

# مقایسه مدل‌های بقای شفایافته آمیخته وایبل، گاما، لگ نرمال و لگ لجستیک در تحلیل بقاء بیماران که دیالیز صفاقی سرپایی مداوم (CAPD) می‌شوند

علی اصغر اخلاقی<sup>۱</sup>، مصطفی حسینی<sup>۲</sup>، محمود محمودی<sup>۳</sup>، منصورشمسی پور<sup>۴</sup>، ایرج نجفی<sup>۵</sup>

۱ دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲ استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳ استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴ دانشجوی دکتری اپیدمیولوژی، پژوهشگاه رویان جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، ایران

۵ استادیار، فوق تخصص نفرولوژی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده رابط: مصطفی حسینی، نشانی: دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی. تلفن: ۸۸۹۸۳۷۲۵، پست الکترونیک:

mhossein110@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۵/۳۰؛ پذیرش: ۱۳۹۰/۸/۷

**مقدمه و اهداف:** دیالیز صفاقی یکی از شایع‌ترین روش‌های دیالیز است که در بیماران مبتلا به بیماری نارسایی کلیه انجام می‌شود. اغلب مطالعات عوامل موثر بر بقا را با استفاده از آزمون لگ-رتبه‌ای و روش کاکس بررسی کرده‌اند. در این مطالعه امکان استفاده از مدل شفایافته در تحلیل بقا این بیماران را بررسی کرده، و کارایی مدل‌های بقا شفایافته آمیخته وایبل، گاما، لگ نرمال و لجستیک مقایسه می‌شود.

**روش کار:** تعداد ۴۳۳ بیمار از بیمارستان‌های شفا و شریعتی که طی سال‌های ۱۳۷۶ لغایت ۱۳۸۸، به صورت همگروهی گذشته نگر وارد مطالعه شدند. اثر متغیرهای جنس، سن، مرکز درمانی، کلسترول، LDL، HDL، تری گلیسرید، آلبومین، هموگلوبین، کراتینین، FBS، کلسیم و فسفر بررسی شد. از نرم افزار STATA (11.0) و زیربرنامه CUREREGR جهت تحلیل استفاده شد.

**نتایج:** شاخص آکائیک برای مدل وایبل برای تمام متغیرها کمتر از سایر مدل‌ها می‌باشد. در مدل چند متغیره، سن و آلبومین روی بقا بلند مدت بیماران اثر معنی‌داری داشتند ( $P < 0.01$ ). اثر تری گلیسرید روی بقای بلند مدت در مرز معنی‌داری قرار داشت ( $P = 0.065$ ).

همچنین اثر HDL، FBS و کلسیم روی بقا کوتاه مدت معنی‌دار بود ( $P < 0.01$ ). ولی LDL در مرز معنی‌داری قرار داشت ( $P = 0.088$ ).

**نتیجه‌گیری:** مدل‌های شفایافته می‌تواند در شرایط مناسب برای تحلیل بقا بیماران دیالیزی به کار روند و بقای بلند مدت بیماران را از بقای کوتاه مدت جدا کنند. این ابزار آماری می‌تواند تفسیر ظریف‌تر و دقیق‌تر از آنچه که در داده‌های بقا وجود دارد، ارائه کند.

**واژگان کلیدی:** مدل‌های بقای شفایافته آمیخته، دیالیز صفاقی سرپایی مداوم، تحلیل بقا، نسبت شفایافتگی

## مقدمه

را بررسی کرده‌اند. تحلیل بقا نیز مانند سایر مدل‌های آماری تحت فرضیات خاصی ساختار یافته است، و هنگام کاربرد آن روی داده‌های واقعی باید این فرضیات برقرار باشند (۱-۳). چنانچه فرضیات مدل کاکس برقرار نباشد، ممکن است برآزش این مدل روی داده‌ها مناسب نباشد. برای مثال دو متغیر نشانگر مانند جنس و آلبومین (کمتر از ۳/۵ یا بیشتر از ۳/۵) که هر کدام دو سطح دارند را در نظر بگیرید: فرض کنید، متغیر جنس در سال‌های ابتدایی اثر معنی‌داری بر روی بقا بیماران که دیالیز صفاقی می‌شوند ندارد. ولی در سال‌های انتهایی مطالعه اختلاف در

دیالیز صفاقی شایع‌ترین نوع دیالیزی است که در بیماران مبتلا به بیماری نارسایی کلیه استفاده می‌شود. تحلیل بقای بیماران یکی از روش‌هایی است، که معمولاً برای ارزیابی کارآمدی روش‌های درمانی، بررسی طول عمر بیماران و شناسایی عوامل موثر بر بقای بیماران استفاده می‌شود. اما تحلیل بقا مدل‌های گوناگونی دارد، به طوریکه استفاده از مدل‌های بهتر می‌تواند تفسیر ظریف‌تر و دقیق‌تری حاصل نماید. تاکنون اغلب مطالعات با استفاده از آزمون لگ-رتبه‌ای و روش کاکس عوامل موثر بر بقا بیماران (CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

## تحلیل آماری

### مدل‌های شفا یافته

ایده وجود بقای طولانی مدت یا وجود افراد شفا یافته (مصون) هنگامی که در داده‌های بقا سانسور شدگی وجود دارد یک ایده قدیمی است. از پیشگامان این ایده بوگ از انگلستان و برکسون و گیچ از ایالات متحده آمریکا می‌باشند، که مدل‌بندی اولیه در حضور مولفه شفا یافته‌گی را ارائه دادند (۸-۷). مدل‌های شفا یافته به دو دسته کلی مدل‌های شفا یافته آمیخته و مدل‌های شفا یافته ناآمیخته تقسیم می‌شوند. در مدل‌های شفا یافته آمیخته فرض بر این است که جامعه از دو دسته بیماران ناهمگن تشکیل شده است، دسته اول بیمارانی هستند که در معرض رخداد مرگ قرار دارند و در مدت زمان معقولی پس از شروع مطالعه مرگ را تجربه خواهند کرد و دسته دوم بیمارانی هستند که در معرض رخداد حادثه قرار ندارند:

$$S_T(t) = P(T_i > t) = P\{T_i > t | B_i = 1\}P(B_i = 1) + P\{T_i > t | B_i = 0\}P(B_i = 0) \\ = (1 - \pi)S_1(t) + \pi$$

بنابراین از منظر مدل شفا یافته،  $\pi$  در صد بیماران بقای بلند مدت دارند و این  $\pi$  درصد می‌تواند تابعی از متغیرهای مطالعه شود. و عوامل موثر بر بقای بلند مدت بیماران شناسایی شوند. به این بخش از مدل، بقا بلند مدت می‌گویند. البته در معرض رخداد حادثه نبودن این افراد به معنی تجربه نکردن مرگ تا زمان بی‌نهایت نیست. بلکه تعبیری ریاضی است به این مفهوم که در زمان معقولی رخداد مرگ را تجربه نمی‌کنند. بخش دوم مدل  $(1 - \pi)$  درصد باقیمانده بیماران خواهد بود که در معرض رخداد حادثه قرار دارند و می‌تواند تابعی از متغیرهای مطالعه باشد. وجود بیماران با بقا بلند مدت و کافی بودن مدت زمان مطالعه با استفاده از آزمون‌های آماری قابل بررسی است:

### آزمون وجود بیماران با بقای بلند مدت

قبل از استفاده از مدل شفا یافته بایستی پیش فرض‌های مدل بررسی شوند. یکی از پیش فرض‌هایی که هنگام استفاده از مدل‌های شفا یافته باید بررسی شود، آزمودن وجود کسر شفا یافته در جامعه است. در واقع سوال این است که آیا درصد قابل توجهی از افراد بقای بلند مدت دارند یا خیر؟ البته در بعضی از موارد با استفاده از تجربه‌های بالینی و شواهد زیستی ثابت می‌شود که کسر

بقای بیماران در دو سطح این متغیر وجود دارد. برای متغیر البومین شرایط برعکس را در نظر بگیرید. به طوریکه اختلاف در سال‌های ابتدایی مطالعه دیده شده ولی در طولانی مدت، بقای بیماران در دو سطح البومین یکسان باشد. حال یک تحلیل‌گر آماری چنانچه از روش کاکس برای بررسی اثر این دو متغیر استفاده کند و اثر هر دو را معنی‌دار ببیند، نه می‌تواند معنی‌داری اثر در بقا کوتاه مدت و بلند مدت را از هم تفکیک کند. با فرض وجود رابطه علیتی، تاثیر گذاری در بقای بلند مدت یا کوتاه مدت یک متغیر برای یک سیاست گذار بخش سلامت جهت تصمیم‌گیری برای کنترل متغیر اهمیت دارد. یکی از روش‌های آماری که برای تمایز بقای کوتاه مدت از بلند مدت در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است و در مطالعات پزشکی و سایر علوم اهمیت دارد مدل شفا یافته می‌باشد (۴). مطالعه حاضر امکان استفاده از مدل شفا یافته در تحلیل بقا بیماران CAPD بررسی می‌شود و سپس کارایی مدل‌های بقای شفا یافته آمیخته و ایبل، گاما، لگ نرمال و لگ لجستیک در تحلیل بقا بیماران CAPD مقایسه می‌شوند.

## روش کار

طی سال‌های ۱۳۷۶ لغایت ۱۳۸۸ تعداد ۴۳۳ بیمار که در مرحله نارسایی کلیه قرار داشتند و در بیمارستان‌های شفا و شریعتی تحت درمان با دیالیز صفاقی بودند، به صورت همگروهی گذشته نگر وارد مطالعه شدند. هرگونه مرگ به علت دیالیز صفاقی به عنوان شکست در نظر گرفته شد و بیمارانی که در طول مطالعه پیوند کلیه شدند و یا از مطالعه بیرون رفتند، به عنوان سانسور در نظر گرفته شدند. اطلاعات ثبت شده این بیماران در نرم افزار حکیم، به نرم افزار اکسل فراخوانی شدند. پس از پاکسازی داده‌ها و شناسایی و بر طرف کردن خطاهای احتمالی تا حد ممکن در ثبت رکوردها، از نرم افزار STATA11 و زیر برنامه CUREREGR جهت تحلیل بقا و برازش مدل شفا یافته استفاده گردید. اثر متغیرهای جنس، سن، مرکز درمانی، کلسترول، LDL، HDL، تری گلیسرید، آلبومین، هموگلوبین، کراتینین، FBS، کلسیم و فسفر روی بقا بیماران سنجیده شد. جهت طبقه‌بندی متغیرهای کمی از دامنه‌های استاندارد پیشنهاد شده استفاده شد (۵-۶)، از آنجایی که برای متغیر کراتینین در یک طبقه، نمونه‌ای قرار نمی‌گرفت از میانه داده‌ها برای طبقه‌بندی استفاده شد.

دو و یا توزیع یکنواخت (B) با میانگین دو در نظر گرفت. اگر یک پنجم نمونه سانسور شده باشند، مقدار  $\mu$  و یا B را می‌توان ۴ چهار در نظر گرفت. ما در این مطالعه پس از بررسی شروط فوق (وجود بیماران با بقای بلند مدت و کافی بودن پیگیری). مدل‌های شفایافته آمیخته پارامتری وایبل، گاما، لگ نرمال و لگ لجستیک را با استفاده از معیار AIC مقایسه نمودیم. تابع ربط برای تمام مدل‌های مذکور لجستیک در نظر گرفته شد. نتایج معنی داری متغیرها روی بقا کوتاه مدت و بلند مدت و برآورد بیماران با بقا بلند مدت برای بهترین مدل از بین چهار مدل پارامتریک گزارش شد، سپس با استفاده از روش حذف پسرو، مدل چند متغیره شفایافته روی داده برازش داده شد.

### یافته‌ها

در مجموع ۴۳۳ بیمار وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران حدود ۵۶ سال بود، ۵۵٪ بیماران مرد بودند. نمودار مشاهدات کاپلان مایر با باند اطمینان ۹۵٪ جهت بررسی بیماران با بقای بلند مدت و کافی بودن مدت پیگیری، در نمودار شماره ۱ رسم شده است. همانطور که می‌بینید نمودار، بعد از گذشت زمان تقریبی ۵ سال به صورت مسطح در آمده است. و در ادامه تا انتهای مطالعه بصورت مسطح باقی مانده است (حدود ۶ سال مسطح بوده است). میانه زمان بقا ۵/۰۹ سال با اطمینان ۹۵٪ در محدوده (۴/۱۷، ۶/۲۳) سال می‌باشد. درصد افرادی که بقای بلند مدت دارند و بعد از ۱۱ سال از شروع پیگیری زنده‌اند برابر ۴۷٪ و با اطمینان ۹۵٪ در محدوده ۴۰٪ تا ۵۰٪ قرار می‌گیرند. آزمون وجود بیماران با بقای بلند با فرض مدل سانسور شدگی i.i.d با روش پیشنهادی مالر و ژو انجام شد، با توجه به نمودار شماره ۱ برآورد نقطه بیماران با بقا بلند مدت ۴۷٪ بدست آمده است. همچنین از ۴۳۳ بیمار تحت درمان ۱۳۰ زمان مرگ سانسور نشده وجود دارد. بنابراین درصد سانسور شدگی ۷۰٪ بدست می‌آید. این اطلاعات با جدول پیشنهادی مالر و ژو منطبق شد (۴) و تحت توزیع نمایی با میانگین یک و توزیع یکنواخت در فاصله صفر تا ۲ و با متناظر با حجم نمونه ۴۰۰ در جدول مربوطه (نزدیک‌ترین تخمین‌ها) در سطح معنی‌داری ۰/۰۱ فرض وجود بیماران با بقا بلند مدت پذیرفته شد. در ادامه بررسی شد که آیا مدت زمان پیگیری کافی بوده یا وجود بیماران زنده در انتها مطالعه صرفاً بخاطر کوتاه بودن طول مطالعه می‌باشد. با توجه به جدول پیشنهادی مالر و ژو (۴). در سطح ۰/۰۵ می‌توان فرض کافی بودن مدت زمان پیگیری را پذیرفت. بنابراین از نظر آماری دو پیش فرض لازم برای دل شفایافته برقرار می‌باشند.

شفایافته وجود دارد، اگر چنین شواهد یا اطلاعاتی در دسترس نباشد، استفاده از آزمون‌های آماری برای بررسی وجود کسر شفایافته می‌تواند راهگشا باشند، این آزمون‌ها بر پایه اینکه، چه نسبتی از افراد زمان سانسور شدگی آن‌ها بزرگتر از بزرگترین زمان رخداد واقعه (سانسور نشده) است، فرمول بندی می‌شوند. این فرضیه را می‌توان به صورت  $H_0: \pi=1$  نوشت که به معنی این است، تحت فرض  $H_0$  همه افراد در معرض رخداد واقعه قرار دارند و کسر شفا یافته وجود ندارد. در روش پیشنهادی توسط مالر و ژو آزمون بر پایه مدل سانسور شدگی i.i.d و با فرض توزیع سانسور شدگی نمایی و یکنواخت ارائه شده است. برای پذیرش یا رد وجود کسر شفایافته مقادیر بحرانی در جدولی تدوین شده است. این جدول بر پایه مدل سانسور شدگی i.i.d و توزیع سانسور شدگی یکنواخت و نمایی تدوین شده است. برای استفاده از این جدول ابتدا برآورد افراد مستعد از روی نمونه تخمین زده می‌شود و براساس آن توزیع سانسور شدگی مناسب محاسبه می‌شود، سپس مقدار بحرانی از روی جدول با در نظر گرفتن حجم نمونه مطالعه در سطح معنی‌داری مشخص استخراج می‌شود و براساس آن فرض وجود بیماران با بقا بلند مدت پذیرفته یا رد می‌شود (۴).

### آزمون کافی بودن پیگیری

پس از کسب شواهد کافی مبنی بر وجود بیماران با بقای بلند مدت، نکته دوم این است که معنی‌داری کسر شفایافته و اختلاف آن با مقدار صفر به دلیل کم بودن مدت پیگیری نباشد. برای این منظور مالر و ژو جداولی تحت شرایط آزمون قبل (i.i.d بودن زمان سانسور، توزیع یکنواخت یا نمایی زمان سانسور شدگی) با شبیه سازی تدوین نموده‌اند. برای این منظور گام‌های زیر انجام می‌شوند:

(۱) محاسبه آخرین زمان شکست ( $t_n^*$ ) مشاهده شده (wn)

(۲) محاسبه آخرین زمان سانسور شدگی (fn) مشاهده شده

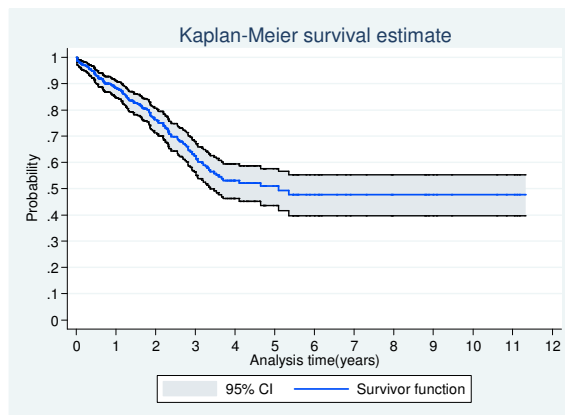
$$(۳) \delta_n = t_n - t_n^*$$

(۴) شایرش تعداد شکست در فاصله ( $t_n - t_n^*$ ,  $t_n$ )  $N_n$

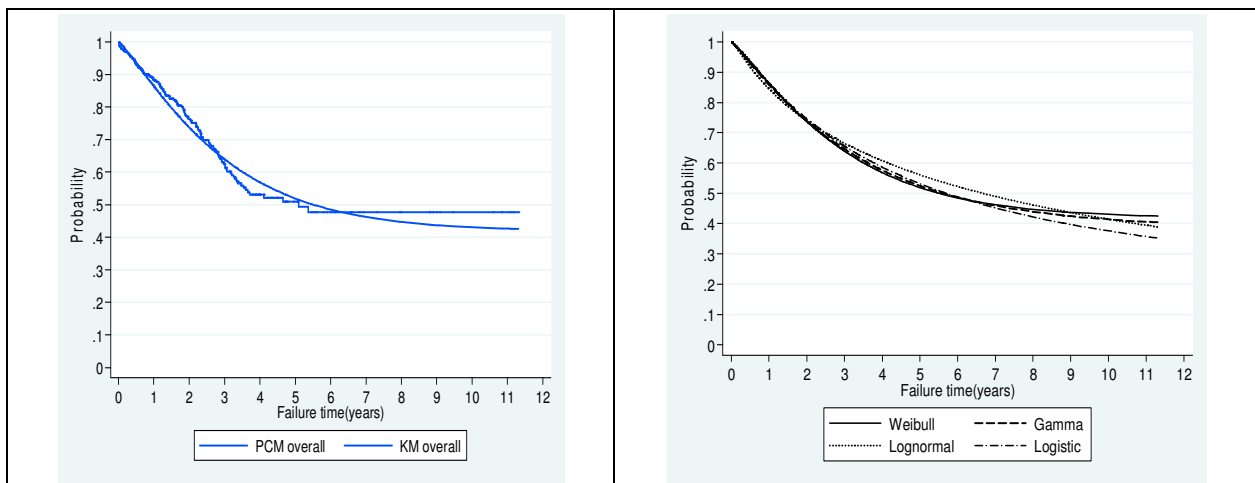
$$(۵) q_n = \frac{N_n}{n}$$

(۶) مقدار  $q_n$  بدست آمده در مرحله قبل با مقدار بحرانی مرتبط با حجم نمونه مطالعه و B یا  $\mu$  مناسب جداول شبیه‌سازی شده مالر و ژو (۴) مقایسه می‌شود. به عنوان مثال اگر یک سوم بیماران سانسور شده باشند، می‌توان توزیع سانسور شدگی را نمایی با میانگین ( $\mu$ )

<sup>۱</sup>Independent and Identically Distributed



نمودار شماره ۱ - بقای کلی بیماران و آزمودن وجود کسر شفا یافته و کافی بودن مدت پیگیری



نمودار شماره ۲ - مقایسه برازش کلی مدل‌های شفا یافته با یکدیگر و با کاپلان مایر

نزدیک می‌باشد. همچنین نمودار توزیع لجستیک اندکی پایین تر است. در نمودار شماره ۳ برازش کلی چهار مدل به همراه دامنه اطمینان ۹۵٪ آن‌ها رسم شده است. نکته قابل توجه این است که از سال ۸ به بعد نمودار وایبل و گاما تقریباً به حالت مسطح درآمده‌اند. اما توزیع‌های لگ نرمال و لجستیک همچنان در حال نزول کردن می‌باشند.

در جدول شماره ۱ شاخص آکائیک برای مدل‌های شفا یافته آمیخته وایبل، گاما، لجستیک و لگ نرمال به تفکیک متغیرهای مورد مطالعه گزارش شده است. آکائیک توزیع وایبل برای تمام متغیرها کمتر از سایر توزیع‌ها می‌باشد. بجز متغیر فسخ که آکائیک توزیع لجستیک از بقیه توزیع‌ها کمتر است. بنابراین با توجه به شاخص آکائیک توزیع وایبل برازش بهتری نسبت به سایر توزیع‌ها حاصل نموده است. بنابراین نتایج معنی‌داری چند متغیره

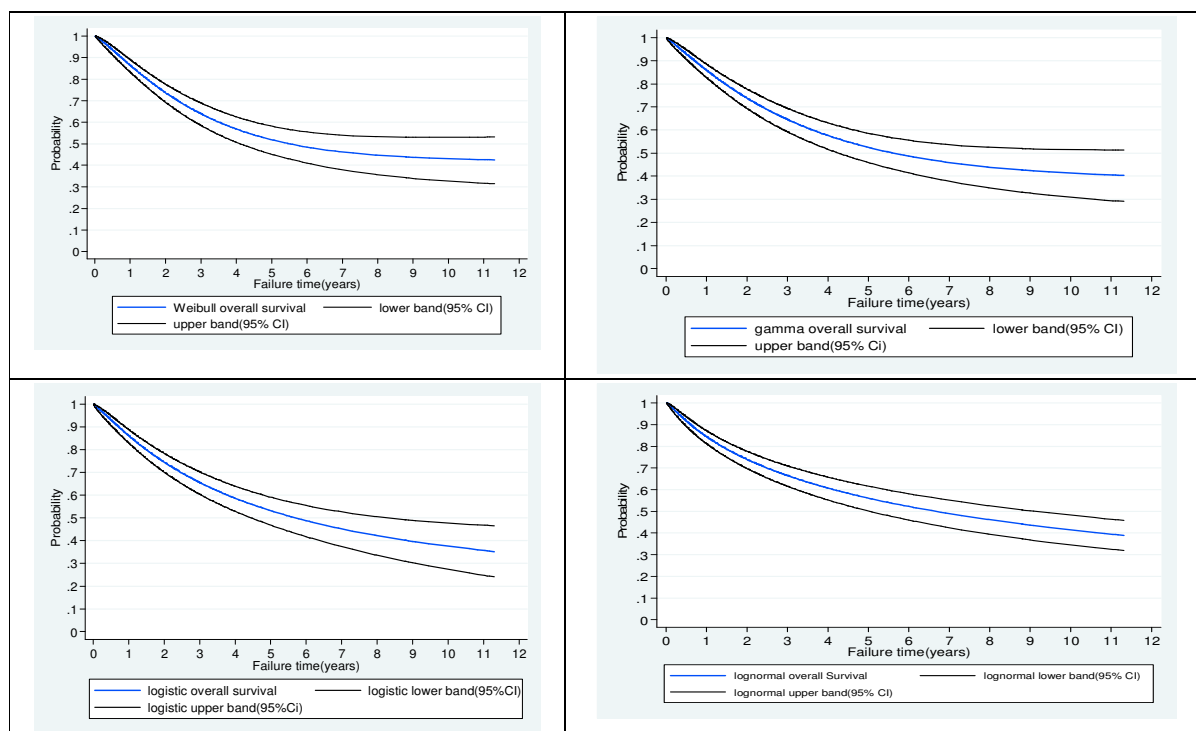
نمودار شماره ۲ (سمت چپ)، مشاهدات کاپلان مایر را به همراه منحنی برازش شده مدل شفا یافته وایبل نشان می‌دهد. برازش حاصل از مدل وایبل از نظر شهودی نزدیکی قابل قبولی با مشاهدات کاپلان مایر داشته و تقریباً بعد از سال ۸ به صورت مسطح درآمده است. به طوریکه اندکی پایین تر از نمودار کاپلان مایر قرار گرفته است. با توجه به اینکه مسطح شدن نمودار وایبل برآورد افراد با بقاء بلند مدت را نشان می‌دهد، پایین تر قرار گرفتن آن نسبت به نمودار کاپلان مایر طبیعی است. در سمت راست نمودار شماره ۲ برازش حاصل از توزیع وایبل به همراه توزیع‌های گاما، لگ نرمال و لجستیک را نشان می‌دهد. بطوریکه تا سال ۸ نمودار وایبل، گاما و لجستیک بسیار بهم نزدیک هستند و نمودار توزیع لگ نرمال اندکی بالاتر از آن‌ها قرار دارد. بعد از سال ۸ نمودار وایبل بالاتر قرار گرفته و نمودار گاما و لگ نرمال به آن

جدول شماره ۱ - شاخص AIC بدست آمده از توزیع های وایبل، گاما، لجستیک و لگ نرمال برای مدل های تک متغیره

نام متغیر	وایبل	گاما	لجستیک	لگ نرمال
جنس	۷۸۱/۱۴۲	۷۸۳/۰۵۱	۷۸۷/۴۵۱	۷۹۶/۲۳۳
سن	۷۲۵/۶۶۷	۷۲۶/۸۰۷	۷۳۰/۴۱۸	۷۳۹/۰۵۶
کلسترول	۶۵۳/۰۷۰	۶۵۵/۶۳۰	۶۵۸/۵۱۶	۶۶۱/۵۸۸
LDL	۵۴۸/۸۴۷	۵۵۰/۲۳۲	۵۵۲/۳۵۶	۵۵۴/۳۸۷
HDL	۵۷۳/۰۴۰	۵۷۵/۵۵۰	۵۷۸/۹۷۸	۵۸۱/۵۳۳
تری‌گلیسرید	۶۵۲/۰۸۸	۶۵۳/۵۷۹	۶۵۷/۳۳۲	۶۵۸/۵۶۶
آلبومین	۵۸۶/۳۹۶	۵۸۷/۷۵۴	۵۸۹/۷۹۷	۵۹۲/۳۵۲
هموگلوبین	۶۷۳/۳۶۲	۶۷۷/۹۷۷	۶۸۰/۲۱۷	۶۹۲/۱۳۷
کراتینین	۶۶۹/۰۲۴	۶۷۳/۹۲۳	۶۷۵/۷۷۷	۶۸۶/۲۰۷
FBS	۶۵۱/۸۷۰	۶۵۲/۶۷۵	۶۵۴/۴۲۶	۶۵۶/۱۶۰
کلسیم	۶۷۱/۰۳۴	۶۷۵/۱۰۴	۶۷۷/۰۵۶	۶۸۶/۶۴۴
فسفر	۶۷۰/۰۵۴	۶۷۴/۰۷۳	۶۶۷/۵۹۲	۶۹۱/۴۲۹

جدول شماره ۲ - برآورد افراد با بقای طولانی مدت به همراه فاصله اطمینان ۹۵٪ را در سطوح متغیرها در توزیع وایبل

متغیر	مرد	زن	شفا	شریعی	سن	کلسترول	تری گلیسرید	آلبومین	هموگلوبین	کراتینین	FBS	کلسیم	فسفر
دامنه اطمینان ۹۵٪	(۰/۵۲ - ۰/۲۶)	(۰/۶۴ - ۰/۲۴)	(۰/۳۷ - ۰/۶۲)	(۰/۲۰ - ۰/۴۷)	(۰/۳۹ - ۰/۷۷)	(۰/۳۱ - ۰/۶۳)	(۰/۳۶ - ۰/۶۰)	(۰/۳۴ - ۰/۶۶)	(۰/۳۳ - ۰/۵۴)	(۰/۲۳ - ۰/۴۴)	(۰/۱۴ - ۰/۵۰)	(۰/۳۵ - ۰/۶۰)	(۰/۰۶ - ۰/۴۳)
بر آورد بقای طولانی مدت	۰/۳۹	۰/۴۵	۰/۵۰	۰/۳۴	۰/۶۰	۰/۴۸	۰/۴۹	۰/۵۱	۰/۴۳	۰/۴۳	۰/۳۳	۰/۴۸	۰/۲۱
جنس	مرد	زن	شفا	شریعی	۵۵<	۲۰۰<	<۱۰۰	۱۰۰- ۱۴۰	۴۰>	۲۰۰>	<۳/۵	< ۸/۲	< ۳/۵
مرکز درمانی					۵۵>	۳۰۰-۲۰۰	>۱۰۰	>۳/۵	۱۱<	>۷	>۱۲۶	۸/۲ - ۱۰/۲	۳/۵ - ۵/۵
سن						۳۰۰<			۱۱			> ۱۰/۲	> ۵/۵
کلسترول													
تری گلیسرید													
آلبومین													
هموگلوبین													
کراتینین													
FBS													
کلسیم													
فسفر													



نمودار شماره ۳ - برازش کلی چهار مدل شفا یافته آمیخته وایبل، گاما، لگ نرمال و لگ لجستیک به همراه باند اطمینان ۹۵٪

جدول شماره ۳ - یافته‌های حاصل از مدل شفا یافته چند متغیره وایبل

فاصله اطمینان ۹۵٪ برای OR/HR	P	OR*/HR†	بقا بلند مدت
-	۰/۴۸۳	-	ثابت
(۰/۹۱۹ و ۰/۹۷۵)	۰/۰۰۰	۰/۹۴۷	سن
(۰/۹۹۷ و ۱/۰۲۳)	۰/۱۴۶	۱/۰۱۰	LDL
(۰/۹۳۴ و ۱/۰۱۴)	۰/۱۹۱	۰/۹۷۳	HDL
(۰/۹۹۳ و ۱/۰۰۰)	۰/۰۶۵	۰/۹۹۶	تریگلیسرید
(۲/۰۱۸ و ۱۰/۷۴۳)	۰/۰۰۰	۴/۶۵۶	آلبومین
(۰/۹۹۳ و ۱/۰۰۰)	۰/۱۲۲	۰/۹۹۷	FBS
(۰/۶۸۸ و ۱/۸۹۵)	۰/۶۵۷	۱/۱۲۵	کلسیم
<b>بقا کوتاه مدت</b>			
-	۰/۰۰۳	-	ثابت مقیاس
(۰/۹۹۹ و ۱/۰۰۸)	۰/۰۸۸	۱/۰۰۴	LDL
(۰/۹۷۳ و ۰/۹۹۴)	۰/۰۰۲	۰/۹۸۴	HDL
(۱/۰۰۰ و ۱/۰۰۱)	۰/۰۰۵	۱/۰۰۱	FBS
(۰/۹۹۸ و ۱/۰۰۰)	۰/۱۲۰	۰/۹۹۹	تریگلیسرید
(۱/۰۷۸ و ۲/۰۶۹)	۰/۰۱۶	۱/۴۹۴	کلسیم کمتر از ۸/۲
(۱/۳۰۲ و ۲/۶۸۶)	۰/۰۰۱	۱/۸۷۰	کلسیم بیشتر از ۱۰/۲
-	۰/۰۰۰	-	ثابت شکل

\*OR:Odds Ratio

†HR: Hazard Ratio

امروزه توسط محققین زیادی در دنیا در زمینه‌های مختلف پزشکی بخصوص بقای بیماران سرطانی استفاده می‌شوند (۱۴-۸). کاربرد این مدل‌ها در داده‌های مرتبط به بیماران داخل کشور نیز محدودی بررسی شده است. عتوف و همکاران در یک مدل شفایافته به مطالعه تعیین بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان معده پس از جراحی و بررسی عوامل موثر بر آن پرداختند. این محققان در مطالعه خود نتیجه‌گیری کردند که در شرایطی که جامعه مورد مطالعه شامل دو زیرگروه مستعد و غیرمستعد (ایمن یا شفا یافته) برای پیامد مورد نظر باشد، استفاده از مدل شفایافته به منظور بررسی جداگانه متغیرهای مرتبط با نسبت شفایافتگی و نیز توزیع زمان آن واقعه برای افراد مستعد مناسب می‌باشد (۱۵). در مطالعه دیگری رحیم زاده و همکاران به بررسی عوامل موثر بر دفع پیوند دو طرفه قرنیه در بیماران مبتلا به قوز قرنیه از مدل شکنندگی شفایافته و مدل شکنندگی با زمان پیشرفت استفاده کردند. توجیه این محققین در استفاده از این مدل‌ها برای تحلیل، وجود افراد شفایافته (سانسور شدگی) زیاد در پایان مطالعه در این داده‌ها بود. چرا که در پیوند قرنیه قابل توجهی از افراد عضو پیوندی را دفع نمی‌کنند (۱۶).

در اکثر مطالعات انجام شده در زمینه شناسایی عوامل موثر بر بقای بیماران دیالیزی بویژه بیماران دیالیز صفاقی سرپایی مداوم از روش آزمون رتبه ای و مدل مخاطرات کاکس استفاده شده است (۲۲-۱۷). مدل کاکس تحت فرضیات خاصی قابل استفاده است. یکی از این فرضیات در معرض رخداد حادثه بودن تمام بیماران است. هرچند که در بیماری‌های مزمن مانند دیالیز که درمان صرفاً حالت نگهدارنده دارد و به ندرت کلیه کارکرد خود را باز می‌یابد، و همه بیماران به تدریج فوت می‌شوند. اما با بهبود روش‌های درمانی و ارتقاء سطح بهداشت و کیفیت زندگی بیماران، تجربه زندگی در این بیماران به جامعه افراد عادی نزدیک خواهد شد. و از این رو استفاده از مدل شفایافته در بررسی داده‌های این بیماران می‌تواند توجیه پذیر باشد. شاید به جرات به توان گفت که مدل شفایافته یک مدل آماری است که خواص بهینه آن بررسی شده و می‌تواند جهت پاسخگویی به پرسش الگوی تاثیر متغیرها بر پیامد در زمان‌های مختلف نسبت به سایر مدل‌ها بهتر پاسخگو باشد. بنابر این شناخت بهتر چگونگی اثر و تبیین زمان اثر فاکتورهای پیشگو کننده در تصمیم‌گیری در امر سلامت بیماران دیالیزی در زمینه‌های مختلف بخصوص کیفیت زندگی تاثیر بسزایی خواهد داشت و این را می‌توان از مزایای این مدل نسبت به سایر مدل‌های آماری دانست. در مطالعه ما دو پیش فرض اصلی مدل شفا یافته

برای بیماران با بقای طولانی مدت فقط برای توزیع و ایبل گزارش می‌شود. جدول ۲ برآورد افراد با بقای طولانی مدت به همراه فاصله اطمینان ۹۵٪ را در سطوح متغیرها نشان می‌دهد. به عنوان نمونه ۳۳٪ بیماران با آلبومین کمتر از ۳/۵ بقا بلند مدت (۰/۴۴-۰/۲۳ CI: ۰/۹۵) و ۶۶٪ بیماران با آلبومین برابر یا بالاتر از ۳/۵ بقا بلند مدت دارند (۰/۷۶-۰/۵۴ CI: ۰/۹۵).

### بررسی معنی‌داری متغیرها در مدل چند متغیره شفایافته و ایبل

در بخش قبل معنی‌داری متغیرها روی بقای بلند مدت به صورت تک متغیره بررسی شد، در این قسمت معنی‌داری متغیرها به صورت چند متغیره ارزیابی شده است. ابتدا تمامی متغیرها مطالعه وارد مدل شفایافته و ایبل شدند و در ادامه با حذف پسرو، متغیرها با بزرگترین P-value بالاتر از ۰/۱ یک به یک از مدل خارج شدند. در جدول شماره ۳ مدل نهایی حاصل همراه با ضرایب مدل، خطای معیار ضرایب، معنی‌داری ضرایب و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای ضرایب آمده است. متغیرهای HDL، FBS و کلسیم اثر معنی‌داری روی بقا کوتاه مدت نشان دادند، متغیر کلسیم بصورت طبقه بندی شده برازش بهتری حاصل نمود و به این دلیل به صورت طبقه‌بندی شده وارد مدل شده است. معنی‌داری متغیرهای LDL و تری‌گلیسرید بر بقا کوتاه بیماران در مرز قرار گرفت. همچنین متغیرهای سن و آلبومین روی بقا بلند مدت بیماران اثر معنی‌داری نشان دادند و اثر متغیر تری‌گلیسرید روی بقا بلند مدت بیماران در مرز معنی‌داری قرار دارد. از آنجایی که تابع ربط لجستیک و تابع حاشیه‌ای و ایبل در مدل چند متغیره استفاده شده است، مثبت بودن ضریب متغیر در بقا کوتاه مدت مدل یعنی افزایش مقدار متغیر باعث کاهش بقا کوتاه مدت می‌شود و مثبت بودن ضریب متغیر در بخش بقا بلند مدت مدل یعنی افزایش متغیر باعث افزایش بقا بلند مدت می‌شود.

### بحث

در تحلیل‌های بقا، چنانچه نسبتی از افراد با بقای بلند مدت در بین افراد تحت مطالعه وجود داشته باشند، استفاده از مدل‌های شفایافته مناسب‌تر می‌باشد. ما در این مطالعه امکان استفاده از مدل شفایافته در تحلیل بقای بیماران CAPD را بررسی نمودیم و سپس کارایی مدل‌های بقای شفایافته آمیخته و ایبل، گاما، لگ نرمال و لگ لجستیک را در تحلیل بقای این بیماران مقایسه نمودیم. مدل‌های شفایافته جایگاه ویژه‌ای در علوم پزشکی پیدا کرده و

Identifiability می‌باشد (۱۳). به این مفهوم که مدل نمی‌تواند سهم بقای بلند مدت و کوتاه مدت متغیرها را از هم تفکیک کند. ممکن است این مشکل با پیگیری بیشتر بیماران و کافی بودن حجم نمونه کمرنگ‌تر گردد.

### نتیجه‌گیری

مدل‌های شفایافته این توانایی دارند که در شرایط مناسب برای آنالیز داده‌ای بقای بیماران دیالیزی بکار روند و بقا بلند مدت بیماران را از بقای کوتاه مدت آن‌ها جدا کنند. همچنین عوامل موثر بر این دو را شناسایی کنند. این ابزار آماری می‌تواند تفسیر ظریف‌تر و دقیق‌تر از آنچه که داده‌های بقا وجود دارد، ارائه کند و به تصمیم‌گیران در امر سلامت بیماران کمک کند.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند مراتب قدردانی خود را از رؤسای مراکز درمانی شریعتی و شفا به دلیل فراهم آوردن دسترسی به داده‌های بیماران به عمل آورند.

(وجود بیماران با بقای بلند مدت و کافی بودن مدت زمان پیگیری در بین بیماران CAPD) برقرار بودند. مقایسه مدل‌های بقای شفایافته آمیخته وایبل، گاما، لگ نرمال و لگ لجستیک در تحلیل بقای بیماران CAPD با شاخص آکائیک نشان داد که مدل وایبل برازش بهتری روی اغلب متغیرها دارد و مدل گاما نیز در رتبه دوم بعد از مدل وایبل قرار داشت. با در نظر گرفتن اینکه کار کردن با تابع توزیع وایبل نسبت به سایر چگالی‌های مقایسه راحت‌تر می‌باشد. همچنین مدل وایبل از عهده مخاطره افزایشی، کاهش و ثابت (نمایی) بر می‌آید و دارای خاصیت زمان شکست شتابیده نیز می‌باشد. بنابراین نتایج معنی‌داری چند متغیره برای بیماران با بقا طولانی مدت برای توزیع وایبل گزارش کردیم. علاوه بر مدل استفاده شده در این مطالعه مدل‌های دیگری تحت عنوان *relative survival* توسعه داده شده‌اند (۲۳) که در این مدل مخاطره مرگ در بیماران بر مخاطره پایه در سطح جمعیت معمول تعدیل می‌شود و بررسی می‌شود که آیا مخاطره بیماران در سطح مخاطره عمومی جامعه می‌باشد یا خیر؟ بنابراین پیشنهاد می‌شود کارایی این مدل‌ها در تحلیل بقای بیماری‌ها بویژه بیماری‌های که درمان نگهدارنده مانند CAPD دارند بررسی شود. نکته دیگری که کاربرد مدل‌های شفایافته را با محدودیت مواجه می‌کند، مشکل *Non*

### منابع

- Collett D. Modelling survival data in medical research. CRC press; 2003.
- Kleinbaum D, Klein M. Survival analysis: a self-learning text. Springer Verlag; 2005.
- Klein J, Moeschberger M. Survival analysis: techniques for censored and truncated data. Springer Verlag; 2003.
- Maller R, Zhou X. Survival analysis with long-term survivors. Wiley New York; 1996.
- Churchill D, Taylor D, Keshaviah P. the CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198-207.
- Churchill D, Thorpe K, Nolph K, et al. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998; 9: 1285.
- Berkson J, Gage RP. Survival curve for cancer patients following treatment. *Journal of the American Statistical Association* 1952; 47: 501-15.
- Boag WJ. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. *J Royal Statist Soc* 1949; 11B: 15-44.
- Farewell V. The combined effect of breast cancer risk factors. *Cancer* 1977; 40: 931-6.
- Sposto R. Cure model analysis in cancer: an application to data from the Children's Cancer Group. *Statistics in medicine* 2002; 21: 293-312.
- Milner P, Watts M. Effect of socioeconomic status on survival from cervical cancer in Sheffield. *Journal of epidemiology and community health* 1987; 41: 200.
- Haybittle J. The estimation of the proportion of patients cured after treatment for cancer of the breast. *British Journal of Radiology* 1959; 32: 725.
- Bejan-Angoulvant T, Bouvier A-M, Bossard N, et al. Hazard regression model and cure rate model in colon cancer relative survival trends: are they telling the same story? *European Journal of Epidemiology* 2008; 23: 251-9.
- Mould R, Boag J. A test of several parametric statistical models for estimating success rate in the treatment of carcinoma cervix uteri. *British Journal of Cancer* 1975; 32: 529.
- Atoof F, Mahmoudi M, Zeraati H, et al. Survival analysis of gastric cancer patients referring to Emam-Khomeini hospital using Weibull cure model. *feyz* 2010; 56: 405.
- Rahimzadeh M, Hajizadeh E, Eskandari F, et al. Factors influencing the cure rate in the corneal graft rejection with survival analysis. *Qom University of Medical Sciences Journal* 2009; 3: Pe5-Pe12, En1.
- Carvounis CP, Manis T, Coritsidis G, et al. Total lymphocyte count: a promising prognostic index of mortality in patients on CAPD. *Peritoneal dialysis international* 2000; 20: 33.
- Chung S, Lindholm B, Lee H. Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patient survival. *Peritoneal Dialysis International* 2000; 20: 19.
- Cueto-Manzano AM, Quintana-Pina E, Correa-Rotter R. Long-term CAPD survival and analysis of mortality risk factors: 12-year experience of a single Mexican center. *Peritoneal dialysis international* 2001; 21: 148.



20. Maiorca R, Cancarini G, Brunori G, et al. Morbidity and mortality of CAPD and hemodialysis. *Kidney international Supplement* 1993; 40:S4.
21. Sharma AP, Gupta A, Sharma RK, et al. Does Serum Albumin at Start of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) or Its Drop During CAPD Determine Patient Outcome? *ADVANCES IN PERITONEAL DIALYSIS* 2000;16:119-22.
22. Woodrow G, Turney JH, Brownjohn AM. Technique failure in peritoneal dialysis and its impact on patient survival. *Peritoneal dialysis international* 1997; 17: 360.
23. Dickman PW, Sloggett A, Hills M, et al. Regression models for relative survival. *Statistics in Medicine* 2004; 23: 51-6

## Original Article

# A Comparison Between Weibull, Gama, Log -Normal and Log -Logistic Mixture Cure Models in Survival Analysis of Patients Undergoing (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) CAPD

Akhlaghi AA<sup>1</sup>, Hosseini M<sup>2</sup>, Mahmoodi M<sup>3</sup>, Shamsipour M<sup>4</sup>, Najafi <sup>5</sup>

1- MSc student of Biostatistic, Department of Epidemiology and Biostatistic, School of Public Health, Tehran University of Medical Science

2- Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- PhD student of Epidemiology ,Department of Epidemiology and Reproductive Health, Reproductive Epidemiology Research Center, Royan institute, ACECR, Tehran, Iran

5- Nephrologist, Department of Nephrology, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding author:** Hosseini M., mhosseini110@yahoo.com

**Background & Objectives:** Peritoneal dialysis is one of the most common types of dialysis in patients with renal failure. However multivariate analysis such as log-rank test and Cox have usually used to evaluate association of risk factors in survival of this group of patients, the aim of this study was to perform of Weibull, Gamma, Lognormal and Logistic Mixture cure models in survival analysis of these patients.

**Methods:** Data of 433 patients undergoing CAPD who registered in two centers in Tehran, Iran between 1997 to 2009 were used in this analysis. We investigated center, gender, age, cholesterol, Low Density Lipoprotein (LDL), High density lipoprotein (HDL), triglyceride, albumin, hemoglobin, creatinine, Fasting Blood Sugar (FBS), calcium and phosphorous as variables effect with Kaplan-Meier and cure model STATA 11.0 software and CUREREGR module was used for survival analysis.

**Results:** Comparison of AIC (Akaike Information Criterion) of Weibull, Gama, Lognormal and Logistic Mixture cure models showed that Weibull distribution AIC is lower for almost all variables than other distributions. Weibull distribution has better fitness for data than others. In the multivariate Weibull model, age and albumin variables had significant effect on long-term survival of patients ( $P < 0.01$ ). Triglycerides effect on long-term survival had borderline ( $P = 0.065$ ). Also HDL, FBS and calcium were significant on short term survival ( $P < 0.01$ ) but significance of LDL was borderline ( $P = 0.088$ ).

**Conclusion:** Cure models have the ability to analyze dialysis patients' survival data and can differentiate long-term survival from short-term survival. The interpretation of survival data with these statistical models could be more accurate and would help to make better prediction for patients by health care professionals.

**Keywords:** Mixture cure models, CAPD, Survival analysis, Cure fraction