

بررسی مقایسه‌ای توان پیشگویی بروز ایدز در افراد آلوده به HIV به وسیله‌ی مدل مارکوف براساس دو معیار WHO و CDC در دسته‌بندی سلول‌های CD4

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۰۶ ویرایش: ۱۳۹۷/۱۲/۱۳ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۲/۲۳ آنلاین: ۱۳۹۸/۰۲/۳۱

زمینه و هدف: مدل‌های مارکوف چندوضعیتی جهت بررسی پیشروی بیماری ایدز با تقسیم‌بندی مارکر آزمایشگاهی سلول CD4 کاربرد گسترده‌ای دارند. این مدل‌ها با تعداد وضعیت‌های مختلف، نتایج متفاوتی از اثر متغیر کمکی و پیشگویی روند بیماری ایدز دارند. هدف پژوهش حاضر، مقایسه‌ی مدل چهار و پنج وضعیتی با مدل سه وضعیتی جهت انتخاب مدل با توان پیشگویی بهتر وقوع ایدز و مرگ در افراد آلوده به ویروس سندرم نقص ایمنی انسانی بود. **روش بررسی:** این پژوهش یک مطالعه‌ی هم‌گروهی است که بر روی ۳۰۵ فرد آلوده به ویروس سندرم نقص ایمنی انسانی که از فروردین ۱۳۷۴ تا دی ماه ۱۳۸۹ به مرکز تحقیقات ایدز ایران در تهران مراجعه کرده‌اند و تا سال ۱۳۹۳ مورد پیگیری قرار گرفته‌اند، انجام شده است. سه مدل مارکوف همگن زمان سه، چهار و پنج وضعیتی به داده‌ها برازش داده شد. مقایسه‌ی مدل‌ها با استفاده از معیار اصلاح شده‌ی آکاییکه‌ی DRAC و معیار اعتبارسنجی متقابل براساس درست‌نمایی DRLCV به همراه فاصله ردیابی ۹۵٪ آن‌ها انجام شد. برای برازش مدل‌ها از نرم‌افزار R استفاده شد.

یافته‌ها: توان پیشگویی مدل چهار وضعیتی از مدل پنج وضعیتی بیشتر است. در مدل چهار وضعیتی نسبت مخاطره‌ی پیشروی به مرگ برای افرادی که درمان ضدرتروویروس خیلی فعال دریافت کرده‌اند ۰/۶۴ کمتر از دسته‌ای بود که درمان را دریافت نکرده بودند. همچنین نسبت مخاطره‌ی پیشروی بیماری در مردان به زنان ۲/۳۳ برابر بود. همچنین نسبت مخاطره‌ی پیشروی به مرگ در مردان به زنان ۴/۹ برابر بوده است.

نتیجه‌گیری: معیارهای DRAC و DRLCV نشان دادند که مدل چهاروضعیتی توان پیشگویی بهتری از روند پیشروی بیماری در مقایسه با مدل پنج وضعیتی دارد.

کلمات کلیدی: تعداد سلول‌های CD4، درمان ضدرتروویروس خیلی فعال، سندرم نقص ایمنی انسانی، فرآیند مارکوف.

مهسا نظری^۱، فرید زایری^۲، سید سعید هاشمی نظری^۳، سارا جام برسنگ^۴، علی نیک‌فرجام^۵، علیرضا اکبرزاده باغبان^{۶*}

۱- گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- گروه اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات ارتقا ایمنی و پیشگیری از مصلومیت‌ها، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۴- گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات پیشگیری و اپیدمیولوژی بیماری‌های غیرواگیر، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات

بهداشتی درمانی شهید صدوقی بزرگ، تهران، ایران.

۵- گروه پیشگیری و کنترل بیماری‌های واگیر، معاونت بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۶- مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

تلفن: ۷۷۵۶۱۴۰۸ - ۰۲۱-

E-mail: akbarzad@sbsmu.ac.ir

مقدمه

ایران از سال ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۴ از ۸۹۰۰۰ مورد به ۱۰۶۰۰۰ مورد افزایش داشته است. همچنین تخمین زده شده است که سالیانه تعداد موارد جدید آلوده به ایدز در ایران ۷۰۰۰ نفر خواهد بود.^{۱،۳} بیماران پس از عفونت اولیه و گسترش ویروس، دوران نهفتگی را تجربه می‌کنند که با تغییرات ایمنونولوژیک ویژه ویروس، تخریب سیستم ایمنی بدن و کاهش تعداد سلول CD4 همراه است. بیش از دو دهه تعداد این سلول‌ها به‌عنوان نشانه‌ای از پیشرفت بیماری و تصمیمات

بیماری سندرم نقص ایمنی اکتسابی یا به اختصار ایدز، آسیب جدی به سیستم ایمنی بدن وارد می‌کند و بدن را در معرض عفونت‌های ثانویه قرار می‌دهد.^۱ براساس برآورد جهانی، تعداد موارد جدید آلوده به ایدز در سال ۲۰۰۲ میلادی از ۲/۳ میلیون نفر به ۳/۳ میلیون نفر در سال ۲۰۱۲ رسیده است.^۲ تعداد افراد آلوده به ایدز در

وضعیت‌ها در مدل‌های چند وضعیتی می‌تواند براساس نشانه‌های بالینی ظاهر شده در بیماری و یا براساس مارکرهای آزمایشگاهی مربوط به بیماری تعیین شود.^{۱۴} دسته‌بندی تعداد سلول‌های CD4 به عنوان وضعیت‌های مدل‌های چند وضعیتی مارکوف جهت بررسی پیشرفت بیماری ایدز و شروع درمان کاربرد گسترده‌ای دارند.^{۱۵} اگر یک مجموعه داده به‌طور کامل براساس مجموعه داده‌ی دیگر تعیین شود، به اصطلاح گفته می‌شود درون آن آشیانه‌ای شده است و اگر دو مجموعه داده دارای یک زیر مجموعه داده‌ی مشترک باشند و درون هر دو آشیانه‌ای شده باشد، به اصطلاح گفته می‌شود دو مجموعه داده، هم‌پوشانی دارند.^{۱۶،۱۷}

هدف پژوهش حاضر، مقایسه‌ی مدل چهار و پنج وضعیتی با مدل سه وضعیتی جهت انتخاب مدل با توان پیشگویی بهتر وقوع ایدز و سپس مرگ در افراد آلوده به ویروس سندرم نقص ایمنی انسانی بود.

روش بررسی

این پژوهش یک مطالعه‌ی هم‌گروهی بر روی ۳۰۵ فرد آلوده به ویروس HIV (سندرم نقص ایمنی انسانی) است که از فروردین ۱۳۷۴ تا دی‌ماه ۱۳۸۹ به مرکز تحقیقات ایدز ایران واقع در بیمارستان امام خمینی (ره) تهران مراجعه کرده‌اند و تا زمان مرگ و یا تا پایان مطالعه آبان ۱۳۹۳ مورد پیگیری قرار گرفته‌اند. به‌عنوان شرط ورود به مطالعه، افراد بزرگسال بالای ۱۸ سال در نظر گرفته شدند که حداقل سه بار مورد معاینه قرار گرفته‌اند و آزمایش‌های لازم بر روی آن‌ها که شامل اندازه‌گیری تعداد سلول‌های CD4 است، انجام شده باشد. این افراد از سه تا ۹ بار پیگیری شده‌اند.

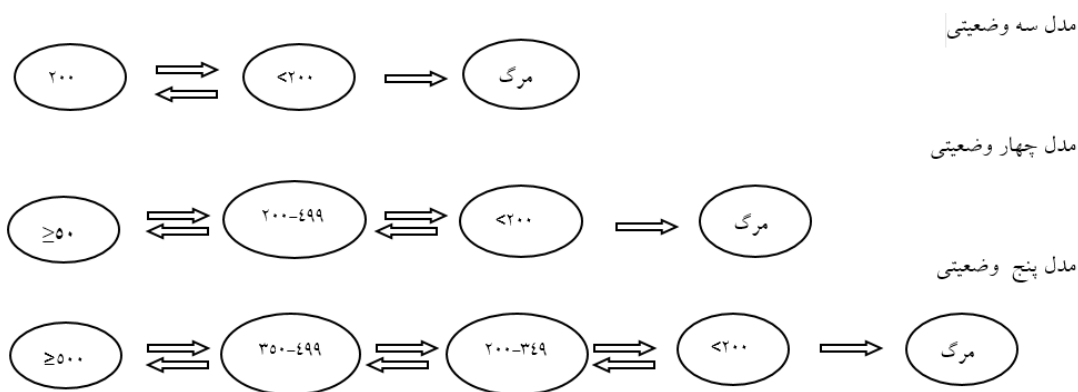
داده‌ها شامل زمان ثبت داده‌ها به ماه، به همراه ثبت تعداد سلول‌های CD4 افراد در این زمان‌ها، جنس، سابقه‌ی ابتلا به بیماری هپاتیت C و دو گروه بیمارانی که درمان HAART دریافت کرده‌اند و بیمارانی که تحت این درمان قرار نگرفته‌اند، بوده است. در پژوهش کنونی سه مدل براساس تقسیم‌بندی‌های مختلف سلول‌های CD4 و با توجه به تقسیم‌بندی‌های WHO و CDC و اهمیت بیماری در تعداد سلول CD4 برابر با ۲۰۰، در نظر گرفته شد (شکل ۱).^{۱۸} جهت بررسی تاثیر متغیر کمکی بر انتقال بین وضعیت‌ها از مدل مارکوف چند وضعیتی همگن زمان استفاده شد. مدل مارکوف متناظر عبارت است از:

مهم بالینی و همچنین شاخصی برای ارزیابی پاسخ به درمان‌های ضد‌رتروویروس استفاده می‌شود.^{۱۹} یکی از درمان‌های ضد رتروویروس رایج که مانع از پیشروی بیماری ایدز می‌شود، درمان HAART (درمان ضد‌رتروویروس خیلی‌فعال) نام دارد. این درمان شامل تجویز سه یا بیشتر از داروهای ضد‌رتروویروسی است که حداقل یک مهارکننده‌ی پروتئاز یا مهارکننده‌ی غیرنوکلئوزیدی ترانس‌کریپتاز معکوس داشته باشد.^{۲۰}

درمان‌های ضد‌رتروویروس در مقابل سایر درمان‌ها و مداخله‌ها، پس از شروع آزادانه درمان در سال ۲۰۰۴ روند پایدار و کاهش سالیانه مرگ‌ومیر برای بیماری ایدز را نشان دادند. همچنین میزان مرگ‌ومیر در افراد آلوده به ایدز برای افرادی که داروی ضد‌رتروویروس دریافت کرده بودند بین سال‌های ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۳ از ۲۵ به ۵٪ به ازای هر ۱۰۰ نفر کاهش یافت.^۸ افزون‌براین مطالعات نشان دادند بیماری ایدز در پاسخ به درمان HAART، به سرعت تعداد سلول CD4 را افزایش می‌دهد و روند مخرب سیستم ایمنی بدن را معکوس می‌کند. هرچند داده‌هایی مبنی بر عدم تاثیر این داروها بر سیستم ایمنی بدن نیز وجود دارد.^{۲۱،۲۲}

در بررسی روند پیشروی بسیاری از بیماری‌ها مانند ایدز، برآمدهای رست‌های (چند وضعیتی) مطرح می‌شود. افزون‌براین در بررسی روند این گونه بیماری‌ها با وجود برنامه‌ریزی منظم برای پیگیری افراد، بیمارانی در زمان‌های مشخص نمی‌کنند و بر این اساس، زمان‌های معاینه‌ی افراد و فاصله‌ی زمانی مشاهدات متفاوت خواهد بود. به همین جهت داده‌ها بین زمان مشاهدات در دسترس نخواهد بود. بنابراین مشاهدات براساس یک فرآیند پیوسته زمان تولید می‌شوند و داده‌های تولید شده بر این اساس را داده‌های پانلی می‌گویند.^{۲۱،۲۲}

همچنین گاهی اطلاعات کاملی از تاریخچه‌ی بیماری در دست نیست و کمابیش بیماری در بازه‌ای از زمان بررسی می‌شود. گاهی نیز این نوع بیماری‌ها وضعیت‌های مختلفی را تا رسیدن به وضعیت مورد نظر (وضعیت جاذب) طی می‌کنند که زمان دقیق این تغییر وضعیت‌ها به‌درستی مشخص نیست. به همین جهت روش‌های معمول آنالیز داده‌ها مناسب نیست و مدل‌های چند وضعیتی براساس فرآیند تصادفی مارکوف پیوسته زمان، مدل‌های کارآمدی برای تحلیل داده‌های پانلی هستند.^{۲۱،۲۲}



شکل ۱: وضعیت‌ها در مدل‌های سه، چهار و پنج وضعیتی براساس تعداد سلول CD4 و امکان انتقال بین آنها

محیط برنامه‌نویسی R Project for Statistical Computing, Version

(www.r-project.org) R 3.2.4 تجزیه و تحلیل شدند.^{۲۰}

یافته‌ها

از ۳۰۵ نفر حاضر در مطالعه شامل ۴۵ زن (۱۴/۸٪) با میانگین سنی (۴۲/۵۵ سال) و ۲۶۰ مرد (۸۵/۲٪) با میانگین سنی (۴۵/۶۳ سال) است. ۱۷۹ نفر (۵۸/۷٪) از افراد درمان نگرفته‌اند و ۱۲۶ نفر (۴۱/۳٪) آن‌ها تحت درمان بوده‌اند. این افراد بین ۳ تا ۹ بار پیگیری شدند. کمترین فاصله‌ی زمانی بین پیگیری‌ها یک ماه و بیشترین فاصله‌ی زمانی پیگیری ۱۲۷ ماه بوده است. میانگین زمان پیگیری برای هر فرد کمابیش ۴۶ ماه بوده است.

در پایان مطالعه افرادی که وضعیت مرگ برای آن‌ها ثبت نشده بود ولی از وضعیت CD4 آن‌ها اطلاعی در دست نبود، به‌عنوان وضعیت سانسور در نظر گرفته شدند. همچنین افرادی که در اواسط مطالعه از پیگیری باز مانده بودند به‌عنوان وضعیت سانسور لحاظ شدند.

جهت بررسی اثر معناداری هر یک از متغیرهای مستقل از آزمون نسبت درست‌نمایی استفاده شد. ابتدا مدل‌ها با حضور هر یک از متغیرهای کمکی جنس، درمان HAART و بیماری‌های C به داده‌ها برازش داده شد و مقدار P هر یک از مدل‌ها به‌ترتیب در

$$\exp(\beta_{rs}^T z_{ij}) q_{rs}(z_{ij}) = q_{rs}^{(0)}$$

در این مدل β_{rs} ضرایب رگرسیونی مدل متناظر با بردار متغیرهای کمکی z و با شدت انتقال در زمان پایه‌ی $q_{rs}^{(0)}$ است که در انتقال وضعیت r به s تعریف شد. ضرایب رگرسیونی در این مدل مشابه ضرایب مدل رگرسیون کاکس تفسیر می‌شود.^{۱۹،۱۶} حضور متغیرهای کمکی در مدل با آزمون نسبت درست‌نمایی بررسی شد و متغیرهای کمکی جنس و درمان HAART در سطح ۰/۰۵ در مدل معنادار شدند.

در مدل‌های مارکوف چند وضعیتی هرگونه انتقالی بین وضعیت‌ها تعریف می‌شود، ولی در این پژوهش تنها امکان انتقال به وضعیت‌های مجاور در نظر گرفته شد (شکل ۱).^{۲۰} در تحلیل داده‌ها در حضور متغیرهای کمکی، در هر سه مدل می‌توان انگاشت که شدت انتقال بین تمام وضعیت‌های پیشروی، یکسان و شدت انتقال‌های بین تمام وضعیت‌های بهبودی نیز یکسان در نظر گرفته شود که به‌عنوان مدل پیشروی-بهبودی (PR) شناخته می‌شود.^{۲۱} در این پژوهش این فرض لحاظ شد با این تفاوت که تنها شدت انتقال وضعیت پیشروی به وضعیت جاذب (مرگ) متفاوت در نظر گرفته شد. این انتخاب به دلیل معیار اطلاع آکاییکه مدل در نظر گرفته شد که با فرضیات لحاظ شده در مدل نسبت به فرضیات مدل PR، مقدار کمتری دارد. داده‌ها پس از آماده‌سازی در یک فایل PSS software, version 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) توسط پکیج msm در

وضعیتی است که تایید کننده‌ی این موضوع است که با وجود تعداد پارامتر بیشتر، داده‌های کمتری برای تایید نتایج وجود دارد و این موضوع می‌تواند دلیلی برای استفاده از مدل ساده‌تر سه وضعیتی باشد (جدول ۱ پیوست).^{۱۶}

متغیر کمکی جنس روند معناداری مشابهی در سه مدل نشان می‌دهد اما در مدل سه وضعیتی تنها اثر متغیر کمکی جنس در انتقال وضعیت از $CD4 < 200$ به مرگ معنادار شد و نسبت مخاطره‌ی پیشروی در مردان $5/4$ برابر زنان بوده است. این در حالی است که در مدل چهار وضعیتی نسبت مخاطره‌ی پیشروی بیماری به فاز ایدز در مردان $2/33$ برابر زنان و نسبت مخاطره‌ی پیشروی از وضعیت ایدز به مرگ در مردان $4/93$ برابر زنان است. در مدل پنج وضعیتی افزون‌بر معناداری نسبت مخاطره‌ی پیشروی بیماری به فاز ایدز و مرگ که به ترتیب $2/50$ و $5/21$ در مردان به زنان است، نسبت مخاطره‌ی بهبودی نیز معنادار شده است و در مردان به زنان $1/73$ برابر است. روند معناداری اثر جنس در مدل سه وضعیتی ضعیف‌تر از مدل‌های پیچیده‌تر چهار و پنج وضعیتی است زیرا معناداری اثر جنس در پیشروی وضعیت‌های دیگر بیماری در دو مدل چهار و پنج وضعیتی نیز معنادار شده است (جدول ۱ پیوست).

همچنین روند پیشروی بیماری در افرادی که درمان را گرفته‌اند کاهش یافته است و این موضوع در هر سه مدل مشابه است. نسبت مخاطره‌ی پیشروی بیماری در مدل پنج وضعیتی در افرادی که درمان HAART گرفته‌اند در انتقال وضعیت از مرحله آخر بیماری به مرگ (انتقال وضعیت از ۴ به ۵) 63% کمتر از افرادی بوده است که درمان را نگرفته‌اند. همچنین در مدل سه وضعیتی نسبت مخاطره‌ی پیشروی بیماری در انتقال وضعیت از تعداد سلول $CD4 < 200$ به مرگ برای افرادی که درمان HAART گرفته‌اند 52% کمتر از افرادی است که درمان را دریافت نکرده‌اند. متغیر کمکی درمان در انتقال وضعیت آخر به مرگ در هر سه مدل معنادار شد که اهمیت و تاثیر درمان را برای بیماران با وضعیت حاد در تعداد سلول $CD4 < 200$ را نشان می‌دهد. درمان HAART یکی از درمان‌های مهم بیماری ایدز است که گزینش و بررسی پایبندی بیماران به درمان، در انتخاب درمان برای افراد از اهمیت زیادی برخوردار است (جدول ۱ پیوست).

معیارهای DRLCV و DRAIC که روش‌های رسمی مقایسه‌ی مدل‌ها هستند یک‌بار برای مقایسه‌ی مدل چهار و سه وضعیتی و یک‌بار برای

مقایسه با مدل بدون حضور متغیر کمکی $0/00$ و $0/00$ و $0/329$ برآورد شد که معناداری دو متغیر کمکی جنس و درمان را در سطح $0/05$ نشان می‌دهد. همچنین این دو متغیر کمکی به صورت توأم نسبت به مدل بدون حضور متغیر کمکی نیز در سطح $0/00$ معنادار بودند و در مدل باقی ماندند. مدل‌های مارکوف پیوسته زمان سه، چهار و پنج وضعیتی براساس مارکر $CD4$ به داده‌ها برازش داده شده است. همچنین نسبت مخاطره‌ی متغیرهای کمکی جنس و درمان برآورد شد (جدول ۱ پیوست). برآوردهای نسبت مخاطره متغیرهای کمکی، روند معناداری مشابهی را بر پیشروی بیماری ایدز در هر سه مدل سه، چهار و پنج وضعیتی نشان می‌دهند. نتایج بیانگر این است که درمان HAART بر کاهش پیشروی بیماری ایدز موثر است در حالی که متغیر کمکی جنس، بر افزایش پیشروی بیماری موثر بوده است، اما با توجه به طول فاصله‌های اطمینان برآوردها، این شواهد می‌تواند قوی یا ضعیف باشند. نتایج متفاوت حاصل شده در مدل‌ها بیانگر این است که انتخاب تعداد وضعیت‌های مختلف، منجر به معناداری متفاوتی از اثر متغیرهای کمکی بر انتقال وضعیت‌ها در سه مدل می‌شود. هرچند این موضوع نیز مطرح می‌شود که شاید با افزایش تعداد وضعیت‌ها، نمونه‌ی کافی برای تعیین صحیح اثر متغیرهای کمکی در مدل‌ها وجود نداشته باشد و مدل دچار بیش برازشی شود. همچنین در مدل‌ها با تعداد وضعیت بیشتر، تفسیر بالینی و همگرایی نیز دشوارتر می‌شود.^{۱۶}

شدت انتقال پیشروی اولیه در مدل بدون حضور متغیر کمکی، در مدل سه وضعیتی تنها در انتقال وضعیت از ۱ به ۲ یعنی انتقال از $CD4 \geq 200$ به $CD4 < 200$ $0/37$ برآورد شد که مشابه با انتقال وضعیت از ۱ به ۲ در مدل‌های چهار وضعیتی است که مقدار $0/42$ برآورد شده است. این موضوع نشان می‌دهد که دو مدل به‌طور کامل ناسازگار و متفاوت از یک دیگر نیستند. شدت انتقال بهبودی در انتقال وضعیت از ۲ به ۱ در مدل چهار وضعیتی $0/25$ برآورد شد که بیشتر از برآورد مدل سه وضعیتی با مقدار $0/12$ است و نشان می‌دهد در مدل چهار وضعیتی بهبودی و پیشروی هر دو سریع‌تر از پیشروی و بهبودی در مدل سه وضعیتی است. براساس این مقایسه‌ی شهودی به نظر می‌رسد مدل چهار وضعیتی برای برازش به داده‌ها مدل مناسب‌تری باشد. از جهتی طول فاصله اطمینان شدت انتقال‌های اولیه در مدل سه وضعیتی کوتاه‌تر از مدل‌های پیچیده‌تر چهار و پنج

جدول ۱: برآورد شدت انتقال اولیه و نسبت مخاطره اثر جنس و درمان در هر سه مدل

برآورد شدت انتقال اولیه و نسبت مخاطره برآورد شده برای متغیرهای کمکی جنس و درمان به همراه فاصله اطمینان ۹۵٪ در مدل سه وضعیتی			
پارامتر	برآورد	کران پایین فاصله اطمینان	کران بالا فاصله اطمینان
q ₁₂	۰/۰۳۷	۰/۰۲۹	۰/۰۴۷
q ₂₁	۰/۰۱۲	۰/۰۰۹	۰/۰۱۶
q ₂₃	۰/۰۰۴	۰/۰۰۳	۰/۰۰۵
HR12 (جنس)	۱/۷۲۸	۰/۹۵۹	۳/۱۱۳
HR21 (جنس)	۰/۹۴۲	۰/۵۴۲	۱/۶۳۸
HR23 (جنس)	*۵/۴۴۶	۰/۰۰۲	۱۴/۸۱۴
HR12 (درمان)	۱/۰۹۸	۰/۶۸۴	۱/۷۶۳
HR21 (درمان)	*۲/۰۸۲	۱/۲۴۵	۳/۴۸۱
HR23 (درمان)	*۰/۴۸۶	۰/۳۱۴	۰/۷۵۴
برآورد شدت انتقال اولیه و نسبت مخاطره برآورد شده برای متغیرهای کمکی جنس و درمان به همراه فاصله اطمینان ۹۵٪ در مدل چهار وضعیتی			
پارامتر	برآورد	کران پایین فاصله اطمینان	کران بالا فاصله اطمینان
q ₁₂	۰/۰۴۲	۰/۰۳۲	۰/۰۵۵
q ₂₁	۰/۰۲۵	۰/۰۱۹	۰/۰۳۲
q ₂₃	۰/۰۲۳	۰/۰۱۸	۰/۰۳۰
q ₃₂	۰/۰۳۵	۰/۰۲۶	۰/۰۴۵
q ₃₄	۰/۰۱۱	۰/۰۰۸	۰/۰۱۴
HR12 (جنس) = HR23 (جنس)	*۲/۳۳۴	۱/۴۸۳	۳/۶۷۲
HR21 (جنس) = HR32 (جنس)	۱/۲۸۴	۰/۸۶۲	۱/۹۱۲
HR34 (جنس)	*۴/۹۳۷	۱/۷۸۹	۱۳/۶۲۵
HR12 (درمان) = HR23 (درمان)	۰/۸۶۲	۰/۶۱۰	۱/۲۱۸
HR12 (درمان) = HR23 (درمان)	۱/۳۷۵	۰/۹۳۲	۲/۰۳۱
HR34 (درمان)	*۰/۳۶۲	۰/۲۲۹	۰/۵۷۳
برآورد شدت انتقال اولیه و نسبت مخاطره برآورد شده برای متغیرهای کمکی جنس و درمان به همراه فاصله اطمینان ۹۵٪ در مدل پنج وضعیتی			
پارامتر	برآورد	کران پایین فاصله اطمینان	کران بالا فاصله اطمینان
q ₁₂	۰/۰۵۴	۰/۰۳۸۸	۰/۰۷۵
q ₂₁	۰/۰۸۱	۰/۰۵۷۰	۰/۱۱۵
q ₂₃	۰/۱۶۴	۰/۰۹۹۸	۰/۲۷۱
q ₃₂	۰/۱۰۵	۰/۰۶۴۴	۰/۱۷۲
q ₃₄	۰/۰۴۲	۰/۰۳۲۶	۰/۰۵۶
q ₄₃	۰/۰۳۹	۰/۰۲۹۵	۰/۰۵۲
q ₄₅	۰/۰۱۱	۰/۰۰۸	۰/۰۱۴
HR12 (جنس) = HR23 (جنس) = HR34 (جنس)	*۲/۵۰۴	۱/۶۴۹	۳/۷۰۲
HR21 (جنس) = HR32 (جنس) = HR43 (جنس)	*۱/۷۳۷	۱/۲۱۶	۲/۴۸۰
HR45 (جنس)	*۵/۲۱۰	۱/۸۸۲	۱۴/۴۲
HR12 (درمان) = HR23 (درمان) = HR34 (درمان)	۰/۹۰۳	۰/۶۵۲	۱/۲۵۲
HR12 (درمان) = HR23 (درمان) = HR34 (درمان)	۱/۳۵۱	۰/۹۵۳	۱/۹۱۵
HR45 (درمان)	*۰/۳۷۴	۰/۲۳۶	۰/۵۹۱

* نسبت مخاطره‌ی معنادار در سطح ۰/۰۵ هستند که فاصله‌ی اطمینان آن‌ها عدد یک را شامل نشده است. q= شدت انتقال اولیه، HR=نسبت مخاطره

جدول ۲: مقایسه‌ی مدل‌های چهار و پنج وضعیتی براساس مجموعه داده‌ی مشترک در هر دو مدل با استفاده از معیارهای DRAIC و DRLCV مقدار تابع درست‌نمایی برای مدل سه وضعیتی به شرط زیر مجموعه داده مشترک برابر است با: $I(\hat{\theta}_n/x^n) = -1/0.42$ و $n=305$

مدل	مدل چهار وضعیتی	مدل پنج وضعیتی
$I(\hat{\theta}_n/x^n)$	-1/0.56	-1/0.61
DRAIC (%95 TI [*])	(-0/0.02 و 0/0.83) 0/0.40	(-0/0.11 و 0/1.24) 0/0.56
PRAIC	0/0.32	0/0.52
DRLCV (%95 TI [*])	(-0/2.13 و -0/0.99) -0/1.56	(-0/1.95 و -0/0.35) -0/1.15
PRLCV	0/999	0/997

* Tracking Interval (فاصله‌ی ردیابی)، PRAIC و PRLCV مقدار پوشش یک‌طرفه برای بزرگترین بازه از اختلاف معیار کولبک-لیبلر ریسک بر روی زیر مجموعه‌ی مشترک است که صفر را شامل نمی‌شود.

بحث

در مطالعه‌ی Grover و همکاران از مدل همگن زمان پنج وضعیتی مارکوف برای بیماران ایدز که درمان ضد رتروویروس دریافت کرده بودند، استفاده و اثر متغیر کمکی جنس بررسی شد. تنها نسبت مخاطره‌ی معنادار، در انتقال وضعیت ۳ به ۴ در مردان به زنان ۰/۴۵ بود.^{۱۵} این در حالی است که در این پژوهش مدل پنج وضعیتی این انتقال وضعیت را کمابیش ۲/۵ برابر برآورد کرده است. این موضوع می‌تواند ناشی از نسبت متفاوت مردان به زنان (۷۰٪-۳۰) و حجم نمونه‌ی متفاوت ۵۸۰ نفر در مطالعه‌ی Grover در مقایسه با این پژوهش با نسبت (۸۵٪-۱۵) و حجم نمونه‌ی ۳۰۵ نفر باشد. تفاوت بعدی مربوط به وضعیت درمان افرادی است که در این پژوهش دو گروه درمان را شامل می‌شوند، برخلاف مطالعه‌ی Grover که تنها افرادی که درمان گرفته‌اند بررسی شدند.

در پژوهشی دیگر Jambarsang و همکاران مدل مارکوف پنج وضعیتی همگن‌زمان را برای افرادی که تنها تحت درمان ضد رتروویروس بودند، برازش دادند. آن‌ها نشان دادند که اثر متغیر کمکی جنس که تنها در انتقال وضعیت ۳ به ۴ معنادار بود و در مردان به زنان ۴/۴ برابر بود.^۴ نتایج مدل پنج وضعیتی در این مطالعه نشان داد که نسبت مخاطره‌ی پیشروی در تمام وضعیت‌ها معنادار شده است و نسبت مخاطره‌ی پیشروی از وضعیت ۳ به ۴ در مردان به زنان ۲/۵ برابر و نسبت مخاطره‌ی پیشروی از وضعیت $CD4 < 200$ به مرگ در مردان به زنان ۵/۲ برابر بود. نتایج متفاوت با این پژوهش به دلیل

مقایسه‌ی مدل پنج و سه وضعیتی محاسبه شدند (جدول ۲ پیوست). براساس نتایج این جدول، مقادیر DRAIC مثبت هستند ولی مقادیر DRLCV منفی هستند. این موضوع امکان‌پذیر است به این دلیل که هر دو معیار، خطای مورد انتظار کولبک-لیبلر ریسک را اندازه‌گیری می‌کنند اما مقدار DRLCV اعتبار بیشتری نسبت به معیار DRAIC دارد، زیرا معیار تعمیم‌یافته‌ای است که احتیاج به پیش‌فرض‌های کمتری دارد و در محاسبه‌ی قدرت پیشگویی مدل‌ها، از معیار تقریبی DRAIC قوی‌تر عمل می‌کند.

همچنین همان‌طور که در معیارهای DRLCV مشخص است هر دو مقادیر منفی و در مدل چهار وضعیتی در مقایسه با مدل پنج وضعیتی مقدار کمتری دارد.

در واقع این معیار که به مقایسه‌ی توان پیشگویی مدل‌ها از فرآیند بیماری می‌پردازد، بیان می‌کند که مدل چهار وضعیتی برازش بهتری به داده‌های مدل سه وضعیتی دارد و توان پیشگویی مدل چهار وضعیتی بیشتر است. مقادیر DRLCV در هر دو مدل نزدیک به مقدار ۰/۹۹ است و در مدل چهار و سه وضعیتی بیشتر از مدل پنج و سه وضعیتی است و قطعیت انتخاب مدل چهار وضعیتی را نسبت به مدل پنج وضعیتی را افزایش می‌دهد.

این مقادیر در معیار DRAIC نزدیک به یکدیگر هستند ولی عدم قطعیت انتخاب مدل در مورد آن‌ها زیاد است. همچنین فاصله‌های ردیابی برآورد شده برای معیارهای DRAIC و DRLCV در مدل چهار وضعیتی کمتر از مدل پنج وضعیتی است که دقت برآوردهای مدل چهار وضعیتی را نشان می‌دهد.

داده‌های سانسور شده از مدل حذف شود و در واقع با این کار بخشی از اطلاعات نادیده گرفته می‌شود. لازم به ذکر است هر سه مدل بدون حضور داده‌های سانسور شده به داده‌ها برازش داده شدند و تمام نتایج یکسان بودند با این تفاوت که نسبت مخاطره بهبودی درمان در مدل چهار و پنج وضعیت $1/7$ برابر معنادار شد که به مقدار نسبت مخاطره‌ی بهبودی در مدل سه وضعیت نزدیک بود.

در این پژوهش مدل استفاده شده، مدل مارکوف مرتبه‌ی اول بوده است که به نام مدل مارکوف عمومی شناخته می‌شود. پیشنهاد می‌شود که مدل دیگری مانند مدل شبه مارکوف به منظور برازش بهتر مدل، بررسی شود. در مدل شبه مارکوف برای پیش‌بینی وضعیت بعدی، علاوه به وضعیت پیشین، به زمان سپری شده در وضعیت پیشین نیز توجه می‌شود. همچنین فرض مانایی یا همگن زمان بودن شدت انتقال‌ها در مطالعه لحاظ شده است. هر چند از لحاظ بالینی این فرض معقول نیست و با گذشت زمان و پیشرفت‌های پزشکی شدت انتقال در طول زمان تغییر خواهد کرد، به همین دلیل مدل‌هایی تعریف می‌شوند که به زمان وابسته هستند و به‌عنوان مدل‌های مارکوف در وضعیت بعدی به وضعیت فعلی و زمان کنونی از آغاز فرایند بستگی دارد. پیشنهاد می‌شود نتایج مدل ناهمگن زمان با نتایج این پژوهش جهت بررسی مدل با برازش بهتر به داده‌ها با هم مقایسه شوند. در مطالعه‌ی دیگر برای بررسی پیشروی بیماری از معیار دیگری به نام Serum immunoglobins Level (IgA) (سطح ایمونوگلوبولین سرمی) نیز استفاده شد. به‌عنوان راه حل جایگزین می‌توان از این معیار برای تقسیم‌بندی مدل و مقایسه با نتایج حاصل در این مطالعه استفاده کرد.^{۱۱}

همان‌طور که از نتایج مدل‌ها مشخص است، اثر متغیرهای کمکی درمان HAART و جنس در مدل‌ها روند معناداری بسیار مشابهی داشت. هر چند هر دو مدل در مطالعه‌ی بیماری ایدز کاربرد دارند ولی نتایج معیارهای DRAIC و DRLCV نشان داد مدل چهار وضعیت، توان پیشگویی بالاتری در روند پیشروی بیماری ایدز و همچنین برازش بهتری به داده‌های مدل سه وضعیت که شامل انتقال وضعیت از $CD4 \geq 200$ به $CD4 < 200$ و $CD4 < 200$ به مرگ است، دارد. با استناد به این اطلاعات می‌توان نتیجه گرفت که روند درمان برای پیشروی بیماری به فاز ایدز و پیشروی از فاز ایدز به مرگ باید

مدل متفاوت استفاده شده و وضعیت درمان دو گروه افراد مورد بررسی باشد که در این مطالعه، یک گروه درمان HAART را دریافت کردند و گروه دیگر این درمان را دریافت نکرده‌اند. موضوع قابل توجه دیگر در نسبت مخاطره‌ی جنس این است که نسبت کم زنان به مردان در این مطالعه باعث شده است که نسبت مخاطره در بعضی از انتقال وضعیت‌ها، مقداری بزرگ برآورد شود. به همین جهت از مدل PR و شدت انتقال پیشروی متفاوت به مرگ برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.^{۲۱}

Sharma و همکاران در هند به بررسی درمان HAART در بهبود وضعیت بیماری ایدز پرداختند و نشان دادند این درمان اثر معناداری در بهبودی بیماران دارد.^{۲۲} در پژوهشی دیگر Jambarsang و همکاران از مدل مارکوف چهار وضعیت برای بررسی درمان HAART بر روی بیماران مبتلا به ایدز استفاده کردند. این مطالعه نشان داد که این درمان، بار بیماری ویروس ایدز را کاهش و تعداد سلول CD4 را افزایش می‌دهد و باعث بهبودی بیماری می‌شود. نسبت مخاطره‌ی بهبودی در انتقال وضعیت ۲ به ۱ در افرادی که درمان HAART دریافت کردند $2/5$ افرادی است که درمان نگرفته‌اند. همچنین در مطالعه‌ی Jambarsang اثر پیشروی بیماری ایدز در انتقال وضعیت ۳ به ۴ با این درمان ۵۰٪ کاهش یافت.^۹ نتایج این مطالعه در مدل چهار وضعیت کاهش روند پیشروی بیماری به میزان ۶۴٪ در انتقال وضعیت از مرحله‌ی پیش از مرگ به وضعیت مرگ (انتقال از ۳ به ۴) برای افرادی که درمان HAART را دریافت کردند، نشان داد. نتایج کمابیش متفاوت با این مطالعه می‌تواند به دلیل استفاده از مدل‌ها و متغیرهای کمکی مختلف باشد.

از مزیت‌های مطالعه، به مدل استفاده شده می‌توان اشاره کرد. مدل‌های مارکوف چند وضعیت، مدل‌های انعطاف‌پذیری برای داده‌های پانلی با سانسور فاصله‌ای هستند که با نرم‌افزارهای رایج شده، مدلسازی آن‌ها رواج پیدا کرد.^{۱۱، ۱۵، ۲۳} از محدودیت‌های مطالعه می‌توان به داده‌های مناسب برای این نوع تحلیل و طریقه‌ی ثبت این نوع داده‌ها اشاره کرد. در واقع تعداد کمی از داده‌های پانلی که به صورت پیوسته زمان طول می‌شوند و وضعیت‌های رتبه‌ای را در طول زمان اختیار می‌کنند، ثبت شده است. محدودیت دوم پژوهش در محاسبه‌ی معیارهای مقایسه DRAIC و DRLCV است که در وضعیت‌هایی که سانسور در داده‌ها وجود دارد برآوردی رایج نمی‌دهد. بنابراین باید

برای داده‌های پانلی با استفاده از معیار اصلاح شده‌ی آکایکه و اعتبار سنجی متقابل براساس درست‌نمایی" مصوب شورای پژوهشی دانشکده توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران با کد ۱۰۶۸۰ و با حمایت این دانشکده انجام شده است.

متفاوت باشد. این نتایج می‌تواند اطلاعات مفیدی در اختیار پروتکل‌های سازمان‌های درمانی برای کنترل و پیگیری بیماری ایدز قرار دهد. *سپاسگزارى:* این مقاله بخشی از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "انتخاب بهینه تعداد وضعیت‌ها در مدل‌های چند وضعیتی مارکوف

References

1. Brookmeyer R, Gail MH. AIDS epidemiology, a quantitative approach. New York, NY: Oxford University Press; 1994.
2. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* 2014;384(9939):258-71.
3. Haghdooost AA, Mostafavi E, Mirzazadeh A, Navadeh S, Feizzadeh A, Fahimfar N, et al. Modelling of HIV/AIDS in Iran up to 2014. *J AIDS HIV Res* 2011;3(12):231-9.
4. Jambarsang S, Akbarzadeh Baghban A, Hashemi Nazari SS, Zayeri F, Nikfarjam A. Modeling trend of the immune system in HIV positive people treated with antiretroviral drugs, using Markov model. *Tehran Univ Med J* 2015;73(9):639-45.
5. Ford N, Meintjes G, Pozniak A, Bygrave H, Hill A, Peter T, et al. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis* 2015;15(2):241-7.
6. Catalfamo M, Wilhelm C, Tcheung L, Proschan M, Friesen T, Park JH, et al. CD4 and CD8 T cell immune activation during chronic HIV infection: roles of homeostasis, HIV, type I IFN, and IL-7. *J Immunol* 2011;186(4):2106-16.
7. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. Geneva: World Health Organization; 2013.
8. Kumarasamy N, Vallabhaneni S, Flanigan TP, Mayer KH, Solomon S. Clinical profile of HIV in India. *Indian J Med Res* 2005;121(4):377-94.
9. Jambarsang S, Akbarzadeh Baghban A, Zayeri F, Nazari SSH, Nikfarjam A, Moradi A. CD4 cell change rates in HIV-infected patients after highly active antiretroviral therapy: Retrospective cohort study 1999-2014. *Acta Med Mediterr* 2017;33:927-30.
10. Geng EH, Deeks SG. CD4+ T cell recovery with antiretroviral therapy: more than the sum of the parts. *Clin Infect Dis* 2009;48(3):362-4.
11. Gentleman RC, Lawless JF, Lindsey JC, Yan P. Multi-state Markov models for analysing incomplete disease history data with illustrations for HIV disease. *Stat Med* 1994;13(8):805-21.
12. Lawless JF. Armitage Lecture 2011: the design and analysis of life history studies. *Stat Med* 2013;32(13):2155-72.
13. Aalen OO, Farewell VT, De Angelis D, Day NE, Nöel Gill O. A Markov model for HIV disease progression including the effect of HIV diagnosis and treatment: application to AIDS prediction in England and Wales. *Stat Med* 1997;16(19):2191-210.
14. Sypsa V, Touloumi G, Kenward M, Karafoulidou A, Hatzakis A. Comparison of smoothing techniques for CD4 data in a Markov model with states defined by CD4: an example on the estimation of the HIV incubation time distribution. *Stat Med* 2001;20(24):3667-76.
15. Grover G, Gadpayle AK, Swain PK. A multistate Markov model based on CD4 cell count for HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy (ART). *Int J Stat Med Res* 2013;2(2):144.
16. Thom HH, Jackson CH, Commenges D, Sharples LD. State selection in Markov models for panel data with application to psoriatic arthritis. *Stat Med* 2015;34(16):2456-75.
17. Liqueur B, Commenges D. Choice of estimators based on different observations: modified AIC and LCV criteria. *Scand J Stat* 2011;38(2):268-87.
18. Schneider E, Whitmore S, Glynn MK, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years: United States, 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-10):1-12.
19. Saint-Pierre P, Combescure C, Daurès JP, Godard P. The analysis of asthma control under a Markov assumption with use of covariates. *Stat Med* 2003;22(24):3755-70.
20. Jackson C. Multi-state modelling with R: the msm package. United Kingdom: MRC Biostatistics Unit, Cambridge, 2007.
21. Marshall G, Jones RH. Multi-state models and diabetic retinopathy. *Stat Med* 1995;14(18):1975-83.
22. Sharma A, Wanchu A, Bansal V, Singh S, Varma S. Improvement in CD 4 counts in HIV positive patients treated with HAART and antitubercular drugs: an observational study from North India. *Indian J Pathol Microbiol* 2007;50(4):905-7.
23. Kalbfleisch J, Lawless JF. The analysis of panel data under a Markov assumption. *J Am Stat Assoc* 1985;80(392):863-71.

Comparative study of predictive ability of AIDS incidence in HIV positive people using Markov model according to two criteria, WHO and CDC in CD4 cell categorization

Mahsa Nazari M.Sc.¹
Farid Zayeri Ph.D.²
Seyed Saeed Hashemi Nazari
M.D., M.P.H., Ph.D.³
Sara Jambarsang Ph.D.⁴
Ali Nikfarjam M.D., M.P.H.⁵
Alireza Akbarzadeh Baghban
Ph.D.^{6*}

1- Department of Biostatistics,
Faculty of Paramedical Sciences,
Student Research Committee,
Shahid Beheshti University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Department of Biostatistics,
Faculty of Paramedical Sciences,
Shahid Beheshti University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Department of Epidemiology,
Safety Promotion and Injury
Prevention Research Center, School
of Public Health, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.
4- Department of Biostatistics,
Research Center of Prevention and
Epidemiology of Non-
Communicable Disease, School of
Public Health, Shahid Sadoughi
University of Medical Sciences,
Yazd, Iran.
5- Head of Communicable Disease
Control and Prevention Ward,
Deputy of Health Tehran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran.
6- Proteomics Research Center,
School of Rehabilitation, Shahid
Beheshti University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Proteomics
Research Center, School of
Rehabilitation, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences, Tehran,
Iran.
Tel: +98- 21- 77561408
E-mail: akbarzad@sbmu.ac.ir

Abstract

Received: 25 Feb. 2019 Revised: 04 Mar. 2019 Accepted: 13 May 2019 Available online: 21 May 2019

Background: The Multi state Markov models have extensively application with categorization of laboratory marker of CD4 cells for evaluation of HIV disease progression. These models with different states result in different effects of covariates and prediction of HIV disease trend. The main purpose of this study was comparison of four and five states models with the three- state in order to select the model with better prediction ability of occurrence of HIV and finally death in HIV positive people.

Methods: A total of 305 HIV positive people were included in this cohort study in the Iran AIDS center in Imam Khomeini Hospital in Tehran that entered during March 1995 to January 2005 and then followed up to October 2014. The three continuous-time Markov models of three-, four- and five- state models were fitted to data to describe the evolution of a HIV disease Trend over different states.

For comparison of models, two criteria of modification of Akaike's criterion (D_{RAIC}) and likelihood cross-validation criterion (D_{RLCV}) along with their 95% tracking interval was used. For fitting of these models and estimation of transition matrix and the hazard ratio of gender and treatment independent variables, the msm package of R project for statistical computing, version R 3.2.4 (www.r-project.org) was used.

Results: The results showed that the four- state model has more prediction ability than five-state model for evaluation of HIV disease Trend. In the four-state model, the progression hazard ratio to death for people who received highly active antiretroviral therapy (HAART) was 0.64 lower than who didn't get this therapy. Moreover, the progression hazard ratio for men was 2.33 fold in comparison to women. The disease progression hazard ratio to death was 4.9 fold for men in comparison to women.

Conclusion: The (D_{RAIC}) and (D_{RLCV}) criterions showed that the four-state model has more predictive ability of the progression trend of HIV disease in comparison of five-state model.

Keywords: CD4 cell counts, highly active antiretroviral therapy, human immunodeficiency virus, markov process.