



# تحلیل بقاء بیماران تالاسمی ماژور با استفاده مدل‌های پارامتری و نیمه پارامتری بقاء

رضا علی‌اکبری خوبی<sup>۱</sup> / عنایت‌اله بخشی<sup>۲</sup> / آرزیتا آذرکیوان<sup>۳</sup> / اکبر بیگلریان<sup>۴</sup>

چکیده

مقدمه: تالاسمی ماژور یکی از بیماری‌های کم‌خونی شایع است که در صورت عدم تشخیص به‌موقع می‌تواند کشنده باشد. تحلیل بقاء مبتلایان به این بیماری می‌تواند راهکاری مناسب در تعیین و تشخیص عوامل خطر مرگ این بیماران باشد. هدف از این مطالعه، انتخاب بهترین مدل برای تعیین عوامل خطر مرگ مبتلایان به تالاسمی ماژور با استفاده از روش‌های رایج در تحلیل بقاء است.

روش کار: در این مطالعه گذشته‌نگر طولی از اطلاعات ۲۹۶ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور استفاده شد که در طی سال‌های ۱۳۷۳ تا بهار سال ۱۳۹۲ به کلینیک ظفر در شهر تهران مراجعه کرده بودند. برای مقایسه مدل‌ها و انتخاب برترین مدل از ملاک اطلاع آکاییکه استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار R نسخه ۲-۰-۳ انجام و سطح معنی‌داری ۰/۱ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: مقادیر ملاک اطلاع آکاییکه برای مدل‌های پارامتری و اویل، و اویل شکننده، لوگ-نرمال، لوگ-لجستیک، گمپرتز، گاما، مدل نیمه پارامتری کاکس به ترتیب برابر ۲۷/۵۶، ۲۹/۵۶، ۱۸/۷۳، ۲۳/۳۹، ۲۶/۲۶، ۶۸/۱۰، ۲۴/۷۳ محاسبه شدند. میانگین زمان بقاء برای مردان و زنان به ترتیب برابر ۴۰/۲ و ۳۹/۷ سال به دست آمد. مدل لوگ-نرمال نشان داد، سن ابتلا، سن اولین تزریق دسفرال، سن شروع تزریق خون، زادگاه بیماران و تحصیلات مادر با بقاء بیماران رابطه معنی‌داری داشت. غیر از ارائه مقادیر اکایک یافته‌های پزشکی هم ارائه شود

نتیجه‌گیری: بر مبنای ملاک اطلاع آکاییکه مدل پارامتری لوگ-نرمال به‌عنوان مدل برتر مدل گاما نیز ضعیف‌ترین مدل در بین مدل‌های فوق ملاحظه بودند. لذا مدل پارامتری لوگ-نرمال برای تحلیل بقاء بیماری تالاسمی ماژور انتخاب و پیشنهاد گردید.

کلیدواژه‌ها: تحلیل بقاء، مدل‌های پارامتری و نیمه پارامتری، ملاک اطلاع آکاییکه، تالاسمی ماژور

• وصول مقاله: ۹۳/۰۵/۰۴ • اصلاح نهایی: ۹۳/۱۰/۱۳ • پذیرش نهایی: ۹۳/۱۱/۱۵

۱. کارشناس ارشد آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

۲. استادیار گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

۳. دانشیار گروه کودکان، موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، مرکز تحقیقات- درمانگاه تالاسمی، تهران، ایران

۴. استادیار گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران؛ نویسنده مسئول (abiglarian@uswr.ac.ir)



دارای انواع مختلفی اعم از وایبل، لوگ-نرمال، گاما و ... است. از بین مدل‌های پارامتری، مدل وایبل نسبت به سایر مدل‌ها عمومی‌تر بوده و بیش‌تر مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ چرا که برای این مدل، تابع مخاطره در طول زمان ثابت نیست و همچنین دارای یک پارامتر اضافه به نام پارامتر شکل است که موجب می‌شود انعطاف‌پذیری این مدل زیاده‌تر شود و از طرفی، پیچیدگی‌های سایر مدل‌های پارامتری در برآورد پارامترها را ندارد. گاهی در بررسی تحلیل بقای بیماران ممکن است بیماران دارای عوامل خطر یکسان، مدت‌زمان بقای متفاوتی داشته باشند. دلیل این امر می‌تواند تأثیر یک یا چند متغیری باشد که در مدل گنجانده نشده است. در این حالت، مدل‌های شکنندگی نیمه پارامتری و یا پارامتری می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند که جزو روش‌های تجزیه و تحلیل بقا هستند. اگر مؤلفه شکنندگی در این مدل‌ها معنی‌دار شود، به این مفهوم است که افراد با متغیرهای توضیحی یکسان و ویژگی‌های مشابه ممکن است دارای مدت‌زمان بقای یکسانی نباشند و ممکن است مدل برای برآزش بهتر نیازمند یک یا چند متغیر جدید و ناشناخته باشد. به منظور بررسی این موضوع مؤلفه‌ای تصادفی در مدل گنجانده می‌شود که با بررسی معنی‌داری این مؤلفه می‌توان در مورد میزان تأثیر متفاوت عوامل خطر بر بیماران اظهار نظر نمود [۷-۵]. تاکنون پژوهش‌های انجام‌شده در مورد بقای بیماران تالاسمی در داخل کشور، به صورت نیمه پارامتری بررسی شده و بنابراین انجام مطالعه‌ای که از روش‌های پارامتری هم استفاده نماید، ضمن شناسایی عوامل خطر منجر به معرفی مدل کاراتر نیز خواهد شد.

هدف از این پژوهش، برآزش مدل‌های مختلف پارامتری و نیمه پارامتری کاکس و انتخاب بهترین مدل برای تحلیل بقای بیماران تالاسمی ماژور است.

### روش کار

برای انجام این پژوهش، از داده‌های ۲۹۶ نفر بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور استفاده شد که طی سال‌های ۱۳۷۳ تا بهار سال ۱۳۹۲ برای درمان و معالجه به کلینیک تالاسمی ظفر واقع در

تالاسمی ماژور بیماری بسیار شدیدی است که دارای علائم بالینی زودرس بوده و از سن سه‌الی شش‌ماهگی ظاهر می‌شود و بیمار باید خون‌گیری منظمی داشته باشد تا با مرگ مواجه نشود و بقاء وی ادامه یابد. این بیماری در ایران، بیش‌تر در حاشیه دریای خزر، خلیج فارس و دریای عمان شامل استان‌های مازندران، گیلان، خوزستان، فارس، بوشهر، هرمزگان، سیستان و بلوچستان و کرمان شایع است [۱]. تالاسمی ماژور، شایع‌ترین بیماری کم‌خونی در ایران، با بیش از ۱۸ هزار بیمار مبتلا و در جهان است. رایج‌ترین روش درمان این بیماری، تزریق منظم خون است که باید به‌طور منظم و در زمان‌های مشخص صورت گیرد [۲]. این بیماری با کم‌خونی شروع و با تغییر شکل ظاهری و مشکلات استخوانی، ضعف و تأخیر رشد همراه است که علاوه بر مشکلات جسمی، از لحاظ روانی اجتماعی نیز از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است [۳،۴]. خوشبختانه با پیشرفت‌های پزشکی در سالیان اخیر، مبتلایان تالاسمی ماژور به موقع تحت مراقبت و درمان قرار می‌گیرند و این بیماری دیگر جزو بیماری‌های کشنده محسوب نمی‌شود.

متخصصان آمار از مدل‌ها برای تقریب رابطه‌ای که بین یک مجموعه متغیر کمکی و متغیر پاسخ است، استفاده می‌کنند و اهداف آن‌ها از ساخت مدل، توضیح و پیش‌بینی متغیر پاسخ با استفاده از متغیرهای کمکی می‌باشد [۵]. متغیر پاسخ در مدل‌های بقا که به مدل‌های زمان شکست هم معروف‌اند، زمان رخداد یک پیشامد است که می‌تواند سانسور شود و این ویژگی مهم و درعین حال چالش‌برانگیز داده‌های بقا است [۶]. به‌هرروی، تعیین علل و عوامل مرگ مبتلایان به تالاسمی ماژور با استفاده از روش‌های تجزیه و تحلیل بقا امکان‌پذیر است. یکی از روش‌های تحلیل بقا، استفاده از مدل نیمه پارامتری کاکس است که می‌توان گفت رایج‌ترین و محبوب‌ترین روش تحلیل بقا است. چرا که در این مدل، الزامی به مشخص بودن توزیع احتمال زمان‌های بقا، نیست. رویکرد پارامتری نیز یکی دیگر از روش‌های تحلیل است که خود

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار R نسخه ۳-۰-۲ انجام شد.

مدل نیمه پارامتری کاکس: یکی از عمومی‌ترین مدل‌ها در تحلیل بقاء مدل نیمه پارامتری کاکس است. در این مدل هیچ فرضی در مورد تابع توزیع خطر پایه در نظر گرفته نمی‌شود و میزان خطر برای یک فرد نسبت ثابت و مشخصی را با میزان خطر فرد دیگری دارد [۸،۷]؛ از این رو مدل با خطرات متناسب نامیده می‌شود. از زمانی که کاکس در سال ۱۹۷۲ این مدل را ارائه کرد، در تحلیل بقاء نقش اساسی ایفا نمود. این مدل فرض می‌کند که میزان مخاطره، حاصل ضربی از تابع نامشخص از زمان مشترک برای همه واحدهای مطالعه در تابع پیوند معلوم از ترکیب خطی متغیرهای کمکی است [۷]. مدل کاکس یک مدل استوار است یعنی اینکه صرف نظر از مناسب بودن مدل پارامتری، به‌طور معمول این مدل منجر به برآزش مناسبی از داده‌ها می‌شود؛ به عبارتی با وجود نامشخص بودن توزیع تابع خطر پایه، برآوردهای ضرایب رگرسیونی و سایر نتایج به‌دست آمده نزدیک به مدل‌های پارامتری خواهد بود. یک فرضیه مهم در این مدل این است که شکست واحدهای متفاوت، مستقل از یکدیگر رخ می‌دهند و مقدار تابع متغیر کمکی برای یک واحد بر روی زمان بقاء هیچ‌کدام از واحدها اثر نمی‌گذارد [۷،۸]. در این مدل تابع خطر شرطی به‌صورت زیر است [۷]:

$$\lambda_i(t|X(t)) = \lambda_0(t) \exp(\beta X_i(t))$$

که در آن  $T_i$  زمان بقاء برای واحد مطالعاتی  $i$ ام،  $\lambda_0(t)$  تابع خطر پایه نامعلوم منتسب به  $X=0$  است و برای همه واحدهای مطالعه یکسان است. ضریب نامعلوم  $\beta$  وابستگی بین  $T_i$  و متغیرهای کمکی  $X_i(t)$  را بازگو می‌کند.

مدل‌های پارامتری: در مدل‌های پارامتری فرض بر این است که توزیع زمان بقاء افراد از توزیع خاصی پیروی می‌کند. تابع بقاء در این مدل‌ها بر اساس توزیع موردنظر تعریف می‌شود. توابع نمایی، وایبل و لوگ-نرمال از جمله توابع پرکاربرد در تحلیل بقاء هستند که تابع توزیع بقاء آن‌ها به ترتیب  $S(t) = \exp(-\lambda t)$ ،  $S(t) = \exp(-\lambda t^p)$

شهر تهران مراجعه کرده بودند. این مطالعه که به‌صورت گذشته‌نگر تاریخی انجام پذیرفت، با کد USWR.REC.1393.92 در کمیته اخلاق دانشگاه تصویب گردید. متغیرهای سن، سن در زمان ابتلا به بیماری، سن در زمان شروع تزریق خون، سن در زمان اولین تزریق دسفرال، وضعیت طحال بیماران (برداشته‌شده، برداشته‌نشده)، جنسیت (زن، مرد)، وضعیت تزریق خون (مرتب، نامرتب، بدون تزریق خون)، نوع دسفرال (زیر جلدی، پمپی، هر دو، هیچ‌کدام)، نسبت والدین (غریبه، فامیل دور، فامیل درجه یک)، میزان تحصیلات پدر و مادر (بی‌سواد، زیر دیپلم، دیپلم، دانشگاهی)، گروه سنی بیماران (متولدین قبل از سال ۱۳۶۰، متولدین بعد از سال ۱۳۶۰) و زادگاه بیماران (استان‌های هم‌جوار دریا، استان‌های غیر هم‌جوار دریا) نیز به متغیرهای مستقل و توضیحی در نظر گرفته شدند. همچنین مدت زمان بین زمان تشخیص ابتلا به بیماری تا زمان مرگ یا تحت درمان بودن به‌عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شد. کلیه اطلاعات بیماران از پرونده‌های پزشکی آنان جمع‌آوری گردید. لازم به ذکر است که وجود نقص اطلاعاتی ثبتی در پرونده‌های بیماران، منجر به ایجاد مقادیر گم‌شده گردید.

برای تجزیه و تحلیل بقاء بیماران از مدل‌های پارامتری نمایی، وایبل، لوگ-نرمال، لوگ-لجستیک، گاما و گمپرتز و نیز مدل نیمه پارامتری کاکس استفاده شد. در عین حال، وضعیت معنی‌داری مؤلفه شکنندگی نیز بر روی تمامی این مدل‌ها بررسی گردید. برای بررسی اثر متغیرهای توضیحی و نیز انتخاب مناسب‌ترین مدل از تحلیل چند متغیره با رویکرد زیر استفاده شد. ابتدا متغیرهای معنی‌دار شناسایی شده در مدل‌های تک متغیره، وارد مدل مربوطه شدند و سپس متغیرهایی که در مرز معنی‌داری قرار داشتند، به ترتیب کم‌ترین مقدار احتمال به‌صورت تک‌تک وارد مدل شدند. در ادامه اگر با اضافه کردن متغیری مقدار ملاک اطلاع آکاییکه بیشتری نسبت به مرحله قبلی به دست می‌آمد، آن متغیر از مدل حذف می‌شد. به عبارتی، برای انتخاب بهترین مدل، از ملاک اطلاع آکاییکه استفاده شد که در آن هراندازه مقدار عددی این ملاک، کوچک‌تر باشد؛ مدل پیشنهادی مناسب‌تر خواهد بود [۸].

یافته ها

در این مطالعه ۲۹۶ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور بررسی شدند. از این تعداد، ۱۵۳ نفر (۵۱/۷٪) زن، زادگاه ۱۴۱ نفر (۴۷/۶٪) هم جوار دریا، تحصیلات ۱۴۰ نفر (۴۷/۴٪) از مادران و همچنین ۱۲۰ نفر (۴۰/۶٪) از پدران زیر دیپلم یا بی سواد، ۱۱۵ بیمار (۷۲/۶٪) متولد بعد از سال ۱۳۶۰، طحال ۱۱۲ نفر (۳۷/۸٪) از آن‌ها برداشته شده، ۲۱۲ بیمار (۷۱/۶٪) دارای خون‌گیری منظم، نوع دسفرال ۹۸ بیمار (۳۳/۱٪) زیر جلدی و ۱۱۱ نفر (۳۷/۵٪) از این بیماران هیچ نسبت فامیلی نداشتند و یا نسبت فامیلی آن‌ها نامشخص بود. جدول (۱) میانگین سنی این بیماران ۲۹/۱۱ سال با انحراف معیار ۰/۴۷ بود. میانگین زمان شفایافتگی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با استفاده از نمودار کاپلان-مایر در حدود ۴۱/۹۷ سال به دست آمد. درعین حال، میانگین زمان بقاء برای مردان و زنان به ترتیب برابر ۴۰/۲ و ۳۹/۷ سال به دست آمد.

و  $S(t) = (1 + \lambda t^p)^{-1}$  است. برای این توابع، تابع‌نمایی دارای یک پارامتر مقیاس و توابع وایبل و لوگ-لجستیک دارای دو پارامتر مقیاس و شکل هستند. از دیگر توزیع‌های پارامتری می‌توان به توزیع‌های لوگ-نرمال، گاما و گمپرتز اشاره نمود [۷].

با افزودن یک مؤلفه تصادفی به توابع بقاء مدل‌های پارامتری، می‌توان عاملی معروف به عامل شکنندگی را در مدل اضافه نمود که بیان‌گر عوامل و متغیرهای ناشناخته است. معنی‌داری مؤلفه شکنندگی در مدل بدین مفهوم است که افراد با متغیرهای توضیحی و ویژگی‌های یکسان، ممکن است دارای مقدار بقاء یکسانی نباشند و نیز احتمالاً مدل برای برازش بهتر نیازمند یک یا چند متغیر توضیحی جدید می‌باشد. برای مؤلفه تصادفی می‌توان توزیع‌هایی مانند گاما یا گاوس معکوس را در نظر گرفت [۷] که در این مطالعه توزیع مؤلفه شکنندگی، گاما در نظر گرفته شد.

جدول ۱: توزیع مشخصه‌های بیماران مبتلا به بیماری تالاسمی ماژور

متغیر	تعداد	درصد	متغیر	تعداد	درصد
<b>جنس بیمار</b>					
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
<b>زادگاه بیماران</b>					
هم جوار دریا	۱۴۱	۴۷/۶	وضعیت طحال		
غیر هم جوار دریا	۱۱۱	۳۷/۵	برداشته شده	۱۱۲	۳۷/۸
نامشخص	۴۴	۱۴/۹	برداشته نشده	۹۳	۳۱/۴
<b>تحصیلات مادر</b>					
بی سواد	۴۶	۱۵/۶	وضع تزریق خون		
زیر دیپلم	۹۴	۳۱/۸	مرتب	۲۱۲	۷۱/۶
دیپلم	۵۴	۱۸/۲	نامرتب	۶	۲/۱۵
دانشگاهی	۱۱	۳/۷	بدون تزریق	۱	۰/۰۱
نامشخص	۹۱	۳۰/۷	نامشخص	۷۷	۲۶/۱۴

ادامه جدول ۱: توزیع مشخصه‌های بیماران مبتلا به بیماری تالاسمی ماژور

متغیر	تعداد	درصد	متغیر	تعداد	درصد
<b>تحصیلات پدر</b>					
بی‌سواد	۲۴	۸/۱	نوع دسفرال		
زیر دیپلم	۹۶	۳۲/۵	زیر جلدی	۹۸	۳۳/۱
دیپلم	۶۱	۲۰/۶	پمپی	۵۳	۱۷/۹
دانشگاهی	۲۴	۸/۱	هر دو	۲۴	۸/۱
نامشخص	۹۱	۳۰/۷	هیچ کدام	۱۱	۳/۷
<b>وضعیت پیشامد</b>					
رخداد مرگ	۳۸	۱۲/۸	نامشخص	۱۱۰	۳۷/۲
عدم رخداد مرگ	۱۶۸	۵۶/۸	<b>نسبت والدین</b>		
نامشخص	۹۰	۳۰/۴	غریبه	۱۱۱	۳۷/۵
			فامیل دور	۱۳	۴/۴
			فامیل درجه یک	۵۱	۱۷/۲
			نامشخص	۱۲۱	۴۰/۹

برای انتخاب مدل مناسب از ملاک اطلاع آکاییکه استفاده شد که در آن با کمترین ملاک اطلاع آکاییکه به عنوان مدل مناسب انتخاب گردید. (جدول ۲)

جدول ۲: مقادیر ملاک اطلاع آکاییکه مدل‌های مختلف پارامتری با و بدون شکنندگی

ملاک اطلاع آکاییکه	مدل
۲۷/۵۶	وایبل بدون شکنندگی
۲۹/۵۶	وایبل با شکنندگی
۱۸/۷۳	لوگ-نرمال بدون شکنندگی
-	لوگ-نرمال با شکنندگی*
۲۳/۳۹	لوگ-لجستیک بدون شکنندگی
-	لوگ-لجستیک با شکنندگی*
۲۶/۲۶	گمپرتز بدون شکنندگی
-	گمپرتز با شکنندگی*
۶۸/۱۰	گاما بدون شکنندگی
-	گاما با شکنندگی*
۲۴/۷۳	مدل نیمه پارامتری کاکس

\* مدل شکننده و اگر بوده و لذا مقداری برای ملاک اطلاع آکاییکه حاصل نشد.

بقاء بیماران مبتلا به تالاسمی با این مدل انجام و متغیرهای معنی‌دار شناسایی شدند. نتایج نشان داد متغیرهای زادگاه بیماران، سن ابتلا، سن در زمان اولین تزریق دسفرال، تحصیلات مادر و سن شروع تزریق خون معنی‌دار شدند (جدول ۳). برای مثال، معنی‌داری متغیر زادگاه بیماران به این

از مدل‌های شکنندگی، تنها مدل وایبل با مدل شکننده گاما دارای مقادیر همگرا بود و سایر مدل‌های شکننده و اگر بودند. با توجه به نتایج به دست آمده، مدل پارامتری لوگ-نرمال دارای کمترین مقدار ملاک اطلاع آکاییکه بود و بنابراین به عنوان بهترین مدل انتخاب شد. در پایان تحلیل چند متغیره‌ی

مفهوم است که بر اساس مدل برازش یافته، بیمارانی که در استان‌های هم‌جوار دریا زندگی می‌کردند در مقایسه با سایر

جدول ۳: تحلیل بقاء بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با مدل پارامتری لوگ-نرمال

متغیرها	ضریب رگرسیونی	خطای معیار	مقدار احتمال	فاصله اطمینان ۹۵٪
ضریب ثابت	۱/۹۷	۵۷۱/۱۲	۰/۹۹	(-۱۱۱۷/۴۱ و ۱۱۲۱/۳۵)
زادگاه بیماران	۰/۳۷	۰/۱۲	۰/۰۰۱	(۰/۱۶ و ۰/۶۰)
سن ابتلا	۰/۳۳	۰/۱۲	۰/۰۰۴	(۰/۱۰ و ۰/۵۶)
سن دسفرال	-۰/۰۷	۰/۰۲	۰/۰۰۰	(-۰/۱۰ و -۰/۰۳)
طحال برداری	۱/۴۶	۱۴۴/۴۲	۰/۹۹	(-۲۸۱/۶۰ و ۲۸۴/۵۲)
تحصیلات مادر	۰/۳۰	۰/۰۹	۰/۰۰۱	(۰/۱۲ و ۰/۴۹)
نسبت والدین	۰/۵۷	۱۲۴/۰۹	۰/۹۹	(-۲۴۲/۶۵ و ۲۴۳/۷۸)
سن شروع تزریق خون	-۰/۱۲	۰/۰۵	۰/۰۲۴	(-۰/۲۲ و -۰/۰۲)
گروه سنی	-۰/۷۷	۲۶۹/۲۲	۰/۹۹	(-۵۲۸/۴۴ و ۵۲۶/۹۰)

ماژور را برآورد کردند و نتایج را با استفاده از آزمون لوگ-رتبه‌ای مقایسه نمودند. یافته‌های این مطالعه نشان داد بقاء متولدین پس از ۱۹۷۵ بیش‌تر از بقاء متولدین قبل از آن بود. [۱۲]. تلفر و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۵۳۹ نفر بیمار قبرسی مبتلا به تالاسمی ماژور، احتمال بقاء ۱۰ سال، ۲۰ سال و ۳۰ سال را به ترتیب ۹۸/۵، ۹۸/۷ و ۹۲/۷ درصد گزارش کردند. آن‌ها همچنین روند افزایشی مرگ مربوط به مشکلات قلبی برای این بیماران را در طی سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۰۰ معنی‌دار یافتند [۱۳]. در آمریکای شمالی نیز کانینگهام و همکاران مطالعه‌ای مقطعی بر روی ۳۴۲ نفر بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور انجام دادند. نتایج تحقیق آن‌ها نشان داد که هیچ‌کدام از بیماران زیر ۱۵ سال و فقط پنج درصد از بیماران ۱۶-۲۴ سال از مشکلات قلبی رنج می‌بردند [۱۴]. برگنا و همکاران در مطالعه‌ای در خصوص بقاء و عوارض تالاسمی ماژور گفت در یک مطالعه انجام‌شده در انگلستان، مشخص شد که ۵۰ درصد از بیماران قبل از سن ۳۵ سالگی فوت کردند. در حالی که در یک مطالعه بلندمدت در ایتالیا ۶۵ درصد از بیماران در این سن و سال هنوز زنده بودند. بیماری‌های قلبی مسئول بیش از نیمی از مرگ‌ومیرها گزارش شده است. در عین حال، میزان بقا و بقاء بدون عارضه به‌واسطه

### بحث و نتیجه گیری

تالاسمی ماژور شایع‌ترین بیماری کم‌خونی در ایران و سایر نقاط جهان است [۲] که در زمینه تحلیل بقاء این بیماران مطالعات مختلفی انجام شد. این مطالعه با هدف برآورد مدل‌های استاندارد پارامتری، مدل کاکس و همچنین مدل‌های شکنندگی به منظور دستیابی به مناسب‌ترین مدل برای تحلیل بقاء این بیماران انجام شد که در آن مدل پارامتری لوگ-نرمال به‌عنوان بهترین مدل انتخاب شد. بته و همکاران پس از جمع‌آوری اطلاعات مربوط به هفت مرکز مربوط به بیماری تالاسمی ماژور و انجام تحلیل، چنین نتیجه‌گیری کردند که میزان بقاء افرادی که بعد از سال ۱۹۷۰ متولد شده‌اند بیشتر از میزان بقاء افرادی است که در بین سال‌های ۱۹۶۰ تا ۱۹۷۰ متولد شده‌اند. همچنین برای بیماران مؤنث ۶۸٪ بیماران در سن ۳۵ سالگی زنده بودند [۱۰]. رودباری و همکاران در مطالعه‌ای با نام تحلیل بقاء بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در جنوب شرقی ایران نشان دادند که تزریق منظم خون، توجه به غربالگری خون، افزایش آگاهی خانواده در پیشگیری و افزایش طول عمر این بیماران مؤثر بود [۱۱]. لادیس و همکاران در یونان با روش کاپلان-مایر احتمال بقاء ۶۴۷ بیمار تالاسمی

### تشکر و قدردانی

نگارندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند که از کلیه کارکنان کلینیک ظفر و به‌ویژه سرکار خانم فروغی مسئول محترم بخش بایگانی این کلینیک و همچنین معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی به خاطر حمایت مالی طرح به شماره ۱۴۳۶۳ مصوب ۹۳/۴/۳۰ نهایت تشکر و قدردانی را به عمل آورند.

اقدامات درمانی را بهبود یافته گزارش نمودند [۱۶، ۱۵]. لطیفی و همکاران به کمک جدول طول عمر و نمودار کاپلان-مایر و آزمون رتبه لگاریتمی به بررسی بقاء بیماران تالاسمی ماژور در اهواز پرداختند. نتایج آن‌ها نشان داد که قومیت (عرب، فارس، لر) و جنسیت افراد در بقاء آن‌ها تأثیر معناداری نداشت [۱]. یاوریان و همکاران بقاء ۱۰۱ بیمار مبتلا به تالاسمی را با استفاده از منحنی کاپلان-مایر چنین گزارش کردند که ۶۸ درصد از بیماران تا ۲۰ سالگی زنده بودند و تنها نیمی از بیماران در ۳۰ سالگی زنده خواهند بود [۱۷]. نتایج این مطالعه نشان داد که متغیرهای زادگاه بیماران، سن ابتلا، سن اولین تزریق دسفرال، تحصیلات مادر و سن شروع تزریق خون در بقاء این بیماران اثر معنی‌داری داشتند. در این مطالعه برخلاف سایر مطالعات زمان تولد بر بقاء بیماران معنی‌دار نبود. یافته‌ای این مطالعه در مورد عوامل مؤثر بر بقاء بیماران شامل سن ابتلا، تحصیلات مادر و سن شروع تزریق خون با مطالعات گفته‌شده همخوانی دارد. در مطالعات فوق از آزمون لوگ-رتبه‌ای و یا روش کاپلان-مایر و یا مدل تک متغیره برای بررسی بقاء بیماران استفاده شده است و مدل‌های استاندارد پارامتری و نیز مدل‌های شکنندگی را مورد استفاده قرار نداده است و لذا امکان مقایسه با این مدل‌ها وجود نداشت.

یکی از محدودیت‌های این مطالعه وجود مقادیر گمشده زیاد در بین متغیرهای توضیحی بود که این امر سبب کاهش حجم نمونه در برازش مدل‌ها گردید. بدین منظور پیشنهاد می‌شود از روش‌های جهانی در متغیرهای رسته‌ای استفاده گردد.

بر اساس نتایج این پژوهش، مدل پارامتری لوگ-نرمال به‌عنوان مناسب‌ترین مدل برای تحلیل بقاء بیماری تالاسمی ماژور انتخاب گردید. لذا استفاده از این مدل در تحلیل بقاء این بیماری برای سایر پژوهش‌گران توصیه می‌شود. در عین حال، آگاهی‌بخشی به والدین (به‌خصوص مادر)، تزریق به موقع خون و توجه به غربال‌گری خون به منظور تشخیص به موقع می‌تواند افزایش بقاء این بیماران را در پی داشته باشد.

## References

1. Latifi S, Zandian K. [Survival analysis of  $\beta$ -thalassemia major patients in Khouzestan province referring to Shafa hospital]. Jundishapur Scientific Medical Journal 2010; 9(1): 84-92.[Persian]
2. Ansari H, TabaTabayi SHR. [Assessment of survival without cardiac disease of thalassemic patients of Shiraz, Iran]. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences (Tabib-e-Shargh) 2006; 8(1): 9-18.
3. Alhamdan NA, Almazrou YY, Alswaidi FM, Choudhry Aj. Premarital screening for thalasemia and sickle cell disease in Saudi Arabia. Genetics in Medicine 2007; 9(6): 372-377.
4. Moayeri H, Oloomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassemia major. Archives of Iranian Medicine 2006; 9(4): 329-334.
5. Henderson R. Problems and prediction in survival-data analysis. Statistics in medicine 1995;14(2):161-184.
6. Rosthøj S, Keiding N. Explained variation and predictive accuracy in general parametric statistical models: the role of model misspecification. Probability, Statistics and Modelling in Public Health: Springer; 2006. p. 392-404.
7. Kleibaum David G, Klein M. Survival analysis: a self-learning text, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Springer; 2012.
8. 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.[Persian]
9. Roshany D, Azadi NA, Esmail Nasab N, Yaghoubi M. [Application of Parametric, Semiparametric, Nonparametric Approaches in survival analysis of patients With acute Myocardial]. Journal of North Khorasan University of Medical Sciences 2011; 3(Biostatistics & Epidemiology Supplement): 45-52. [Persian]
10. Bette Dowson, Robert J. Basic clinical medical statistics. Translated by Sarafzar AA ghafarzadegan K. Mashhad University of medical sciences. 1998; p.465.
11. Rouabari M, Soltani-Rad m, Roudbari S. The Survival analysis of beta thalassemia major patients in South East of Iran. Saudi Medical Journal 2008 29(7):1031-1035.
12. 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. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005; 1054:445-450.

13. Telfer P, Coen Pg, Christou S, Hadjigavriel M, Kolnakou A, Pangalou E, et al. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004. *Haematologica* 2006; 91(9):1187-1192.

14. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR; Thalassemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood* 2004; 104 (1):34-39.

15. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005; 1054:40-47.

16. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89(10):1187-1193.

17. Yavarian M, Farsheedfar Gr, Karimi M, Almoazzez M, Harteveld C, Giordano Pc. Survival analysis of transfusion dependent

beta-thalassemia major patients. *Journal of research in health sciences* 2006; 6(1):8-13.



# Survival Analysis of the Patients with Thalassemia Major Using Parametric and Semi Parametric Survival Models

Ali Akbari Khoei R<sup>1</sup>/ Bakhshi E<sup>2</sup>/ Azarkeivan A<sup>3</sup>/ Biglarian A<sup>4</sup>

## Abstract

**Introduction:** Thalassemia Major is one of the most common anemia diseases that can be fatal if not promptly diagnosed. The survival analysis of these patients can be an appropriate strategy in determining risk factors for death in these patients. The purpose of this study was to choose the best model to determine the risk factors for death in patients with the thalassemia major using common methods in the survival analysis.

**Methods:** The data of this retrospective cohort study, with 296 patients with thalassemia major, was collected in 2004- 2013 in Zafar Clinic in Tehran. Akaicke information Criterion was used for comparison of the models and the choice 351 of the best model. Data analysis was carried out with R3.0.2 software at the significant level of 0.1.

**Results:** The values of the Akaicke information criterion (AIC) for the parametric weibull, frailty weibull, log-normal, log-logistic, Gompertz, gamma and the semiparametric Cox were computed and found to be 27.56, 29.56, 18.73, 23.39, 26.26, 68.10, 24.73, respectively. The mean survival time for men and women were 40.2 and 39.7 years, respectively. The Log-normal model showed that age, age at the first desferal injection, onset of blood injection, the patient's birthplace, mother's education variables were significantly correlated with patient survival.

**Conclusion:** According to the values of AIC, the parametric log-normal model was chosen and suggested as the best model.

**Keywords:** Survival analysis, Parametric and Semiparametric Models, Akaicke Information criterion, Thalassemia major

• Received: 26/July/2014 • Modified: 03/Jan/2015 • Accepted: 4/Feb/2015

1. M.Sc. Student of Biostatistics, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran
2. Assistant Professor of Biostatistics Department, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran
3. Associated Professor of Pediatric Department, Institute for Research and Education in Transfusion Medicine- Thalassemia clinic, Tehran, Iran
4. Assistant Professor of Biostatistics Department, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran; Corresponding author (abiglarian@uswr.ac.ir)

