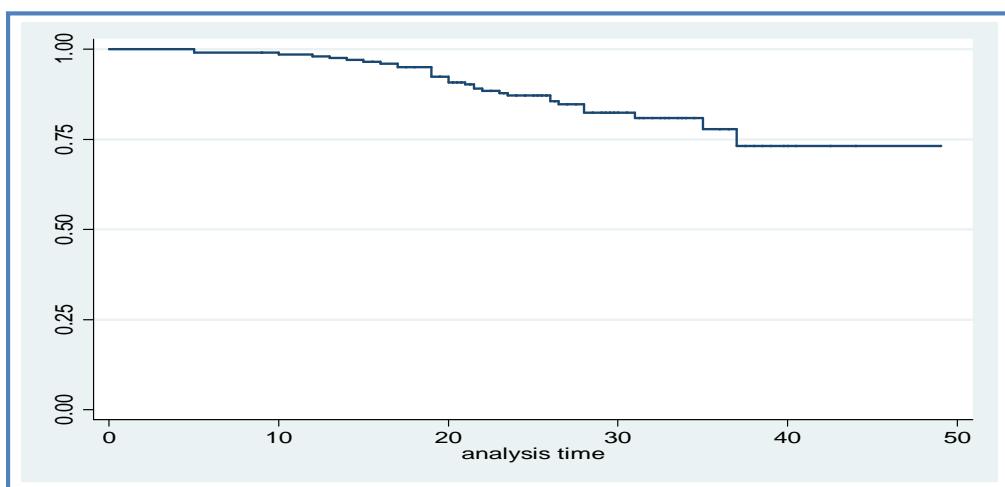
$$L(u_i, X_i, Z_i) = \prod_{i=1}^n \left[ (1 - f_i(Z_i)) + f_i(Z_i) S(t_i | U = 1, X_i) \right]^{1-u_i} \times \left[ f_i(Z_i) f(t_i | U = 1, X_i) \right]^{u_i}$$

جدول ۱- توزیع مشخصه‌های بیماران مبتلا به بیماری تالاسمی مازور

متغیر	تعداد	درصد	متغیر	تعداد	درصد	متغیر
گروه سنی						
۲۶/۳	۷۲	۱۳۶۰	متولد قبل از سال	۴۶/۶	۱۳۸	مرد
۷۲/۶	۲۱۵	۱۳۶۰	متولد بعد از سال	۵۱/۷	۱۵۳	زن
۳/۱	۹		نامشخص	۱/۷	۵	نامشخص
			وضعیت طحال			زادگاه بیماران
			برداشته شده	۴۷/۶	۱۴۱	همجوار دریا
			برداشته نشده	۳۷/۵	۱۱۱	غیر همجوار دریا
			نامشخص	۱۴/۹	۴۴	نامشخص
			وضع تزریق خون			تحصیلات مادر
			مرتب	۱۵/۶	۴۶	بیسواند
			نامرتب	۳۱/۸	۹۴	زیر دیپلم
			بدون تزریق	۱۸/۲	۵۴	دیپلم
			نامشخص	۳/۷	۱۱	دانشگاهی
			نوع دسفرال	۳۰/۷	۹۱	نامشخص
			زیر جلدی			تحصیلات پدر
			پمپی	۸/۱	۲۴	بیسواند
			هر دو	۳۲/۵	۹۶	زیر دیپلم
			هیچکدام	۲۰/۶	۶۱	دیپلم
			نامشخص	۸/۱	۲۴	دانشگاهی
			نسبت والدین	۳۰/۷	۹۱	نامشخص
			غیریه			وضعیت پیشامد
			فamil دور	۱۲/۸	۳۸	رخداد مرگ
			فamil درجه یک	۵۶/۸	۱۶۸	عدم رخداد مرگ
			نامشخص	۳۰/۴	۹۰	نامشخص

تزریق دسفرال بر روی بقای کوتاه مدت در سطح ۰/۱ معنی دار شدند. میانگین زمان بقاء برای مردان و زنان به ترتیب برابر  $40/2$  و  $39/7$  سال به دست آمد. میانگین و میانه زمان بقاء برای متغیرهای نوع دسفرال و تحصیلات پدر و مادر به دلیل عدم وقوع

توزیع واibel و لوگ-نرمال نسبت به دیگر توزیع‌ها برآذش 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



نمودار ۱- برآورد بقای بیماران مبتلا به تالاسمی مازور و تعیین زمان شفایافتگی با نمودار کاپلان-مایر

کسانی که طحال آن‌ها برداشته نشده بود برابر  $97\%$  بود، به این معنی که طحال برداری به نسبت باعث کاهش میزان بقاء می‌شود. در مدل شفایاقفته کاکس نیز متغیر سن دسفرال بر روی بقاء 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 ممکن است.

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 معنی دار به دست آمد. به طوری که احتمال شفایافتگی برای بیمارانی که طحال آن‌ها برداشته شده بود، ۰/۸۸ و برای

جدول ۲- شاخص آکاییکه حاصل از توزیع های آمیخته و نا آمیخته برای مدل های تک متغیره

نامهای نامیخته	نامهای نامیخته	لوجستیک	لوگ - لوجستیک	لوگ - نرمال	لوگ - نرمال	واپیل	واپیل	نمایی ناامیخته	نمایی	مدل	متغیر
۲۶۲/۳	۲۶۴/۱	۲۶۱/۸	۲۶۴/۹	۲۶۰/۱	۲۶۳/۴	۲۶۱/۹	۲۶۴/۸	۲۶۱/۰	۲۸۵/۶	نوع دسفرال	
۳۰۰/۰	۲۹۶/۹	۲۹۷/۸	۲۹۷/۸	۲۹۵/۳	۲۹۵/۹	۳۰۰/۰	۳۰۰/۳	۳۱۹/۳	۳۳۲/۶	نسبت پدر و مادر	
۳۰۷/۵	۳۰۴/۳	۳۱۵/۲	۳۰۴/۲	۳۰۸/۴	۳۰۳/۴	۳۱۶/۶	۳۰۳/۵	۳۳۹/۶	۳۳۶/۰	تحصیلات پدر	
۳۱۰/۹	۳۰۹/۰	۳۱۰/۹	۳۰۸/۹	۳۱۱/۱	۳۰۸/۲	۳۱۰/۵	۳۰۹/۲	۳۱۰/۶	۳۰۹/۲	تحصیلات مادر	
۳۵۹/۲	۳۵۹/۰	۳۵۹/۳	۳۵۹/۴	۳۵۹/۰	۳۵۸/۹	۳۵۹/۲	۳۵۸/۲	۳۷۶/۴	۳۷۶/۴	گروه سنی	
۲۶۴/۹	۲۶۴/۹	۲۶۴/۸	۲۶۴/۸	۲۶۵/۰	۲۶۵/۱	۲۶۴/۷	۲۶۴/۶	-	-	زادگاه	
۳۵۹/۹	۳۵۹/۸	۳۵۹/۶	۳۵۹/۵	۳۵۶/۴	۳۴۰/۴	۳۵۹/۲	۳۵۹/۱	-	-	سن	
۲۲۲/۸	۲۲۴/۰	۲۲۲/۲	۲۱۸/۹	۲۲۲/۷	۲۲۵/۸	۲۱۸/۸	۲۱۸/۵	۲۳۷/۶	-	سن ابتلاء به بیماری	
۲۴۱/۳	۲۴۲/۳	۲۳۸/۲	۲۳۹/۱	۲۴۳/۲	۲۴۳/۷	۲۳۷/۵	۲۳۷/۷	۲۵۷/۲	۲۵۷/۱	سن در زمان اولین تزریق دسفرال	
۱۹۶/۱	۱۹۶/۰	۱۹۳/۸	۱۹۴/۰	-	-	۱۹۳/۰	۱۹۲/۷	۲۰۱/۰	۲۰۳/۰	سن شروع تزریق خون	
۳۶۹/۳	۳۶۹/۲	۳۶۸/۰	۳۶۸/۰	۳۷۰/۳	۳۷۰/۷	۳۶۷/۰	۳۶۶/۸	۳۸۵/۲	۳۸۶/۲	جنس	
۳۲۰/۸	۳۲۰/۱	۳۲۰/۷	۳۲۰/۷	۳۲۱/۱	۳۲۱/۳	۳۱۹/۵	۳۱۹/۴	۳۳۵/۵	۳۳۵/۵	وضعيت طحال برداری	

جدول ۳- تحلیل بقای بیماران مبتلا به تالاسمی مازور با مدل شفایاقته لوگ-نرمال ناامیخته

نام پارامتر	ضریب رگرسیونی	خطای استاندارد	مقدار احتمال	فاصله اطمینان٪/۹۵
پیوای طولانی مدت				
ضریب ثابت	-۹/۱۷	۴/۵۳	۰/۰۴	(-۱۸/۱۰-۰/۲۹)
طحال برداری	۱/۱۰	۱/۰۴	۰/۲۹	(-۰/۹۳-۰/۱۴)
تحصیلات پدر	۱/۵۲	۱/۰۴	۰/۱۴	(-۰/۵۱-۰/۵۶)
تحصیلات مادر	۲/۳۱	۱/۰۰	۰/۰۲	(۰/۳۵-۰/۴۲۷)
گروه سنی	-۱/۳۱	۱/۰۳	۰/۲۰	(-۳/۳۳-۰/۷۱)
متغیرهای پارامتر مکان*				
ضریب ثابت	-۴/۴۹	۰/۷۲	< ۰/۰۰۱	(-۵/۹۰-۰/۰۷)
جنسیت	-۰/۸۴	۰/۲۹	۰/۰۰۴	(-۱/۴۱-۰/۲۶)
تحصیلات پدر	۰/۷۵	۰/۲۲	۰/۰۰۱	(۰/۳۲-۱/۱۹)
متغیرهای پارامتر شکل*				
ضریب ثابت	۱/۶۶	۰/۹۰	۰/۰۷	(-۰/۱۲-۰/۴۳)
جنسیت	-۰/۸۶	۰/۳۳	۰/۰۰۹	(-۱/۵-۰/۲۲)
تحصیلات پدر	۰/۷۲	۰/۲۳	۰/۰۰۱	(۰/۲۷-۱/۱۶)
تحصیلات مادر	-۰/۷۳	۰/۳۳	۰/۰۲۶	(-۱/۳۷-۰/۰۹)

\* براوردهای حاصل مربوط به افراد در معرض خطر، افراد در معرض خطر می‌شوند، دارای دو پارامتر مکان و شکل می‌باشند که تأثیر عوامل خطر بر روی هر کدام از این دو پارامتر به صورت مجزا سنجیده و گزارش می‌شود.

برآورده 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 مأذور 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 مأذور 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 ناآمیخته لوگ-نرمال با تابع ربط لجیت نسبت به سایر مدل‌های شفایافته برازش بهتری بر روی داده‌های بیماران تالاسمی مأذور داشت. با توجه به پیشرفت علم در حوزه پژوهشی 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 خواهد 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 رحیم‌زاده 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 گمپرنز تعمیم یافته پرداختند. نتیجه‌گیری این

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 ناآمیخته 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  $253/45$  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 ناآمیخته در جدول ۳ آمده است.

### بحث و نتیجه‌گیری

تالاسمی مأذور شایع‌ترین بیماری کم خونی در ایران و سایر نقاط جهان می‌باشد (۲). تا کنون 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 مأذور 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 ۱۹۷۰ تا ۱۹۷۰ متوال 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 مأذور از سال ۱۹۸۵ تا ۲۰۰۴ صورت گرفت. در این مطالعه اصلی‌ترین عامل مرگ بیماران تالاسمی مأذور، 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 شد. مطالعه پس از ۱۹۷۵ بیش از بقای متولدی قبل از آن بود (۱۴). لادیس و همکاران در یونان با روش کاپلان - مایر احتمال بقای ۶۴٪ بیمار تالاسمی مأذور را

## منابع

1. Latifi S, Zandian K. Survival analysis of - thalassemia major patients in Khuzestan 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, Bakhs 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 Farrokhan 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 شفاییافته گمپرترز راهی مناسب در بررسی فاصله ازدواج تا تولد اول و یافتن عوامل موثر بر این فاصله است (۱۱). به کارگیری مدل‌های شفاییافته 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 شفاییافته می‌توان برشمرد. مقایسه مدل‌های شفاییافته آمیخته و نا آمیخته مختلف در تحلیل بقای بیماری تالاسمی مازور نشان داد که توزیع‌های آمیخته و نا آمیخته واibel 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 شفاییافته نا آمیخته لوگ-نرمال با تابع ربط لجیت به عنوان مدل برتر در بین مدل‌های شفاییافته شناخته می‌شود. مدل شفاییافته 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 شفاییافته می‌توانند به عنوان مدلی مناسب برای تحلیل بقای بیماران تالاسمی مازور به کار روند و لذا استفاده از این مدل‌ها در تحلیل بقای داده‌های شفاییافته برای سایر محققین نیز پیشنهاد می‌شود. در عین حال پیشنهاد می‌شود که باز تحلیل این داده‌ها با استفاده از روش‌های جانبه (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 Azarkheivan**, 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  $29.11 \pm 0.47$  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.