

## Investigating the Different Stages in the Progress of Cirrhosis Using the Markov Model

Maryam Rashidpanah<sup>1</sup>, Jamileh Abolghasemi<sup>2\*</sup>, Mohsen Nasiri Toosi<sup>3</sup>, Masoud Salehi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MSc Candidate, Department of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Associate Professor, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### ABSTRACT

#### Background:

Multistate Markov models are frequently used for analyzing data obtained from longitudinal studies and they are typically appropriate in the study of chronic diseases such as liver cirrhosis. Ascites is the most common major complication of liver cirrhosis. This study was done to examine the importance of ascites complications in the survival analysis of patients with cirrhosis.

#### Materials and Methods:

In this longitudinal study, 305 patients with liver cirrhosis who had enrolled in a waiting list for liver transplantation in Imam Khomeini Hospital from May 2008 to May 2009 and had been followed up for at least 7 years, were investigated. To analyze the data and estimation of transition intensities, a 4-state Markov model (state 1: liver cirrhosis (without ascites), state 2: ascites complication, state 3: liver transplantation, and state 4: death) was defined. Finally, data analysis was performed using R statistical software.

#### Results:

Of the 305 patients studied, 180 (59%) were male. The mean ( $\pm$ standard deviation) age of the patients was 43/14 ( $\pm$  8/39) years. There were 127 patients with ascites during that period. Estimated transition intensities from liver cirrhosis and ascites state to death state were 0.0419 and 0.1731 per year, respectively, and from ascites state to liver transplantation state was 0.2936 per year. 7-year survival probabilities from cirrhosis and ascites state to death state were estimated 48% and 64%, respectively. Estimated mean sojourn times in cirrhosis and ascites state were 4.0166 and 1.912 years. Serum albumin, bilirubin, and prothrombin levels as well as age, and encephalopathy had a significant effect on the transition intensity from liver cirrhosis state to ascites state ( $p < 0.001$ ).

#### Conclusion:

The result of this study indicates that transition from ascites state to liver transplantation or death state occurs faster than transition from liver cirrhosis state. Especially, accompaniment of ascites and encephalopathy increases the transition intensity to death state. The effect of age, and serum bilirubin and prothrombin levels on the survival of patients is important. As ascites complication has an important role in the prognosis of the survival of patients with cirrhotic, it is suggested that ascites would be considered as an effective factor in prioritization of waiting lists for liver transplantation.

**Keywords:** Multistate Markov model, Transition intensity, Liver cirrhosis, Ascites, Liver transplantation

*please cite this paper as:*

Rashidpanah M, Abolghasemi J, Nasiri Toosi M, Salehi M. Investigating the different stages in the progress of cirrhosis using the Markov model. *Govaresh* 2016;21:157-166.

#### \*Corresponding author:

Jamileh Abolghasemi, MD  
Department of Biostatistics, School of  
Public Health, Iran University of  
Medical Sciences, Tehran, Iran  
Telefax: +98 21 86704774  
Email: Abolghasemi1347@yahoo.com

Received: 01 Jul. 2016

Edited: 15 Sep. 2016

Accepted: 16 Sep. 2016

## بررسی مراحل مختلف در پیشرفت سیروز با استفاده از مدل مارکوف

مریم رشیدپناه<sup>۱</sup>، جمیله ابوالقاسمی<sup>۲\*</sup>، محسن نصیری طوسی<sup>۳</sup>، مسعود صالحی<sup>۲</sup>

دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه آمارزیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> استادیار، گروه آمارزیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
<sup>۳</sup> دانشیار، گروه گوارش و کبد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

#### زمینه و هدف:

مدل‌های چندوضعیتی مارکوف برای تحلیل داده‌های حاصل از مطالعات طولی کاربرد فراوانی دارند و به طور معمول در مطالعه بیماری‌های مزمن از قبیل سیروز کبدی مناسب هستند. آسیب شایع‌ترین عارضه عمده سیروز کبدی است. بنابراین پژوهش حاضر، تلاشی در جهت بررسی اهمیت عارضه آسیب در تحلیل بقای بیماران سیروز کبدی با استفاده از مدل چندوضعیتی مارکوف است.

#### روش بررسی:

در این مطالعه طولی، اطلاعات ۳۰۵ بیمار مبتلا به سیروز کبدی که از خرداد سال ۱۳۸۷ تا خرداد ۱۳۸۸ وارد نوبت پیوند کبد بیمارستان امام خمینی (ره) تهران شدند و حداقل ۷ سال مورد پیگیری بودند، بررسی شد. برای تحلیل داده‌ها و برآورد شدت‌های انتقال، مدل ۴ وضعیت مارکوف (وضعیت ۱: سیروز کبدی بدون عارضه آسیب)، وضعیت ۲: بروز عارضه آسیب، وضعیت ۳: پیوند کبد و وضعیت ۴: مرگ) تعریف و جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار R استفاده شد.

#### یافته‌ها:

از ۳۰۵ بیمار مورد بررسی، ۱۸۰ نفر (۵۹ درصد) مرد بودند. میانگین سنی بیماران  $39/8 \pm 14/43$  سال است. در مجموع ۱۲۷ نفر مبتلا به عارضه آسیب بودند. شدت انتقال از وضعیت‌های سیروز و آسیب به حالت مرگ  $0/0419$  و  $0/1731$  در سال و از وضعیت آسیب به وضعیت پیوند،  $0/2936$  در سال برآورد شد. احتمال‌های انتقال ۷ ساله بیماران از وضعیت‌های سیروز و آسیب به حالت مرگ به ترتیب، ۴۸ و ۶۴ درصد برآورد شدند. میانگین زمان اقامت در وضعیت‌های سیروز کبدی و آسیب به ترتیب برابر با ۱۶۶/۴ و ۱۹۱۲/۱ سال برآورد شد. متغیرهای آلبومین، بیلی‌روبین، سن، آنسفالوپاتی و پروترومبین، اثر معنی‌داری بر شدت انتقال از وضعیت سیروز به وضعیت آسیب داشتند ( $p < 0/01$ ).

#### نتیجه‌گیری:

مطالعه نشان می‌دهد که بیماران سیروز کبدی مبتلا به عارضه آسیب، سریعتر از بیماران بدون عارضه آسیب به وضعیت پیوند و یا مرگ منتقل می‌شوند. به‌ویژه همراه بودن دو عارضه آسیب و آنسفالوپاتی، شدت انتقال به حالت مرگ را افزایش می‌دهد. همچنین اثر متغیرهای سن، بیلی‌روبین و پروترومبین بر بقای بیماران حایز اهمیت است. بنابراین با توجه به این که بروز عارضه آسیب نقش مهمی در پیش‌آگهی بقای بیماران سیروز کبدی دارد، پیشنهاد می‌شود که آسیب نیز به عنوان یک عامل موثر بر بقای بیماران، در نحوه الویت‌بندی نوبت پیوند کبد نقش داشته باشد.

**کلیدواژه:** مدل چندوضعیتی مارکوف، شدت انتقال، سیروز کبدی، آسیب، پیوند کبد

گوارش/ دوره ۲۱، شماره ۳/ پاییز ۱۳۹۵-۱۶۶-۱۵۷

#### \*نویسنده مسئول: جمیله ابوالقاسمی

تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده بهداشت، گروه آمارزیستی

تلفن: ۰۲۱ - ۸۶۷۰۴۷۷۴

پست الکترونیک: Abolghasemi1347@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۴/۱۱

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۵/۶/۲۵

تاریخ پذیرش: ۹۵/۶/۲۶

#### زمینه و هدف:

سیروز کبدی<sup>۱</sup> از بیماری‌های شایع و علت عمده آن در کشور ما هپاتیت‌های مزمن می‌باشد. سیروز بیماری پیشرفته کبدی است که در مراحل نهایی فیبروز کبدی رخ می‌دهد که با تخریب ساختمان کبد و تشکیل ندول‌های رژنراتیو<sup>۲</sup> شناسایی می‌شود. این بیماری تقریباً غیرقابل برگشت بوده و مستلزم مراجعات مکرر و بستری‌های متوالی و طولانی در بیمارستان است. انتخاب سیاست درمان، به شدت و نوع آسیب کبدی و امکان تخمین آن بستگی دارد. (۱، ۲) شایع‌ترین علت ابتلا به سیروز کبدی در اروپا و آمریکای شمالی، مصرف بیش از حد الکل می‌باشد؛

<sup>1</sup> Liver Cirrhosis

<sup>2</sup> Regenerative Nodules

قبیل سیروز کبدی که در آن، وضعیت بیمار بین وضعیت‌های گسسته بیماری در طول زمان تغییر می‌کند، به کار می‌روند. (۲۴، ۲۳) مدل‌های چندوضعیتی پیوسته‌زمان<sup>۷</sup>، به شکل گسترده‌ای در مدل‌بندی متغیرهای طبقه‌بندی‌شده و جمع‌آوری‌شده در طول زمان کاربرد دارند. در مطالعات پزشکی، متغیر پاسخ ممکن است مربوط به وضعیت‌های بیماری باشد و معمولاً این وضعیت‌ها در فواصل زمانی نامنظمی مشاهده می‌شوند. چنین برنامه مشاهده‌ای را مشاهده پانلی<sup>۸</sup> می‌گویند. بنابراین زمان‌های انتقال اغلب با سانسور فاصله‌ای<sup>۹</sup> همراه است، بدین معنی که زمان دقیق انتقال از یک وضعیت به وضعیت دیگر بیماری مشخص نیست. به دلیل وجود این نوع سانسور، برآورد پارامترهای مدل در حالت کلی مشکل‌ساز می‌شود. معمولاً در چنین شرایطی، فرآیندهای چندوضعیتی به گونه‌ای فرض می‌شود که دارای ویژگی مارکوف باشند. (۲۵-۲۸)

فرض مارکوف بیان می‌دارد که شرایط آینده فرآیند، تنها به وضعیت فعلی بستگی دارد، بنابراین گذشته و آینده فرآیند به شرط حال، از هم مستقل هستند. این فرض منجر به تسهیل محاسبه تابع درستنمایی و در نتیجه برآورد پارامترهای مدل می‌شود. (۲۹) تاکنون مطالعات محدودی در زمینه شدت و احتمال انتقال بین وضعیت‌های سیروز کبدی و عوامل موثر بر این انتقال انجام گرفته است از این رو در این مطالعه سعی بر آن است تا با استفاده از مدل مارکوف، شدت انتقال بین وضعیت‌های بیماری سیروز کبدی برآورد و اثر متغیرهای همراه بر این انتقال بررسی شود.

### روش بررسی :

این پژوهش از نوع مطالعات طولی بقا می‌باشد و اطلاعات مورد نیاز این مطالعه از پرونده کلیه ۳۰۵ بیمار مبتلا به سیروز کبدی که از خرداد سال ۱۳۸۷ لغایت خرداد ۱۳۸۸ وارد نوبت پیوند کبد بیمارستان امام خمینی (ره) تهران شده‌اند، جمع‌آوری گردیده است. اطلاعات بیماران به دو گروه متغیرهای دموگرافیک شامل سن ورود به مطالعه، جنسیت، وضعیت تاهل، گروه‌خونی، سطح تحصیلات و علت سیروز کبدی و متغیرهای تشخیصی و آزمایشگاهی شامل آسیت، آلبومین، بیلی‌روبین، آنسفالوپاتی، پروترومبین و کراتی نین تقسیم می‌شود. متغیرهای زمان سیروز تا عارضه آسیت، زمان سیروز تا پیوند و زمان سیروز تا مرگ، به عنوان متغیرهای وابسته و متغیرهای سن، آلبومین، بیلی‌روبین، آنسفالوپاتی، پروترومبین، جنسیت و کراتی نین به صورت متغیر مستقل تعریف شدند.

مجموعه‌های از متغیرهای تصادفی گسسته  $X(t)$  دارای ویژگی مارکوف هستند اگر رابطه زیر برقرار باشد: (۱)

$$P(X(t_{n+1} = j | X(t_n), X(t_{n-1}), \dots, X(t_0))) = P(X(t_{n+1} = j | X(t_n)))$$

بر اساس رابطه ۱، فرآیند تصادفی دارای خاصیت مارکوف است اگر پیشبینی وضعیت آینده فرآیند به شرط حال، از گذشته فرآیند مستقل باشد. همچنین انتقال به وضعیت بعدی، به مدت زمان سپری شدن در

<sup>7</sup> Continuous-Time Markov Model

<sup>8</sup> Panel Observation

<sup>9</sup> Interval-censored

این در حالی است که در اغلب کشورهای آسیایی و آفریقایی علت عمده آن، هیپاتیت‌های B و C (هیپاتیت ویرال) است. (۳، ۴) همچنین از دیگر علل سیروز، بیماری کبد چرب غیر الکلی<sup>۱</sup> (NAFLD) است که منجر به افزایش آنزیم‌های کبدی و شایع‌ترین عامل سیروز کریپتوژنیک است. (۵، ۶) اختلال در ساختار طبیعی لوبول کبد، بستر عروق را به هم ریخته و موجب افزایش فشار در ورید پورت و شانت داخل کبدی و به دنبال آن تولید آسیت می‌شود. (۷، ۸) برای درمان آسیت از داروهای مدر یا دیورتیک<sup>۲</sup> استفاده می‌شود. (۹) عارضه‌های عمده سیروز کبدی شامل آسیت، آنسفالوپاتی کبدی و خونریزی واریسی است که شایع‌ترین آن عارضه آسیت می‌باشد. (۱۰، ۱۱) آسیت حداقل در ۵۰ درصد بیمارانی که ۱۰ سال از تشخیص سیروز آن‌ها می‌گذرد اتفاق می‌افتد و معمولاً در ۷۵ درصد بیماران، آسیت تظاهر می‌کند. (۱۲) از گذشته معیارهای متفاوتی برای ارزیابی شدت سیروز کبدی در بیماران مطرح بود که معروف‌ترین آن‌ها طبقه‌بندی Child است. (۱۳) از محاسن این روش، سادگی محاسبه آن در طبابت روزانه است. بر اساس سیستم نمره‌دهی Child که بر مبنای پنج عامل آسیت، آنسفالوپاتی، زمان پروترومبین، سطح بیلی‌روبین سرم و سطح آلبومین سرم می‌باشد، به هر بیمار نمره‌ای بین ۵-۱۵ اختصاص داده می‌شود به طوری که امتیاز ۵-۶ در کلاس A، امتیاز ۷-۹ در کلاس B و امتیاز ۱۰-۱۵ در کلاس C طبقه بندی می‌شود. (۱۴) از سال ۲۰۰۲ در ایالات متحده مدل امتیازدهی بیماری مرحله آخر کبدی<sup>۳</sup> (MELD Score) جایگزین Child شد. (۱۵) روش امتیازدهی MELD که اولین بار جهت پیش بینی میزان بقای بیماران تحت عمل<sup>۴</sup> TIPS استفاده شد (۱۶)، در مورد بیماران سیروز جبران نشده<sup>۵</sup> دقت بیشتری در ارزیابی پیش‌آگهی دارد. (۱۷) این شاخص توسط فرمول استاندارد

$$\text{MELD Score} = 10 * ((0.957 * \ln(\text{Creatinine})) + (0.378 * \ln(\text{Bilirubin})) + (1.12 * \ln(\text{INR}))) + 6.43$$

و بر پایه متغیرهای آزمایشگاهی عینی و در دسترس، بیلی‌روبین سرم، INR و کراتنن سرم محاسبه می‌شود. (۱۸) که هدف اولیه از ارایه این روش امتیازدهی، قرار گرفتن مناسب بیماران در لیست انتظار پیوند کبد بود. (۱۹، ۲۰) در حال حاضر پیوند کبد، روش درمان استاندارد با بقای مناسب در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته و غیر قابل بازگشت کبد است. (۲۱، ۲۲) بنابراین تحلیل بقای بیماران سیروز کبدی که وارد نوبت پیوند شدند در اولویت‌بندی نوبت پیوند، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد. عارضه آسیت، آنسفالوپاتی و خونریزی مکرر از واریس مری در زمینه نارسایی کبد می‌تواند منجر به افزایش احتمال مرگ و میر و کاهش زمان بقا بیماران مبتلا به سیروز کبدی شود. مدل‌های چندوضعیتی مارکوف<sup>۶</sup> برای تحلیل داده‌های حاصل از مطالعات طولی پزشکی کاربرد دارند و به طور معمول در مطالعه بیماری‌های مزمن از

<sup>1</sup> Nonalcoholic Fatty Liver Disease

<sup>2</sup> Diuretic

<sup>3</sup> Model for End-Stage Liver Disease

<sup>4</sup> Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

<sup>5</sup> Decompensated Cirrhosis

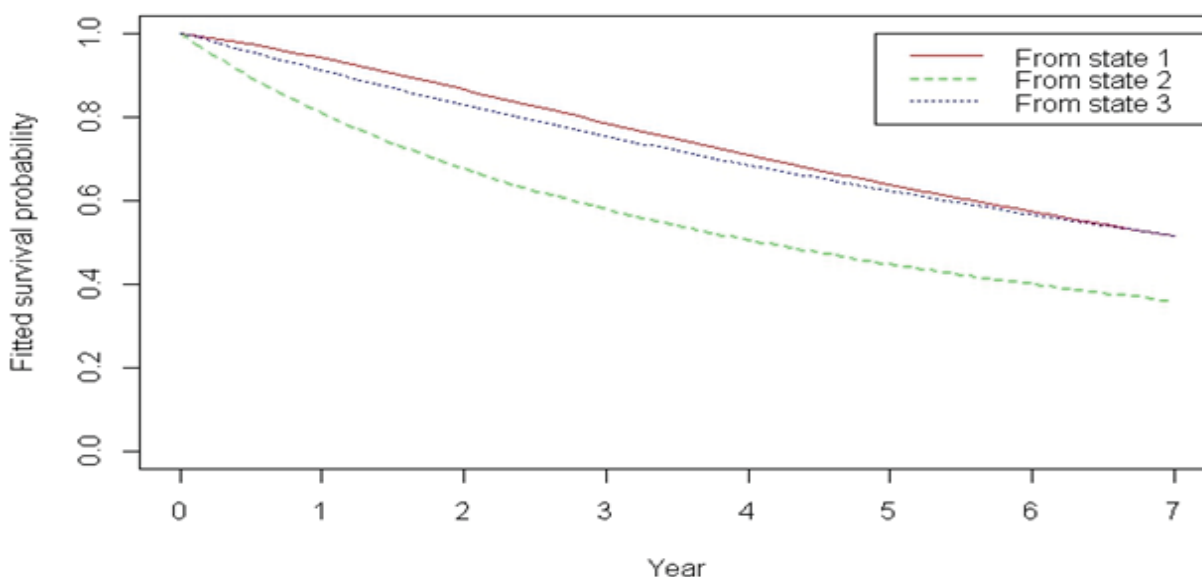
<sup>6</sup> Multi-state Markov Models



جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک و نتایج تشخیصی و آزمایشگاهی بیماران سیروز کبدی منتظر در نوبت پیوند کبد

متغیرها	زنده	فوت	انصراف	پیوند	کل	آماره آزمون	p Value
	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد		
جنسیت	مرد	۴۸(۱۵/۷)	۵۵(۱۸/۱)	۲۳(۷/۵)	۱۸۰(۵۹/۰)	۱/۳۶۲	۰/۷۱۵
	زن	۴۳(۱۴/۱)	۳۴(۱۱/۱)	۳۱(۱۰/۲)	۱۲۵(۴۱/۰)		
وضعیت تاهل	متاهل	۵۷(۱۸/۷)	۵۲(۱۷/۰)	۶۴(۲۱/۰)	۲۹(۹/۵)	۱۸/۵۹۲	۰/۰۲۹
	مجرد	۳۷(۱۲/۱)	۲۱(۶/۹)	۱۴(۴/۶)	۸۳(۲۷/۲)		
	بیوه ومطلقه	۱(۰/۳)	۴(۱/۴)	۱(۰/۳)	۰(۰)		
	گمشده	۲(۰/۷)	۵(۱/۶)	۷(۲/۳)	۰(۰)		
گروه خونی	A	۲۶(۸/۵)	۲۱(۶/۹)	۱۹(۶/۲)	۱۳(۴/۳)	۴/۶۱۸	۰/۸۶۶
	B	۲۸(۹/۲)	۲۳(۷/۵)	۱۷(۵/۶)	۱۲(۳/۹)		
	AB	۷(۲/۳)	۹(۳/۰)	۸(۲/۵)	۲(۰/۷)		
	O	۳۶(۱۱/۸)	۲۴(۷/۹)	۳۱(۱۰/۱)	۱۳(۴/۳)		
	گمشده	۰(۰)	۵(۱/۶)	۱۱(۳/۶)	۰(۰)		
سطح تحصیلات	بی سواد	۱۰(۳/۲)	۹(۳/۰)	۶(۲/۰)	۲(۷/۰)	۲۹/۴۸۷	۰/۰۰۳
	زیردیپلم	۲۹(۹/۵)	۳۲(۱۰/۵)	۳۸(۱۲/۵)	۱۷(۵/۶)		
	دیپلم	۳۰(۹/۸)	۱۷(۵/۶)	۲۴(۷/۹)	۷(۲/۳)		
	دانشگاهی	۱۷(۵/۶)	۸(۲/۶)	۵(۱/۶)	۱۳(۴/۳)		
	گمشده	۱۱(۳/۶)	۱۶(۵/۲)	۱۳(۴/۳)	۱(۰/۳)		
آنسفالوپاتی	ندارد	۹۱(۲۹/۸)	۶۵(۲۱/۳)	۷۴(۲۴/۳)	۳۶(۱۱/۸)	۱۳/۱۴۹	۰/۰۴۱
	دارد	۶(۲/۰)	۱۷(۵/۶)	۱۲(۳/۹)	۴(۱/۳)		
علل سیروز کبدی	B هیپاتیت	۱۵(۴/۹)	۲۱(۶/۹)	۲۱(۶/۹)	۱۳(۴/۳)	۱۶/۷۸۴	۰/۷۲۴
	C هیپاتیت	۱۰(۳/۳)	۶(۲/۰)	۱۵(۴/۹)	۵(۱/۶)		
	PSC	۱۲(۳/۹)	۶(۲/۰)	۴(۱/۳)	۴(۱/۳)		
	PBC	۲(۰/۷)	۳(۱/۰)	۴(۱/۳)	۰(۰)		
	کریپتوزنیک	۲۳(۷/۵)	۱۸(۵/۹)	۱۹(۶/۲)	۹(۳/۰)		
	اتوایمن	۱۲(۳/۹)	۱۹(۶/۲)	۱۳(۴/۳)	۶(۲/۰)		
	الکلی	۱(۰/۳)	۰(۰)	۱(۰/۴)	۰(۰)		
	سایر	۲۲(۷/۲)	۹(۳/۰)	۹(۳/۰)	۳(۱/۱)		
سن	< ۴۰	۵۸	۳۳	۳۲	۲۱	۱۱/۶۶۰	۰/۰۰۹
	> ۴۰	۳۹	۴۹	۵۴	۱۶۱		
آلبومین	> ۳/۵	۷۰	۳۲	۳۷	۱۶	۳۵/۸۲۹	< ۰/۰۰۱
	< ۲/۸	۶	۲۹	۱۸	۶۳		
بیلی روبین	< ۲	۵۴	۲۴	۳۷	۱۲۷	۱۷/۳۵۲	۰/۰۰۸
	۲ - ۳	۱۷	۱۵	۱۵	۵۶		
	> ۳	۲۶	۴۳	۳۴	۱۲۲		

	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)
پروترومبین	۱۶/۶(۳/۹۹)	۱۶/۸(۴/۳۲)	۱۶/۲(۳/۳۵)	۱۸/۰(۵/۲۴)	۱۵/۶(۲/۶۳)	۰/۰۰۱
کراتینین	۰/۹۹(۱/۱۴)	۰/۸۴(۰/۲۳)	۰/۹۸(۰/۵۲)	۱/۰۴(۱/۴۰)	۱/۰۲(۱/۴۸)	۰/۸۲۵
کل	۳۰۵(۱۰۰)	۴۰(۱۳/۱)	۸۶(۲۸/۲)	۸۲(۲۶/۹)	۹۷(۳۱/۸)	



شکل ۱: نمودارهای احتمال بقای ۷ ساله بیماران از هر ۳ وضعیت

خطر شدت انتقال از وضعیت آسیب به وضعیت مرگ با ابتلا به عارضه آنسفالوپاتی، ۳/۷۴۱۱ برابر می‌شود. بدین معنی که همراهی دو عارضه آسیب و آنسفالوپاتی، خطر مرگ را افزایش می‌دهد. علاوه بر آن خطر شدت انتقال از وضعیت آسیب به مرگ با افزایش پروترومبین ۱۲ درصد افزایش می‌یابد.

احتمال‌های انتقال بین وضعیت‌های بیماران، با استفاده از مدل مارکوف در جدول ۴ نشان داده شد. بر این اساس، بیماری که در وضعیت ۱ (سیروز کبدی) قرار دارد، بعد از ۱ سال با احتمال ۷۷ درصد در همان وضعیت باقی می‌ماند، با احتمال ۱۳ درصد مبتلا به عارضه آسیب، با احتمال ۲ درصد پیوند می‌شود و با احتمال ۶ درصد فوت می‌کند. درحالی‌که بیمار مبتلا به عارضه آسیب پس از ۱ سال با احتمال ۵۹ درصد در وضعیت خود باقی می‌ماند، با احتمال ۲۲ درصد پیوند زده می‌شود و با احتمال ۱۹ درصد فوت می‌کند. همچنین نتایج برآوردهای احتمال انتقال ۷ ساله نیز در جدول ۴ گزارش شد. بنابراین ابتلا به عارضه آسیب، احتمال انتقال به وضعیت‌های پیوند و مرگ را افزایش می‌دهد. میانگین زمان اقامت در وضعیت‌های سیروز و آسیب به ترتیب

برآورد شد. بنابراین شدت انتقال از وضعیت آسیب به وضعیت مرگ بیشتر از شدت انتقال از وضعیت سیروز به وضعیت مرگ می‌باشد. شدت انتقال از وضعیت آسیب به پیوند ۰/۲۹۳۶ در سال برآورد شد. همانطور که در جدول ۳ مشاهده می‌شود، متغیرهای آلبومین، بیلی‌روبین، سن، آنسفالوپاتی، پروترومبین اثر معنی‌داری بر شدت انتقال از وضعیت سیروز به آسیب داشتند ( $p < 0/001$ ). اثر متغیر بیلی‌روبین بر شدت انتقال از وضعیت سیروز به مرگ معنی‌دار شد ( $p < 0/001$ ). متغیرهای آنسفالوپاتی و پروترومبین بر انتقال از وضعیت آسیب به حالت مرگ معنی‌دار شدند ( $p < 0/001$ ). خطر شدت انتقال از وضعیت سیروز به وضعیت آسیب، با کاهش آلبومین و افزایش بیلی‌روبین و پروترومبین به ترتیب، ۵۰، ۷۱/۲ و ۱۰/۳ درصد افزایش پیدا می‌کند. همچنین خطر شدت انتقال از وضعیت سیروز به وضعیت‌های آسیب و مرگ در افراد بیشتر از ۴۰ سال به ترتیب، ۱/۶ و ۳/۱۵ برابر افراد کمتر از ۴۰ سال می‌باشد. انتقال از وضعیت آسیب به وضعیت پیوند در افراد کمتر از ۴۰ سال، سریع‌تر از افراد بالای ۴۰ سال است. نسبت خطر شدت انتقال از وضعیت سیروز به وضعیت مرگ با افزایش بیلی‌روبین، ۳ برابر می‌باشد. همچنین نسبت

جدول ۳: برآورد شدت های انتقال به همراه نسبت های خطر شدت انتقال برای هر متغیر

فاصله اطمینان ۹۵٪	برآورد	شدت انتقال
۰/۱۹۹۲ - ۰/۲۹۷۶	۰/۲۴۳۵	q12
۰/۰۲۰۷ - ۰/۰۸۵۰	۰/۰۴۱۹	q14
۰/۲۱۹۴ - ۰/۳۹۳۰	۰/۲۹۳۶	q23
۰/۱۰۸۵ - ۰/۲۷۶۲	۰/۱۷۳۱	q24
۰/۰۴۶۶ - ۰/۱۸۲۰	۰/۰۹۲۱	q34
نسبت خطر انتقال		
۱/۱۷۹۱ - ۲/۰۲۹	۱/۴۹۱*	HR <sub>12</sub> (آلبومین)
۰/۳۹۲۱ - ۱/۷۷۱	۰/۷۵۲	HR <sub>14</sub> (آلبومین)
۰/۶۷۳۶ - ۱/۶۰۳	۱/۰۷۹	HR <sub>23</sub> (آلبومین)
۰/۹۰۷۰ - ۲/۷۷۸	۱/۶۵۴	HR <sub>24</sub> (آلبومین)
۰/۵۰۶۳ - ۲/۹۶۶	۱/۱۸۵	HR <sub>34</sub> (آلبومین)
۱/۳۵۰۴ - ۲/۱۷۰	۱/۷۱۲۰*	HR <sub>12</sub> (بیلی روبین)
۱/۴۵۰۲ - ۶/۲۲۲	۳/۰۰۴۰*	HR <sub>14</sub> (بیلی روبین)
۰/۹۳۵۰ - ۱/۸۴۱	۱/۳۱۲۲	HR <sub>23</sub> (بیلی روبین)
۰/۷۱۲۱ - ۱/۹۱۶	۱/۱۶۸۱	HR <sub>24</sub> (بیلی روبین)
۰/۳۰۵۳ - ۱/۲۶۲	۰/۶۲۰۷	HR <sub>34</sub> (بیلی روبین)
۱/۰۶۸۷ - ۲/۳۵۸۴	۱/۵۸۷۶*	HR <sub>12</sub> (سن)
۱/۱۳۴۷ - ۸/۷۷۱۸	۳/۱۵۵۰*	HR <sub>14</sub> (سن)
۰/۳۰۱۸ - ۰/۹۶۳۳	۰/۵۳۹۲*	HR <sub>23</sub> (سن)
۰/۲۸۴۲ - ۱/۱۴۳۴	۰/۵۷۰۰	HR <sub>24</sub> (سن)
۰/۱۱۰۴ - ۱/۴۵۰۵	۰/۴۰۰۲	HR <sub>34</sub> (سن)
۴/۶۹۴۴ - ۱۱/۹۷۶	۷/۴۹۸۰*	HR <sub>12</sub> (انسفالوپاتی)
۰/۹۶۹۵ - ۲۲/۶۰۹	۴/۶۸۱۸	HR <sub>14</sub> (انسفالوپاتی)
۰/۱۹۵ - ۱/۵۸۹	۰/۵۵۶۶	HR <sub>23</sub> (انسفالوپاتی)
۱/۷۹۷۰ - ۷/۷۸۸	۳/۷۴۱۱*	HR <sub>24</sub> (انسفالوپاتی)
۰/۰۰۲۲ - ۲/۵۴۶	۰/۰۷۴۲	HR <sub>34</sub> (انسفالوپاتی)
۱/۰۴۴۳ - ۱/۱۶۶	۱/۱۰۳۴*	HR <sub>12</sub> (پروترومبین)
۰/۹۳۵۰ - ۱/۲۱۴	۱/۰۶۵۵	HR <sub>14</sub> (پروترومبین)
۰/۹۶۸۱ - ۱/۱۳۴	۱/۰۴۷۸	HR <sub>23</sub> (پروترومبین)
۱/۰۳۳۹ - ۱/۲۰۶	۱/۱۱۶۸*	HR <sub>24</sub> (پروترومبین)
۰/۸۶۵۷ - ۱/۰۵۲	۰/۹۵۴۳	HR <sub>34</sub> (پروترومبین)
۱۶۱۴/۵۴۶		2*log-likelihood

\*معنادار در سطح ۰/۰۵ (اگر فاصله اطمینان ۹۵٪ برای نسبت خطر، شامل عدد یک باشد، نشان دهنده عدم معنی داری اثر متغیر مستقل بر انتقال مربوطه در سطح ۰/۰۵ است.)

۴/۰۱۶۶ و ۱/۹۱۲ سال می باشد. بیماران بدون عارضه آسیت، به طور میانگین تقریباً ۴ سال در وضعیت سیروز باقی می ماند و پس از این مدت، به وضعیت دیگر منتقل می شوند. این در حالی است که بیماران مبتلا به آسیت، به طور میانگین تقریباً ۲ سال در همان وضعیت آسیت باقی می ماند و سپس به وضعیت پیوند یا مرگ منتقل می شوند.

شکل ۱، نمودارهای احتمال بقا ۷ ساله بیماران را از هر ۳ وضعیت نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود، احتمال بقا ۷ ساله بیماران مبتلا به عارضه آسیت تقریباً ۰/۳۵ می باشد. با توجه به نمودارها، طول عمر بیماران مبتلا به آسیت از بیماران سیروز کبدی بدون عارضه آسیت کمتر می باشد.

#### بحث :

شایع ترین علت زمینه ای ایجاد سیروز کبدی در این مطالعه، هپاتیت B با ۲۳ درصد و سپس سیروز کریپتوژنیک با ۲۲/۶ درصد گزارش شد که با نتایج مطالعه خسروی خراشاد همسو است. (۳۵) در مطالعه حاضر نشان داده شد که احتمال انتقال از وضعیت آسیت به پیوند بیشتر از احتمال انتقال از وضعیت سیروز به پیوند می باشد. در مطالعه بهروزیان و همکاران به بررسی نقش آسیت در ایجاد حالت هیپرفیبرینولیز و نیز رابطه نمره MELD با حالت هیپرفیبرینولیز در بیماران سیروز کبدی پرداختند. با توجه به این مطالعه، آسیت نقش اساسی در پیش آگهی بیماران سیروز کبد از طریق فیبرینولیز دارد ولی در نمره MELD لحاظ نشده است. (۳۶) بنابراین پیوند کبد در بیماران سیروز کبدی مبتلا به عارضه آسیت، با احتمال بیشتری صورت می گیرد. مطالعات دیگر نیز، آسیت را به عنوان شاخص پیش آگهی بیماران سیروز کبدی معرفی کردند و پیشنهاد دادند در الویت بندی پیوند کبد تاثیر داشته باشد. (۲، ۳۷، ۳۸)

با توجه به مقادیر شدت انتقال، بیماران از وضعیت آسیت سریع تر به حالت مرگ منتقل می شوند. علاوه بر آن، میانگین زمان اقامت در وضعیت آسیت کمتر از وضعیت سیروز می باشد. بنابراین بروز عارضه آسیت می تواند نقش مهمی در بقای بیماران ایفا کند. در مطالعات گذشته نیز اشاره شده که ابتلا به عارضه آسیت، منجر به کاهش بارز بقای بیماران سیروز کبدی می شود. (۳۷، ۳۸) همچنین در مطالعه حاضر، آنسفالوپاتی اثر معنی داری بر مرگ بیماران مبتلا به عارضه آسیت داشت. در مطالعات دیگر نیز، اثر آنسفالوپاتی بر خطر مرگ بیماران سیروز کبدی، معنی دار بود. (۱۳، ۳۹، ۴۰)

در این مطالعه، اثر بیلی روبین نیز بر شدت انتقال از وضعیت سیروز به مرگ معنی دار بود. همچنین بیماران بیشتر از ۴۰ سال ۳/۱۵ برابر سریع تر از بیماران کمتر از ۴۰ سال، از وضعیت سیروز به مرگ منتقل می شوند. بنابراین سن و بیلی روبین اثر معنی داری در بقای بیماران داشته است. بر اساس مطالعه ابوالقاسمی و همکاران، مدلی جدید با استفاده از رگرسیون کاکس به منظور تعیین عوامل موثر بر مرگ و میر بیماران مبتلا به سیروز کبدی، ارائه شد که متغیرهای سن و بیلی روبین نیز بر بقا بیماران موثر بودند. (۴۱)

مدل مارکوف برای داده های طولی اولین بار توسط Kalbfleisch و Lawless در سال ۱۹۸۵ بررسی شد. (۳۴) مدل های چندوضعیتی

جدول ۴: توزیع برآورد احتمال‌های انتقال ۱ساله و ۷ساله بین وضعیت‌های بیماران سیروز کبدی (از سطر به ستون)

وضعیت	سال ۱				سال ۷			
	۱	۲	۳	۴	۱	۲	۳	۴
۱	۰/۷۷۹۶	۰/۱۳۸۰	۰/۰۲۲۲	۰/۰۶۰۲	۰/۱۷۵۰	۰/۱۱۰۲	۰/۲۲۹۲	۰/۴۸۵۵
۲	۰	۰/۵۹۲۶	۰/۲۱۶۲	۰/۱۹۱۲	۰	۰/۰۲۵۶	۰/۳۳۳۸	۰/۶۴۰۵
۳	۰	۰	۰/۹۰۹۶	۰/۰۹۰۴	۰	۰	۰/۵۱۵۲	۰/۴۸۴۸

مرگ معنی‌دار بودند. همچنین بیماران مبتلا به عارضه آسیت با افزایش پروتربمین، سریع‌تر به وضعیت مرگ منتقل می‌شوند. بنابراین باید اثر متغیرهای آنسفالوپاتی، سن، بیلی‌روبین و پروتربمین بر بقا بیماران مورد توجه قرار گیرد. علاوه بر آن، اثر همه‌ی متغیرهای همراه نیز در شدت انتقال از وضعیت سیروز به وضعیت آسیت معنی‌دار بودند. با توجه به شدت و احتمال انتقال بیماران از وضعیت آسیت به وضعیت‌های پیوند و مرگ، آسیت نقش مهمی در پیش‌آگهی بیماران سیروز کبدی دارد ولی در نمره MELD لحاظ نشده است. از آنجا که الویت بندی صف پیوند کبد براساس نمره MELD انجام می‌شود؛ پیشنهاد می‌شود آسیت نیز به عنوان یک عامل پیش‌آگهی‌دهنده در این الویت‌بندی نقش داشته باشد. اضافه نمودن متغیر آسیت به مقیاس MELD ممکن است در الویت و تقدم بیماران برای پیوند کبد مفید باشد.

#### سپاسگزاری :

این مطالعه قسمتی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته آمار زیستی با عنوان "تحلیل بقای بیماران مبتلا به سیروز کبدی با استفاده از مدل چندوضعیتی مارکوف" مصوب دانشگاه علوم پزشکی ایران در سال ۱۳۹۴ با کد ۹۲۱۱۵۰۰۲۰۲ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده‌است. از کلیه کارکنان بخش پیوند کبد بیمارستان امام خمینی (ره) تهران به ویژه سرکار خانم دکتر منور طالبیان، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

مارکوف به طور معمول در مطالعه بیماری‌های مزمن به کار می‌روند که در آن وضعیت بیمار بین وضعیت‌های گسسته بیماری در طول زمان تغییر می‌کند. (۴۲) به عنوان مثال Bartolomeo و همکاران، پیشرفت سیروز کبدی به کارسینوم سلول کبدی<sup>۱</sup> (HCC) را با استفاده از مدل مارکوف پنهان<sup>۲</sup> بررسی کردند. هدف از آن مطالعه، برآورد احتمال انتقال بین دو وضعیت سیروز کبد و HCC بوده است. احتمال پیشرفت HCC در مردان مبتلا به سیروز، بیشتر و نسبت شانس مبتلا شدن به HCC در بیماران بالای ۶۵ سال، ۱/۵۴۷ برابر بیماران کمتر از ۶۵ سال بوده است. نسبت شانس مرگ در بیماران بیشتر از ۶۵ سال به علت سیروز و HCC به ترتیب، ۲/۳۷۹ و ۱/۴۱۰ برابر بیماران کمتر از ۶۵ سال بود. (۲۳) مدل‌های چندوضعیتی در دامنه وسیعی از کاربردهای پزشکی از قبیل AIDS/HIV، نارسایی کبد، سرطان سینه، دیابت، زوال عقل و مشکلات پس از پیوند ریه به کار گرفته شدند. (۴۳-۵۱)

بررسی روند انتقال بین وضعیت‌های بیماری سیروز کبدی و در نظر گرفتن عارضه آسیت به عنوان یکی از این وضعیت‌ها، در مطالعات گذشته کمتر بررسی شده‌است. از این رو نقطه قوت و علت تمایز این مطالعه با مطالعات پیشین، بررسی شدت و احتمال انتقال و عوامل موثر بر این انتقال است که می‌تواند کمکی به تحلیل بقا بیماران داشته باشد.

با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه، بروز عارضه آسیت در افزایش احتمال انتقال به وضعیت‌های پیوند و مرگ موثر است و نقش بسزایی در روند پیشرفت بیماری سیروز کبد دارد. بنابراین توجه به این عارضه شایع می‌تواند در طول عمر بیمار نقش مهمی ایفا کند. همچنین این مطالعه نشان داد که ابتلا به هر دو عارضه آسیت و آنسفالوپاتی، منجر به افزایش شدت انتقال بیماران به سمت مرگ می‌شود. از طرفی اثر متغیرهای سن و بیلی‌روبین، بر شدت انتقال از وضعیت سیروز به وضعیت

<sup>1</sup> Hepatocellular carcinoma

<sup>2</sup> Hidden Markov Model

## REFERENCES

- Safa S, Esteghamati A, Nasiri Tousi M, Foroutan H, Ghofrani H, Sarbyaei A, et al. The effects of liver dysfunction on serum lipoprotein levels in patients with cirrhosis and chronic hepatitis. *Iran J Diabetes Metabolism* 2005;5:153-6.
- Bacon BR. Cirrhosis and its complications. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors *Harrison's Principle of Internal Medicine* 17th ed: McGraw Hill 2008:1971-4.
- Sheikhian MR, MeysamiBonab S, Ahadi M, Talebi M, Maa-soomi E. Relationship between Behavioral Disorders and Quality of Life in Patients with Liver Cirrhosis. *Govaresh* 2014;19:20-5.
- Iwamura K. [Liver cirrhosis in Asia and Africa]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 1983;21:637-43.
- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Slesinger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology,



- diagnosis, management, expert consult premium edition-enhanced online features. *Elsevier Health Sciences* 2010.
6. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
  7. Mesulam M, Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, et al. *Harrison's principles of internal medicine* 2011.
  8. Andreoli T, Carpenter C, Griggs R, Benjamin I. Cecil's Essentials of Medicine, Philadelphia, Saunders. Elsevier 2007.
  9. Barni S, Cabiddu M, Ghilardi M, Petrelli F. A novel perspective for an orphan problem: old and new drugs for the medical management of malignant ascites. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;79:144-53.
  10. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013;57:1651-3.
  11. Hajiani E, Hashemi S, Masjedizadeh R, Ahmadzadeh S. Liver Cirrhosis seen in GI Clinics of Ahvaz, Iran. *Govaresh* 2012;17:178-82.
  12. Warrell DA, Cox TM, Firth JD. Oxford textbook of medicine: Oxford University Press 2003.
  13. D'amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468-75.
  14. Conn HO. A peek at the child-turcotte classification. *Hepatology* 1981;1:673-6.
  15. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from Child to MELD. *Hepatology* 2001;33:473-5.
  16. Angermayr B, Cejna M, Karmel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003;52:879-85.
  17. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005;11:3099-104.
  18. Gheorghe L, Popescu I, Iacob R, Iacob S, Gheorghe C. Predictors of death on the waiting list for liver transplantation characterized by a long waiting time. *Transpl Int* 2005;18:572-6.
  19. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
  20. Brown RS, Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P, et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl* 2002;8:278-84.
  21. Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Calne RY, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet* 2000;356:621-7.
  22. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000;232:490-500.
  23. Bartolomeo N, Trerotoli P, Serio G. Progression of liver cirrhosis to HCC: an application of hidden Markov model. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:38.
  24. Jackson C. Multi-state modelling with R: the msm package. *J Statistical Software* 2016:1-57.
  25. Yeh HW. Estimating parameters in Markov models for longitudinal studies with missing data or surrogate outcomes. *ProQuest* 2007.
  26. Titman AC. Model diagnostics in multi-state models of biological systems. PhD Thesis, University of Cambridge 2008.
  27. Jackson C. Package msm: Multi-state Markov and hidden Markov models in continuous time. *J Statistical Software* 2014.
  28. Baghban AA, Jambarsang S, Pezeshk H, Nayeri F. The effects of temperature and birth weight on the transition rate of hypothermia in hospitalized neonates using Markov models. *Tehran Uni Med J* 2012;70:282-8.
  29. Titman AC, Sharples LD. A general goodness-of-fit test for Markov and hidden Markov models. *Statistics Med* 2008;27:2177-2195.
  30. Galassi U, Giordana A, Saitta L. Structured hidden markov models: A general tool for modeling agent behaviors. *Soft Computing Applications in Business. Springer* 2008;230:273-92.
  31. Titman AC. Computation of the asymptotic null distribution of goodness-of-fit tests for multi-state models. *Lifetime Data Anal* 2009;15:519-33.
  32. Cox DR, Miller HD. The theory of stochastic processes. *CRC Press* 1977;134.
  33. Jackson CH. Multi-state models for panel data: the msm package for R. *J Stat Software* 2011;38:1-29.
  34. Kalbfleisch J, Lawless JF. The analysis of panel data under a Markov assumption. *J Am Stat Assn* 1985;80:863-71.
  35. KhosraviKhorashad A, Nohesara N, SharifianRazavi M, Saadatnia H, Vossooghnia H, Saghafi M, et al. Evaluation of Osteoporosis in Patients with Non-alcoholic Liver Cirrhosis. *Govaresh* 2013;17:254-60.
  36. Behroozian R, Rostampour A, Khalkhali HR, Shateri K. Plasma levels of fibrinogen degradation products (fdp) and d-dimer in cirrhotic patients with and without ascites. *Urmia Med J* 2013;23:731-5.
  37. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841-56.
  38. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802-10.
  39. Saedi E, Toosi MN, Salehi M, Bizhaem SK, Abolghasemi J. Effective Factors for Risk of Death in Patients with Cirrhosis Using Competing Risks Model. *Govaresh* 2016;21:20-7.

40. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-5.
41. Abolghasemi J, Eshraghian MR, Toosi MN, Mahmoodi M, Foroushani AR. Introducing an Optimal Liver Allocation System for Liver Cirrhosis Patients. *Hepat Mon* 2013;13:e10479.
42. Jackson CH, Sharples LD, Thompson SG, Duffy SW, Couto E. Multistate Markov models for disease progression with classification error. *J Royal Stat Soci: Series D (The Statistician)* 2003;52:193-209.
43. Joly P, Commenges D. A Penalized Likelihood Approach for a Progressive Three-State Model with Censored and Truncated Data: Application to AIDS. *Biometrics* 1999;55:887-90.
44. Gentleman R, Lawless J, Lindsey J, Yan P. Multi-state Markov models for analysing incomplete disease history data with illustrations for hiv disease. *Stat Med* 1994;13:805-821.
45. Mathieu E, Loup P, Dellamonica P, Daures J. Markov Modelling of Immunological and Virological States in HIV-1 Infected Patients. *Biom J* 2005;47:834-46.
46. Jambarsang S, Akbarzadeh Baghban A, Hashemi Nazari SS, Zayeri F, Nikfarjam A. Modeling trend of the immune system in HIV positive people treated with antiretroviral drugs, using Markov model. *Tehran Univ Med J* 2015;73:639-45.
47. Andersen PK, Hansen LS, Keiding N. Assessing the influence of reversible disease indicators on survival. *Stat Med* 1991;10:1061-7.
48. Hsieh HJ, Chen THH, Chang SH. Assessing chronic disease progression using non-homogeneous exponential regression Markov models: an illustration using a selective breast cancer screening in Taiwan. *Stat Med* 2002;21:3369-82.
49. Marshall G, Garg SK, Jackson WE, Holmes DL, Chase HP. Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1993;100:1133-9.
50. Joly P, Commenges D, Helmer C, Letenneur L. A penalized likelihood approach for an illness-death model with interval-censored data: application to age-specific incidence of dementia. *Biostatistics* 2002;3:433-43.
51. Jackson CH, Sharples LD. Hidden Markov models for the onset and progression of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Stat Med* 2002;21:113-28.