

مدل‌سازی روند تغییرات سیستم ایمنی در افراد آلوده به ویروس HIV تحت درمان با داروهای ضد‌تروویروسی به‌وسیله مدل مارکوف

چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۰۲/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۶/۲۲ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۸/۲۲

زمینه و هدف: پس از عفونت اولیه HIV با پیشرفت بیماری تعداد سلول‌های CD4 کاهش می‌یابد. سطح این سلول‌ها شاخص مناسبی جهت ارزیابی وضعیت ایمنی بدن در مبتلایان به ویروس HIV است. هدف از پژوهش کنونی بررسی روند تغییرات سلول‌های CD4 در افراد HIV مثبت تحت درمان با داروهای ضد‌تروویروسی به‌وسیله مدل چندوضعیتی مارکوف بود.

روش بررسی: پژوهش کوهورت حاضر شامل ۱۲۲ فرد HIV مثبت مراجعه‌کننده به مرکز ایدز ایران واقع در بیمارستان امام خمینی (ره) شهر تهران بود. این افراد از فروردین ۱۳۷۴ تا دی ۱۳۸۹ به این مرکز وارد و با داروهای ضد‌تروویروسی تحت درمان قرار گرفته و تا زمان فوت یا تا پایان مطالعه آبان ۱۳۹۳ پی‌گیری شدند. مبتلایان بالای ۱۸ سالی که حداقل سه بار تحت آزمایشات مربوطه قرار گرفتند به مطالعه وارد شدند. داده‌های ثبت‌شده جهت برآورد زمان ماندگاری در وضعیت‌های بیماری که بر اساس سطح سلول‌های CD4 تعریف شد، به‌وسیله مدل چندوضعیتی مارکوف استفاده شد.

یافته‌ها: نمونه شامل (۱۸٪) ۲۲ زن با میانگین سن ۴۳/۳۲ (انحراف معیار ۸/۳۳) و (۸۲٪) ۱۰۰ مرد با میانگین سنی ۴۵/۲۸ (انحراف معیار ۸/۳۴) سال بود. سن افراد به دو گروه ۴۰ سال و کمتر، (۵۴٪) ۶۶ نفر و بیشتر از آن، (۴۵٪) ۵۶ نفر، تقسیم شد. احتمال‌های انتقال بین وضعیت‌ها برای مدت زمان یک‌ساله و شش‌ساله برآورد شد، اگر فردی در وضعیت یک CD4 باشد با احتمال ۵۱٪ یک‌سال بعد در همان وضعیت خواهد بود. این احتمال پس از شش سال ۳۳٪ خواهد بود. در طول مطالعه ۲۹ نفر فوت شدند. میانگین زمان اقامت افراد در وضعیت چهار، ۲۱ ماه برآورد شد. نسبت بخت انتقال از وضعیت سه به وضعیت چهار در مردان ۴/۴ زنان برآورد شد.

نتیجه‌گیری: استفاده از درمان‌های ضد‌تروویروسی در افراد با عفونت HIV سبب کاهش بار ویروسی و افزایش عمر افراد می‌شود. پژوهش کنونی این روند را با برآورد میانگین زمان‌های ماندگاری تا انتقال به وضعیت‌های وخیم‌تر نشان داد.

کلمات کلیدی: درمان ضد‌تروویروسی، تعداد سلول‌های CD4، فرآیند مارکوف، سندرم نقص ایمنی انسانی.

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

- ۱- گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۲- گروه علوم پایه، دانشکده علوم توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات پروتئومیکس، تهران، ایران.
- ۳- مرکز تحقیقات ارتقا ایمنی و پیشگیری از مصلوبیت‌ها، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۴- گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات پروتئومیکس، تهران، ایران.
- ۵- واحد پیشگیری از بیماری‌ها، معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه چمران، خیابان تابناک، میدان شهید شهریار، بلوار دانشجو، دانشکده بهداشت شهید بهشتی
تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۰۴۰
E-mail: saeedh_1999@yahoo.com

مقدمه

ضد‌تروویروسی افزایش یافته است، از این رو شیوع این عفونت در جهان افزایش داشته است، با این حال تعداد موارد جدید افراد آلوده شده از ۳/۳ میلیون نفر در سال ۲۰۰۲ میلادی به ۲/۳ میلیون نفر در سال ۲۰۱۴ رسیده است.^۱ در این میان جمهوری اسلامی ایران ۷۰ هزار نفر از این افراد را به خود اختصاص داده است.^۲ پس از عفونت اولیه و تکثیر ویروس و به‌دنبال آن تغییرات ایمونولوژیک ویژه ویروس

سندرم نقص ایمنی اکتسابی، ایدز باعث آسیب جدی سیستم ایمنی بدن می‌شود. ویروس عامل ایدز به سیستم ایمنی بدن حمله کرده و بدن را در معرض ابتلا به عفونت‌های ثانویه و سرطان‌ها قرار می‌دهد.^۱ امروزه طول عمر افراد آلوده به‌دلیل استفاده از داروهای

به مطالعه وارد می‌شوند، زمان‌های مشاهده و معاینه یکسان برای تمام افراد و نه حتی مشاهده‌های با فاصله‌های یکسان برای هر فرد قابل دستیابی نیست. این امر می‌تواند بسیاری از روش‌های آنالیز معمول داده‌ها را غیر سودمند کند.

مدل‌های پیوسته زمان مارکوف سال‌ها به‌عنوان ابزاری قدرتمند و مناسب در آنالیز و تحلیل چنین داده‌هایی به‌کار رفته است.^۴ این مدل‌ها به‌دلیل در نظر گرفتن زمان بین تغییر وضعیت‌های بیماری این امکان را می‌دهد که تغییر وضعیت‌های ثبت‌نشده در میان نوبت‌های مشاهده در آنالیز به‌حساب بیاید.^۵ افزون بر آن در آنالیز داده‌هایی که تنها بخشی از سیر روند بیماری در طول زندگی فرد بیمار قابل مشاهده است این امکان را می‌دهد که حداکثر بهره‌برداری از داده‌ها در جهت تعیین روند بیماری انجام شود.^۶ داده‌های حاصل از بررسی بیماران HIV مثبت به‌طور معمول از چنین ویژگی‌هایی برخوردار است.

هدف از انجام این مطالعه مدل‌بندی روند تغییر وضعیت بیماران آلوده به ویروس HIV بر اساس اندازه‌گیری سلول‌های CD4 به‌وسیله مدل مارکوف بود.

روش بررسی

این پژوهش یک مطالعه هم‌گروهی است که بر روی نمونه‌ای شامل ۱۲۲ نفر از افراد HIV مثبت که از فروردین ۱۳۷۴ تا دی ۱۳۸۹ به مرکز تحقیقات ایدز ایران واقع در بیمارستان امام‌خیمینی (ره) تهران، مراجعه و تحت درمان با داروهای ضد‌رتروویروسی قرار گرفته‌اند و تا آبان ۱۳۹۳ مورد پی‌گیری قرار گرفته‌اند، انجام شد. به‌عنوان شرایط ورود به مطالعه افراد بزرگ‌سال بالای ۱۸ سال در نظر گرفته شدند که حداقل سه بار مورد معاینه قرار گرفته و آزمایش‌های لازم برای آن‌ها انجام شده بود.

در پژوهش کنونی تقسیم‌بندی چهار حالتی برای تعداد سلول‌های CD4 در نظر گرفته شد که شامل >200 ، $200-350$ ، $350-500$ ، <500 سلول در میکرولیتر و همچنین یک وضعیت مرگ بود.

داده‌ها شامل زمان‌های ثبت داده‌ها به ماه، به‌همراه تعداد سلول‌های CD4 (سلول در میکرولیتر) افراد در این زمان‌ها بود. همچنین جنسیت، سن و سابقه مصرف مواد در افراد تحت درمان نیز

نقص ایمنی انسانی (HIV)، اغلب بیماران یک دوره نهفته را تجربه می‌کنند که سال‌ها طول می‌کشد. طی این دوره سیستم ایمنی در بیماران تخریب می‌شود. این تخریب به‌خصوص، با کاهش سلول‌های CD4 تظاهر می‌یابد.^۴ اگرچه این تخریب حتی بدون سطح بالای ویرمی رخ می‌دهد، اما به‌نظر می‌آید تکثیر ویروس در ارگان‌های لنفویید همراه با طیفی از وقایع ایمنی که به‌طور مستقیم و غیرمستقیم که توسط ویروس ایجاد می‌شود در آن نقش دارد. پس در این دوره نهفته بیماری در حال پیشرفت است.^۵

اگرچه سیر طبیعی HIV بدون درمان ضد‌رتروویروسی در میان بیماران ممکن است متغیر باشد، اما به‌طور عموم الگوی شایعی در بیماران دیده می‌شود. عفونت اولیه با HIV به ایجاد یک پاسخ ایمنی سلولی و همورال نسبت به ویروس می‌انجامد که با دوره طولانی نهفتگی (متوسط ۱۰ سال) همراه است که بیمار طی آن مدت به‌طور معمول بی‌علامت است.^۶ تخریب پیش‌رونده سیستم ایمنی که در اغلب بیمارانی که درمان ضد‌رتروویروسی دریافت نکنند رخ می‌دهد، سرانجام به بیماری آشکار بالینی و یا ایدز با علائم و نشانه‌های زمینه‌ای پایدار و شدید، عفونت‌ها یا بدخیمی‌های فرصت‌طلب، می‌انجامد.^۷

در متون بسیاری از سطح سلول‌های CD4 به‌عنوان نشانه‌ای از پیشرفت بیماری و همچنین شاخصی برای شروع درمان توسط داروهای ضد‌رتروویروسی استفاده شده است.^{۸-۱۰} دستورکار سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۰۶ اعلام می‌کند تمام افراد آلوده به ویروس با تعداد سلول‌های CD4 زیر ۲۰۰ سلول در میکرولیتر در لیست درمان ضد‌رتروویروسی قرار بگیرند.^{۱۱} این دستورکار در سال ۲۰۱۰ تمام افراد آلوده با تعداد سلول‌های CD4 کمتر از ۳۵۰ سلول در میکرولیتر را شامل می‌شود.^{۱۲} درمان ضد‌رتروویروسی خیلی فعال (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) شامل تجویز سه یا بیشتر از داروهای ضد‌رتروویروسی که حداقل یک مهارکننده پروتئاز یا مهارکننده غیرنوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس داشته باشد، است.^۷ امروزه بیش از ۲۵ داروی ضد‌رتروویروسی از شش گروه دارویی برای مدیریت عفونت HIV وجود دارد.^{۱۳}

هرچند به‌ور معمول در ابتدای طراحی ثبت داده‌ها در مطالعات ایدز برنامه‌ریزی برای زمان‌های مشاهده افراد وجود دارد، به‌دلیل اینکه در این مطالعات افراد بنا به شرایط و بدون برنامه‌ریزی یکسان

این شاخص میانگین زمانی که فرد تحت درمان در یک وضعیت مدل باقی خواهد ماند را برآورد می‌کند. برای برآوردها فاصله اطمینان ۹۵٪ بیان شد. سطح معناداری در این مطالعه ۵٪ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۱۲۲ نفر حاضر در مطالعه شامل (۱۸٪) ۲۲ زن با میانگین سن ۴۳/۳۲ (انحراف معیار ۸/۳۳) و (۸۲٪) ۱۰۰ مرد با میانگین سنی ۴۵/۲۸ (انحراف معیار ۸/۳۴) سال هستند. سن افراد به صورت دو گروه ۴۰ سال و کمتر، (۱/۵۴٪) ۶۶ نفر و بیشتر از آن، (۹/۴۵٪) ۵۶ نفر، در نظر گرفته شد. این افراد از سه تا ۹ بار پی‌گیری شده‌اند، با کمترین فاصله زمانی بین پی‌گیری یک‌ماه و بیشترین فاصله ۱۲۷ ماه. تعداد انتقال بین وضعیت‌های فرض شده در طول مدت زمان مطالعه در جدول ۱ آمده است.

در پایان مطالعه وضعیت افرادی که مرگ برای آن‌ها ثبت نشده و زنده محسوب می‌شوند اما وضعیت CD4 آن‌ها معلوم نیست، به عنوان وضعیت سانسور شده ثبت شده‌اند. همچنین وضعیت افرادی که در زمانی از اواسط مطالعه از پیگیری باز مانده‌اند به عنوان وضعیت سانسور شده در آن زمان ثبت شده است. جهت بررسی اثر متغیرهای مستقل گفته شده دو مرحله در نظر گرفته شد. ابتدا مدل‌هایی با یک متغیر به داده‌ها برازش داده شد. مقادیر P-value حاصل از مقایسه مدل با حضور جنس، سن و مصرف مواد با مدل ساده با استفاده از آزمون نسبت درست‌نمایی به ترتیب ۰/۰۰۹، ۰/۰۰۷ و ۰/۰۰۰ بود. به دلیل معنادار بودن هر سه متغیر سن، جنسیت و مصرف مواد بر احتمال انتقال‌های بین وضعیت‌ها هر سه متغیر در مدل چندگانه باقی ماند.

در ادامه نتایج ارایه شده بر اساس این مدل چندگانه بیان شد. احتمال انتقال برآورد شده از مدل مارکوف، احتمال انتقال بین وضعیت‌ها را در بازه‌های زمانی مورد نظر نشان می‌دهد. این احتمال‌های انتقال مشخص می‌کند، اگر فردی در وضعیت اول سطح CD4 درمان را آغاز کند با چه احتمالی در t بازه زمانی بعد در وضعیت دوم، سوم و چهارم سطح CD4 است و یا با چه احتمالی در t واحد زمانی بعد فوت خواهد شد. برآورد احتمال انتقال‌های یک‌ساله (۱۲ ماهه) و شش‌ساله (۷۲ ماهه) نشان داد، ۵۱٪ افراد تحت درمان با داروهای مورد بحث که در وضعیت یک بوده‌اند شانس ماندن

در ابتدای مطالعه ثبت گردید. در این مطالعه افراد به دو گروه سنی کمتر و بیشتر از ۴۰ سال تقسیم شدند.

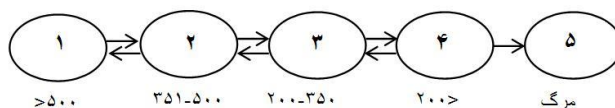
داده‌ها پس از آماده‌سازی در یک فایل SPSS، توسط پکیج msm موجود^{۱۷} در نرم‌افزار R مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. با اینکه در بررسی اولیه داده‌ها انتقال بین تمام وضعیت‌ها وجود داشت، مدل با فرض اینکه این امر نتیجه عدم مشاهده انتقال‌های میانی است، فقط امکان انتقال بین وضعیت‌های مجاور را می‌دهد. امکان تغییر وضعیت هر فرد به شکل یک دیاگرام در نمودار ۱ ارایه شد. جهت پیکان‌ها امکان انتقال بین وضعیت‌ها را نشان می‌دهد.

افراد در طول مطالعه در نتیجه درمان و در زمان‌های معاینه یکی از وضعیت‌های یک، دو، سه یا ۴ را کسب می‌کردند، همچنین در صورت بروز مرگ زمان آن با عنوان وضعیت پنج ثبت شد. اگر $X(t)=s$ به معنی این باشد که فرد در زمان t در وضعیت s قرار دارد، شدت انتقال در لحظه به شکل زیر تعریف می‌شود:^{۱۸}

$$q_{rs}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{p(x(t+\Delta t)=s | x(t)=r)}{\Delta t} \quad r, s = 1, 2, 3, 4, 5$$

جهت بررسی تاثیر متغیرهای همراه نظیر جنسیت و سن و مصرف مواد بر انتقال بین وضعیت‌ها از یک مدل رگرسیون کاکس استفاده شد.^{۱۹} $q_{rs}(t) = q_{rs}(0) \exp(\beta_{rs}Z)$ که در آن شدت انتقال اولیه است و β_{rs} ضرایب رگرسیون برای بردار متغیرهای همراه Z است. برآورد پارامترهای این مدل با ماکزیمم کردن تابع درست‌نمایی قابل دستیابی است. احتمال‌های محاسبه شده در بازه‌های زمانی مورد نظر که حاصل ارتباط با این شدت‌های انتقال است می‌تواند داده‌هایی از احتمال تغییر وضعیت افراد تحت مطالعه به دست بدهد. این شاخص را با $p_{rs}(t)$ نشان خواهیم داد و t در آن بازه‌ای از زمان است. مدل‌ها با استفاده از آزمون نسبت درست‌نمایی مقایسه شدند.

شاخص میانگین زمان اقامت در وضعیت خاص r که با استفاده از $1/q_{rr}$ محاسبه می‌شود. تصویری شهودی از مدل ارایه می‌دهد.



نمودار ۱: وضعیت‌ها بر اساس تعداد سلول‌های CD4 و امکان انتقال بین آنها

جدول ۱: توزیع فراوانی تعداد انتقال‌های مشاهده شده در نمونه (از سطر به ستون)

وضعیت	۱	۲	۳	۴	۵	سانسور شده
۱	۷۳	۲۱	۱۰	۵	۲	۲۷
۲	۳۶	۳۵	۲۱	۱۱	۲	۱۷
۳	۲۰	۳۲	۴۹	۲۰	۳	۱۷
۴	۱۴	۲۴	۴۴	۱۳۴	۲۲	۱۷

اعداد تعداد انتقال‌ها از هر یک از وضعیت‌ها (سطر) به وضعیت‌های (ستون) دیگر را در طول مطالعه نشان می‌دهد.

جدول ۳: توزیع برآورد میانگین زمان اقامت به ماه در هر وضعیت و خطای معیار آن به همراه فاصله اطمینان ۹۵٪

وضعیت	میانگین زمان اقامت (به ماه)
۱	۳/۷۹۵ (۲۰/۵۸۹ و ۳/۹۸۶)
۲	۱/۰۰۹ (۵/۸۵۲ و ۱/۶۱۵)
۳	۲/۴۲۰ (۱۲/۸۹۴ و ۱/۷۲۲)
۴	۳/۲۱۸ (۲۸/۲۸۹ و ۱۵/۴۸۱)

اعداد میانگین زمان‌های ماندگاری در هر یک از وضعیت‌ها را به ماه به همراه خطای معیار و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن‌را نشان می‌دهد.

جدول ۲: توزیع برآورد احتمال انتقال‌های بین وضعیت‌ها مبتلایان به HIV (از سطر به ستون)

وضعیت	مدت زمان				
	۱۲ ماه		۷۲ ماه		
	۱	۲	۳	۴	۵
۱	۰/۵۱۱	۰/۲۶۶	۰/۱۸۱	۰/۰۴۴۱	۰/۰۰۱
۲	۰/۳۸۳	۰/۲۷۳	۰/۲۴۹	۰/۰۹۱	۰/۰۰۴
۳	۰/۲۶۸	۰/۲۵۵	۰/۲۹۲	۰/۱۷۵	۰/۰۱۰
۴	۰/۰۵۹	۰/۰۹۲	۰/۱۷۲	۰/۶۱۱	۰/۰۶۶

اعداد احتمال‌های انتقال از هر یک از وضعیت‌ها (سطر) به وضعیت‌های (ستون) دیگر را در مدت زمان ۱۲ و ۷۲ ماه نشان می‌دهد.

جدول ۴: توزیع نسبت مخاطره مردان به زنان و افراد بالای ۴۴ سال به زیر ۴۴ سال در انتقال از وضعیت‌های مدل به همراه فاصله اطمینان ۹۵٪ بر اساس مدل با حضور دو متغیر کمکی جنس و گروه‌های سنی

انتقال	نسبت مخاطره دو جنس			نسبت مخاطره دو گروه سنی		
	نسبت مخاطره	حد پایین	حد بالا	نسبت مخاطره	حد پایین	حد بالا
وضعیت ۱ به ۲	۱/۲۲۵	۰/۲۶۳	۵/۷۰۳	۰/۱۳۲	۰/۰۲۸	۰/۶۲۷
وضعیت ۱ به ۲	۰/۶۵۲	۰/۱۹۲	۲/۲۱۸	۰/۲۰۴	۰/۰۴۶	۰/۹۱۰
وضعیت ۲ به ۳	۲/۶۹۶	۰/۶۶۰	۱۱/۰۰۶	۱/۱۹۵	۰/۳۴۳	۴/۱۷۳
وضعیت ۲ به ۳	۱/۱۷۵	۰/۴۳۰	۳/۲۱۳	۱/۵۰۵	۰/۴۷۸	۴/۷۴۰
وضعیت ۳ به وضعیت ۴	۴/۴۴۱*	۱/۰۴۸	۱۸/۸۱۱	۲/۳۲۰	۰/۹۸۲	۵/۴۷۷
وضعیت ۴ به ۳	۱/۴۳۲	۰/۶۵۲	۳/۱۴۵	۲/۵۷۵*	۱/۳۰۸	۵/۰۶۷
وضعیت ۴ به ۵	۰/۷۹۸	۰/۲۵۱	۲/۵۴۰	۱/۱۷۶	۰/۵۴۲	۲/۵۵۴

* معنادار در سطح ۰/۰۵، (فاصل اطمینان ۹۵٪ برای نسبت مخاطره شامل عدد یک، نشان‌دهنده عدم معناداری متغیر مستقل بر انتقال مربوطه در سطح ۰/۰۵ است).

را بررسی کرده است، هرچند امکان انتقال‌ها متفاوت در نظر گرفته شده بود.^{۲۰} با مقایسه برخی از شاخص‌های محاسبه‌شده می‌توان مشاهده کرد، در بیماران تحت درمان با این داروها احتمال‌های انتقال‌های یک ساله مشابهی به‌دست آمده است. در مورد میانگین زمان اقامت در وضعیت یک و دو مقادیر مشابهی به‌دست آمده است. این مدت زمان برای وضعیت سه و چهار در پژوهش کنونی برای بیماران تحت درمان بیشتر برآورد شده است.

برخی مطالعات در افراد تحت درمان با داروهای ضد رتروویروسی نشان دادند مبتلایان مسن‌تر پاسخ بدتری نسبت به افراد جوان‌تر به درمان دارند.^{۱۴،۱۳} Greenbaum و همکاران با مطالعه یک جامعه کلینیکی بزرگ شهری نشان دادند با وجود سرکوب و ویروسی بالا در افراد آلوده بالای ۵۰ سال در مقایسه با بیماران زیر ۴۰ سال، اختلاف در پاسخ‌های ایمنولوژی معناداری بین این دو گروه وجود ندارد.^{۲۱}

در بررسی کنونی به‌دلیل بررسی جزئی‌تر تغییر وضعیت‌ها این عوامل در تغییر بعضی از وضعیت‌ها معنادار بودند. هر چند تاثیر سن و جنس بر انتقال بین وضعیت‌ها تنها در تعداد محدودی از انتقال‌ها از نظر آماری معنادار بود، برخی مقادیر دیگر می‌تواند از نظر پزشکی مورد توجه بوده و مبنای مطالعات بعدی با حجم نمونه‌های بیشتر قرار گیرد. به‌عنوان نمونه مخاطره انتقال از وضعیت دو به سه که وضعیت نامناسب‌تری از نظر بالینی است در مردان به‌طور تقریبی سه برابر زنان برآورد شده است. این مطلب می‌تواند از جوانب دیگر نظیر پای‌بندی به درمان‌های ضد رتروویروسی در دو جنس مورد بررسی قرار گیرد. همان‌طور که بیان شد، آگاهی از روند تغییر بیماری در مبتلایان به ویروس HIV حایز اهمیت است. مقادیر احتمال انتقال برآوردشده از مدل که در یافته‌ها ارایه شد می‌تواند داده‌های مفیدی جهت برنامه‌ریزی درمانی پزشک یا پروتکل سازمان‌های درمانی به‌دست دهد. همچنین میانگین زمان‌های ماندگاری در هر وضعیت امکان شرایط بهتر درمانی را در افراد در معرض خطر فراهم می‌آورد.

سپاسگزاری: این مقاله بخشی از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی روند تخریب سیستم ایمنی در افراد HIV مثبت تحت درمان با داروهای ضد رتروویروسی با استفاده از مدل مارکوف" مصوب شورای پژوهشی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران در سال ۱۳۹۴ به کد ۶۹۰۹ می‌باشد که با حمایت این دانشکده انجام شده است.

ماندن در آن وضعیت را پس از یک سال دارند. شخصی با وضعیت دو یعنی تعداد سلول‌های CD4 بین ۳۵۱ تا ۵۰۰ سلول در میکرولیتر در پایان یک سال ۲۷٪ شانس ماندن در آن رده را دارد. ۲۰٪ از افراد تحت درمان که در وضعیت چهار هستند پس از شش سال فوت خواهند شد. همه احتمال‌های انتقال در یک و شش سال در جدول ۲ آمده است.

میانگین زمان اقامت براساس تعریفی که در روش کار ارایه شد، محاسبه گردید. این شاخص با فاصله اطمینان ۹۵٪ در جدول ۳ آمده است. به‌طور میانگین افراد آلوده به ویروس که تحت درمان با داروهای ضد رتروویروسی قرار گرفتند ۹ ماه در وضعیت یک یعنی تعداد سلول‌های CD4 بالای ۵۰۰ سلول در میکرولیتر باقی می‌مانند، پس از این مرحله تغییر وضعیت می‌دهند. این میانگین فقط برای یک‌بار کسب این وضعیت است و فرد می‌تواند دوباره پس از وضعیت دو به این مرحله برگردد. این پارامتر برای وضعیت دو، سه و چهار به‌ترتیب سه، پنج و ۲۱ ماه برآورد شد و در جدول ۳ قابل مشاهده است.

مقادیر نسبت مخاطره برای تغییر وضعیت‌ها در زنان و مردان و در دو گروه سنی به‌همراه فواصل اطمینان ۹۵٪ برای آن‌ها در جدول ۴ آمده است. به‌دلیل معنادار نبودن مقادیر نسبت مخاطره در دو گروه مصرف مواد این مقادیر بیان نشده‌اند. مقادیر این جدول نشان می‌دهند این دو متغیر بر شدت انتقال در برخی وضعیت‌های مدل تاثیر معناداری دارد. مخاطره انتقال از وضعیت سه به وضعیت چهار در مردان ۴/۴ برابر زنان است. همچنین مخاطره انتقال از وضعیت چهار به سه در افراد ۴۰ ساله و بیشتر ۲/۵۷ برابر افراد زیر ۴۰ است، به این ترتیب افراد بالای ۴۰ سال ۲/۶ برابر سریع‌تر از وضعیت چهارم به سطح سوم تعداد سلول‌های CD4 باز می‌گردند. در مخاطره انتقال بین بقیه وضعیت‌ها اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد، هرچند مقادیر می‌تواند از نظر بالینی مورد توجه باشند.

بحث

هرچند پژوهش‌هایی در جهت بررسی روند اثر درمان در بیماران HIV مثبت طراحی شده‌اند، اما به‌دلیل مشابه نبودن طبقه‌بندی تعداد سلول‌های CD4 قابل مقایسه با پژوهش کنونی نیستند؛ مطالعه Grover، وضعیت‌هایی مشابه وضعیت‌های در نظر گرفته شده در پژوهش کنونی

References

1. Brookmeyer R, Gail MH. *AIDS Epidemiology: A Quantitative Approach*. New York: Oxford University Press: 1994.
2. Maartens G, Celum C2, Lewin SR3. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* 2014;384(9939):258-71.
3. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory (GHO) data. Number of people (all ages) living with HIV. [Internet] 2013 [cited 2015 Oct 15]. Available from: http://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/cases_all_text/en/
4. Ford N, Meintjes G, Pozniak A, Bygrave H, Hill A, Peter T, Siberry GK, et al. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis* 2015;5(2):241-7.
5. Yalda A, Seyyed Alinaghi SA, Hajiabdolbaghi M. Adherence to antiretroviral therapy and its determinants in AIDS patients: review article. *Tehran Univ Med J* 2008;66(7):447-55.
6. Silva Mde O, Bastos M, Netto EM, Gouvea NA, Torres AJ, Kallas E, et al. Acute HIV infection with rapid progression to AIDS. *Braz J Infect Dis* 2010;14(3):291-3.
7. World Health Organization (WHO). *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. Phillips AN, Lee CA, Eford J, Janossy G, Timms A, Bofill M, et al. Serial CD4 lymphocyte counts and development of AIDS. *Lancet* 1991;337(8738):389-92.
9. van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B, Wilkins E, Lazanas MK, Lange JM, et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS* 2005;19(5):463-71.
10. 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
11. World Health Organization (WHO). *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents*. [Internet] 2006 [cited 2015 Oct 15]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>
12. World Health Organization (WHO). *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a Public Health Approach*. [Internet] 2010 [cited 2015 Oct 15]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44379/1/9789241599764_eng.pdf
13. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ* 2009;338:a3172.
14. Aalen OO, Farewell VT, De Angelis D, Day NE, Gill ON. 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.
15. Lawless JF. Armitage Lecture 2011: the design and analysis of life history studies. *Stat Med* 2013;32(13):2155-72.
16. 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.
17. Jackson CH. Multi-state models for panel data: the msm package for R. *J Stat Soft* 2011;38(8):1-29.
18. Jackson CH, Sharples LD, Thompson SG, Duffy SW, Couto E. Multistate Markov models for disease progression with classification error. *J Royal Stat Soc* 2003;52(2):193-209.
19. Marshall G, Jones RH. Multi-state models and diabetic retinopathy. *Stat Med* 1995;14(18):1975-83.
20. Grover G, Gadpayle AK, Swain PK, Deka B. 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):144-51.
21. Greenbaum AH, Wilson LE, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA. Effect of age and HAART regimen on clinical response in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS* 2008;22(17):2331-9.

Modeling trend of the immune system in HIV positive people treated with antiretroviral drugs, using Markov model

Sara Jambarsang Ph.D. Candidate¹
Alireza Akbarzadeh Baghban Ph.D.²
Seyed Saeed Hashemi Nazari M.D., MPH, Ph.D.^{3*}
Farid Zayeri Ph.D.⁴
Ali Nikfarjam M.D., MPH⁵

1- Department of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Student Research Committee, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Basic Sciences, Proteomics Research Center, School of Rehabilitation Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Safety Promotion and Injury Prevention Research Center, Department of Epidemiology, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Biostatistics, School of Paramedical Sciences, Proteomics Research Center, Tehran, Iran.

5- Disease Prevention Branch, Deputy of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Chamran Highway, Tabnak St., Shahid Shahrjari Sq., Daneshjo Blvd., School of Public Health, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-22432040
E-mail: saeedh_1999@yahoo.com

Abstract

Received: 13 Sep. 2015 Accepted: 11 May 2015 Available online: 13 Nov. 2015

Background: After primary infection, the number of CD4 T-cells decreases with disease progress. The patient's immunological status could inform by The CD4 T-cell counts over the time. The main purpose of this study is to assess the trend of CD4 cell count in HIV+ patient that received Antiretroviral Therapy (ART) by using a multistate Markov model to estimate transition intensities and transition probabilities among various states.

Methods: A total of 122 HIV+ patients were included in this cohort study who are undergoing Antiretroviral Therapy treatment in the Iran AIDS center in Imam Khomeini Hospital in Tehran that inter during March 1995 to January 2005 and then follow up to October 2014. All adults with at least two follow-up visits in addition to their pre-ART treatment were considered to be eligible for inclusion in the study. Continuous-time Markov processes are used to describe the evolution of a disease over different states. The mean sojourn time for each state was estimated by multi state Markov model.

Results: Sample included 22 (18%) female with a mean age of 43.32 (standard deviation 8.33) years and 100 (82%) male with a mean age of 45.28 (standard deviation 8.34) year. Age was divided in to two categories, 40 years old and lower than that 66 (54.1) patents and persons older than 40 years old 56 (45.9) patents. A total of 122 patients were included. 29 patients died during follow-up. One year transition probability for staying in state 1 of CD4 cell count was 51%. This probability for six year was 33%. The mean sojourn time for sate 4 was 21 month. The hazard ratio of transition from state 3 to state 4 was 4.4 in men related to women.

Conclusion: The use of antiretroviral therapy in the treatment of HIV infected persons reduce viral replication and increase in CD4 T lymphocyte count, and delay the progression of disease. This paper is shown the progression of this trend.

Keywords: antiretroviral therapy, CD4 cell counts, human immunodeficiency virus, Markov process.