



## تحلیل بقای نیمه پارامتری و پارامتری بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور

سئودا ریاحی فر: کارشناس ارشد، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

نمامعلی آزادی: دکتری، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

آزیتا آذرکیوان: دانشیار، گروه کودکان، موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، مرکز تحقیقات-درمانگاه تالاسمی، تهران، ایران

جمیله ابوالقاسمی: دکتری، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

آسیه عشوری: دکتری، گروه آموزش بهداشت و ارتقاء سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

پروین حسن زاده: کارشناس ارشد، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

محبوبه رسولی: دکتری، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول) Rasouli.m@iums.ac.ir

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

تحلیل بقا،

مدل پارامتری وایبل،

مدل نیمه پارامتری کاکس،

ملاک اطلاع آکاییکه،

بتاتالاسمی ماژور

**زمینه و هدف:** بتا تالاسمی ماژور بیماری خونی بسیار سختی است که علائم بالینی آن زودرس بوده و از سنین ۶-۳ ماهگی ظاهر می‌شوند. این بیماری جزء شایع‌ترین بیماری‌های تک ژنی در جهان و ایران می‌باشد و چنانچه در اولین سال‌های عمر تشخیص داده نشده و تحت درمان قرار نگیرد منجر به مرگ می‌شود. در این مطالعه جهت بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران بتا تالاسمی ماژور از مدل‌های نیمه پارامتری کاکس و پارامتری وایبل استفاده و کارایی آن‌ها مقایسه شد.

**روش کار:** در این مطالعه گذشته‌نگر طولی با به‌کارگیری روش نمونه‌گیری در دسترس از اطلاعات مربوط به ۳۰۰ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور که در طی سال‌های ۱۳۷۳ تا اواسط سال ۱۳۹۶ به درمانگاه تالاسمی ظفر واقع در شهر تهران مراجعه کرده‌اند، استفاده شد. برای مقایسه مدل‌ها و انتخاب بهترین مدل از ملاک اطلاع آکاییکه استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Stata نسخه ۱۳ انجام گرفت.

**یافته‌ها:** مقادیر ملاک اطلاع آکاییکه برای مدل نیمه پارامتری کاکس و مدل پارامتری وایبل به ترتیب ۲۷۷/۶۰۰ و ۱۰۷/۲۱۱ به دست آمد. بر اساس هر دو مدل کاکس و وایبل متغیرهای نحوه تزریق خون، سن شروع دسفرال و میزان رسوب آهن در کبد با بقای بیماران رابطه معنی‌داری داشتند. بر اساس ملاک آکاییکه، کارایی مدل وایبل بهتر از مدل کاکس بود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به مقادیر به دست آمده، مدل پارامتری وایبل برای تحلیل بقای بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور نسبت به مدل نیمه پارامتری کاکس کاراتر می‌باشد.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت کننده:** گزارش نشده است.

شیوه استناد به این مقاله:

Riyahifar S, Azadi NA, Azarkeivan A, Abolghasemi J, Ashouri A, Hasanzadeh P, Rasouli M. Semi parametric and parametric survival analysis of patients with beta thalassemia major. Razi J Med Sci.2018;25(8):62-737.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 1.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.

## Semi-parametric and parametric survival analysis of patients with beta thalassemia major

**Sevda Riyahifar**, MSc, Department of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Namam-Ali Azadi**, PhD, Department of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Azita Azarkeivan**, MD, Associate Professor, Pediatric Hematology Oncology, Iranian Blood Transfusion Organization (IBTO), & High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Thalassemia Clinic, Tehran, Iran

**Jamileh Abolghasemi**, PhD, Department of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Asieh Ashouri**, PhD, School of public Health, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

**Parvin Hasanzadeh**, MSc, Department of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

✉ **Mahboobeh Rasouli**, PhD, Department of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\*Corresponding author) mahrasouli@gmail.com

### Abstract

**Background:** Beta-thalassemia major is a very severe blood disease, its Clinical signs are premature and appear from 3 to 6 months of age. It is one of the most common monogenic diseases in the world and in Iran, and if it is not diagnosed and treated during the first years of life, it will lead to death. In this study, to check the factors affecting the survival of patients with beta-thalassemia major the semi-parametric Cox and parametric Weibull models were used and their efficiency was compared.

**Methods:** In this longitudinal retrospective study, using the available sampling method, data from 300 patients with beta-thalassemia major referred to Zafar's thalassemia clinic in Tehran during the years 1994 to 2017 were used. To compare the models and select the best model, we used the Akaike information criterion (AIC). Data analysis was performed using Stata software version 13.

**Results:** The values of the Akaike information criterion (AIC) for semi-parametric Cox model and the parametric Weibull model were 277.600 and 107.211, respectively. Based on both Cox and Weibull models, the variables of blood transfusion, age of desferal and iron deposition in the liver were significantly associated with the survival of patients. Based on Akaike's criterion, the efficiency of the Weibull model was better than the Cox model.

**Conclusion:** Considering the obtained values, the parametric Weibull model is more efficient than the semi-parametric Cox model for survival analysis of patients with beta-thalassemia major.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None.

### Cite this article as:

Riyahifar S, Azadi NA, Azarkeivan A, Abolghasemi J, Ashouri A, Hasanzadeh P, Rasouli M. Semi-parametric and parametric survival analysis of patients with beta thalassemia major. Razi J Med Sci.2018;25(8):62-73.

\*This work is published under [CC BY-NC-SA 1.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

### Keywords

Survival analysis,  
Parametric Weibull model,  
Semi-parametric Cox model,  
Akaike Information criterion,  
Beta-thalassemia major

Received: 05/25/2018

Accepted: 09/15/2018



## مقدمه

بتا تالاسمی ماژور شدیدترین فرم تالاسمی بتا می باشد که کمبود شدید پروتئین بتا در هموگلوبین منجر به یک کم خونی تهدیدکننده حیات می شود و فرد به انتقال خون منظم و مراقبت های طبی فراوانی نیازمند می شود (۱). تحولات جدید در اپیدمیولوژی، روش های پیش آگهی، درمان و مراقبت از بیماران مبتلا به تالاسمی را متحول کرده است و این پیشرفت ها در چند سال اخیر تأثیر بسزایی داشته است، به گونه ای که بقا و کیفیت زندگی این بیماران را به طور چشمگیری تغییر داده است (۲، ۳).

سازمان بهداشت جهانی تالاسمی را به عنوان شایع ترین اختلال مزمن ژنتیکی در ۶۰ کشور جهان شناخته است که سالانه بر زندگی حدود ۱۰۰۰۰۰ کودک تأثیر می گذارد (۴). ایران نیز یکی از مناطق پرشیوع تالاسمی است. طبق برآوردها ۳ درصد جمعیت جهان و ۵ درصد جمعیت ایران حامل ژن تالاسمی بتا هستند و شایع ترین شکل تالاسمی در ایران تالاسمی بتا می باشد (۵). طبق برآوردهای موجود، بیش از دو میلیون و هشتصد هزار ناقل (تالاسمی مینور) در ایران زندگی می کنند و سالانه حدود هشتصد نفر به آمار مبتلایان به نوع ماژور افزوده می شود (۶). فراوانی ژن بتا تالاسمی در ایران بالا است و در تمام نقاط کشورمان پراکنده است؛ اما در نواحی حاشیه دریای خزر (استان های گیلان و مازندران) و نواحی حاشیه خلیج فارس و دریای عمان (سیستان و بلوچستان، بوشهر، هرمزگان و خوزستان، فارس و جنوب کرمان) و استان های اصفهان و کهگیلویه و بویراحمد از شیوع و وفور بالاتری برخوردار می باشند (۷). بدیهی است که شناخت عوامل خطر و عوامل مؤثر بر سلامت و بقای بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور ضروری به نظر می رسد (۸).

بررسی و شناخت عوامل مؤثر در پیشگیری، کنترل و درمان بیماری ها به وسیله مدل های آماری برای تقریب رابطه ای که بین مجموعه ای از متغیرهای کمکی و متغیر پاسخ است، انجام می گیرد و هدف از ساختن

مدل، توضیح و پیش بینی متغیر پاسخ با استفاده از متغیرهای کمکی می باشد (۹). عموماً تجزیه و تحلیل بقا مجموعه ای از روش های آماری برای تحلیل داده هایی است که در آن متغیر پیشامد، معمولاً زمان تا رخداد یک پیشامد می باشد. واژه ای زمان می تواند به معنی سال، ماه، هفته، روز، از شروع یک پیگیری یا مطالعه ای یک فرد تا زمانی که یک پیشامد رخ دهد، باشد. همچنین زمان می تواند به سن یک فرد زمانی که یک رخداد رخ می دهد اشاره داشته باشد. منظور از رخداد یا پیشامد می تواند مرگ، وقوع یک بیماری، عود پس از حالت پایداری، بهبودی (بازگشت به کار) یا هر تجربه ای تعیین شده ی مورد نظر که ممکن است برای یک فرد اتفاق بیفتد، باشد (۱۰). تحلیل بقا می تواند یک ابزار مفید برای توصیف اثر متغیرهای پیشگو در زمان بقا باشد و اثر نسبی هر متغیر پیشگو در تابع بقا را ارائه دهد (۱۱).

روش های تحلیل بقا را می توان به سه گروه پارامتری، نیمه پارامتری و پارامتری تفکیک کرد. متداول ترین روش تحلیل داده های بقا، روش نیمه پارامتری خطرات متناسب کاکس است. این مدل در سال ۱۹۷۲ توسط آمارشناس معروف انگلیس به نام کاکس معرفی شد. مدل کاکس برخلاف روش های پارامتری به توزیع خاصی برای زمان بقا نیاز ندارد و به دلیل اینکه در این روش هیچ فرم خاصی برای تابع خطر مبنا در نظر گرفته نمی شود، دارای کاربردهای بسیار گسترده ای در مطالعات پزشکی و سایر حیطه ها است. در روش های پارامتری فرض بر این است که متغیر پاسخ که معمولاً زمان تا وقوع پیشامد مورد نظر است، از توزیع آماری مشخصی پیروی می کند. از پرکاربردترین توزیع های آماری برای تحلیل بقا می توان به توزیع نمایی، وایبل، گومپرتز، لگ-نرمال، لگ-لجستیک، گاما و ... اشاره کرد (۱۰).

تاکنون مطالعات انجام شده در این زمینه در داخل کشور، تنها شامل برخی از متغیرهای زمینه ای در این زمینه بوده و هدف از این پژوهش، برآزش مدل

یکسان می‌باشد، ضریب نامعلوم  $\beta$ ، نشان‌دهنده وابستگی بین  $t$  و متغیرهای کمکی  $x$  م باشد. مدل‌های پارامتری از جمله وایبل به دلیل سادگی و کامل بودن بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرند و علی‌رغم کاربرد فراوان مدل‌های ناپارامتری و نیمه پارامتری بسیار کارا تر هستند. توزیع وایبل که از متداول‌ترین و محبوب‌ترین مدل‌های مورد استفاده در تحلیل داده‌های طول عمر می‌باشد، دارای تابع چگالی و تابع بقای به ترتیب زیر می‌باشد:

$$f(t) = \lambda ct^{c-1} \exp(-\lambda t^c) \quad \lambda > 0, c \geq 0$$

$$s(t; x, \beta) = \exp\left[\frac{-t^p}{\exp(\beta_0 + \beta_1 x)}\right]$$

جهت بررسی فرضیه متناسب بودن خطرات، برای مدل کاکس از آزمون نیکویی برازش کاکس استفاده شد. پس از برآورد پارامترهای مدل برای مقایسه بین مدل‌ها و انتخاب بهترین مدل از شاخص آکائیکه (Akaike Information Criteria) استفاده شد، به طوری که مقادیر کوچکتر این شاخص نشان‌دهنده بهتر بودن مدل می‌باشد. AIC معیاری است که به وسیله آکائیکه (۱۹۷۴) پیشنهاد شد و هدف آن اندازه‌گیری نیکویی برازش مدل است که میزان تعامل بین پیچیدگی مدل و برازش مناسب مدل را اندازه‌گیری می‌کند (۱۲، ۱۳). این معیار از طریق نرم‌افزارها و همچنین از طرق فرمول زیر قابل محاسبه می‌باشد:

$$AIC = -2(\log(\text{likelihood})) + 2(p + k)$$

که در آن  $p$  تعداد پارامترهای موجود در مدل است و  $k$  ضریب ثابتی است که وابسته به نوع مدل به کار رفته می‌باشد و برای مدل وایبل  $k=2$  است (۱۴). تمامی تحلیل‌ها با نرم‌افزار Sata ۱۳ انجام گرفت و سطح معنی‌داری در تحلیل تک متغیره  $0/2$  و در تحلیل‌های چندمتغیره  $0/05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

پارامتری وایبل و نیمه پارامتری کاکس بر اساس مقادیر زیادی از متغیرهای مستقل مربوط به بیماران بوده و انتخاب بهترین مدل برای تحلیل بقا و شناخت عوامل مؤثر بر بیماری در بیماران تالاسمی ماژور می‌باشد.

## روش کار

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی که از نوع طولی بود، نمونه‌گیری به صورت در دسترس و شامل اطلاعات ۳۰۰ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور است که بین سال‌های ۱۳۷۳ تا اواسط سال ۱۳۹۶ به مرکز تالاسمی ظفر تهران مراجعه کردند و مشخصات فردی و بالینی آن‌ها ثبت گردید. در این مطالعه زمان بقا از بدو تولد تا زمان فوت در نظر گرفته شده است. مشخصه‌های فردی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند شامل چندین متغیر بودند که از بین آن‌ها متغیرهای محل زندگی، وضعیت تزریق خون در طول دوره پیگیری، وضعیت طحال، سن طحال برداری، سایز کبد، سایز طحال، سن شروع دسفرال (Desferal or SGOT(Defroxamine(DFO) تست مربوط به نوعی آنزیم کبدی و سلول‌های قلبی)، SGPT (تست مربوط به نوعی آنزیم کبد و کلیه)، Ct2ms (تست مربوط به میزان رسوب آهن در قلب)، It2ms (تست مربوط به میزان رسوب آهن در کبد)، CR (سطح کراتینین خون)، TSH (تست مربوط به تیروئید)، Hb (سطح هموگلوبین خون) ثبت شده از آخرین آزمایشات هر فرد، مورد تحلیل تک متغیره قرار گرفتند. این متغیرها که با بقا بیماران رابطه معنی‌داری داشتند و سطوح متغیرهای کیفی در آن‌ها مطابق با جدول ۱ تعریف شده است، وارد مدل شدند، برای بررسی اثر متغیرهای مستقل بر روی زمان بقای بیماران از مدل نیمه پارامتری خطرات متناسب کاکس و مدل پارامتری وایبل استفاده شد. با فرض اینکه  $x$  متغیر مستقل است تابع بقای مربوط به مدل کاکس صورت زیر است:

$$s(t; x) = \exp\left[-\exp(X\beta) \int_0^t \lambda_0(u) du\right]$$

که در آن  $t$  زمان بقا و  $\lambda_0(u)$  تابع خطر پایه نامعلوم متناسب به  $x=0$  است و برای همه واحدهای مطالعه

نحوه تزریق، سن طحال برداری، سایز کبد، سن شروع دسفرال، S.G.P.T، Lt2ms، کراتینین، T.S.H و هموگلوبین وارد مدل های کاکس و وایبل شدند و نتایج در جداول ۴ قابل مشاهده می باشد.

با توجه به نتایج به دست آمده از جداول ۴ و ۵ مشاهده می کنیم که معنی داری متغیرها (در سطح ۰/۰۵) در هر دو مدل کاکس و وایبل به یک صورت می باشد و متغیرهای مربوط به نحوه تزریق خون، سن شروع دسفرال و میزان رسوب آهن در کبد در هر دو مدل، معنی دار شدند. مقادیر نسبت خطر به دست آمده نیز در دو مدل تقریباً مشابه می باشد، به عنوان مثال برای متغیر نحوه تزریق این مقدار در مدل کاکس برابر ۶/۶۳۱ به دست آمده است که نشان می دهد میزان خطر فوت شدن در اثر تالاسمی ماژور در افرادی که

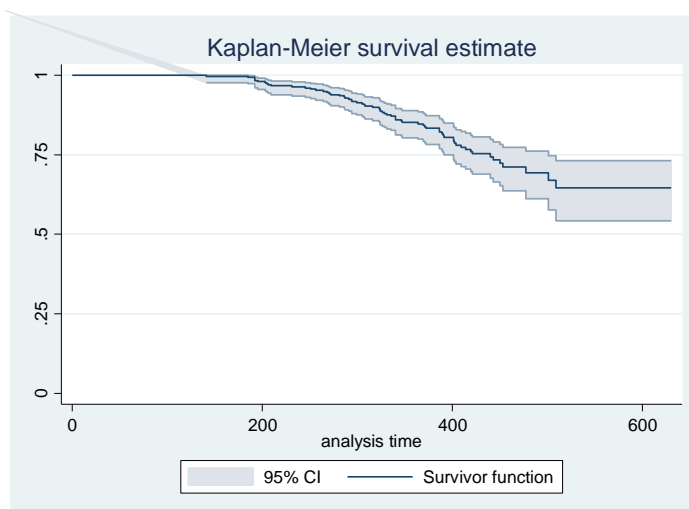
میانگین و انحراف معیار بقاء افراد به طور کلی بر حسب ماه به ترتیب ۳۸۶/۵۲ و ۸۹/۶۵۵ به دست آمد. همچنین صدک ۲۵ام زمان بقا بر حسب ماه برابر ۳۳۰، صدک ۵۰ ام برابر ۳۸۶ و صدک ۷۵ ام برابر ۴۴۸/۲۵ به دست آمد. برای افراد زنده میانگین سن بر حسب ماه برابر با ۴۰۳/۱۷۵ و انحراف معیار ۸۳/۷۳ به دست آمد و صدک های ۲۵ام و ۵۰ ام و ۷۵ ام زمان بقا بر حسب ماه نیز برای این گروه از افراد به ترتیب برابر ۳۵۴، ۴۰۲ و ۴۵۰ به دست آمد. برای افرادی که پیشامد برایشان رخ داده است (فوت شده اند) نیز میانگین و انحراف معیار زمان بقا به ترتیب برابر ۳۲۶/۳۰۷ و ۸۴/۹۶ و صدک های ۲۵ام، ۵۰ام و ۷۵ام نیز به ترتیب برابر ۲۶۹، ۳۲۶ و ۳۹۰ ماه به دست آمد. پس از تحلیل تک متغیره، متغیرهای محل زندگی،

جدول ۱- توزیع مشخصه های کیفی بیماران مبتلا به بیماری تالاسمی ماژور

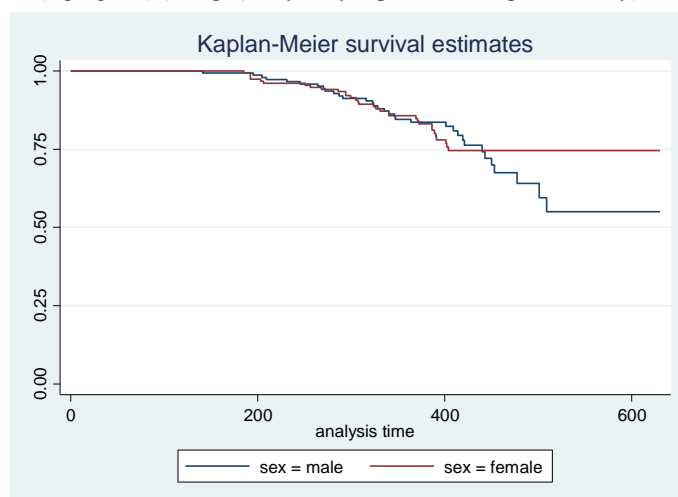
متغیر	تعداد	درصد	متغیر	تعداد	درصد
زادگاه بیمار			پلاکت		
همجوار دریا	۸۷	۲۹/۰	نرمال	۱۵۸	۵۲/۷
دور از دریا	۲۱۳	۷۱/۰	زیاد	۱۲۸	۴۲/۷
خویشاوندی والدین			کم	۱۴	۴/۷
خویشاوند	۱۲۷	۴۲/۳	T.S.H		
غریبه	۱۷۳	۵۷/۷	نرمال	۱۹۰	۶۸/۸
نحوه تزریق خون			کم کاری تیروئید	۸۶	۳۱/۲
منظم	۲۸۸	۹۶/۰	S.G.O.T		
نامنظم	۱۲	۴/۰	نرمال	۱۹۶	۶۵/۶
نوع خون دریافتی			زیاد	۱۰۳	۳۴/۴
(خون کم لوکوسیت)	۱۷۴	۵۸/۰	S.G.P.T		
(گلوبول قرمز متراکم + فیلتر)	۸۸	۲۹/۳	نرمال	۲۰۱	۶۷/۲
(خون یکپارچه شسته شده)	۳۸	۱۲/۷	زیاد	۹۸	۳۲/۸
وضعیت طحال			Ct2ms		
برداشته شده	۱۷۷	۵۹/۰	نرمال	۱۷۶	۵۸/۹
برداشته نشده	۱۲۳	۴۱/۰	خفیف	۳۸	۱۲/۷
سایز طحال			متوسط	۳۷	۱۲/۴
نرمال	۴۳	۱۴/۳	شدید	۴۸	۱۶/۱
بزرگ شده	۸۰	۲۶/۷	Lt2ms		
طحال برداری شده	۱۷۷	۵۹/۰	خفیف	۸۸	۲۹/۴
سایز کبد			متوسط	۵۷	۱۹/۱
نرمال	۱۱۳	۳۸/۰	شدید	۵۶	۱۸/۷
بزرگ شده	۱۸۴	۶۲/۰	بسیار شدید	۹۸	۳۲/۸
گلوبول سفید			F.B.S		
نرمال	۱۶۹	۵۶/۳	نرمال	۲۱۵	۷۱/۷
غیرنرمال	۱۳۱	۴۳/۷	زیاد	۸۵	۲۸/۳

ادامه جدول ۱- توزیع مشخصه‌های کمی بیماران مبتلا به بیماری تالاسمی ماژور

متغیر	میانگین	انحراف معیار
هموگلوبین	۹/۵۳	۱/۲۵
سن تشخیص (ماه)	۱۳/۲	۱۶/۶۶
حجم خون دریافتی در سال	۲۸/۰۵	۹/۷۳
سن طحال برداری (سال)	۱۱/۱۶	۶/۷۶
سن شروع تزریق دسفرال (سال)	۴/۵۲	۲/۴۰
کراتینین خون	۰/۶۹	۰/۱۵
میزان دسفرال در هفته	۱۹/۸۷	۴/۹۴



نمودار ۱- برآورد بقای بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با نمودار کاپلان-مایر بر اساس سن بر حسب ماه



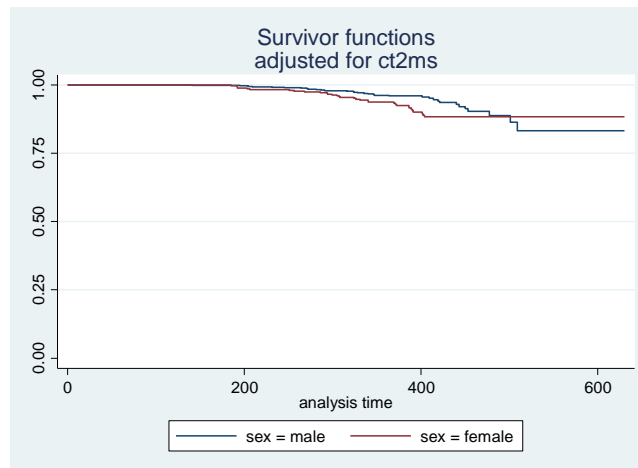
نمودار ۲- برآورد بقای بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با نمودار کاپلان-مایر با احتمال ۹۵٪ به تفکیک جنسیت

وایبل نسبت به مدل نیمه پارامتری کاکس برآزش بهتری به دست می‌دهد.

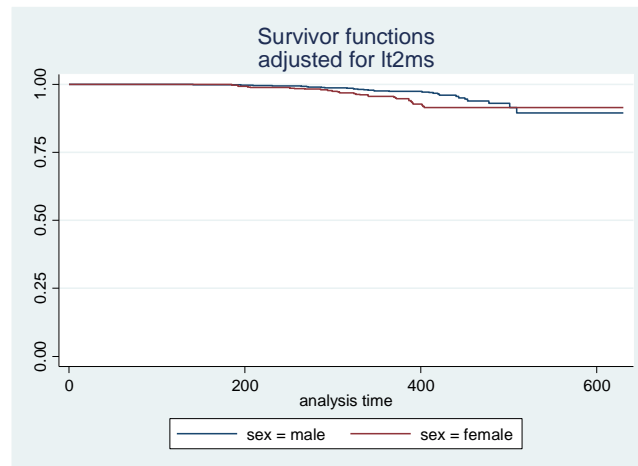
### بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه با هدف برآزش مدل‌های نیمه پارامتری کاکس و پارامتری وایبل به منظور مقایسه کاربردی این

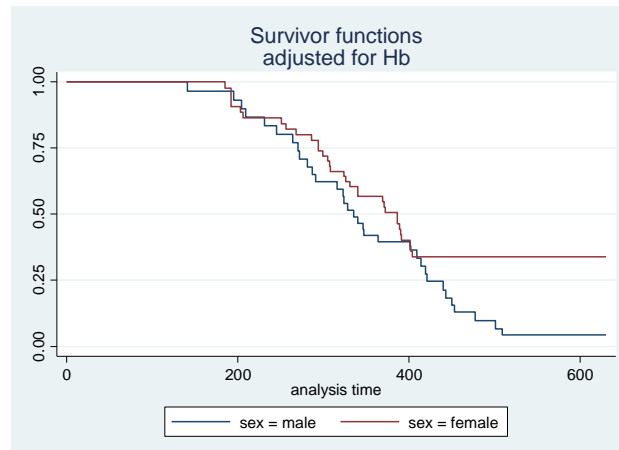
تزریق خون نامنظم دارند، ۶/۶۳۱ برابر کسانی هست که تزریق منظم انجام می‌دهند که این مقدار در مدل پارامتری وایبل ۶/۵۱۵ به دست آمده است. هم‌چنین با توجه به مقادیر اطلاع آکائیکه به دست آمده در دو مدل می‌توان به این نتیجه دست یافت که مدل پارامتری



**نمودار ۳-** بقای بیماران تالاسمی ماژور با نمودار کاپلان-مایر بر حسب میزان رسوب آهن در قلب به تفکیک جنسیت



**نمودار ۴-** بقای بیماران تالاسمی ماژور با نمودار کاپلان-مایر بر حسب میزان رسوب آهن در کبد به تفکیک جنسیت



**نمودار ۵-** بقای بیماران تالاسمی ماژور با نمودار کاپلان-مایر بر حسب سطح هموگلوبین خون قبل از تزریق به تفکیک جنسیت

بررسی نیز یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه به شمار می‌آید.

بته و همکاران در سال ۱۹۹۸ اطلاعات هفت مرکز مربوط به بیماران تالاسمی ماژور در ایتالیا را جمع‌آوری نموده و مورد تجزیه و تحلیل قرار

دو مدل بسیار پرکاربرد انجام گرفت که در آن مدل وایبل به عنوان مدل بهتر انتخاب شد. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به تک مرکزی بودن آن و عدم پیگیری‌های دوره‌ای اشاره نمود، هم‌چنین وجود داده‌های گم شده به دلیل نقص پرونده‌های مورد

جدول ۲- مقادیر نسبت خطر متغیرها بر اساس تحلیل تک متغیری مدل نیمه پارامتری کاکس

متغیر	H.R	خطای استاندارد	مقدار احتمال	فاصله اطمینان ۹۵٪
محل زندگی	-	-	-	-
دور از دریا	-	-	-	-
هم‌جوار دریا	۱/۶۳۳	۰/۴۲۵	۰/۰۶۰	(۰/۹۸۰ و ۲/۷۲۰)
نحوه تزریق	-	-	-	-
منظم	-	-	-	-
نامنظم	۵/۳۳۷	۱/۸۳۹	۰/۰۰۰	(۲/۷۱۷ و ۱۰/۴۸۱)
وضعیت طحال	-	-	-	-
برداشته نشده	-	-	-	-
برداشته شده	۱/۶۳۲	۰/۴۷۵	۰/۰۹۲	(۰/۹۲۳ و ۲/۸۸۷)
سن طحال برداری	۱/۰۳۱	۰/۰۱۷	۰/۰۶۷	(-۰/۰۰۲ و ۰/۰۶۴)
سایز کبد	-	-	-	-
نرمال	-	-	-	-
بزرگ شده	۱/۰۴۵	۰/۲۷۱	۰/۸۶۴	(۰/۶۲۸ و ۱/۷۴)
سایز طحال	-	-	-	-
نرمال	-	-	-	-
بزرگ شده	-۰/۹۷۳	۰/۵۲۵	۰/۹۶۰	(۰/۳۳۸ و ۲/۸۰۲)
طحال برداری شده	۱/۵۴۵	۰/۷۲۸	۰/۳۵۶	(۰/۶۱۳ و ۳/۸۹۲)
سن شروع دسفرال	-۰/۹۱۳	۰/۰۴۷	۰/۰۸۱	(۰/۸۲۴ و ۱/۰۱۱)
S.G.O.T	-	-	-	-
نرمال	-	-	-	-
غیر نرمال	۲/۱۷۶	۰/۵۴۷	۰/۰۰۲	(۱/۳۳۰ و ۳/۵۶۱)
S.G.P.T	-	-	-	-
نرمال	-	-	-	-
غیر نرمال	۲/۲۳۱	۰/۵۶۳	۰/۰۰۱	(۱/۳۶۰ و ۳/۶۵۸)
Ct2ms	-	-	-	-
نرمال	-	-	-	-
خفیف	۱/۳۰۷	۰/۵۶۴	۰/۵۳۵	(۰/۵۶۰ و ۳/۰۴۸)
متوسط	۲/۷۸۶	۰/۹۹۴	۰/۰۰۴	(۱/۳۸۵ و ۵/۶۰۷)
شدید	۴/۷۳۸	۱/۴۱۱	۰/۰۰۰	(۲/۶۴۲ و ۸/۴۹۵)
Lt2ms	-	-	-	-
خفیف	-	-	-	-
متوسط	۱/۸۳۳	۰/۹۱۸	۰/۲۲۶	(۰/۶۸۶ و ۴/۸۹۶)
شدید	۴/۴۲۲	۱/۹۲۱	۰/۰۰۱	(۱/۸۸۷ و ۱۰/۳۶۰)
بسیار شدید	۵/۴۰۲	۲/۱۴۲	۰/۰۰۰	(۲/۴۸۲ و ۱۱/۷۵۴)
CR	-۰/۲۷۰	۰/۲۶۰	۰/۱۷۴	(۰/۰۴۱ و ۱/۷۸۵)
T.S.H	-	-	-	-
نرمال	-	-	-	-
کم‌کاری تیروئید	۱/۲۷۱	۰/۳۵۹	۰/۳۹۶	(۰/۷۳۱ و ۲/۲۱۱)
H.G.B	-	-	-	-
نرمال	-	-	-	-
غیر نرمال	۲/۹۷۴	۳/۰۰۰	۰/۲۸۰	(۰/۴۱۱ و ۲۱/۴۷۷)

جنسیت می‌توان مشاهده نمود که بعد از یک دوره‌ی تقریباً ۴۰۰ ماهه، میزان بقاء زن‌ها بیشتر از مردان می‌باشد (۱۵).

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

دادند. آن‌ها چنین نتیجه‌گیری کردند که میزان بقاء 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 مؤنث ۶۸٪ بیماران در سن ۳۵ سالگی زنده بودند. در این مطالعه نیز با توجه به نمودار بقاء کاپلان مایر به تفکیک



**جدول ۳- نتایج آزمون نیکویی برازش برای بررسی فرضیه مخاطرات متناسب متغیرهای مستقل**

مقدار احتمال	درجه آزادی	مقدار کای دو	متغیر
۰/۴۷	۱	۰/۵۳	محل زندگی
۰/۹۷	۱	۰/۰۰	نحوه تزریق
۰/۶۷	۱	۰/۱۸	وضعیت طحال
۰/۵۶	۱	۰/۸۵	سن طحال برداری
۰/۹۸	۱	۰/۰۰	سایز کبد
۰/۸۶	۲	۰/۲۹	سایز طحال
۰/۴۶	۱	۰/۵۴	سن شروع دسفرال
۰/۱۸۷	۱	۱/۷۴	هموگلوبین
۰/۹۳۰	۱	۰/۰۱	T.S.H
۰/۱۴۱	۱	۲/۱۶	S.G.O.T
۰/۰۲۷	۱	۴/۸۷	S.G.P.T
۰/۹۸۵	۳	۰/۱۵	Ct2ms
۰/۸۰۳	۳	۰/۹۹	Lt2ms
۰/۸۴۲	۱	۰/۰۴	کراتینین

**جدول ۴- مقادیر به دست آمده بر اساس تحلیل چند متغیری مدل نیمه پارامتری کاکس**

AIC	فاصله اطمینان ۹۵٪	مقدار احتمال	خطای استاندارد	H.R	متغیر
۳۷۷/۶۰۰	-	-	-	-	محل زندگی
-	-	-	-	-	دور از دریا
-	(۰/۸۲۳ و ۴/۷۵۲)	۰/۱۲۷	۰/۸۸۴	۱/۹۷۷	هم‌جواری دریا
-	-	-	-	-	نحوه تزریق
-	-	-	-	-	منظم
-	(۱/۷۳۴ و ۲۵/۳۵۱)	۰/۰۰۶	۴/۵۳۷	۶/۶۳۱	نامنظم
-	(۰/۹۹۶ و ۱/۱۳۴)	۰/۰۶۳	۰/۰۲۵	۱/۰۶۳	سن طحال برداری
-	-	-	-	-	سایز کبد
-	-	-	-	-	نرمال
-	(۰/۴۳۸ و ۱/۸۹۰)	۰/۸۰۱	۰/۳۳۹	۰/۹۱۰	بزرگ شده
-	(۰/۶۱۰ و ۰/۸۸۶)	۰/۰۰۱	۰/۰۷۰	۰/۷۳۵	سن شروع دسفرال
-	-	-	-	-	S.G.P.T
-	-	-	-	-	نرمال
-	(۰/۴۹۴ و ۳/۲۳۶)	۰/۶۲۵	۰/۶۰۶	۱/۲۶۴	غیرنرمال
-	-	-	-	-	Lt2ms
-	-	-	-	-	خفیف
-	(۱/۱۰۴ و ۸۳/۸۲۰)	۰/۰۴۰	۱۰/۶۲۵	۹/۶۱۹	متوسط
-	(۲/۲۹۲ و ۱۸۷/۲۹۸)	۰/۰۰۷	۲۲/۲۷۳	۲۰/۷۱۷	شدید
-	(۳/۴۸۰ و ۲۴۶/۹۱۴)	۰/۰۰۲	۳۱/۸۷۱	۲۹/۳۱۳	بسیار شدید
-	(۰/۰۴۴ و ۱۸/۰۲۵)	۰/۹۶۰	۱/۵۴۶	۱/۰۷۵	کراتینین
-	-	-	-	-	T.S.H
-	-	-	-	-	نرمال
-	(۰/۵۵۴ و ۲/۵۱۳)	۰/۶۶۷	۰/۴۵۵	۱/۱۸۰	کم‌کاری تیروئید
-	(۰/۵۸۳ و ۱/۰۵۲)	۰/۱۰۵	۰/۱۱۷	۰/۷۸۳	H.b

کبد می‌توان آن را به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل در بقای این بیماران در نظر گرفت (۱۶).  
کاناواکیس (Kavaniks) و همکاران در سال ۲۰۰۶ از اطلاعات مربوط به تمامی ۶۴۷ نفر بیمار تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به مرکز تالاسمی استفاده نمودند و با توجه به تاریخ تولد، آن‌ها را در دو گروه جای دادند، به این شکل که افرادی که قبل از شروع سال ۱۹۷۵ متولد

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 که در آن بقای متولدین پس از ۱۹۷۵ بیش از بقای متولدین قبل از آن بود. در این مطالعه نیز با توجه به مقادیر نسبت خطر به دست آمده در جداول اخیر برای متغیر مربوط به رسوب آهن در

جدول ۵- مقادیر به دست آمده بر اساس تحلیل چند متغیری مدل پارامتری و اویل

متغیر	H.R	خطای استاندارد	مقدار احتمال	فاصله اطمینان ۹۵٪	AIC
محل زندگی	-	-	-	-	۱۰۷/۲۱۱
دور از دریا	-	-	-	-	-
هم‌جوار دریا	۱/۸۲۵	۰/۸۱۵	۰/۱۷۸	(۰/۷۶۱ و ۴/۳۸۲)	-
نحوه تزریق	-	-	-	-	-
منظم	-	-	-	-	-
نامنظم	۶/۵۱۵	۴/۳۶۸	۰/۰۰۵	(۱/۷۵۱ و ۲۴/۲۴۵)	-
سن طحال برداری	۱/۰۵۹	۰/۰۳۴	۰/۰۷۶	(۰/۹۹۴ و ۱/۱۲۹)	-
سایز کبد	-	-	-	-	-
نرمال	-	-	-	-	-
بزرگ شده	۰/۹۱۳	۰/۳۳۴	۰/۸۰۴	(۰/۴۴۵ و ۱/۸۷۲)	-
سن شروع دسفرال	۰/۷۲۶	۰/۰۷۰	۰/۰۰۱	(۰/۶۰۱ و ۰/۸۷۷)	-
S.G.P.T	-	-	-	-	-
نرمال	-	-	-	-	-
غیرنرمال	۱/۲۲۲	۰/۵۹۰	۰/۶۷۸	(۰/۴۷۴ و ۳/۱۴۸)	-
Lt2ms	-	-	-	-	-
خفیف	-	-	-	-	-
متوسط	۹/۵۶۱	۱۰/۵۲۵	۰/۰۴۰	(۱/۱۰۵ و ۸۲/۷۰۶)	-
شدید	۲۰/۴۱۵	۲۲/۸۸۲	۰/۰۰۷	(۲/۲۶۹ و ۱۸۳/۶۶۲)	-
بسیار شدید	۳۹/۴۳۵	۳۲/۰۴۵	۰/۰۰۲	(۳/۴۸۵ و ۲۴۸/۶۲۳)	-
کراتینین	۰/۹۰۳	۱/۳۱۳	۰/۹۴۴	(۰/۰۵۲ و ۱۵/۶۲۰)	-
T.S.H	-	-	-	-	-
نرمال	-	-	-	-	-
کم کاری تیروئید	۱/۱۲۵	۰/۴۳۳	۰/۷۵۹	(۰/۵۲۹ و ۲/۳۹۶)	-
H.b	۰/۷۵۹	۰/۱۱۷	۰/۰۷۴	(۰/۵۶۱ و ۱/۰۲۷)	-

مؤثر بیماری می‌تواند منجر به نتایج بهتری شود که با توجه به تأثیر میزان رسوب آهن در کبد در بقای بیماران، با نتایج مطالعه انجام شده نیز هم‌سو می‌باشد (۱۷).

رودپیما و همکاران در یک مطالعه آینده‌نگر که در آن از ابتدای سال ۱۳۷۵ تا پایان این سال، ۶۷ کودک مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به کلینیک قلب جهت بررسی وضعیت قلبی و همین تعداد کودک غیرتالاسمیک را بعد از انجام معاینات لازم و همان تعداد کودک غیر تالاسمیک مورد بررسی قرار گرفت. فاکتورهای مؤثر در درگیری‌های قلبی آن‌ها را مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار دادیم. فاکتورهایی که مطالعه شدند عبارت بودند از سن، فریتین سرم، سن شروع درمان با داروی دافع آهن دسفرال یا دفروکسامین (DFO)، ترتیب استفاده از DFO، الکتروکاردیوگرافی، رادیوگرافی و اکوکاردیوگرافی. یافته‌های این مطالعه نشان داد که بیماران تالاسمی ماژور علی‌رغم درمان با DFO کارکرد قلبی ضعیف‌تری

شده بودند در گروه اول قرار گرفتند که تعداد آن‌ها تقریباً ۳۶۶ نفر بود و افرادی که بعد از آن تاریخ متولد شده بودند و تعداد آن‌ها ۲۸۱ نفر بود در گروه دوم قرار گرفتند. با توجه به میانگین ۵ سال اخیر سطح سرمی فریتین، بیماران در سه گروه خفیف، متوسط و شدید قرار گرفتند. آن‌ها احتمال بقای ۶۴۷ بیمار تالاسمی ماژور را با روش کاپلان-مایر برآورد کردند و نتایج را با استفاده از آزمون لوگ-رتبه‌ای مقایسه نمودند. نتایج حاصل حاکی از این بود که از ۶۴۷ بیمار ۱۱۵ نفر با میانگین سنی  $6/2 \pm 22/6$  سال فوت شدند که دلیل فوت اغلب آن‌ها (۷۱/۳٪) نارسایی قلبی بود. امید به زندگی در کل جمعیت در ۴۶ سالگی به ۵۹٪ می‌رسید. میزان بقا برای متولدین بعد از سال ۱۹۷۵ بالاتر از متولدین قبل از سال ۱۹۷۵ بود. از لحاظ آماری احتمال زنده ماندن در بین گروه‌های دارای هموسیدروز (Hemosiderosis) (رسوب آهن در بافت‌ها) خفیف، متوسط یا شدید متفاوت بود. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که درمان رسوب‌زدایی آهن به همراه مدیریت

در سال ۱۳۹۶ قاسمی و همکاران به بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه با استفاده از مدل‌های نیمه پارامتری کاکس و پارامتری وایبل پرداختند و با مقایسه نتایج به دست آمده از دو مدل با استفاده از معیار اطلاع آکائیکه به این نتیجه رسیدند که کارایی مدل وایبل بهتر از مدل کاکس بود که با نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر همسو می‌باشد (۲۱).

نتایج این مطالعه نشان داد که متغیرهای جنس بیمار، تحصیلات بیمار و والدین او، خویشاوندی والدین، وضعیت تأهل، تاریخ تولد، گروه خونی، قد و وزن، سن تشخیص و شروع تزریق خون، فواصل تزریق خون و میزان خون دریافتی در سال، نوع خون دریافتی، دوز دسفرال در هفته، مصرف دیگر داروهای آهن‌زدا و بیماری‌های دیگر مبتلایان تالاسمی در بقای این بیماران اثر معنی‌داری نداشتند. با توجه به متغیرهای معنی‌دار در این مطالعه به نظر می‌رسد رعایت نظم در نوبت‌های تزریق خون، سن شروع دسفرال و کنترل منظم میزان رسوب آهن در ارگان‌های مهم بدن از جمله کبد می‌تواند تأثیر بسزایی بر کنترل این بیماری و افزایش بقای این بیماران در پی داشته باشد.

## References

1. Muncie Jr HL, Campbell J. Alpha and beta thalassemia. *Am Fam Physic*; 2009. 80(4):339-44.
2. Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood*; 2006.107(9):3436-41.
3. Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, Templeton DM, Cameron RG, McClelland RA, et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. *New Eng J Med*; 1998. 339(7):417-23.
4. Mirhahjou SN, Shasti s, Masouleh SR, Emami Sigarodi A, Atrkar Roshan Z. Study the Life Skills of 11-19 year old Children affected by Thalassemia referring to Educational and Remedial Centers in Rasht city from their Mothers' Point of View 2009-2010. *J Holist Nurs Midwif*; 2010. 20(1):16-21.
5. Zamani F, Shakeri R, Eslami SM, Razavi SM, Basi A. Hydroxyurea therapy in 49 patients with major beta-thalassemia. *Arch Iran Med*; 2009. 12(3):295-7.
6. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*; 2010. 5(1):11.
7. Habibzadeh F, Yadollahie M, Merat A,

در مقایسه با گروه غیرتالاسمیک دارند و در این بیماران عارضه قلبی در سنین بالاتر و در گروهی مشاهده می‌شود که DFO را دیرتر شروع می‌کنند (۱۸). بهنام پور و همکاران در سال ۱۳۸۷ در یک پژوهش شبه تجربی ۲۵ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور و اینتر مدیا (۲۱ مورد ماژور و ۴ مورد مینور) که تحت عمل کامل طحال برداری قرار گرفته بودند و مطالعه یک سال قبل از طحال برداری تا چهار سال پس از طحال برداری از نظر میزان نیاز به تزریق خون و فواصل تزریقات خون در این بیماران ادامه داشت به بررسی اثر طحال برداری بر روی نیاز به تزریق خون در بیماران بتا تالاسمی ماژور و اینترمدیا پرداختند و به این نتیجه دست یافتند که طحال برداری در بیماران بتا تالاسمی ماژور و اینترمدیا، نیاز به تزریق خون و عوارض ناشی از تزریق خون را کاهش می‌دهد (۱۹). در سال ۱۳۸۹ لطیفی و همکاران به انجام مطالعه‌ای جهت تعیین بقای بیماران مبتلا به تالاسمی بتا بر اساس قومیت و جنس بیماران و مقایسه این نتایج با موارد گزارش شده در استان‌های هرمزگان و سیستان و بلوچستان پرداختند. در این مطالعه مقطعی، ۱۰۹ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور از بیش از ۲۰۰۰ پرونده بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان شفا در خوزستان طی سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۶ با استفاده از پرسشنامه انتخاب شدند. جدول طول عمر، آزمون کاپلان-مایر و آزمون لگاریتم رتبه‌ای برای تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. در مطالعه آن‌ها از ۱۰۹ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور، ۵۳/۲٪ مرد و ۴۶/۸٪ زن بودند. از ۹/۹٪ قومی فارس، ۹/۹٪ لر، ۶۹/۴٪ عرب و ۲/۸٪ دیگر قومیت‌ها بودند. نسبت سن بقاء ۵ (۹۷٪)، ۱۰ (۸۷٪)، ۱۵ (۷۶٪)، ۲۰ (۶۸٪) و ۳۰ (۴۱٪) سال بود. نتایج این مطالعه نشان داد که بقای بیماران در استان خوزستان کمتر از استان سیستان و بلوچستان و هرمزگان است؛ اما در مطالعه حاضر محل زندگی در میزان بقای بیماران اثر معنی‌داری نداشت که با نتایج این مطالعه در تضاد می‌باشد. علاوه بر این، نتایج مطالعه رودپیما نشان داد که قومیت (عرب، فارس و لر) و جنس بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در استان خوزستان اثر قابل توجهی بر روی بقای آن‌ها ندارد. (۲۰).

- Haghshenas M. Thalassemia in Iran; an overview. Arch Iran Med; 1998.1(1):27-33.
8. Akbari Khoei AA, Bakhshi E, Azarkeivan A, Biglarian A. Application of cure models in survival analysis of thalassemia major disease. Razi J Med Sci; 2015.22(131):71-9.
  9. Henderson R. Problems and prediction in survival-data analysis. Stat Med; 1995. 14(2):161-84.
  10. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: Springer; 2010.
  11. Swain PK, Grover G, Goel K. Mixture and Non-Mixture Cure fraction Models based on Generalized Gompertz Distribution under Bayesian approach. Tatra Mountains Mathematical Publications; 2016. 66(1):121-35.
  12. Smith PJ. Analysis of failure and survival data: CRC Press; 2002.
  13. Zhu HP, Xia X, Chuan HY, Adnan A, Liu SF, Du YK. Application of Weibull model for survival of patients with gastric cancer. BMC Gastroenterol; 2011.11(1):1.
  14. Klein J, Moeschberger M. Survival analysis: statistical methods for censored and truncated data. Springer, New York. 2003.
  15. Dowson B, Robert J. Basic clinical medical statistics. Translated by Sarafzar AA, ghafarzagdegan K. Mashhad University of Medical Sciences; 1998:465.
  16. Kazemnejad A, Mehrabi YE, Al Moazez M, Yavarian M. Survival analysis of patients suffering from thalassemia in Hormozgan province. Modares J Med Sci; 2002. 4(2):173-180.
  17. 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 New York Acad Sci; 2005. 1054(1):445-50.
  18. Roudpeyma S, Ale-Bouyeh M, Kamali Z. Cardiac siderosis from transfused iron remains the major cause of death in thalassemia major, despite iron chelation therapy with desferioxamine (DFO). Teb Tazkieh; 2004. 51:42-48.
  19. Mirbehbahani NB, Behnampoor N, Akhavan-mahdavi A. Effect of splenectomy on need of transfusion in  $\beta$ -thalassemic patients. Jundishapur Sci Med J; 2009.
  20. Latifi S, Zandian K. Survival analysis of  $\beta$ -thalassemia major patients in Khuzestan province referring to Shafa hospital. Sci Med J; 2010. 9(1):83-92.
  21. Ghasemi N, Azadi NA, Pourmokhtar M, Abolghasemi J, Ashouri A, Mobaderi T, et al. Parametric and semi parametric survival analysis of patients with lung cancer. Koomesh J; 2018. 20(1):152-60.