Investegation of Factors Associated with Tcd4 + Lymphocyte Count Change and Survival Of HIV+ Patients Using Joint Model with Longitudinal and Survival Measurements

Sayeh Motevaseli Darab[1], Afshin Almasi[2], Soodeh Shahsavari[3], Ebrahim Shakiba[4], Elham Madreseh[5]

1. MSc Biostatistics, Department of Biostatistics, School of Public Health, Student's Research Committee, Kermanshah University of Medical Science, Kermanshah, Iran, ORCID ID: 0000-0001-9459-9840.
2. Assistant Professor of Biostatistics, Department of Biostatistics, School of Health, Cardiovascular Research Center, Research Institute for Health, Kermanshah University of Medical Science, Kermanshah, Iran., (Corresponding Author), Tel: 083-38262052, Email: afalmasa@gmail.com, ORCID:0000-0001-7698-9087.
3. Assistant Professor of Biostatistics, Department of Health Information Technology, Faculty of Para Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5282-0030.
4. Associate Professor of Clinical Biochemistry, Department of Biochemistry, School of Medicine, Social Development and Health Promotion Research Center, Research Institute for Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. ORCID ID: 0000-0002-9603-4293.
5. PhD Student in Biostatistics, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-6987-2179.

ABSTRACT

Background and Aim: Human immunodeficiency virus (HIV) is now a major global health problem. The aim of this study was to determine factors affecting the change in TCD4+ lymphocyte count and survival of HIV patients simultaneously in Kermanshah Province, using a joint model for longitudinal and survival time measurements.

Materials and Methods: In this retrospective cohort study we extracted data of 614 HIV+ patients receiving antiretroviral therapy from the Registry of Behavioral Disease Counseling Center of Kermanshah Province from 2001 to 2018. Data included variables of longitudinal TCD4+ and survival of patients (time interval from HIV diagnosis to death) as response. Then, using a joint model, the relationship between TCD4+ and the survival of patients was determined. Data analysis was performed using R (3.4.3) software package JM. $P< 0.05$ was considered significant.

Results: In the joint model, sex, age at the time of diagnosis, marital status, history of addiction, education level, time, and presence of tuberculosis had a significant relationship with TCD4+ lymphocyte count ($p<0.05$). Tuberculosis (HR=2.624) was an effective risk factor for death of HIV patients ($p<0.001$). There was a significant relationship between the two responses ($p<0.001$) so that 1-unit decrease in the number of TCD4+ lymphocytes led to a 36.5% increase in the risk of death over time.

Conclusion: Since HIV+ patients are exposed to the risk of development of tuberculosis, a decrease in the number of TCD4 + lymphocytes may be a good prognostic indicator for death in HIV patients.

Keywords: Joint model, Longitudinal measurements, Survival, HIV, TCD4+

Received: Oct 22, 2019 **Accepted:** Sep 29, 2020

How to cite the article: Sayeh Motevaseli Darab, Afshin Almasi, Soodeh Shahsavari, Ebrahim Shakiba, Elham Madreseh. Investegation of factors associated with TCD4 + lymphocyte count change and survival of HIV+ patients using joint model with longitudinal and survival measurements. SJKU 2021;26(4):59-68.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-24]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.59]

بررسی عوامل مرتبط با تغییر تعداد لنفوسیت‌های+TCD4 و بقای بیماران +HIV با به کار گیری مدل توأم با اندازه‌گیری‌های طولی و بقا

سایه متوسلی داراب[۱]، افشین الماسی[۲]، سوده شهسواری[۳]، ابراهیم شکیبا[۴]، الهام مدرسه[۵]

۱. کارشناسی ارشد آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. کد ارکید: ۹۸۴۰-۹۴۵۹-۰۰۰۱-۰۰۰۰

۲. استادیار آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات قلب و عروق، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه ایران (نویسنده مسئول)، تلفن: ۰۸۳-۳۸۲۶۲۰۵۲، پست الکترونیک: afalmasa@gmail.com، کد ارکید: ۹۰۸۷-۷۶۹۸-۰۰۰۱-۰۰۰۰

۳. استادیار آمار زیستی، گروه فناوری اطلاعات سلامت، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. کد ارکید: ۰۰۳۰-۵۲۸۲-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۴. دانشیار بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه ایران. کد ارکید: ۴۲۹۳-۹۶۰۳-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۵. دانشجوی دکتری آمار زیستی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. کد ارکید: ۲۱۷۹-۶۹۸۷-۰۰۰۲-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: ویروس نقص سیستم ایمنی انسانی (HIV) در حال حاضر یک مشکل مهم بهداشت جهانی است. این مطالعه با هدف تعیین هم‌زمان عوامل مؤثر بر تغییر تعداد لنفوسیت‌های +TCD4 و بقای بیماران مبتلا به HIV در استان کرمانشاه با به‌کارگیری مدل توأم با اندازه‌گیری‌های طولی و بقا انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه هم‌گروهی گذشته نگر شامل اطلاعات ۶۱۴ نفر از بیماران +HIV تحت درمان ضد رترو ویروسی طی سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۷ در رجیستری مرکز مشاوره بیماری‌های رفتاری استان کرمانشاه و شامل متغیرهای +TCD4 به‌صورت طولی و بقای بیماران (فاصله زمانی تشخیص HIV تا فوت) به عنوان پاسخ بود. سپس با به‌کارگیری یک مدل توأم به تعیین رابطه +TCD4 و بقای بیماران پرداخته شد. جهت تحلیل داده‌ها از بسته JM در نرم افزار R(3.4.3) استفاده و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در مدل توأم، جنسیت، سن تشخیص، وضعیت تأهل، سابقه اعتیاد، سطح تحصیلات، زمان و بیماری سل ارتباط معنی‌دار با تعداد لنفوسیت های +TCD4 داشتند (P<۰/۰۵). ابتلا به بیماری سل (HR=۲/۶۲۴) عامل خطر مؤثری در مرگ بیماران +HIV بود (P<۰/۰۰۱). بین دو پاسخ ارتباط معنی‌دار وجود داشت (P<۰/۰۰۱)، به طوری که به ازای یک واحد کاهش در تعداد لنفوسیت‌های +TCD4 در طول زمان خطر رخداد مرگ ۳۶/۵ درصد افزایش می یابد.

نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه بیماران +HIV در معرض ابتلای هم‌زمان به عفونت سل می‌باشند؛ کاهش تعداد لنفوسیت‌های +TCD4 می‌تواند نشانگر مناسبی برای پیش‌آگهی رخداد مرگ در بیماران HIV باشد.

واژه‌های کلیدی: مدل توأم، اندازه‌گیری‌های طولی، بقاء، HIV، +TCD4

وصول مقاله: ۹۸/۷/۳۰ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۱۱/۲۳ پذیرش: ۹۹/۸/۷

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-24]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.59]

مقدمه

ویروس نقص سیستم ایمنی انسانی (HIV) همچنان یک مشکل مهم بهداشت جهانی است(۱). سیر طبیعی این عفونت، شامل مراحل عفونت حاد HIV، دوره بدون علامت و ابتلا به ایدز است، که بر اساس سیستم طبقه‌بندی CDC، هر فرد آلوده به HIV با تعداد لنفوسیت‌های +TCD4 کمتر از ۲۰۰ عدد در میکرو لیتر مبتلا به بیماری ایدز است(۲). این ویروس با از بین بردن سلول‌های T (به ویژه لنفوسیت های +TCD4) به سیستم ایمنی بدن حمله می‌کند و فرد را در معرض عفونت‌های فرصت طلب یا برخی از سرطان‌های مرتبط قرار می‌دهد که این نشانه‌ای از ورود به مرحله ایدز به عنوان آخرین مرحله عفونت HIV است(۳, ۲). از آغاز همه‌گیری تاکنون، در حدود ۷۴/۹ میلیون نفر به HIV آلوده شده‌اند و حدود ۳۲ میلیون نفر از آن‌ها به دلایل مرتبط با ایدز فوت کرده‌اند. در پایان سال ۲۰۱۸ تقریباً ۳۷/۹ میلیون نفر با HIV زندگی می‌کردند، به‌طوری که در همان سال ۱/۷ میلیون نفر به تازگی به این ویروس در سطح جهان آلوده شده بودند(۴). طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی در ایران شیوع بیماری ایدز در حال افزایش است به طوری که در گروه‌های پرخطر به بیش از ۵٪ رسیده است(۵). تعداد تجمعی مبتلایان HIV/AIDS در ایران تا سال ۲۰۱۶، حدود۳۲۶۷۰ نفر بوده است که ۸۴٪ مرد و ۱۶٪ زن بوده‌اند(۶). با این وجود هیچ درمان قطعی برای عفونت HIV وجود ندارد، درمان ضد رتروویروسی می‌تواند پیشرفت ویروس HIV را به طور مؤثر کنترل کند و بیماران را به زندگی نسبتاً سالم و مولد باز گرداند(۱). این روش درمانی میزان بقا و عملکرد سیستم ایمنی بدن را برای کسانی که با HIV/AIDS زندگی می‌کنند، بهبود می‌بخشد و با کاهش بارهای ویروسی می‌تواند انتقال HIV را کاهش دهد(۷). یک درمان ضد رتروویروسی اثربخش می‌تواند خطر انتقال HIV به شرکای جنسی را با بیش از ۹۶٪ کاهش بار ویروسی کاهش دهد(۲). از طرف دیگر، هدف اصلی درمان ضد رتروویروسی طولانی کردن زندگی، و تبدیل HIV/AIDS از یک بیماری کشنده به یک بیماری مزمن قابل کنترل است(۸). افراد مبتلا به HIV بیشتر از سایر افراد مستعد عفونت‌های فرصت طلب، به ویژه عفونت هم‌زمان سل می‌باشند به‌طوری که افراد آلوده به HIV، حدود ۳۰ برابر بیشتر از افراد بدون HIV مبتلا به سل می‌شوند و این عامل به عنوان مهم‌ترین علت مرگ ومیر در میان این جمعیت شناخته شده است(۹). اگر چه مرگ و میر مرتبط با HIV در سال‌های اخیر کاهش یافته است. درک بهتر عوامل مؤثر نظیر شاخص‌های آزمایشگاهی و بالینی بر بقای بیماران HIV با روش‌های آماری نوین از اهمیت زیادی برخوردار است. به ویژه در کشورهای درحال توسعه که مطالعات محدودی در مورد بقا این بیماران صورت گرفته است(۱۰, ۹, ۱). ازجمله روش‌های نوین میتوان به مطالعه هم‌زمان بقا و مدل بندی داده‌های طولی اشاره نمود. در بسیاری از مطالعات در حیطه پزشکی و بالینی، علاوه بر پاسخ طولی به‌عنوان یک نشانگر زیستی که به‌صورت مکرر در طول زمان اندازه‌گیری می‌شود؛ زمان سپری شده تا وقوع رویداد مورد بررسی در کنار هم جمع‌آوری می‌شوند(۱۱). در این شرایط چنانچه دو فرآیند طولی و بقا به یکدیگر وابسته باشند، تحلیل مجزای آن‌ها ممکن است به دلیل در نظر نگرفتن ساختار همبستگی بین دو پاسخ منجر به برآوردهای اریب شود. به‌طوری که در مطالعه‌ای با استفاده از شبیه سازی نشان داده شده است، وقتی همبستگی بین داده‌های طولی و بقا معنی‌دار باشد، با تحلیل مجزای داده‌ها میانه‌ی زمان بقای افراد حدود پنجاه درصد کمتر برآورد می‌شود(۱۲). در گذشته از روش‌هایی از جمله مدل کاکس تعمیم یافته برای محاسبه ارتباط بین پاسخ طولی و بقا استفاده می‌شد، این مدل پیش‌فرض‌هایی دارد، یکی از آن‌ها این است که متغیرهای کمکی می‌بایست برون زاد(External) و وابسته به مکانسیم شکست (رخداد) داده‌ها نباشند، که البته این مهم در اکثر مواقع فرضی غیرواقعی برای فرآیند طولی محسوب می‌شود. همچنین استفاده از این مدل نیازمند آن است که مقدار هر متغیر کمکی در هر نقطه زمانی که

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-24]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.59]

رویداد رخ داده است، برای تمامی افراد معلوم باشد. این معایب استفاده از این مدل را به خصوص زمانی که پاسخ طولی با خطای اندازه‌گیری و سانسور شدگی آگاهی بخش همراه است با محدودیت شدید روبه‌رو می‌کند. به‌طوری که محققان به سمت روش‌های جدیدتر نظیر مدل های توأم روی آوردند. این مدل‌ها با در نظرگرفتن همبستگی پاسخ های طولی و بقا منجر به کاهش اریبی برآورد پارامترهای مدل می‌شود، که استنباط معتبرتری به منظور تشخیص اثر عوامل تأثیرگذار بر پاسخ طولی و بقا به دست می‌دهند(۱۴, ۱۳). این مطالعه با هدف تعیین هم‌زمان عوامل مؤثر بر تغییر تعداد لنفوسیت‌های TCD4+ و بقای بیماران مبتلا به HIV با مدل‌سازی توأم اندازه‌گیری‌های طولی و بقا انجام شد.

مواد و روش‌ها

جامعه آماری در این مطالعه بر اساس اطلاعات هم‌گروهی گذشته‌نگر شامل کلیه بیماران HIV مثبت تحت درمان ضد رتروویروسی و دارای سابقه پزشکی طی سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۷ در مرکز مشاوره بیماری‌های رفتاری استان کرمانشاه، مبتنی بر ریجستری الکترونیکی بود. نتیجه مثبت بودن HIV هر یک از افراد ثبت شده در مرکز مطابق با پروتکل کشوری با استفاده تست تشخیصی سریع (Rapid Diagnostic Test)دو کیت متفاوت الایزای نسل چهارم مورد تائید آزمایشگاه مرجع سلامت، محرز شده بود(۱۵). داده‌ها از پرونده ۶۱۴ نفر که دارای معیار ورود به مطالعه شامل: عدم باراری، دارای حداقل دو مقدار TCD4+، سن بیشتر از یک سال، با استفاده از چک لیست جمع‌آوری شد. که با توجه به اطلاعات مستند شده در سوابق پزشکی، شامل اطلاعات دموگرافیک (سن تشخیص HIV، جنسیت، وضعیت تأهل و سطح تحصیلات)، اطلاعات رفتاری (سابقه اعتیاد/ سابقه رفتار غیر ایمن جنسی)، تعداد سلول-های TCD4+، بیماری سل و علل مرگ است. پاسخ بقا فاصله زمانی از تشخیص HIV تا زمان فوت (در صورت فوت) و در صورت عدم فوت تا آخرین زمان مراجعه به مرکز در نظر گرفته شد. سانسور شدگی از راست شامل بیمارانی است که در طول مطالعه از پیگیری خارج شدند، یا به دلیل دیگری غیر از HIV/AIDS فوت شده‌اند و یا افرادی که تا پایان دوره مطالعه زنده بوده‌اند.

روش آماری

در مطالعه حاضر از مدل توأم با استفاده از رویکرد پارامتر مشترک(Shared Parameter) استفاده شده است. مدل های توأم با ادغام دو زیر مدل طولی و بقا و در نظر گرفتن تمام اطلاعات به طور هم‌زمان، استنتاج های معتبر و کارآمد ارائه می‌دهند(۱۲). در بخش طولی، از مدل آمیخته خطی برای مدل بندی پاسخ طولی(تعداد سلول های TCD4+) و در بخش بقا از مدل مخاطرات متناسب کاکس برای بررسی مدت زمان تا رویداد مرگ استفاده می‌گردد. از آنجا که TCD4+ دارای چولگی بود از تبدیل ریشه دوم آن استفاده شد. اگر متغیر $i=1,2,\ldots,n_i\}$ ، $y_i=\{(y_{i1},y_{i2},\ldots,y_{in_i})^T$اندازه‌های(مقادیر) تکراری پاسخ y برای فرد iام باشد؛ مدل آمیخته خطی برای مقادیر TCD4+ تبدیل شده به شرح زیر است (معادله ۱):

$$\begin{cases} y_i(t) = X_i(t)\beta + Z_i(t)b_i + \varepsilon_i(t) \\ b_i \sim N(0,D) \\ \varepsilon_i(t) \sim N(0.\sigma^2) \end{cases} \quad (۱)$$

که در آن $y_i(t)$ مقدار پاسخ طولی اندازه‌گیری شده برای فرد iام در نقطه زمانی t، $x_i(t)$ و $z_i(t)$ به ترتیب ماتریس-های متغیرهای کمکی فرد iام متناظر با هرکدام از اثرات ثابت و تصادفی می‌باشند. بردار اثرات تصادفی b_i که دارای توزیع نرمال با بردار میانگین صفر و D ماتریس واریانس کواریانس است از $\varepsilon_i(t) \sim N(0.\sigma^2)$ مستقل است. وجود اثرات ثابت و تصادفی به ترتیب، برای بررسی اثر سایر متغیرها بر روند طولی و جهت حل مسئله همبستگی در اندازه‌های تکراری است. در مرحله بعد زمان تا رویداد مرگ با استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس مورد بررسی قرار گرفت. متغیرهای سن تشخیص HIV، جنسیت، زمان، سطح تحصیلات، وضعیت تأهل، سابقه اعتیاد، سابقه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-24]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.59]

رابطه غیر ایمن جنسی، بیماری سل، در هر دو فرآیند طولی (ریشه دوم تعداد TCD4+) و فرآیند بقا در نظر گرفته شدند. ابتدا متغیرها به‌صورت تکی وارد زیر مدل‌ها شدند و معنی‌داری اثر متغیرها در این مدل‌های مجزا بررسی گردید. از آنجا که مقدار TCD4+ وابسته به زمان است و مقدار آن در بین زمان‌های ویزیت ثابت نیست در مرحله آخر، مدل توأم با رویکرد پارامتر مشترک استفاده شد؛ و مقدار TCD4+ برآورد شده توسط زیر مدل طولی، به عنوان یک متغیر وابسته به زمان در مدل بقا قرار می‌گیرد (معادله۲):

$$h_i(t|M_i(t),w_i)=h_0(t)\exp\{\gamma^T w_i+\alpha m_i(t)\} \qquad (۲)$$

$M_i(t)=\{m_i(s),0 \leq s<t\}$ نشان دهنده‌ی تاریخچه فرآیند طولی مشاهده نشده‌ی واقعی تا زمان t است. w_i بردار متغیرهای کمکی اولیه، γ بردار ضرایب رگرسیونی متناظر با آن است، α بردار ارتباط بین اندازه‌گیری‌های مکرر تا زمان t و خطر یک رویداد در همان زمان را تعیین می‌کند. در این مطالعه یک مدل توأم با روش برآورد حداکثر درست‌نمایی به‌کار گرفته شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار R(3.2.0) بسته JM تجزیه و تحلیل شدند(۱۶, ۱۳).

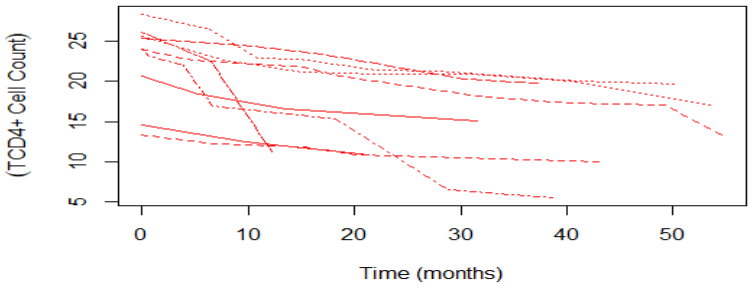
یافته‌ها

از ۶۱۴ فرد آلوده به HIV، ۳۷۵ نفر مبتلا به بیماری ایدز (۶۱/۰۷ درصد) و ۴۳۸ نفر مرد (۷۱/۳ درصد) بودند. میانگین ± انحراف معیار سن ۱۰/۵۳± ۴۰/۷۴ سال و میانگین ± انحراف معیار سن تشخیص HIV، ۱۰/۹۱ ± ۳۳/۳۳ و افراد در محدوده ۲ تا ۷۱ سال قرار داشتند. همچنین ۵۷ نفر از افراد (۹/۳ درصد) مبتلا به بیماری سل و ۳۵۲ نفر (۵۷/۳ درصد) مجرد، ۴۳۵ نفر (۷۰/۸ درصد) دارای تحصیلات زیر دیپلم، ۳۷۴ نفر (۶۰/۹ درصد) سابقه اعتیاد و ۳۶۸ نفر (۵۹/۹ درصد) دارای سابقه رفتار غیر ایمن جنسی بودند. در مجموعه داده‌های ما ۳۲۴۲ مشاهده اندازه‌های تکراری در طول زمان برای TCD4+ ثبت شد. حداقل و حداکثر تعداد دفعات اندازه‌گیری به ترتیب ۲ و ۱۲ مرتبه در طول مطالعه بود. در این مطالعه میانه مدت زمان پیگیری افراد۱۳۶۲ روز بود. ۴۴ نفر (۷/۲ درصد) به دلایل مرتبط با HIV/AIDS فوت شدند. نمودار اندازه‌گیری‌های مکرر (TCD4+) برای یک نمونه تصادفی از ۱۰ بیمار در طول زمان ارائه شده است (نمودار۱). با توجه به اینکه اندازه-گیری‌های مکرر(TCD4+) دارای عرض از مبدأ و روند تصادفی در طول زمان بودند؛ بنابراین از مدل اثرات آمیخته خطی با عرض از مبدأ و زمان تصادفی برای ارزیابی تأثیر عوامل مختلف بر تغییر تعداد لنفوسیت های TCD4+ استفاده شد. نمودار شماره ۲ برآورد کاپلان مایر بقای بیماران HIV مثبت را نشان می‌دهد. در بخش طولی، می‌توان تأثیر معنی‌دار متغیرهای جنسیت، سن تشخیص، وضعیت تأهل، سابقه اعتیاد، سطح تحصیلات، بیماری سل و زمان در طول مطالعه بر تعداد لنفوسیت‌های TCD4+ مشاهده کرد (جدول۱). ضریب اثر زمان دارای علامت منفی است که نشان می‌دهد به طور متوسط تعداد سلول‌های TCD4+ با گذشت زمان کاهش می‌یابد (P<۰/۰۰۱). برآورد متوسط ضریب رگرسیون طولی برای جنسیت منفی و به طور معنی‌دار با صفر متفاوت است، نشان می‌دهد که بیماران مرد تعداد سلول‌های TCD4+ کمتری نسبت به زنان داشتند (P= ۰/۰۲۴). به‌طور مشابه افراد مبتلا به بیماری سل (P<۰/۰۰۱)، دارای سن بالاتر تشخیص HIV (P<۰/۰۰۱)، دارای سابقه اعتیاد (P= ۰/۰۰۱)، سطح تحصیلات پایین (P=۰/۰۰۳) و مجرد (P=۰/۰۲۱) تعداد TCD4+ کمتری در طول مطالعه داشتند؛ و سابقه رفتار غیر ایمن جنسی تأثیر معنی‌دار بر تغییر تعداد TCD4+ نداشت (P=۰/۷۸۷). در بخش بقا، افراد با بیماری سل دارای خطر نسبی مرگ‌ومیر ۲/۶۲۴ برابر نسبت به افراد بدون بیماری سل بودند (P<۰/۰۰۱). ارتباط بین تعداد لنفوسیت های TCD4+ و زمان تا واقعه مرگ با استفاده از پارامتر ارتباطی α ارزیابی می‌شود. برآورد α نشانگر ارتباط منفی و معنی‌داری بین زمان تا رویداد مرگ و TCD4+ است. همچنین با توجه به نسبت خطر برآورد شده (exp(-(-۰/۳۱۱))=۱/۳۶۵) می-

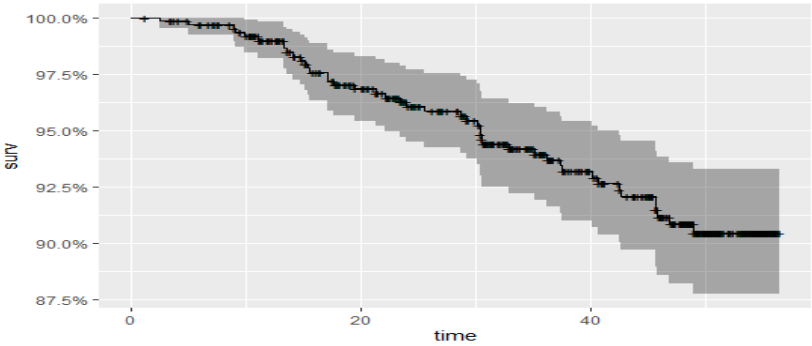
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-24]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.59]

توان گفت به ازای یک واحد کاهش در لنفوسیت‌های TCD4+ در طول زمان، خطر رخداد مرگ ۱/۳۶۵ برابر افزایش می‌یابد، همچنین معنی‌داری پارامتر ارتباطی مؤید ارتباط قوی بین دو پاسخ طولی و بقا و از سوی دیگر مناسب‌بودن استفاده از مد مدل‌های توأم با اندازه‌گیری‌های طولی و بقا است (P<۰/۰۰۱)(جدول۲).



نمودار۱. روند طولی لنفوسیت TCD4+ یک نمونه تصادفی ۱۰ نفری بیماران HIV+



نمودار۲. نمودار کاپلان مایر بقای بیماران HIV+

جدول ۱. نتایج برازش مدل توأم با اندازه‌گیری‌های طولی و بقا

مدل	متغیر (سطح اصلی)	ضریب	خطای معیار	مقدار P	نسبت خطر
زیر مدل بقا	سن تشخیص	۰/۰۲۳	۰/۰۱۵	۰/۱۱۲	۱/۰۲۳
	سطح تحصیلات(زیر دیپلم)	۰/۴۵۵	۰/۴۳۱	۰/۲۹۱	۱/۵۷۶
	جنسیت(مرد)	۰/۱۳۸	۰/۶۱۲	۰/۸۲۱	۱/۱۴۷
	وضعیت تأهل(مجرد)	۰/۳۷۷	۰/۳۷۳	۰/۳۱۲	۱/۴۵۷
	سابقه اعتیاد(دارد)	-۰/۲۴۰	۰/۵۲۰	۰/۶۴۴	۰/۷۸۶
	بیماری سل(دارد)	۰/۹۶۵	۰/۳۴۹	<۰/۰۰۱	۲/۶۲۴
زیرمدل طولی	زمان	-۰/۲۲۴	۰/۰۰۶	<۰/۰۰۱	-
	سن تشخیص	-۰/۱۵۶	۰/۰۲۴	<۰/۰۰۱	-
	جنسیت(مرد)	-۱/۸۶۲	۰/۸۲۷	۰/۰۲۴	-
	سطح تحصیلات(زیر دیپلم)	-۱/۶۹۸	۰/۵۷۳	۰/۰۰۳	-
	وضعیت تأهل(مجرد)	-۱/۲۵۸	۰/۵۴۸	۰/۰۲۱	-
	سابقه اعتیاد(دارد)	-۲/۵۱۰	۰/۷۶۵	۰/۰۰۱	-

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-24]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.59]

	سابقه رفتار غیر ایمن جنسی(دارد)	۰/۱۴۷	۰/۵۴۷	۰/۷۸۷	–
	بیماری سل(دارد)	-۴/۵۱۳	۰/۸۹۲	<۰/۰۰۱	–
پارامتر ارتباطی زیر مدل‌های طولی و بقا	پارامتر ارتباطی(α)	-۰/۳۱۱	۰/۰۴	<۰/۰۰۱	exp(-(-۰/۳۱۱))= ۱/۳۶۵

بحث

مدل توأم با اندازه‌گیری‌های طولی و بقا یک ابزار آماری نوینی است که قادر به برقراری ارتباط بین داده‌های زمانی طولی و بقا است(۱۷, ۱۱). از مزایای مدل توأم می‌توان به در نظر گرفتن سانسور شدگی آگاهی بخش؛ که ناشی از نبود مشاهدات بین زمان‌های وقوع رویداد است،کاهش اریبی برآوردها (با محاسبه خطای اندازه‌گیری) و همچنین افزایش کارایی آماری با به‌کارگیری هم‌زمان تمامی داده‌ها تنها در یک مدل می‌توان اشاره کرد(۱۹, ۱۸, ۱۳, ۱۲). در مطالعه حاضر نتایج مدل توأم نشان دهنده‌ی ارتباط معکوس بین نشانگر زیستی +TCD4 و میزان بقا بیماران مبتلا به HIV بود، که این یافته همسو با تعدادی از مطالعات با به‌کارگیری مدل سازی توأم است(۲۳-۲۰, ۱۲). در زیر مدل طولی مشاهده شد تعداد لنفوسیت‌های +TCD4 در طول زمان روند کاهشی داشته است این یافته در توافق با مطالعه Lima و همکاران (۲۰۰۹) و مطالعه هم‌گروهی موسوم به CASCADE که بروی بیماران HIV مثبت در ایتالیا به منظور بررسی تأثیر+TCD4 بعد از رواج درمان ضد رتروویروسی بر بقای بیماران صورت گرفت، بود(۲۴, ۲۳).در مطالعه حاضر افراد با عفونت فرصت طلب سل تعداد لنفوسیت‌های +TCD4 کمتری نسبت به افراد فقط مبتلا HIV داشتند که در مطالعه Erango و همکاران (۲۰۱۷) که از مدل توأم استفاده نموده است(۱۱) و مطالعه‌ی حاجی عبد الباقی و همکاران (۱۳۹۲) به این یافته اشاره شده است(۲۵)؛ اما در مطالعه Chaiyasin و همکارش (۲۰۱۶)در کشور تایلند اثر عفونت‌های هم‌زمان بر کاهش +TCD4 معنی‌دار نبود(۲۶). علاوه بر این، برخی مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که با کاهش شمارش سلول +TCD4 خطر ابتلا به عفونت هم‌زمان سل و اچ ای وی افزایش می‌یابد(۲۸, ۲۷). در بسیاری از مطالعات در مورد تأثیر جنسیت بر +TCD4 نتایج متفاوتی گزارش شده است(۳۰, ۲۹, ۲۶, ۲۲, ۲۰, ۱۱). در این مطالعه مردان تعداد +TCD4کمتری نسبت به زنان داشتندکه این یافته با مطالعاتی که مدل سازی توأم را بکار گرفته‌اند، همسو می‌باشند(۲۲, ۱۱) و با نتایج مطالعه Adams و همکاران (۲۰۱۳) مطابقت ندارد(۳۰). علت این عدم همخوانی می‌تواند ناشی از شرایط اجتماعی و فرهنگی متفاوت و هنجارهای مرتبط با جنسیت باشد. در برخی مطالعات دیگر همچون مطالعه حاضر بین سن تشخیص و +TCD4 رابطه معکوس و معنی‌داری نشان داده شد(۳۱, ۳۰, ۲۲, ۱۱). با وجود این در مطالعه Meijerink و همکاران (۲۰۱۴) در کشور هلند، ارتباط بین سن بیمار و کاهش شدید تعداد سلول +TCD4 به تائید نرسیده است(۲۹). مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین سطح تحصیلات پایین و کاهش سلول+TCD4 مشاهده شد این یافته در توافق با مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر McMahon و همکاران (۲۰۱۱) است(۳۲). در مطالعه حاضر افراد با سابقه اعتیاد، تعداد لنفوسیت های +TCD4 کمتری داشتند این یافته با مطالعه Meijerink و همکاران (۲۰۱۴) که با استفاده از مدل اثرات آمیخته انجام شد در توافق است(۲۹). یافته‌های ما نشان داد که افراد HIV مثبت که به بیماری سل مبتلا شده‌اند، دو برابر بیشتر در مقایسه با کسانی که فقط مبتلا به HIV بودند، خطر مرگ ومیر داشتند. تأثیر عفونت هم‌زمان سل بر کاهش بقای بیماران +HIV در بسیاری از مطالعات به تائید رسیده

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-24]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.59]

است(۳۵-۳۳، ۹، ۸، ۳). در مطالعه Mirzaei و همکاران (۲۰۱۳) رابطه تنگاتنگی بین عفونت هم‌زمان سل و پیشرفت به ایدز مشاهده شد اما با این وجود تأثیر عفونت سل بر بقای بیماران معنی‌دار تشخیص داده نشد، علت این عدم همخوانی ممکن است به دلیل شیوع متفاوت عفونت هم‌زمان سل در جمعیت‌های موردمطالعه دانست(۱۰). در مطالعه Momenyan و همکاران (۲۰۱۷) افراد HIV مثبت که به بیماری سل مبتلا شده‌اند، دو برابر بیشتر خطر ابتلا به ایدز داشتند؛ اما به دلیل تعداد رخداد کم مرگ ناشی از ایدز، ارتباطی بین عفونت هم‌زمان سل و مرگ ناشی از ایدز مشاهده نشد(۱). از جمله محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به عدم امکان اندازه‌گیری برخی متغیرهای دیگر نظیر هپاتیت B وC، بار ویروسی با توجه به استفاده از داده‌های ثبت شده در ریجستری اشاره نمود که پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی ضمن جمع‌آوری دقیق این عوامل از مدل توأم چند متغیره به‌منظور بررسی اثر این عوامل بر چندین نشانگر زیستی طولی (مانند TCD4+ و بار ویروسی) و همچنین بقای این بیماران بهره گرفت.

نتیجه‌گیری

در مدل توأم ارتباط معنی‌دار آماری بین متغیرهای جنسیت، سن تشخیص، وضعیت تأهل، سابقه اعتیاد، سطح تحصیلات، بیماری سل و زمان در طول مطالعه با تغییر تعداد لنفوسیت‌های TCD4+ مشاهده شد. با توجه به رابطه معکوس نشان داده شده بین لنفوسیت‌های TCD4+ و خطر مرگ‌ومیر در اثر HIV/AIDS در این مدل بندی توأم، کاهش تعداد سلول‌های TCD4+ در طول زمان نشانگر مناسبی برای بررسی روند بیماری و تعیین رخداد مرگ در این بیماران خواهد بود. از محدودیت های این مطالعه مشخص نبودن افراد مبتلا به ایدز بود و اطلاعات کلیه افراد مورد بررسی صرفاً به‌عنوان بیماران HIV مثبت در اختیار محققین قرار گرفته بود.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر بخشی از نتایج پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته آمار زیستی با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کد اخلاق ۱۳۹۷/۶۱۸ است. نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از همکاری کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی و مرکز مشاوره بیماری های رفتاری استان کرمانشاه، اعلام می‌دارند.

منابع

1.Momenyan S, Yadegarfar M, Meshkati M, Tayeri K, Yadegarfar G. Predictors of HIV Progression to AIDS and Mortality from AIDS and Non-AIDS Related: A Retrospective Cohort Study in Isfahan, Iran. J AIDS Clin Res. 2017;8(8): 1-8.
2.Centers for Disease Control and Prevention. About HIV/AIDS. CDC website. Available from: https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html .Published october 5, 2019.
3.Hamidi O, Poorolajal J, Tapak L. Identifying predictors of progression to AIDS and mortality post-HIV infection using parametric multistate model. EBPH. 2017;14(2). 1-9
4.UN AIDS. Fact sheet september 2019. UN AIDS website. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet. Published september 2019.
5.Haghdoost AA, Mostafavi E, Mirzazadeh A, Navadeh S, Feizzadeh A, Fahimfar N, et al. Modelling of HIV/AIDS in Iran up to 2014. J AIDS Clin Res. 2011;3(12): 231-239.
6.Lotfi MH, Khajeh M, Pedarzadeh M, Jafarzadeh M, Pourmazar A, Sharifi M, et al. Epidemiology and Trend of HIV/AIDs in Yazd, A Province in the Center of Iran, 2011-2017. JCHR. 2018; 7(4): 214-221.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-24]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.59]

7.Bajpai RC, Raj P, Jha UM, Chaturvedi HK, Pandey A. Demographic correlates of survival in adult HIV patients registered at ART centers in Andhra Pradesh, India: a retrospective cohort study. Public Health Res. 2014;4(1): 31-38.
8.Biset Ayalew M. Mortality and its predictors among HIV infected patients taking antiretroviral treatment in ethiopia: a systematic review. AIDS Res Trea. 2017;2017: 1-10.
9.Poorolajal J, Molaeipoor L, Mohraz M, Mahjub H, Ardekani MT, Mirzapour P, et al. Predictors of progression to AIDS and mortality post-HIV infection: a long-term retrospective cohort study. AIDS care. 2015;27(10): 1205-1212.
10.Mirzaei M, Poorolajal J, Khazaei S, Saatchi M. Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients in Hamadan, Iran: a registry-based retrospective cohort study (1997–2011). Int J STD AIDS. 2013;24(11): 859-866.

11.Erango MA, Goshu AT, Buta GB, Dessiso AH. Bayesian joint modelling of survival of HIV/AIDS patients using accelerated failure time data and longitudinal CD4 cell counts. Br J Med Med Res. 2017;20(6): 1-12.

12.Guo X, Carlin BP. Separate and joint modelling of longitudinal and event time data using standard computer packages. Am Stat. 2004;58(1): 16-24.
13.Rizopoulos D. Joint models for longitudinal and time-to-event data: With applications in R: Chapman and Hall/CRC; 2012: 55-63
14.Ebrahimzadeh F, Hajizadeh E, Baghestani A, Nasseryan J. Timing the incidence of restenosis and some effective factors in patients undergoing angioplasty using extended cox regression model. J. Mazandaran Univ Med Sci. 2017;26(146): 56-67.
15.Samiei S TK, Abasian L, mohrez M, Namdari H. HIV treatment counseling and diagnostic Country guidelines. In: Health Mo, editor.Department of Health and Medical Education, 2017: 30-34

16.Rizopoulos D JM: An R package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. J Stat Softw. 2010;35(9): 1-33.

17.Temesgen A, Gurmesa A, Getchew Y. Joint Modeling of Longitudinal CD4 Count and Time-to-Death of HIV/TB Co-infected Patients: A Case of Jimma University Specialized Hospital. ADS. 2018;5(4): 659-678.
18.Gilani N, Kazemnejad A, Zayeri F, Hadaegh F, Azizi F, Khalili D. Anthropometric indices as predictors of coronary heart disease risk: Joint modeling of longitudinal measurements and time to event. Iran J Public Health. 2017;46(11): 1546-1554.
19.Ibrahim JG, Chu H, Chen LM. Basic concepts and methods for joint models of longitudinal and survival data. J Clin Oncol. 2010;28(16): 2796-2801.
20.Lim HJ, Mondal P, Skinner S. Joint modeling of longitudinal and event time data: application to HIV study. J Med Stat Inform. 2013;1(1): 1-9.
21.Chen Q, May RC, Ibrahim JG, Chu H, Cole SR. Joint modeling of longitudinal and survival data with missing and left-censored time-varying covariates. Statist Med. 2014;33(26): 4560-4576.

22.Grover G, Swain P, Deo V, Varshney M. A Joint Modeling Approach to Assess the Impact of CD4 Cell Count on the Risk of Loss to Follow up in HIV/AIDS Patients on Antiretroviral Therapy. Int J Stat Appl. 2015;5(3): 99-108.

23.Brombin C, Di Serio C, Rancoita PM. Joint modeling of HIV data in multicenter observational studies: A comparison among different approaches. Stat Methods Med Res. 2016;25(6): 2472-2487.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-24]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.59]

24.Lima VD, Fink V, Yip B, Hogg RS, Harrigan PR, Montaner JS. Association between HIV-1 RNA level and CD4 cell count among untreated HIV-infected individuals. Am J Public Health. 2009;99(S1): 193-196.

25.Hajiabdolbaghi M, Jafari S, Alijani N, Hedayat-Yaghoobi M. Prevalence of Opportunistic Infections among Hospitalized Patients with HIV/AIDS in Tehran Imam Khomeini Hospital (Iran), during 2009-2012. J Isfahan Med Sch. 2014;31(266): 1-5.

26.Chaiyasin N, Sungkanuparph S. Rate of CD4 decline and factors associated with rapid CD4 decline in asymptomatic HIV-infected patients. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2016;15(1): 3-6.

27.Hwang J-H, Choe PG, Kim NH, Bang JH, Song K-H, Park WB, et al. Incidence and risk factors of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. J Korean Med Sci. 2013;28(3): 374-377.

28.Molaeipoor L, Poorolajal J, Mohraz M, Esmailnasab N. Predictors of tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection: a case-control study. Epidemiol Health. 2014;36: 1-6.

29.Meijerink H, Wisaksana R, Iskandar S, den Heijer M, van der Ven AJ, Alisjahbana B, et al. Injecting drug use is associated with a more rapid CD4 cell decline among treatment naïve HIVpositive patients in Indonesia. J Int AIDS Soc. 2014;17(1): 18444-18450.

30.Adams M, Luguterah A. Longitudinal analysis of change in CD4+ cell counts of HIV-1 patients on antiretroviral therapy (ART) in the Builsa district hospital. ESJ. 2013;9(33): 299-309.

31.Li X, Margolick J, Jamieson B, Rinaldo C, Phair J, Jacobson L. CD4+ T-cell counts and plasma HIV-1 RNA levels beyond 5 years of highly active antiretroviral therapy (HAART). J Acquired Immune Defic. Syndr. 2011;57(5): 421-428.

32.McMahon J, Wanke C, Terrin N, Skinner S, Knox T. Poverty, hunger, education, and residential status impact survival in HIV. AIDS Behav. 2011;15(7): 1503-1511.

33.Lopez-Gatell H, Cole SR, Margolick JB, Witt MD, Martinson J, Phair JP, et al. Effect of tuberculosis on the survival of HIV-infected men in a country with low TB incidence. AIDS. 2008;22(14): 1869-1873.

34.Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. INT J TUBERC LUNG DIS. 2001;5(3): 225-232.

35.Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, Johnson JL, Hom DL, Michael NL, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. AIDS. 2000;14(9): 1219-1228.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-24]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.59]