

## Research Paper

# Survival Analysis of the Human Immunodeficiency Virus in Iranian Patients: A Multistate Model



Fatemeh Amiri<sup>1</sup>, Ghodrat Roshanaei<sup>1</sup>, Meysam Olfati Far<sup>2</sup>, \*Rasoul Najafi<sup>2</sup>, Jalal Poorolajal<sup>3</sup>

1. Department of Health and Epidemiology, School of Medical, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2. Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3. Department of Epidemiology, School of Health, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran.



**Citation:** Amiri F, Roshanaei Gh, Olfati Far M, Najafi R, Poorolajal J. [Survival Analysis of the Human Immunodeficiency Virus in Iranian Patients: A Multistate Model (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2021; 24(2):180-195. <https://doi.org/10.32598/JAMS.24.2.5530.2>

**doi** <https://doi.org/10.32598/JAMS.24.2.5530.2>



### Article Info:

Received: 25 Feb 2020

Accepted: 27 Feb 2021

Available Online: 01 Jun 2021

### Key words:

Multistate model, Intermediate state, Human Immunodeficiency Virus (HIV), Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), Tuberculosis

## ABSTRACT

**Background and Aim** Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) caused by Human Immunodeficiency Virus (HIV), is a chronic and potentially life-threatening disease. Numerous factors affect its development and progression. Therefore, the present study attempted to identify characteristics impacting the prognosis and progression of AIDS using multistate models.

**Methods & Materials** The present retrospective study consisted of 2185 patients affected with HIV referring to Behavioral Disease Counseling Centers in Tehran City, Iran, from 2004 to 2013. We considered multiple states of AIDS, tuberculosis, and tuberculosis/AIDS in the natural history of the disease (from the onset of HIV disease until death occurred). Then, we applied the multistate models, to examine the effect of contextual demographic and clinical variables on survival time; subsequently, the transition probabilities of HIV.

**Ethical Considerations** This study was approved by the Research Ethics Committee of Hamadan University of Medical Sciences (Code: IR.UMSHA.REC.1396.117).

**Results** HIV-Related deaths in individuals with an incarnation history were 2.40 times higher than in those without the prison history. Death risk was also 1.70 and 1.80 times higher in those aged 25-44 and 44 years, respectively, compared to the individuals aged less than 25 years. An inverse relationship was also found between CD4 levels and the risk of death in our participants.

**Conclusion** Antiretroviral therapy, CD4 count, age, and history of imprisonment were the main factors in the progression of the disease and subsequent death in HIV patients. Thus, preventing the further spread of the disease to the community and controlling the disease in the patients requires targeted educational and therapeutic interventions; accordingly, the community will be familiarized with transmission routes and the preventing principle of disease. Furthermore, we can encourage patients to visit the healthcare centers early.

## Extended Abstract

### 1. Introduction

**B**y disrupting the immune system, Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) ex-

poses individuals to Tuberculosis (TB) absorbing state and increases the death rate [1, 2]. The global incidence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and TB equals 0.44%; in Iran, 0.037% of deaths occur due to HIV and TB [2, 3]. Survival modeling can estimate the survival function for each individual at any given time [4, 5].

### \* Corresponding Author:

Rasoul Najafi, Msc.

Address: Department of Biostatistics, Faculty of Health, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

Tel: +98 (918) 5631301

E-mail: rasolnajafi@yahoo.com

An intermediate state is a flexible tool, that practically, can easily examine the results of different survival models by fully considering the intermediate event [6]. The simplest form of this model involves describing the process of health to disease and death, i.e., called the disease-death model [7]. Intermediate states are used to estimate the transition odds and the factors affecting each transition [6-12]. In the present study, an intermediate state was used to examine the progression of HIV infection to death.

### 2. Materials and Methods

In this retrospective study, patients' information was extracted from their treatment records using a checklist that included demographic, behavioral, and disease transmission information. The intermediate state, at each stage, measured the impact of factors affecting the progression of the disease [13]. The time of diagnosis of HIV was considered as the baseline, the death as the absorbing state, and the stages of AIDS, TB, and the simultaneous infection of HIV/TB as intermediate states (Figure 1).

To estimate the odds of transition between states, we used the Allen-Johnson estimator probability of staying (Formula 1) [7]:

$$\hat{P}(s,t) = \prod_{s < u < t} \{I + \bar{d} \wedge(u)\}$$

I represent the same matrix, and  $\bar{d} \wedge(u) \bar{d} \wedge(u)$  is a matrix in which in its non-diameter elements, the momentary hazards of transition from the g-state to the h-state are  $\lambda_{gh}(u) \lambda_{gh}(u)$ . Instantaneous hazards were estimated as Formula 2:

$$\lambda_{gh}(u) = \frac{d_{gh}(s)}{Y_g(s)}$$

$Y_g(s) Y_g(s)$  reflects the number of individuals who are at risk in a state other than g at time s in a state other than  $d_{gh}(s) d_{gh}(s)$  represents the number of subjects that have entered stated h from state g at the s time.

To examine the effect of auxiliary variables on cause-specific risk for the individual, a proportional risk model was used (Formula 3):

$$\lambda_k(t|Z_j) = \lambda_{k|0}(t) \exp(\beta_k^T Z_j)$$

The estimation of parameters was performed using the partial odds method, as Formula 4 [10]:

$$L(\beta\beta) = \prod_{i=1}^N \left\{ \frac{w_i(t) \exp(\beta^T Z_i)}{\sum_{j=1}^N w_j(t) \exp(\beta^T Z_j)} \right\}$$

$$\prod_{i=1}^N \left\{ \frac{w_i(t) \exp(\beta^T Z_i)}{\sum_{j=1}^N w_j(t) \exp(\beta^T Z_j)} \right\}$$

To analyze the obtained data, mState and msSurv packages were used in R software version 3.3.3.

### 3. Results

The Mean±SD age of examined 2185 participants was 33.9±10.3 years. Of the 1195(54.7%) subjects infected with HIV, 619(51.7%) received antiretroviral treatment and 342(28.6%) patients received isoniazid prophylaxis.

Approximately 20% of the explored participants were expired within the first 10 years after being diagnosed with HIV. In this time, about 40% of the subjects remained HIV-positive, and about 40% of those experienced AIDS.

In the first transition from the primary state (HIV diagnosis) to state 2 (AIDS diagnosis) (Figure 1), the variables of age, isoniazid intake, CD4 count, and the routes of trans-

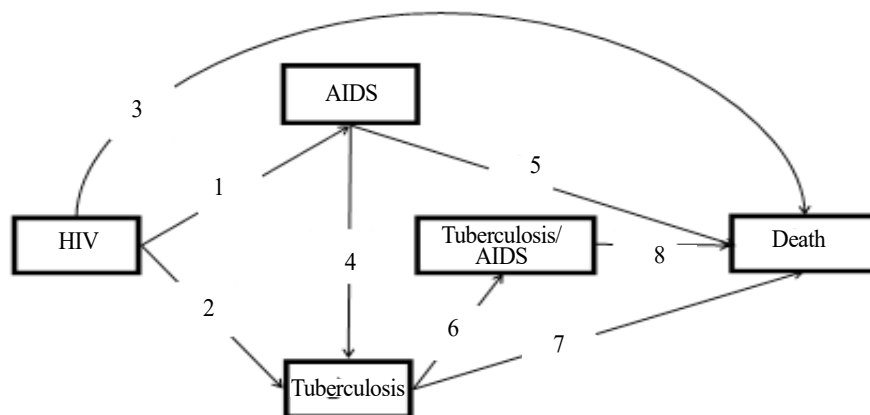


Figure 1. Natural history chart of individuals with HIV

**Table 1. Characteristics of HIV + patients by gender**

Variables	Gender, No. (%)		Total No. (%)	
	Male	Female		
HIV	Not have	760(3.45)	230(3.45)	990(3.45)
	Have	917(7.54)	278(7.54)	1195(7.54)
Tuberculosis	Not have	1599(3.95)	495(4.97)	2094(8.95)
	Have	78(7.4)	13(6.2)	91(2.4)
Age	25>	147(8.8)	110(7.21)	257(8.11)
	44-25	1276(1.76)	335(9.65)	1611(7.73)
	44<	254(1.15)	63(4.12)	317(5.14)
The prison history	Yes	1262(3.75)	37(3.7)	1299(5.59)
	No	415(7.24)	471(7.92)	886(5.40)
Treatment with antiretroviral drugs	Yes	618(9.36)	1(20)	619(9.36)
	No	1055(1.63)	4(80)	1059(1.63)
Get Isoniazid	Yes	276(5.16)	66(13)	342(7.15)
	No	1401(5.83)	442(87)	1843(3.84)
Ways of transmission	Sex	637(38)	35(9.6)	672(8.30)
	Injection	136(1.8)	358(5.70)	494(6.22)
	blood transition	17(1)	9(8.1)	26(2.1)
	Tattooing	722(1.43)	17(3.3)	739(8.33)
	Mother to child	55(3.3)	12(4.2)	67(1.3)
	Multiple encounters	27(6.1)	30(9.5)	57(6.2)
	Surgery/Dentistry	65(9.3)	44(7.8)	109(5)
	Unknown	18(1.1)	3(6.0)	21(1)



mission were influential. In this study, the transitions of HIV to TB, AIDS to death, and TB to TB/AIDS were not included in Tables 1 and 2 due to the lack of significance of the variables. The variables affecting the third transition (transition from HIV to death, Figure 1) were also a history of imprisonment, age, and the use of antiretroviral drugs, respectively ( $P < 0.05$ ).

The variables affecting the fourth transition (transition from AIDS to TB, Figure 1) also significantly influenced disease progression and TB, respectively, which included gender, prison history, age, isoniazid intake, CD4, and anti-

retroviral treatment (Table 2). The effective variables in the fifth transition (transition from AIDS to death) were gender, imprisonment, isoniazid intake, CD4, and antiretroviral therapy, in sequence (Table 1).

#### 4. Discussion

In our study, the risk of death was higher in HIV-infected patients who did not receive antiretroviral therapy than in those who expired. Other studies indicated that antiretroviral therapy reduces the burden of disease in HIV-infected patients [11-13]. A prognostic factor of HIV disease is the

**Table 2. Determining demographic factors affecting all possible transitions in HIV patients**

Transition Variables	HIV→HIV		HIV→ death		Tuberculosis →HIV		HIV→ death		HIV→ death Tuberculosis		
	HR	sig	HR	sig	HR	sig	HR	sig	HR	Sig	
Gender	Female	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
	Male	2	0/150	0/17	0/931	2/05	0/027	2/95	0/001	0/92	0/822
The pris- on his- tory	No	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
	Yes	1/03	0/677	2/40	0</001	1/66	0/036	1/94	0/001	1/43	0/224
Age	<25	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
	25-44	1/52	0</001	1/70	0</001	1/30	0/030	1/66	0/225	0/60	0/359
	>44	1/79	0/003	1/80	0/001	1/52	0/012	1/62	0/025	0/12	0/937



number of CD4 cells [14]. Our study also confirmed its effects on AIDS, post-AIDS TB development, and AIDS-related deaths. Low CD4 cell count is a direct factor in the development of TB in individuals living with HIV [15, 16]. In our study, the age of individuals was significantly associated with AIDS, HIV-related death, and AIDS-related death, i.e., consistent with other studies [13, 16-20]. The effect of gender was approved on TB generated after AIDS and AIDS-induced death [21, 22]. However, the effect of gender has not been confirmed in some studies in this respect [20]. Prison history was influential in our study on HIV-related deaths, post-AIDS TB, and AIDS-induced deaths, i.e., consistent with other studies [23, 24]. The main risk factor for the spread of HIV and AIDS in Iran is injection drug use. The most common cause of disease transmission in men is injecting drugs and in women, is sexual intercourse [13, 25, 26]. Isoniazid intake was effective in the progression of HIV to AIDS, AIDS to TB, and death from AIDS [18, 27, 28].

The current study results indicated the effects of different clinical and baseline variables on the natural course of this disease. Therefore, preventing the further spread of the disease to the community and controlling the disease in patients requires targeted educational and therapeutic interventions that familiarize community members with the routes of transmission and the prevention of the disease and encourage patients to visit medical centers early.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Research Ethics Committee of Hamadan University of Medical Sciences (Code: IR.UMSHA.REC.1396.117).

### Funding

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

### Authors' contributions

All authors equally contributed to preparing this article.

### Conflicts of interest

The authors declared no conflicts of interest.

### Acknowledgements

We appreciate the cooperation of the Vice Chancellor for Research and Technology of Hamadan University of Medical Sciences.

This Page Intentionally Left Blank

## مقاله پژوهشی

### تحلیل بقای HIV در بیماران ایرانی: یک مدل چندحالتی

فاطمه امیری<sup>۱</sup>، قدرت روشنائی<sup>۱</sup>، میثم الفتی فر<sup>۲</sup>، رسول نجفی<sup>۳</sup>، جلال پورالعجل<sup>۳</sup>

۱. گروه بهداشت و اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۲. مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبدی، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** سندرم نقص ایمنی انسان که ناشی از ویروس HIV است، یک بیماری مزمن و بالقوه تهدیدکننده زندگی به شمار می‌آید. عوامل متعددی در ابتلا و پیشرفت آن اثرگذار هستند، بنابراین مطالعه حاضر سعی می‌کند عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی و پیشرفت بیماری HIV را با استفاده از مدل‌های چندحالتی شناسایی کند.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه گذشته‌نگر حاضر متشکل از ۲۱۸۵ بیمار مبتلا به HIV مراجعه‌کننده به مراکز مشاوره بیماری‌های رفتاری شهر تهران از سال ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۲ است. ما حالات چندگانه ایدز، سل و سل/ایدز را در سیر طبیعی بیماری (از زمان شروع بیماری HIV تا رخداد مرگ) در نظر گرفتیم، سپس با به‌کارگیری مدل‌های چندحالتی اثر متغیرهای جمعیت‌شناختی و بالینی را بر زمان بقا و سپس احتمالات گذار HIV بررسی کردیم.

**ملاحظات اخلاقی:** کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان این مطالعه را با کد IR.UMSHA.REC.1396.117 به ثبت رسانده است.

**یافته‌ها:** مرگ ناشی از HIV در افراد با سابقه زندان ۲/۴۰ برابر افراد بدون سابقه زندان بود. این خطر در افراد ۲۵ تا ۴۴ سال و بیشتر از ۴۴ سال نیز به ترتیب ۱/۷۰ و ۱/۸۰ برابر افراد کمتر از ۲۵ سال بود. رابطه معکوسی هم بین سطوح CD4 و مرگ در بین شرکت‌کنندگان در مطالعه ما مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** درمان ضد رتروویروسی، تعداد سلول‌های CD4، سن و سابقه زندان از مهم‌ترین عوامل در پیشرفت بیماری و مرگ بیماران HIV بود، بنابراین جلوگیری از گسترش بیشتر بیماری به جامعه و کنترل بیماری در مبتلایان نیازمند مداخلات آموزشی و درمانی هدفمند است که در آن هم افراد جامعه با راه‌های انتقال و پیشگیری از بیماری آشنا شوند و هم بیماران برای مراجعه زودهنگام به مراکز درمانی رغبت پیدا کنند.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۰۶ اسفند ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۰۹ اسفند ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۱ خرداد ۱۴۰۰

### کلیدواژه‌ها:

مدل چندحالتی، حالت میانی، HIV، ایدز، سل

### مقدمه

سیستم ایمنی بدن، مبتلایان را در معرض ابتلا به انواع عفونت‌های فرصت‌طلب از جمله سل (TB) قرار می‌دهد [۱]. سل میزان مرگ‌ومیر افراد مبتلا را افزایش می‌دهد [۲]. میزان بروز HIV و سل در جهان ۰/۴۴ درصد در هر ۱۰۰ هزار نفر برآورد شده و طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت در ایران ۰/۰۳۷ از موارد مرگ‌ومیر ناشی از HIV و سل است [۳]. برخی عوامل مانند بار ویروسی، درمان با داروهای ضد رتروویروسی

و ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) از راه‌های مختلفی همچون رابطه جنسی (واژینال، دهانی و مقعدی)، انتقال خون، سوزن‌های زیرپوستی، خالکوبی و ... منتقل می‌شود. این ویروس در دستگاه ایمنی بدن نوعی بیماری به نام ایدز (AIDS) را ایجاد می‌کند. بیماری ایدز نیز با مختل کردن

1. Human Immunodeficiency Virus (HIV)
2. Acquired Immune-Deficiency Syndrome (AIDS)

3. Tuberculosis (TB)

\* نویسنده مسئول:

رسول نجفی

نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبدی.

تلفن: ۰۱۳۰۱۵۶۳ (۹۱۸) ۰۹۸+

پست الکترونیکی: rasolnajafi@yahoo.com

در مدل‌های چندحالتی افراد ممکن است چندین رخداد را تا پایان دوره پیگیری تجربه کنند؛ همچنین در این مدل‌ها در صورتی که نوع رخداد پایانی مرگ باشد، می‌توان به طور جداگانه مرگ را با توجه به علت آن بررسی کرد. بنابراین برای برآورد احتمالات گذار و تعیین عوامل مؤثر بر هر گذار از مدل‌های چندحالتی استفاده می‌شود [۱۲-۶]. با توجه به اینکه مدل بیماری مرگ تنها یک حالت میانی در مدل‌بندی پیشرفت بیماری HIV را در نظر می‌گیرد، این احتمال وجود دارد که نادیده گرفتن سایر رخدادهای میانی بر محاسبه احتمال خطر و بقای پیشامد نهایی اثر بگذارد. بنابراین در مطالعه حاضر از مدل چندحالتی برای بررسی پیشرفت عفونت HIV تا زمان مرگ استفاده شده است که دارای سه حالت میانی ایدز، سل و ایدز/سل است. افراد مبتلا به HIV ممکن است تا پایان پیگیری هر یک از مراحل پیشرفت این بیماری را تجربه کنند. همچنین عوامل اثرگذار بر هر مرحله پیشرفت این بیماری نیز تعیین شد.

### مواد و روش‌ها

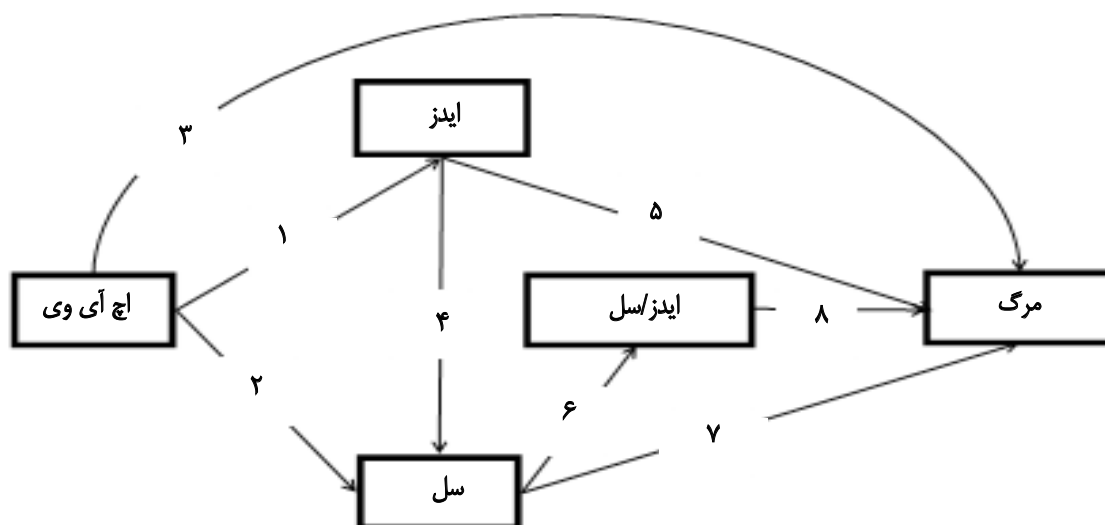
مطالعه حاضر یک مطالعه گذشته‌نگر است. افراد شرکت‌کننده در این مطالعه ۲۱۸۵ فرد مبتلا به HIV ساکن شهر تهران بوده‌اند که طی مهر و موم‌های ۹۲-۱۳۸۳ پیگیری شدند. ما اطلاعات مربوط به بیماران را با استفاده از یک چک‌لیست از پیش‌ساخته از پرونده درمانی آن‌ها استخراج کردیم. چک‌لیست استفاده‌شده شامل اطلاعات جمعیت‌شناختی (سن، جنسیت و ...)، اطلاعات رفتاری (سوءمصرف مواد مخدر و الکل، مصرف سیگار و ...)، راه‌های انتقال بیماری

(ART)؛<sup>۴</sup> تعداد سلول‌های CD4، سن، جنسیت و ... بر مدت‌زمان بقای بیماران مبتلا به ایدز و سل اثرگذار هستند [۳]. تعیین عوامل اثرگذار بر افزایش مدت‌زمان بقای بیماران اهمیت زیادی دارد [۲].

یکی از اهداف اصلی مدل‌سازی داده‌های بقا تعیین عوامل اثرگذار بر مدت‌زمان بقاست. با مدل‌سازی بقا می‌توان برآورد تابع بقا برای هر فرد در هر لظه زمانی را به دست آورد [۴]. ساده‌ترین مدل بقا، شامل یک نقطه شروع و یک نقطه پایانی است، مرگ یا هر رخداد دیگری می‌تواند یک نقطه پایانی باشد [۵]. در بسیاری از بیماری‌های مزمن، روند پیشرفت بیماری شامل رخدادهای میانی است که می‌تواند حالت شروع برای رخدادهای بعدی تلقی شود. مثلاً در بیماران مبتلا به HIV، فرد ممکن است بعد از پیشرفت بیماری وارد مرحله ایدز شود و در صورتی که برای این فرد پیگیری ادامه یابد ممکن است، بعد از مدتی عفونت‌های فرصت‌طلب همچون سل را نیز تجربه کرده و در نهایت فوت شود. بنابراین در مدل‌سازی بقا خروج افراد از یک حالت و ورود به حالت دیگر را رخداد می‌نامند [۴]. مدل چندحالتی<sup>۵</sup> یک ابزار انعطاف‌پذیر است که در عمل می‌تواند با در نظر گرفتن رخداد میانی به طور کامل نتایج حاصل از مدل‌های گوناگون بقا را به سادگی بررسی کند [۶]. ساده‌ترین حالت این مدل، شامل توصیف پروسه حالت سلامتی به بیماری و مرگ است که مدل بیماری مرگ نام دارد. به طور کلی در حالت پایانی فقط یک نوع رخداد وجود دارد و آن مرگ است [۷].

4. Antiretroviral Therapy Trugs

5. Multi-states model



تصویر ۱. نمودار سیر طبیعی (Natural History) افراد مبتلا به HIV





زمان مطالعه بی‌اطلاع بودیم به‌منزله موارد سانسور شده (افراد به دلایل گوناگون مانند مهاجرت، عدم توانایی در ادامه روند درمان و ...) در نظر گرفتیم.

در برخی از بیماری‌ها ممکن است در دوره پیگیری از مرحله شروع بیماری تا پیامد، دو یا چند حالت میانی رخ دهد که هرکدام از این حالات مربوط به یک مرحله خاص از پیشرفت بیماری باشد. بنابراین در این مطالعه‌ها می‌توان از مدل چندحالتی برای مدل‌سازی فرایند پیشرفت بیماری استفاده کرد و در هر مرحله تأثیر عوامل مؤثر بر پیشرفت بیماری را سنجید [۱۳]. افراد مبتلا به عفونت HIV تا پایان

(مصرف تزریقی مواد مخدر، رابطه جنسی و ...) و همچنین اطلاعاتی در مورد ابتلا هم‌زمان به سل و ایدز، تعداد سلول‌های CD4، درمان ضد رتروویروسی (ART)، پروفیلاکسی دارویی ایزونیاژید<sup>۱</sup>، تاریخ تشخیص HIV، تاریخ تشخیص AIDS، تاریخ مرگ، علت مرگ و تاریخ آخرین اطلاع از بیماران (از طریق مراجعه به پرونده یا پیگیری تلفنی در سال ۹۲) بود. افرادی که در طول دوره پیگیری رخداد مرگ را تجربه نکرده‌اند و نیز افرادی که به هر دلیلی از وضعیت حیات آن‌ها بعد از اتمام

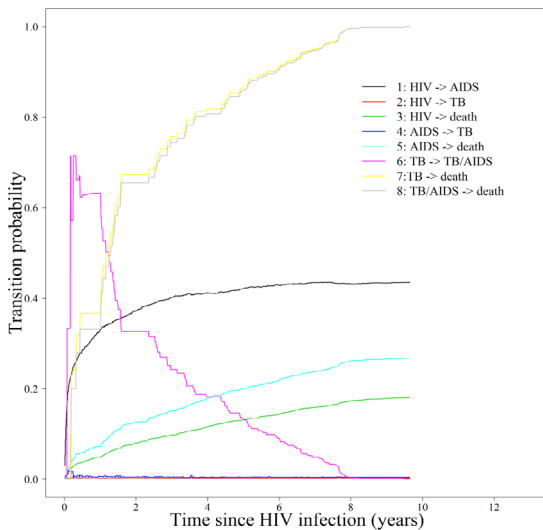
6. Isoniazid Preventive Therapy

جدول ۱. ویژگی‌های بیماران HIV+ به تفکیک جنسیت

متغیرها	جنسیت، تعداد (درصد)		کل، تعداد (درصد)	
	مرد	زن		
ایدز	ندارد	۲۳۰ (۴۵/۳)	۹۹۰ (۴۵/۳)	
	دارد	۹۱۷ (۵۴/۷)	۱۱۹۵ (۵۴/۷)	
سل	ندارد	۱۵۹۹ (۹۵/۳)	۲۰۹۴ (۹۵/۸)	
	دارد	۷۸ (۴/۷)	۹۱ (۴/۲)	
سن	> ۲۵	۱۴۷ (۸/۸)	۲۵۷ (۱۱/۸)	
	۲۵-۴۴	۱۲۷۶ (۷۶/۱)	۱۶۱۱ (۷۳/۷)	
	< ۴۴	۲۵۴ (۱۵/۱)	۳۱۷ (۱۴/۵)	
زندانی	بله	۱۲۶۲ (۷۵/۳)	۱۲۹۹ (۵۹/۵)	
	خیر	۴۱۵ (۲۴/۷)	۸۸۶ (۴۰/۵)	
درمان با داروهای ضد رتروویروسی	بله	۶۱۸ (۳۶/۹)	۶۱۹ (۳۶/۹)	
	خیر	۱۰۵۵ (۶۳/۱)	۱۰۵۹ (۶۳/۱)	
دریافت ایزونیاژید	بله	۲۷۶ (۱۶/۵)	۳۴۲ (۱۵/۷)	
	خیر	۱۴۰۱ (۸۳/۵)	۱۸۴۳ (۸۴/۳)	
راه‌های انتقال	جنسی	۶۳۷ (۳۸)	۶۷۲ (۳۰/۸)	
	تزریقی	۱۳۶ (۸/۱)	۴۹۴ (۲۲/۶)	
	انتقال خون	۱۷ (۱)	۲۶ (۱/۲)	
	خال کوبی	۷۲۲ (۴۳/۱)	۷۳۹ (۳۳/۸)	
	مادر به کودک	۵۵ (۳/۳)	۶۷ (۳/۱)	
	مواجهه چندگانه	۲۷ (۱/۶)	۵۷ (۲/۶)	
	جراحی/دندانپزشکی	۶۵ (۳/۹)	۱۰۹ (۵)	
	نامعلوم	۱۸ (۱/۱)	۲۱ (۱)	
			۳ (۰/۶)	
			۳۵ (۶/۹)	
			۳۵۸ (۲۰/۵)	







تصویر ۳. بروردهای آلن - جانسون احتمالات گذار برای حالت‌های مختلف در بیماران HIV+

تعداد افرادی که در زمان  $s$  از حالت  $g$  به  $h$  وارد شده‌اند.

از طرفی ما به منظور ارزیابی اثر متغیرهای کمکی بر مخاطره علت ویژه برای فرد  $k$ ام از مدل مخاطرات متناسب به صورت زیر استفاده کردیم:

$$\lambda_k(t|Z) = \lambda_{k0}(t) \exp(\beta_k^T Z)$$

رگرسیون کاکس برای برازش تابع مخاطره، یک مدل نیمه پارامتریک در نظر می‌گیرد که می‌توان متغیرهای توضیحی یا ریسک فاکتورها را به آن اضافه کرد، ولی باید تابع مخاطره را به‌منزله تابعی نامشخص و غیرمنفی از زمان در نظر گرفت. در ساده‌ترین حالت خطر برای یک شخص متغیر  $Z_1$  است.

بنابراین برآورد پارامترها (ضریب تأثیر متغیرهای کمکی در هر یک از حالت‌ها) با استفاده از روش درست‌نمایی جزئی به صورت زیر تعیین شد [۱۰]:

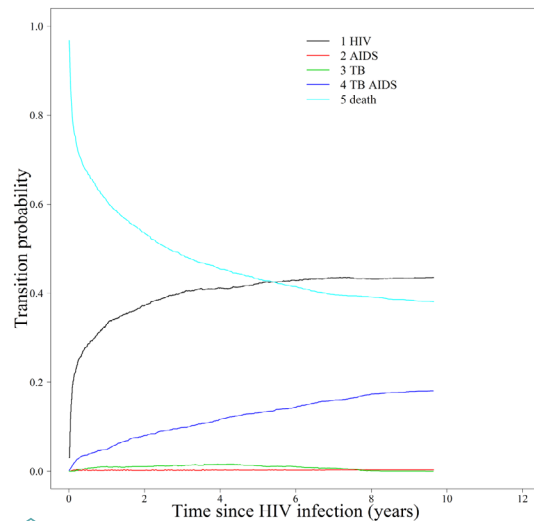
$$L(\beta) = \prod_{i=1}^N \left\{ \frac{w_i(t_i) \exp(\beta^T Z_i)}{\sum_{j=1}^N w_j(t_i) \exp(\beta^T Z_j)} \right\}$$

$$\prod_{i=1}^N \left\{ \frac{w_i(t_i) \exp(\beta^T Z_i)}{\sum_{j=1}^N w_j(t_i) \exp(\beta^T Z_j)} \right\}$$

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از پکیج‌های State m- و ms- در نرم‌افزار R version ۳/۳/۳ استفاده کردیم.

### یافته‌ها

میانگین  $\pm$  انحراف معیار سنی ۲۱۸۵ شرکت‌کننده در مطالعه



تصویر ۲. بروردهای آلن - جانسون احتمالات ماندن در هر حالت در بیماران HIV+

پیگیری (مرگ یا سانسور، خارج شدن از مطالعه بدون تجربه مرگ) ممکن است حالات گوناگون پیشرفت به مرحله ایدز، ابتلا به سل و یا ابتلای هم‌زمان به ایدز/ سل را تجربه کنند. ما در این مطالعه زمان تشخیص ابتلا به HIV را حالت شروع فرایند، مرگ را حالت پایانی  $\gamma$  و مراحل ایدز، سل و ابتلای هم‌زمان ایدز/ سل را حالات میانی  $\alpha$  به شکل زیر در نظر گرفتیم (تصویر شماره ۱).

ما به منظور برآورد احتمال گذار بین حالت‌ها، احتمال ماندن در هر حالت در زمان  $t$  (تعداد مهر و موم‌های پیگیری) از برآوردگر آلن جانسون استفاده کردیم [۷]. برآورد آلن جانسون را می‌توان به صورت حاصل ضرب ماتریسی به شکل زیر نوشت:

$$\hat{P}(s, t) = \prod_{s < u < t} \{ I + d^{\wedge}(u) \}$$

$$s < u < t$$

$d^{\wedge}(u)$  ماتریس همانی است و  $d^{\wedge}(u) d^{\wedge}(u)$  ماتریسی است که در عناصر غیر قطر اصلی آن مخاطرات لحظه‌ای انتقال از حالت  $g$  به حالت  $h$  یعنی  $\lambda_{gh}(u)$  است. همچنین مخاطره لحظه‌ای به صورت زیر برآورد شد:

$$\overline{\lambda}_{gh}(u) = \frac{d_{gh}(s)}{Y_g(s)}$$

که در آن  $Y_g(s)$  تعداد افرادی است که در زمان  $s$  در حالت  $g$  در معرض خطر گذار به حالتی غیر از  $g$  هستند.

7. Absorbing State

8. Intermediate State

جدول ۲. تعیین عوامل جمعیتی اثرگذار بر همه گذارهای ممکن در بیماران HIV

متغیرها	گذار	HIV → ایدز		سل → ایدز		مرگ → HIV		مرگ → ایدز		مرگ → ایدز/سل	
		Sig	HR	Sig	HR	Sig	HR	Sig	HR	Sig	HR
جنسیت	زن	۱	-	۱	-	۱	-	۱	-	۱	-
	مرد	۲	۰/۱۵۰	۲	۰/۲۷	۲	۰/۹۳۱	۲	۰/۹۲	۲	۰/۸۲۲
زندان	خیر	۱	-	۱	-	۱	-	۱	-	۱	-
	بله	۱/۰۳	۰/۶۷۷	۱/۰۳	۰/۳۶	۱/۰۳	>۰/۰۰۱	۱/۰۳	۱/۴۳	۱/۰۳	۰/۲۲۴
سن	۲۵ >	۱	-	۱	-	۱	-	۱	-	۱	-
	۲۵-۴۴	۱/۵۲	>۰/۰۰۱	۱/۳۰	۰/۳۰	۱/۳۰	>۰/۰۰۱	۱/۳۰	۰/۶۰	۱/۳۰	۰/۳۵۹
	۴۴ <	۱/۷۹	۰/۰۰۳	۱/۵۲	۰/۱۲	۱/۵۲	۰/۰۰۱	۱/۵۲	۰/۱۲	۱/۵۲	۰/۹۳۷



سل به ایدز/ سل در ابتدای زمان ابتلا، روندی صعودی داشت؛ اما با گذشت زمان ما شاهد یک روند نزولی بودیم، به طوری که در سال دهم پیگیری مقدار احتمال آن به صفر نزدیک می‌شود. به این معنی که با گذشت زمان تعداد افراد حاضر در مطالعه در حال کاهش است، به طوری که بیشتر افراد فوت شدند یا برخی از آن‌ها نیز به هر دلیلی (سانسور) از مطالعه حذف شدند (تصویر شماره ۲).

نتایج ما نشان داد که تقریباً ۲۰ درصد افراد در ۱۰ سال اول بعد از تشخیص ابتلا به HIV فوت می‌شوند. این افراد ممکن است دچار ایدز و سل شده باشند یا اینکه بدون ابتلا به سل و ایدز فوت شده باشند. در این بازه زمانی تقریباً ۴۰ درصد افراد همچنان در حالت HIV باقی مانده‌اند و در حدود ۴۰ درصد از سایر افراد هم عفونت ایدز را تجربه کردند (تصویر شماره ۳).

### رگرسیون مخاطره علت ویژه

نظر به سنجش اثر فاکتورهای مهم بالینی و جمعیت‌شناختی بر احتمالات گذار بیماری ما از مدل رگرسیون مخاطره علت ویژه استفاده کردیم. به این منظور مدل مذکور را برای گذارهای تعیین‌شده در سیر طبیعی بیماری برآزش دادیم. در اولین گذار مطالعه ما که مربوط به گذار از حالت اولیه (تشخیص HIV) به حالت دوم که ابتلا به ایدز است (تصویر شماره ۱) متغیرهای سن، دریافت ایزونیازید، تعداد CD4 و راه‌های انتقال بیماری مؤثر بودند. به این نحو که با افزایش سن خطر ابتلا به ایدز بیشتر می‌شود. خطر ابتلا به ایدز در افراد رده ۲۵ تا ۴۴ سال و بیشتر از ۴۴ سال به ترتیب ۱/۵۲ و ۱/۷۹ برابر افراد رده سنی

حاضر ۱۰/۳ ± ۳۳ سال بود. از بین ۱۱۹۵ نفری (۵۴/۷ درصد) که مبتلا به ایدز شدند ۶۱۹ (۵۱/۷ درصد) نفر درمان ضدتروویروسی و ۳۴۲ (۲۸/۶ درصد) فرد بیمار پروفیلاکسی دارویی ایزونیازید را دریافت کردند. به ترتیب شایع‌ترین راه‌های انتقال بیماری در مردان و زنان خالکوبی با ۷۲۲ (۴۳/۱ درصد) و تزریق با سرنگ مشترک ۳۵۷ (۷۰/۵ درصد) بود. از طرفی موارد منتقل شده با انتقال خون در هر دو گروه ۱۷ (۱ درصد) مردان و زنان ۹ (۱/۸ درصد) کمترین سهم را میان راه‌های انتقال بیماری داشتند (جدول شماره ۱).

نظر به اهمیت به‌کارگیری مدل‌های چندحالتی در مطالعه بیماری‌هایی مانند HIV که سیر طبیعی آن‌ها تا رخداد مرگ حالات میانی دیگری را در بر دارد. ما در این مطالعه از مدل‌های چندحالتی بقا به منظور بررسی عوامل مؤثر بر سیر طبیعی بیماری HIV استفاده کردیم. با در نظر گرفتن سیر طبیعی بیماری (تصویر شماره ۱) نتایج ما نشان داد که غالب افراد HIV مبتلا به سل و نیز افراد مبتلا به عفونت هم‌زمان سل و ایدز تا مهر و موم‌های پایانی مطالعه (۱۰ سال اول پیگیری) با احتمالی نزدیک به یک مرگ را تجربه خواهند کرد. به این معنی که وضعیت بیماری این افراد در طی زمان نهایتاً به حالت مرگ تغییر خواهد یافت. نتایج ما همچنین نشان داد که این عفونت ایدز است که افراد را بیشتر مستعد سل و نهایتاً مرگ می‌کند و نه خود HIV به‌تنهایی چرا که احتمال گذار HIV به سل خیلی کم و تقریباً نزدیک به صفر است؛ اما گذار موارد با عفونت ایدز به سل و نهایتاً ابتلا به عفونت هم‌زمان سل و ایدز در حد چشمگیری است. البته لازم به ذکر است که گذار

جدول ۳. تعیین عوامل بالینی اثرگذار بر همه گذارهای ممکن در بیماران HIV

متغیرها	گذار	HIV → ایدز		سل → ایدز		مرگ → HIV		مرگ → ایدز		مرگ → ایدز / سل
		Sig	HR	Sig	HR	Sig	HR	Sig	HR	
ایزونیازید	دریافت	-	۱	-	۱	-	۱	-	۱	-
	عدم دریافت	> ۰/۰۰۱	۱/۳۹	۰/۰۳۶	۱/۳۵	۰/۱۸۶	۱/۰۸	۰/۱۸۶	۰/۷۴	۰/۶۸۰
CD4	> ۲۰۱	-	۱	-	۱	-	۱	-	۱	-
	۳۵۰-۲۰۱	> ۰/۰۰۱	۰/۵۱	۰/۰۰۱	۰/۶۳	> ۰/۰۰۱	۰/۷۴	> ۰/۰۰۱	۰/۷۴	۰/۰۵۱
	۵۰۰-۳۵۱	> ۰/۰۰۱	۰/۶۲	۰/۰۰۱	۰/۳۴	۰/۴۱۷	۰/۷۶	> ۰/۰۰۱	۰/۶۲	۰/۰۱۳
	< ۵۰۱	> ۰/۰۰۱	۰/۵۶	۰/۰۳۳	۰/۵۷	۰/۵۹۹	۱/۱۰	> ۰/۰۰۱	۰/۵۶	۰/۶۴۵
ضلع تر ویروسی	دریافت	-	۱	-	۱	-	۱	-	۱	-
	عدم دریافت	۰/۳۳۴	۱/۰۷	۰/۰۰۸	۱/۴۳	۰/۰۰۱	۱/۴۰	> ۰/۰۰۱	۰/۷۳	۰/۳۳۱
راه‌های انتقال	جنسی	-	۱	-	۱	-	۱	-	۱	-
	تزریق	۰/۰۰۶	۰/۵۱	۰/۲۸۱	۱/۱۲	۰/۰۹۶	۰/۶۹	۰/۰۰۶	۰/۶۱	۰/۵۰۸
	انتقال خون	۰/۰۰۵	۰/۵۰	۰/۰۷۶	۱/۰۷	۰/۲۲۰	۰/۷۶	۰/۰۰۵	۰/۳۴	۰/۱۵۷
	خال کوبی	۰/۳۸۳	۰/۷۴	۰/۴۴۱	۱/۰۷	۰/۶۸۶	۰/۸۹	۰/۳۸۳	۲/۰۳	۰/۵۶۶
	مادر به کودک	۰/۰۰۲	۰/۴۷	۰/۴۸۳	۱/۰۸	۰/۰۳۱	۰/۶۲	۰/۰۰۲	۰/۴۱	۰/۲۳۱
	مواجهه چندگانه	> ۰/۰۰۱	۰/۳۷	۰/۰۰۱	۰/۳۸	۰/۰۰۱	۰/۴۲	> ۰/۰۰۱	۰/۱۰	۰/۰۱۳
	جراحی/دندانپزشکی	> ۰/۰۰۱	۰/۲۸	۰/۴۰۹	۱/۲۳	۰/۲۵۲	۰/۷۴	> ۰/۰۰۱	۰/۱۴	۰/۱۰۹
	نامعلوم	> ۰/۰۰۱	۰/۴۲	۰/۱۶۲	۱/۱۶	۰/۰۷۶	۰/۶۵	> ۰/۰۰۱	۰/۲۳	۰/۱۱۰



به ایدز در افرادی که تعداد CD4 آن‌ها ۲۰۱-۳۵۰، ۵۰۰-۳۵۰ و بیشتر از ۵۰۱ است به ترتیب ۰/۵۶، ۰/۶۲ و ۰/۵۱ برابر افرادی است که تعداد CD4 آن‌ها کمتر از ۲۰۱ است ( $P < ۰/۰۰۱$ ). نهایتاً خطر ابتلا به ایدز در بین افرادی که راه‌های انتقال بیماری در آن‌ها رابطه جنسی نبود کمتر مشاهده شد (جدول شماره ۳).

کمتر از ۲۵ سال بود ( $P < ۰/۰۰۱$ ) و ( $P = ۰/۰۰۳$ ) (جدول شماره ۲). خطر ابتلا به ایدز در افرادی که ایزونیازید دریافت نکرده بودند ۱/۳۹ برابر افرادی بود که این درمان را دریافت کرده بودند ( $P < ۰/۰۰۱$ ). در مطالعه ما رابطه معکوسی بین تعداد CD4 و خطر ابتلا به ایدز مشاهده شد، به طوری که با افزایش تعداد CD4 خطر ابتلا به ایدز کمتر می‌شد، خطر ابتلا

نکردند ۱/۳۵ برابر افرادی که ایزونیاژید دریافت کردند در خطر مرگ هستند ( $P=0/026$ ). این خطر برای افرادی که میزان CD4 آن‌ها به ترتیب ۲۰۱-۳۵۰، ۳۵۱-۵۰۰ و بیشتر از ۵۰۱ است، به ترتیب ۰/۶۳، ۰/۳۴ و ۰/۵۷ برابر افرادی است که میزان CD4 آن‌ها کمتر از ۲۰۱ است ( $P<0/001$ ) و ( $P=0/004$ ) و ( $P<0/004$ ). همچنین افرادی که درمان ضد رتروویروسی دریافت نکردند ۱/۲۹ برابر افرادی که این درمان را دریافت کردند در خطر مرگ هستند ( $P<0/001$ ). (جدول شماره ۳).

در گذار هشتم (گذار از حالت سل/ایدز به حالت مرگ) نیز افرادی که CD4 بین ۳۵۱-۵۰۰ داشتند ۰/۴۲ برابر افرادی که میزان CD4 آن‌ها کمتر از ۲۰۱ بود در خطر مرگ بوده‌اند ( $P=0/003$ ). (جدول شماره ۳).

### بحث

نتایج ما نشان داد که مانند سایر بیماری‌ها افراد مبتلا به HIV هم حالت‌های گوناگونی را در سیر طبیعی بیماری خود قبل از مرگ تجربه می‌کنند که فارغ از ویژگی‌های بالینی و پایه این بیماران نیست. به طوری که در مطالعه ما در طول ده سال پیگیری ۱۱۹۵ نفر (۵۵ درصد) از بیماران ایدز، ۸۷ نفر (۴ درصد) بیماری سل/ایدز و ۴ نفر (۰/۱۸ درصد) سل را تجربه کرده‌اند. افراد با سن بالاتر بیشتر در خطر ابتلا به ایدز، سل و حتی مرگ بودند. خطر ابتلا به ایدز، سل و خطر مرگ ناشی از ایدز در افرادی که ایزونیاژید دریافت نکردند بیشتر از افرادی است که ایزونیاژید دریافت کردند. این اثر برای دریافت‌کنندگان داروهای ضد رتروویروسی هم مصداق داشت.

درمان ضد رتروویروسی در مرگ افراد مبتلا به HIV، ابتلا به سل متعاقب از ایدز و مرگ ناشی از ایدز مؤثر است. در مطالعه ما نیز خطر مرگ در بیماران مبتلا به HIV که درمان ضد رتروویروسی را دریافت نکردند بیشتر از افرادی بود که این درمان را دریافت کرده بودند. مطالعات دیگر نشان داده‌اند که درمان ضد رتروویروسی باعث کاهش بار بیماری در بیماران مبتلا به HIV می‌شود. این درمان در سرکوب عفونت HIV و به تأخیر انداختن مرگ ناشی از HIV مؤثر است و می‌تواند زمان پیشرفت بیماری به ایدز را افزایش دهد [۱۲، ۱۱]. در مطالعه ما درمان ضد رتروویروسی در پیشرفت بیماری به ایدز اثری نداشت. این احتمال وجود دارد که اکثر افراد به دلیل مراجعه دیر هنگام وارد مرحله ایدز شده‌اند که می‌تواند به دلایلی مثل آگاهی نداشتن از بیماری، در دسترس نبودن مراکز مشاوره و انگ اجتماعی باشد [۱۳].

یکی از مهم‌ترین عوامل پیش‌آگهی بیماری HIV تعداد سلول‌های CD4 است [۱۴]. در مطالعه ما نیز اثرات آن ابتلا به ایدز، ابتلا به سل بعد از ایدز و مرگ ناشی از ایدز را تأیید کرد. به طوری که تعداد CD4 اثر معکوس بر ابتلا به ایدز،

در این مطالعه گذارهای HIV به سل، ایدز به مرگ و سل به سل/ایدز به دلیل معنی‌دار نبودن متغیرها در جدول شماره ۲ و ۳ آورده نشدند.

متغیرهای مؤثر بر گذار سوم (گذار از حالت HIV به حالت مرگ، تصویر شماره ۱) نیز به ترتیب سابقه زندان، سن و مصرف داروهای ضد رتروویروسی بود ( $P<0/005$ ). خطر مرگ در افرادی که سابقه زندان داشتند ۲/۴۰ برابر افرادی بود که سابقه زندان نداشتند ( $P<0/001$ ). خطر مرگ در افراد رده سنی ۲۵ تا ۴۴ و بیشتر از ۴۴ سال به ترتیب ۱/۷۰ و ۱/۸۰ برابر افرادی رده کمتر از ۲۵ سال بود ( $P=0/001$ ) (جدول شماره ۲). این خطر برای افرادی که میزان CD4 آن‌ها بین ۲۰۱-۳۵۰ بود، ۰/۷۴ برابر آن‌هایی است که میزان CD4شان کمتر از ۲۰۱ بود ( $P<0/001$ ). افرادی که درمان ضد رتروویروسی را دریافت نکردند بوده‌اند ۱/۴۰ برابر آن‌هایی که این درمان را دریافت کردند در خطر مرگ بودند ( $P<0/001$ ). (جدول شماره ۳).

متغیرهای مؤثر بر گذار چهارم (گذار از حالت ایدز به حالت سل، تصویر شماره ۱) نیز به ترتیب جنسیت، سابقه زندان، سن، دریافت ایزونیاژید، CD4 و ضد رتروویروسی تأثیر معنی‌داری بر پیشرفت بیماری و ابتلا به سل دارند. به طوری که خطر ابتلا به سل برای مردان ۲/۵ برابر زنان بود ( $P=0/027$ ). افرادی که سابقه زندان داشتند ۱/۶۴ برابر افرادی که سابقه زندان نداشتند در خطر ابتلا به سل بودند ( $P=0/036$ ). خطر ابتلا به سل با سن افراد بیمار رابطه مستقیم دارد، به نحوی که افراد رده سنی ۲۵ تا ۴۴ و بیشتر از ۴۴ سال نسبت به افراد کمتر از ۲۵ سال به ترتیب ۱/۳۰ و ۱/۵۲ در خطر ابتلا به سل بودند ( $P=0/030$ ) و ( $P=0/012$ ) (جدول شماره ۲). در مطالعه ما افرادی که ایزونیاژید دریافت نکردند نسبت به افرادی که ایزونیاژید دریافت کردند ۱/۸۶ برابر در خطر ابتلا به سل بودند ( $P=0/036$ ). همچنین در این مطالعه رابطه مستقیمی بین تعداد CD4 و خطر ابتلا به سل مشاهده شد، به طوری که این خطر برای افرادی که میزان CD4 آن‌ها ۲۰۱-۳۵۰، ۳۵۱-۵۰۰ و بیشتر از ۵۰۱ بود، به ترتیب ۰/۶۴، ۰/۶۱ و ۰/۲۸ برابر افرادی بود که میزان CD4 آن‌ها کمتر از ۲۰۱ است ( $P<0/001$ ) و ( $P<0/001$ ) و ( $P=0/033$ ). به همین نحو خطر ابتلا به سل در افرادی که درمان ضد رتروویروسی را دریافت نکرده بودند ۱/۴۳ برابر افرادی است که این درمان را انجام دادند ( $P=0/008$ ). (جدول شماره ۳).

متغیرهای مؤثر در گذار پنجم (گذار از حالت ایدز به حالت مرگ) نیز به ترتیب جنسیت، زندان، دریافت ایزونیاژید، CD4 و درمان ضد رتروویروسی بودند. نتایج مطالعه ما نشان داد که خطر مرگ ناشی از ایدز برای مردان ۲/۹۵ برابر زنان است ( $P<0/001$ ). همچنین این خطر برای افرادی که سابقه زندان داشتند ۱/۹۴ برابر افرادی است که سابقه زندان نداشتند ( $P<0/001$ ). (جدول شماره ۲). افرادی که ایزونیاژید دریافت



همخوانی دارد. به گونه‌ای که در یک مطالعه نشان دادند مصرف تزریقی مواد اثر مستقیمی بر ابتلا به ایدز دارد [۲۶].

دریافت ایزونیاژید در پیشرفت HIV به ایدز، ایدز به سل و مرگ ناشی از ایدز مؤثر بود؛ به طوری که در مطالعه ما افرادی که ایزونیاژید دریافت نکردند بیشتر در خطر مرگ ناشی از ایدز و ابتلا به سل هستند که با مطالعات دیگر همخوانی دارد، در چندین مطالعه نشان داده شده دریافت ایزونیاژید در ابتلای افراد به ایدز، سل و مرگ مؤثر است، همچنین نشان دادند دریافت ایزونیاژید خطر مرگ ناشی از ایدز را به طور مؤثری کاهش می‌دهد [۲۸، ۲۷، ۱۸].

بر اساس نمودار احتمالات انتقال گذارهای سل به مرگ و ایدز/سل به مرگ تا سال ۱۰-۱۰ پیگیری دارای احتمال نزدیک به یک هستند؛ بنابراین ضرورت پیشگیری و آموزش افراد را در راستای کاهش احتمال مرگ نشان می‌دهد. گذار سل به ایدز/سل در ابتدای زمان ابتلا، روندی صعودی داشت اما با گذشت زمان روند نزولی مشاهده شد. احتمالاً این نشان می‌دهد که مراجعه زودهنگام افراد برای درمان و افزایش میزان بقا مؤثر است؛ اما افراد به دلایلی از جمله در دسترس نبودن مراکز مربوط و ترس از انگ اجتماعی دیر اقدام کرده و بیماری آن‌ها به مرحله بعدی گذار می‌کند.

### نتیجه‌گیری

روی هم رفته نتایج مطالعه ما حاکی از اثر متغیرهای مختلف بالینی و پایه بر سیر طبیعی این بیماری با به کارگیری مدل چندحالتی بود که مهم‌ترین آن‌ها به ترتیب درمان ضدتروویروسی، تعداد سلول‌های CD4، سن، سابقه زندان بودند. بنابراین جلوگیری از گسترش بیشتر بیماری به جامعه و نیز کنترل بیماری در مبتلایان نیازمند مداخلات آموزشی و درمانی هدفمند است. این مداخلات هم افراد جامعه را با راه‌های انتقال و پیشگیری از بیماری آشنا می‌کند و هم بیماران را برای مراجعه زودهنگام به مراکز درمانی ترغیب خواهد کرد.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان این مطالعه را با کد IR.UMSHA.REC.1396.117 به ثبت رسانده است.

#### حامی مالی

این تحقیق هیچ گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

ابتلا به سل بعد از ایدز و مرگ ناشی از ایدز دارد که همسو با مطالعات قبلی است. به طوری که در یکی از این مطالعات کم بودن تعداد سلول‌های CD4 یک عامل مستقیم برای توسعه بیماری سل در افراد مبتلا به HIV است [۱۵]. همچنین اگر تعداد سلول‌های CD4+ بین ۳۵۰ تا ۵۰۰ سلول باشد، سیستم ایمنی بدن شروع به ضعیف شدن می‌کند. اگر تعداد سلول‌ها کمتر از ۳۰۰ سلول باشد، سیستم ایمنی بدن ضعیف شده و در معرض ابتلا به عفونت‌های فرصت‌طلب (مانند سل) است [۱۶]؛ اما احتمالاً به دلیل تعداد کم نمونه‌ها این متغیر در ابتلا به سل افراد HIV+ معنی‌دار به دست نیامد.

در مطالعه ما سن افراد مبتلا بر گذار بیماری به ایدز، مرگ ناشی از HIV و مرگ ناشی از ایدز مؤثر بود که با مطالعات دیگر همخوانی دارد. به نحوی که در چندین مطالعه سن یک عامل مؤثر بر ابتلا به ایدز و مرگ ناشی از آن شناخته شده است [۱۹-۱۶، ۱۳]. از طرف دیگر، در مطالعه حاضر سن بر ابتلا افراد به سل اثر نداشت که با برخی از شواهد علمی همخوانی ندارد، به گونه‌ای که در یک مطالعه سن اثر مستقیمی بر ابتلا به سل داشت [۲۰].

در مطالعه ما اثر جنسیت در ابتلا به سل بعد از ایدز و مرگ ناشی از ایدز تأیید شد، به طوری که مردان در معرض خطر بیشتری بودند که با نتایج دیگر مطالعاتی که اثر مستقیم جنسیت بر ابتلا به سل بعد از ایدز و مرگ ناشی از ایدز را تأیید کرده‌اند [۲۲، ۲۱] همسو است. با این حال اثر جنسیت در برخی از مطالعات تأیید نشده است [۲۰]. علت این تناقض می‌تواند این باشد که مردان رفتارهای پرخطر بیشتری نسبت به زنان دارند یا ممکن است متغیرهای اثرگذار دیگری (از جمله سن، سابقه زندان و ...) این رابطه را مخدوش کرده باشند.

در مطالعه ما سابقه زندان نیز در مرگ ناشی از HIV، ابتلا به سل بعد از ایدز و مرگ ناشی از ایدز مؤثر بود که با مطالعات دیگر همخوانی دارد. به گونه‌ای که در چندین مطالعه نشان داده شد که افراد با سابقه زندان بیشتر در خطر ابتلا به ایدز هستند همچنین سابقه زندان اثر مستقیمی بر ابتلا به سل و مرگ ناشی از HIV و مرگ ناشی از ایدز دارد [۲۴، ۲۳]. بنابراین آموزش‌های لازم برای پیشگیری و آگاهی بیشتر در این قشر از افراد می‌تواند به پیشگیری و بقای بیشتر کمک کند.

عمده‌ترین عامل خطر گسترش HIV و ایدز در ایران مصرف تزریقی مواد است. بیشترین عامل انتقال بیماری در مردان اعتیاد تزریقی و در زنان رابطه جنسی است [۱۳]. در برخی مطالعات در اکثر مناطق دنیا مهم‌ترین راه انتقال ایدز، روابط جنسی اعلام شده که بیشتر این روابط به افراد جوان برمی‌گردد زیرا از این نظر فعال‌تر هستند [۲۵]. در مطالعه ما مصرف تزریقی مواد در ابتلا به ایدز مؤثر بود که با مطالعه دیگر

### سپاس نویسنده‌گان

تمام نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش همه بخش‌های پژوهش حاضر مشارکت داشته‌اند.

### تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تضاد منافع ندارد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان قدردانی و تشکر می‌کنیم.



## References

- [1] Oladejo N, John A. A steady state solution method for HIV/AIDS model for the assesment, monitoring, control and evaluation of confirmed status with vertical transmission in Nigeria. *J Virol Antivir Res.* 2017;6:1. [DOI:10.4172/2324-8955.1000166]
- [2] Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev.* 1993; 15(1):48-65. [DOI:10.1093/oxfordjournals.epi-rev.a036116][PMID]
- [3] Hatami H, Yadegarfar G, Meshkati M. [Investigation of survival rate among HIV-positive individuals identified in Isfahan Province, 1997-2013 (Iran) (Persian)]. *Qom Univ Med Sci J.* 2017; 11(8):66-75. <http://journal.muq.ac.ir/article-1-499-en.html>
- [4] Hosseini M, Mohammad K, Rahimzadeh Kivi M, Mahmoodi M. [Comparison of survival models in studying breastfeeding duration (Persian)]. *Hakim.* 2007; 1(10):66-71. <http://hakim.hbi.ir/article-1-336-fa.html>
- [5] Sainani KL. Introduction to survival analysis. *PM R.* 2016; 8(6):580-5. [DOI:10.1016/j.pmrj.2016.04.003][PMID]
- [6] Meira-Machado L, de Uña-Álvarez J, Cadarso-Suárez C, Andersen PK. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Stat Methods Med Res.* 2019; 18(2):195-222. [DOI:10.1177/0962280208092301] [PMID] [PMCID]
- [7] Putter H, van der Hage J, de Bock GH, Elgelta R, van de Velde CJ. Estimation and prediction in a multi-state model for breast cancer. *Biom J.* 2006; 48(3):366-80. [DOI:10.1002/bimj.200510218]
- [8] Hougaard P. Multi-state models: A review. *Lifetime Data Anal.* 1999; 5(3):239-64. [DOI:10.1023/A:1009672031531][PMID]
- [9] Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models. *Stat Med.* 2007; 26(11):2389-430. [DOI:10.1002/sim.2712]
- [10] Geskus RB. Data analysis with competing risks and intermediate states. Taylor & Francis Group: New York; 2020. <https://books.google.com/books?id=bq73zQEACAAJ&dq>
- [11] Haghighat S. Survival rate and its correlated factors in breast cancer patients referred to breast cancer research center. *Iran J Breast Dis.* 2013; 6(3):28-36. <http://ijbd.ir/article-1-291-en.html>
- [12] Cui Z, Lin M, Nie S, Lan R. Risk factors associated with Tuberculosis (TB) among people living with HIV/AIDS: A pair-matched case-control study in Guangxi, China. *PLoS One.* 2017; 12(3):e0173976. [DOI:10.1371/journal.pone.0173976][PMID][PMCID]
- [13] Yaghoobi H, Ahmadiyeh H, Shabani Z, Vazirinejad R, Zolfizadeh F, Rezaeian M. [The epidemiological investigation of patients with HIV/AIDS in Bandar Abbas behavioral disorders counseling center during 2005-2015 (Persian)]. *J Rafsanjan Univ Med Sci.* 2018; 16(10):969-82. [http://journal.rums.ac.ir/browse.php?a\\_id=3815&sid=1&slc\\_lang=en](http://journal.rums.ac.ir/browse.php?a_id=3815&sid=1&slc_lang=en)
- [14] Lanoy E, May M, Mocroft A, Phillip A, Justice A, Chene G, et al. Prognosis of patients treated with cART from 36 months after initiation, according to current and previous CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA measurements. *AIDS.* 2019; 23(16):2199-208. [DOI:10.1097/QAD.0b013e3283305a00][PMID][PMCID]
- [15] Mokarian F, Mokarian S, Ramezani A. [Relations of disease-free survival and overall survival with age and primary metastases in patients with breast cancer (Persian)]. *J Isfahan Med Sch.* 2013; 31(225):112-20. <http://jims.mui.ac.ir/index.php/jims/article/view/1827>
- [16] Akbarzadeh Baghban A, Zaeri F, Hashemi Nazari SS, Jambarsang S, Nikfarjam A, Moradi A. [Estimation of the CD4 cells recovery probability following long term HAART in HIV positive patients using a non-homogenous Markov model (Persian)]. *J Clin Res Paramed Sci.* 2017; 5(4):293-301. <https://sites.kowsarpub.com/jcrps/articles/81553.html>
- [17] Ghorbani N, Yazdani Cherati J, Anvari K, Ghorbani N. [Factors affecting recurrence in breast cancer using Cox model (Persian)]. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2015; 25(131):32-9. <http://jnum.s.mazums.ac.ir/article-1-6567-en.html>
- [18] Rampisheh Z, Motamed N, Amiri M, Ostovar A, Azarnoush A, Bahramian F, et al. [Breast cancer survival rate according to data of cancer registry and death registry systems in Bushehr Province, 2001-2013 (Persian)]. *Iran South Med J.* 2015; 18(4):729-37. <http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-715-en.html>
- [19] Swain PK, Grover G. Determination of predictors associated with HIV/AIDS patients on ART using accelerated failure time model for interval censored survival data. *Curr Res Biostat.* 2016; 6(1):12-9. [DOI:10.3844/amjbsp.2016.12.19]
- [20] Saatchi M, Roshanaei G, Khazaei S, Zahiri A, Bathaei J. [Assessment of Epidemiology extra pulmonary tuberculosis in Hamadan province 2006-2012 (Persian)]. *Pajouhan Sci J* 2014; 12(3):1-11. <https://psj.umsha.ac.ir/article-1-25-en.html>
- [21] Akbari M, Gharibi M, Modi K, Vaziri Mehr V. Tuberculosis and epidemiology in Bu Ali Hospital of Zahedan from March 2013 to the end of October 2013. Paper presented at: 6<sup>th</sup> National Congress of Biology and Natural Sciences of Iran. 13 February 2019; Tehran, Iran. <https://civilica.com/l/9503/>
- [22] Umeh EU, Ishaleku D, Iheukwumere CC. HIV/Tuberculosis co-infection among patients attending a referral chest clinic in Nasarawa State, Nigeria. *J Appl Sci.* 2020; 7(6):933-5. [DOI:10.3923/jas.2007.933.935]
- [23] Kassira EN, Bauserman RL, Tomoyasu N, Caldeira E, Swetz A, Solomon L. HIV and AIDS surveillance among inmates in Maryland prisons. *J Urban Health.* 2001; 78(2):256-63. [DOI:10.1093/jurban/78.2.256][PMID] [PMCID]
- [24] Afsar Kazeroni P, Amini Lari M, Joulayi H, Sabet M, Hasanabadi AR, Naghshvarian M, et al. [Prevalence of human immunodeficiency virus infection and related risk factors among injective substance abusers in Shiraz, Southern part of Iran (Persian)]. *J Fundam Ment Health.* 2009; 11(43):175-84. [DOI:10.22038/JFMH.2009.1549]
- [25] World Health Organization (WHO). Global update on HIV treatment 2013: Results, impact and opportunities [Internet]. 2013 [Updated 2013 June]. Available from: [https://www.who.int/hiv/data/global\\_treatment\\_report\\_presentation\\_2013.pdf](https://www.who.int/hiv/data/global_treatment_report_presentation_2013.pdf)
- [26] Mirahmadizadeh A, Kadivar MR, Ghane Shirazi R, Fararoei M. Prevalence of human immunodeficiency virus infection and related risk factors among injective substance abusers in Shiraz, Southern part of Iran. *Sci J Gorgan Uni Med Sci.* 2001; 3(8):39-42. <https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?ID=14187>
- [27] Cohen T, Lipsitch M, Walensky RP, Murray M. Beneficial and perverse effects of isoniazid preventive therapy for latent tuberculosis infection in HIV-tuberculosis coinfecting populations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(18):7042-7. [DOI:10.1073/pnas.0600349103] [PMID][PMCID]
- [28] Lakzaei M, Salarilak S, Khalkhali H R, Maleki D, Esnaashari O. [Association between age of morbidity and prognosis of breast cancer (Persian)]. *Stud Med Sci.* 2015; 26(7):625-33. <http://umj.umsu.ac.ir/article-1-3035-en.html>



This Page Intentionally Left Blank