

برآورد احتمال بازیابی سلول‌های CD4 در افراد آلوده به ویروس HIV تحت درمان طولانی مدت ضدتروویروس خیلی فعال با استفاده از مدل مارکوف ناهمگن

چکیده

زمینه: تاثیر درمان‌های ضدتروویروس خیلی فعال بر افزایش بقای بیماران آلوده به ویروس HIV در مطالعات بسیاری به اثبات رسیده است. باقی ماندن طولانی مدت فرد آلوده در سطح پایینی از تعداد سلول‌های CD4 سبب می‌شود بیماری به سمت وضعیت ایدز یا ابتلا به عفونت‌های فرصت طلب پیشرفت کند. از این رو نکته داشتن بیماران در سطح بالایی از سیستم ایمنی اهمیت بسزایی دارد.

روش‌ها: ۱۰۳ بیمار آلوده به ویروس HIV که تحت درمان ضدتروویروس خیلی فعال قرار گرفته‌اند، از فروردین ماه ۱۳۷۴ در یک مطالعه کوهورت پیگیری شدند. از یک مدل مارکوف ناهمگن زمان برای برآورد احتمال بازیابی تعداد سلول‌های CD4 در این افراد استفاده شد.

یافته‌ها: در طول مطالعه ۱۸ بیمار فوت شدند. نسبت شانس بازیابی سطح سیستم ایمنی از وضعیت ۲ به ۱ بعد از ۶۵ ماه از آغاز درمان ۳ برابر (فاصله اطمینان $95\% (1/6605/19)$) قبل از این زمان است. این پارامتر برای افراد با وضعیت ۳ سیستم ایمنی بعد از ۶۵ ماه از آغاز درمان کمتر از قبل از آن است، نسبت شانس $0/3$ (فاصله اطمینان $95\% (0/110/73)$). اگر فردی بیش از $5/5$ سال در وضعیت ۲ سیستم ایمنی باشد با احتمال بیشتر از 55% در طی یک سال به وضعیت ۱ باز خواهد گشت.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد درمان ضدتروویروس خیلی فعال نقش به‌سزایی در بازیابی سطح ایمنی بدن در بیمارانی که سطح بالای ایمنی در آن‌ها برای مدت طولانی تری باقی بماند، دارد. آغاز زود هنگام درمان منجر به جلوگیری از کاهش تعداد سلول‌های CD4 می‌شود، این نتیجه همراستا با توصیه سازمان بهداشت جهانی برای آغاز درمان از سطوح بالای تعداد سلول‌های CD4 در بیماران است.

کلید واژه‌ها: ویروس نقص سیستم ایمنی، تعداد سلول‌های CD4، درمان ضدتروویروس خیلی فعال، مدل مارکوف ناهمگن زمان

علیرضا اکبرزاده باغبان^۱، فرید زابری^۱،

سید سعید هاشمی نظری^۲، سارا جام برسنگ^۳،

علی نیکفر جام^۴، علی مرادی^۵

۱. مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲. گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳. گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۴. واحد پیشگیری از بیماری‌ها، معاونت درمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۵. شبکه بهداشت و درمان اسدآباد، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

* **عهده دار مکاتبات:** تهران، میدان قدس، خیابان دربند، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پیراپزشکی

Email: s.jambarsang@gmail.com

مقدمه:

بعد از مشاهده اولین موارد از ابتلا به عفونت قابل تشخیص سندرم نقص ایمنی در سال ۱۹۸۱ میلادی که با کاهش تعداد سلول‌های CD4 و افزایش سلول‌های فعال CD8 بروز می‌کرد، سرانجام در سال ۱۹۸۳ این سندرم با نام ایدز که عامل آن ویروس HIV بود، شناخته شد^۱.

بعد از آلوده شدن فرد به ویروس HIV، در یک دوره کوتاه مدت، حدود سه تا شش هفته پس از تماس با ویروس، بدن بیمار دوره‌ای سریع از تکثیر ویروس را که در نتیجه آن تعداد ویروس‌ها

در خون به شدت افزایش می‌یابد، تجربه می‌کند. در این مرحله سطح ویروس HIV ممکن است به چند میلیون ذره ویروس در هر میلی لیتر خون نیز برسد^۲. پس از این دوره با کاهش بار ویروسی خون که در نتیجه ایمنی خاص ایجاد شده در مقابل ویروس رخ می‌دهد، بیماری وارد مرحله نهفته خود می‌شود. در این گام اگرچه با نام نهفته شناخته می‌شود، ویروس در حال تکثیر است. در پی افزایش ویروس در خون تعداد سلول‌های CD4 در بیماران کاهش می‌یابد^۴. تعداد سلول‌های CD4 در افراد آلوده به ویروس شاخص عمده‌ای از سطح ایمنی بدن به حساب می‌آید^۵

و همکاران در مطالعه‌ی مروری روی ۹۳ پژوهش در زمینه مدل-سازی داده‌های HIV دریافتند ۵۹ مطالعه از این بین از مدل‌های مارکوف جهت تحلیل تغییر وضعیت در افراد آلوده به ویروس استفاده کرده‌اند^{۱۳}. مدل‌های مارکوف همگن زمان به طور وسیعی طی سال‌ها در مدل‌سازی تغییرات وضعیت عفونت HIV بر اساس تغییرات سلول‌های CD4 بکار رفته است. برخلاف مدل‌های مارکوف همگن زمان که نرخ تغییرات فرآیند بیماری را محدود به ثابت بودن در طول زمان می‌کنند، مدل‌های مارکوف ناهمگن زمان انعطاف بیشتری داشته و امکان تغییر نرخ تغییرات در طول زمان را می‌دهد^{۱۴}.

طبقه‌بندی تعداد سلول‌های CD4 امکان درک بهتر از پارامترهای برآورد شده توسط مدل‌ها را می‌دهد. تقسیم‌بندی‌های متفاوتی از تعداد سلول‌های CD4 در متون وجود دارد. بر اساس تقسیم‌بندی سازمان بهداشت جهانی (WHO) ۴ سطح از تعداد سلول‌های CD4 قابل تعریف است^{۱۵}. این ۴ سطح یا وضعیت عبارتند از تعداد 200، 349 - 200، 499 - 350 و 499 سلول در میکرولیتر. هدف از مطالعه‌ی حاضر برآورد احتمال بازیابی سطح سیستم ایمنی بین این ۴ وضعیت در بیماران آلوده به ویروس HIV تحت درمان با داروهای ضدترتروویروس خیلی فعال و بررسی تاثیر زمان بر این احتمال بر اساس یک مدل مارکوف ناهمگن زمان است.

مواد و روش‌ها:

نمونه به کار رفته در این مطالعه بخشی از یک مطالعه کوهورت انجام شده بر روی افراد آلوده به ویروس HIV که جهت درمان و پایش به مرکز تحقیقات ایدز ایران واقع در بیمارستان امام خمینی (ره) تهران مراجعه کرده‌اند، است. این زیر نمونه شامل ۱۰۳ فرد HIV مثبت است که آزمایش‌های مربوط به سل در آن-ها در آغاز درمان با داروهای ضدترتروویروس، منفی بوده است. این افراد از فروردین ماه ۱۳۷۴ تا دی ماه ۱۳۸۹ به مرکز درمانی مذکور مراجعه کرده، تحت درمان ضدترتروویروسی خیلی فعال قرار گرفته و تا زمان فوت یا پایان مطالعه، آبان ماه ۱۳۹۳، پیگیری شده‌اند. طبق پروتکل وزارت بهداشت کشور آزمایش‌های لازم

این شاخص همچنین پارامتر بسیار مهمی در پایش بیماران آلوده به ویروس که تحت درمان قرار دارند، است^۶.

داروهای ضدترتروویروس امروزه به عنوان روشی نیرومند، مناسب و کارا برای افزایش طول عمر بیماران آلوده به ویروس HIV شناخته می‌شوند^۶. داروهای ضدترتروویروس بر اساس نقشی که در جلوگیری از چرخه زندگی ویروس دارند که در نتیجه ساختار شیمیایی آن‌ها ایجاد می‌شود، دسته‌بندی می‌شوند^۷. با نگاهی به تاریخچه‌ی بیماری HIV در سال ۹۶-۱۹۹۵ به دسته‌ی جدیدی از دمان‌ها مواجه می‌شویم که حاصل ترکیب داروهای ضدترتروویروس هستند^۸. این درمان‌ها با نام درمان ضدترتروویروسی خیلی فعال (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) شناخته می‌شوند و شامل ترکیب سه یا بیش از سه نوع داروی ضدترتروویروس به اضافه‌ی حداقل یک مهارکننده پروتئاز یا مهارکننده غیرنوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس، است^۹. امروز بیش از ۲۵ نوع ترکیب دارویی به عنوان درمان ضدترتروویروس خیلی فعال وجود دارد^{۱۰}.

هرچند مطالعات نشان داده‌اند که درمان‌های ضدترتروویروس خیلی فعال می‌توانند به بازگشت سطح ایمنی بیمار در مدت کوتاهی بعد از آغاز درمان منجر شود، اطلاعاتی نیز مبنی بر وجود گروه‌هایی از بیماران که علی‌رغم دریافت درمان همچنان در سطح پایینی از ایمنی قرار دارند، وجود دارد^{۱۱}. باقی ماندن در سطح پایینی از سلول‌های CD4 برای مدت طولانی سبب بروز بیماری‌های فرصت‌طلبی همچون انواع سرطان‌ها یا بیماری‌های کبدی می‌شود^{۱۲}. از این رو بررسی روند تغییرات سطح ایمنی به وسیله مدل‌سازی تعداد سلول‌های CD4 ثبت شده از افراد آلوده-ای که به صورت طولانی مدت تحت درمان هستند، برای اطلاع از احتمال برگشت یا پیشرفت سطح بیماری در طول زمان دارای اهمیت است.

از آغاز اپیدمی ایدز، مدل‌های ریاضی همواره نقش مهمی در درک بهتر از تغییرات بیماری در طول زمان داشته‌اند. Colchero

طول زمان بعد آغاز درمان ضد‌تروویروس خیلی فعال تغییر کند از یک مدل مارکوف ناهمگن زمان برای بررسی احتمال‌های انتقال و نسبت مخاطره‌ی انتقال‌ها به فرم $q_{ij}^{(1)} = q_{ij}^{(0)} \exp(\tau^{(1)})$ استفاده شد. در این رابطه $q_{ij}^{(0)}$ نرخ انتقال پایه از وضعیت i به وضعیت j و $q_{ij}^{(1)}$ نرخ انتقال بین این دو وضعیت در بازه زمانی دوم (زمانی که انتظار داریم نرخ‌های انتقال در آن متفاوت از بازه اول زمانی باشد) است. برآوردهای حاصل از مدل به صورت احتمال‌های انتقال یا نرخ‌های انتقال قابل تحلیل است. جهت بررسی مناسبت فرض تغییر نرخ‌های انتقال در طول زمان همچنین انتخاب نقطه مناسب جهت تغییر نرخ‌های انتقال، ابتدا یک مدل مارکوف همگن زمان برازش داده شد. پس از آن مدل‌های ناهمگن زمان با نقاط تغییر متفاوتی برازش شد و آزمون نسبت درستمایی جهت مقایسه مدل‌ها استفاده شد. مدل با p -value معنی‌دار در مقابل مدل همگن زمان به عنوان مدل نهایی انتخاب شد. احتمال‌های انتقال یکساله بر اساس این مدل نهایی محاسبه شد. از بسته‌ی نرم‌افزاری MSM در محیط برنامه نویسی R برای برازش مدل و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها:

از ۱۰۳ بیمار تحت بررسی ۲۱ نفر (۲۰/۴٪) زن و ۸۲ نفر (۷۹/۶٪) مرد با میانگین \pm انحراف معیار سنی $44/65 \pm 5/43$ سال در شروع درمان، بودند. همانطور که ذکر شد تست سل برای این افراد در شروع درمان منفی بود. حداکثر دفعات ثبت برای افراد در نمونه ۹ بار در مدت مطالعه بود. شکل ۱ توزیع فراوانی تعداد دفعات ثبت برای افراد حاضر در مطالعه را در یک نمودار میله‌ای نشان می‌دهد. همچنین شکل ۲ توزیع زمان‌های مشاهده افراد را به ماه در یک نمودار مستطیلی نشان می‌دهد. جهت آرایه دید کلی از انتقال‌های رخ داده بین وضعیت‌های تعریف شده در طول مطالعه تعداد انتقال‌های مشاهده شده در بیماران تحت بررسی در جدول ۱ آمده است. این جدول نشان می‌دهد در کل مطالعه ۱۸ مورد مرگ رخ داده است و به عنوان مثال ۱۶ مورد انتقال از

از جمله شمارش تعداد سلول‌های CD4 هر شش ماه یک‌بار برای بیماران تحت پیگیری انجام می‌شود. با این حال اطلاعات برای افراد در مطالعه حاضر در زمان‌های متفاوت و مختص به هر فرد ثبت شده است. درمان ضد‌تروویروس خیلی فعال در این افراد به صورت چهار ترکیب دارویی مختلف اعمال شد. دسته اول که ۸۹ نفر (۸۶/۴۱٪) از نمونه را تشکیل می‌دهند ترکیب دارویی زیدودین، لامیودین و نلفاویر را دریافت کردند. سه دسته دیگر به ترتیب، ۱۲ نفر (۱۱/۶۵٪) دریافت کننده ترکیب دارویی زیدودین، لامیودین و افایورنیز، ۱ نفر (۰/۹۷٪) زیدودین، لامیودین و نویراپین و ۱ نفر (۰/۹۷٪) استاودین، لامیودین و نویراپین دریافت کردند طبقه‌بندی در نظر گرفته شده از تعداد سلول‌های CD4 جهت برازش مدل، همان تقسیم بندی سازمان بهداشت جهانی است. به این ترتیب افراد در هر زمان معاینه و ثبت در طول مطالعه امکان اخذ یکی از چهار وضعیت ۱ تا ۴ به ترتیب تعداد سلول‌های >200 ، $350-499$ ، $500-799$ و >800 سلول در میکرولیتر به اضافه‌ی وضعیت ۵ (مرگ)، را دارند. زمان‌های ثبت اطلاعات در مقیاس ماه از شروع درمان در نظر گرفته شد. تعداد دفعات ثبت حداقل سه بار به عنوان معیار ورود افراد به مطالعه در نظر گرفته شد. از آنجایی که این افراد تحت پایش توسط مرکز قرار دارند و در صورت بروز مرگ این وضعیت برای آنها ثبت می‌شود، وضعیت افرادی که در پایان مطالعه (آبان ماه ۱۳۹۳) مرگ برای آنها ثبت نشده بود، زنده با حالت سانسور در یکی از وضعیت‌های تعریف شده ۱، ۲، ۳ یا ۴ در نظر گرفته شد. در مدل بکار رفته فرض شده انتقال از هر وضعیت تنها به وضعیت مجاور ممکن است، به این ترتیب بازیابی و وخامت وضعیت سیستم ایمنی بدن به صورت ترتیبی بین وضعیت‌های مجاور به صورت $1 \leftrightarrow 2$ ، $2 \leftrightarrow 3$ و $3 \leftrightarrow 4$ امکان وقوع دارد. همچنین فرض شده است مرگ بر اثر عفونت تنها از وضعیت ۴ یعنی تعداد سلول‌های CD4 کمتر از ۲۰۰، به صورت $4 \leftarrow 5$ ، رخ می‌دهد. به دلیل آن که احتمال می‌رود نرخ تغییر وضعیت‌های عفونت HIV در

مجاز است، با این حال انتقال‌هایی به وضعیت‌های غیر مجاور نیز در نمونه مشاهده می‌شود، این مطلب می‌تواند به دلیل فواصل به ۱ در بازه زمانی بعد از ۵/۵ سال از آغاز درمان تقریباً ۳ برابر (۱۹/۵ و ۱/۶۶) فاصله اطمینان ۹۵٪) پیش از آن است. این نسبت نرخ نشان می‌دهد در صورتی که فرد بیش از ۵/۵ سال بعد از درمان در وضعیت ۲ باقی بماند به طور معنی‌داری شانس بازیابی وضعیت ایمنی بدن او به حالت تعداد سلول‌های CD4 بالای ۴۹۹، بیشتر از قبل از این زمان است. این مطلب در مورد بازیابی از وضعیت ۳ به وضعیت ۲ برعکس است. نرخ بهبودی سطح ایمنی از وضعیت ۳ به ۲ بعد از ۶۵ ماه از آغاز درمان ۰/۳ برابر (۱۱/۰ و ۰/۷۳) فاصله اطمینان ۹۵٪) پیش از این زمان است. برای نرخ بهبودی از وضعیت ۴ اختلاف معنی‌داری در دو بازه مشاهده نشد.

احتمال‌های انتقال یک‌ساله بین وضعیت‌ها بر اساس مدل مارکوف ناهمگن زمان محاسبه شد. مقادیر این احتمال‌ها در ۶۵ ماه ابتدای درمان و بعد از آن در جدول ۳ آمده است. بر اساس این جدول احتمال یکساله بازگشت سطح ایمنی از وضعیت ۳ بیماری به وضعیت ۲ در بازه دوم مدل (بعد از ۵/۵ سال) ۰/۱۲ برآورد شده است. این در حالی است که احتمال مذکور در یکسال ابتدایی درمان ۰/۳۰ است.

وضعیت ۳ به ۴ رخ داده است. همانطور که در قسمت روش‌ها ذکر شد در مدل استفاده شده انتقال فقط به وضعیت‌های مجاور زمانی طولانی بین ثبت‌ها که منجر به عدم ثبت برخی انتقال‌های مجاز شده است، باشد. نقطه زمانی انتخاب شده برای تغییر نرخ-های انتقال بین وضعیت‌ها بر اساس آزمون نسبت درستنمایی ۶۵ ماه بعد از آغاز درمان در نظر گرفته شد.

این آزمون مناسب برازش مدل با فرض تغییر نرخ انتقال‌ها (ناهمگن زمان) در این نقطه نسبت به ثابت بودن این نرخ (همگن زمان) در کل مطالعه را تایید کرد ($P\text{-value} = 0/00081$). این مقدار p-value نشان می‌دهد فرض مارکوف ناهمگن زمان نسبت به فرض همگنی زمان با واقعیت داده‌ها تطابق بیشتری دارد و نرخ انتقال‌ها بین وضعیت‌های عفونت HIV در طول زمان ثابت نیست. بنابراین از مدل مارکوف ناهمگن زمان برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. نرخ‌های پایه انتقال (در ماه) بین وضعیت‌های عفونت HIV و همچنین مقادیر نسبت مخاطره انتقال بین وضعیت‌ها در بازه بعد از ۶۵ ماه از آغاز درمان نسبت به پیش از آن به همراه فواصل اطمینان ۹۵٪ برای آن‌ها در جدول ۲ آمده است. لازم به ذکر است به دلیل تعداد کم انتقال‌ها از وضعیت ۱ به ۲ بعد از ۶۵ ماه از آغاز درمان پارامتری برای نسبت مخاطره در این انتقال محاسبه نشد. جدول ۲ نشان می‌دهد نرخ بهبودی از وضعیت ۲

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

| وضعیت | ۱ | ۲ | ۳ | ۴ | ۵ | سانسور شده |
|-------|----|----|----|-----|----|------------|
| ۱ | ۶۶ | ۲۱ | ۹ | ۴ | ۰ | ۲۶ |
| ۲ | ۳۵ | ۳۰ | ۱۸ | ۱۰ | ۲ | ۱۵ |
| ۳ | ۱۹ | ۲۸ | ۴۴ | ۱۶ | ۳ | ۱۵ |
| ۴ | ۱۱ | ۲۱ | ۴۲ | ۱۰۱ | ۱۳ | ۱۴ |

بحث:

مدل‌سازی روند تغییرات سیستم ایمنی بیماران HIV از طریق پایش تعداد سلول‌های CD4 برای پاسخ به سوالاتی همچون میزان تاثیر درمان، همواره مورد توجه محققین بوده است. Binquet و همکارانش با استفاده از یک مدل خطی با اثرات آمیخته تغییرات تعداد سلول‌های CD4 (اختلاف تعداد سلول‌ها در زمان از زمان پایه) را مدل‌سازی کردند. آن‌ها سپس تغییرات برآورد شده از این مدل را به عنوان یک متغیر وابسته به زمان در یک مدل مخاطره متناسب وارد کرده و به این وسیله تاثیر تغییرات سلول‌های CD4 را بر ابتلا به عفونت‌های فرصت طلب و زمان بقای افراد مورد آزمون قرار دادند. نمونه مورد بررسی آن‌ها به طور میانگین ۱۶ ماه پیگیری شده بود. هرچند در ۱۲۰ روز ابتدایی آغاز درمان تاثیر معنی‌داری از تغییر تعداد

سلول‌های CD4 بر ابتلا به عفونت‌های فرصت طلب مشاهده نشد، بعد از ۱۲۰ روز به ازای هر ۵۰ واحد افزایش در تعداد سلول‌های CD4 نرخ بروز عفونت‌های فرصت طلب ۶۰٪ کاهش داشت^{۱۶}.

براساس متون اثر درمان ضررتروویروس خیلی فعال با فاصله کمی از شروع درمان یعنی اولین ماه‌ها بعد از درمان قابل مشاهده است^{۱۱}. این تاثیر به طور معمول به صورت افزایش تعداد سلول‌های CD4 بعد از آغاز درمان بروز می‌کند. این افزایش در مواردی حتی تا رسیدن به آستانه نرمال نیز گزارش شده است^{۱۷}. در مطالعه حاضر این افزایش در تعداد سلول‌های CD4 با بررسی نسبت شانس بهبودی و احتمال‌های بهبودی یک ساله در دو بازه زمانی بعد از درمان (۶۵ ماه بعد نسبت به قبل از آن) بررسی شد.

جدول ۲. نرخ انتقال‌های پایه (در ماه) بین وضعیت‌ها و نسبت مخاطره‌ی انتقال بین وضعیت‌ها در بازه ۶۵ ماه بعد از درمان نسبت به قبل از آن به همراه فاصله اطمینان ۹۵٪ برای آن‌ها

| انتقال | نرخ انتقال پایه | | نسبت مخاطره | | |
|--------------------|-----------------|----------|-------------|-------------|----------|
| | نرخ انتقال | حد پایین | حد بالا | نسبت مخاطره | حد پایین |
| وضعیت ۱ به وضعیت ۲ | ۰/۲۰ | ۰/۰۳ | ۱/۲۱ | - | - |
| وضعیت ۲ به وضعیت ۱ | ۰/۲۶ | ۰/۰۴ | ۱/۴۰ | ۲/۹۴* | ۱/۶۶ |
| وضعیت ۲ به وضعیت ۳ | ۰/۰۸ | ۰/۰۵ | ۰/۱۵ | ۰/۴۴ | ۰/۱۵ |
| وضعیت ۳ به وضعیت ۲ | ۰/۰۹ | ۰/۰۵ | ۰/۱۴ | ۰/۲۹* | ۰/۱۱ |
| وضعیت ۳ به وضعیت ۴ | ۰/۰۴ | ۰/۰۲ | ۰/۰۶ | ۰/۳۹ | ۰/۱۵ |
| وضعیت ۴ به وضعیت ۳ | ۰/۰۴ | ۰/۰۳ | ۰/۰۶ | ۰/۸۱ | ۰/۳۹ |
| وضعیت ۴ به وضعیت ۵ | ۰/۰۰۶ | ۰/۰۰۳ | ۰/۰۰۹ | ۲/۴۶ | ۰/۹۵ |

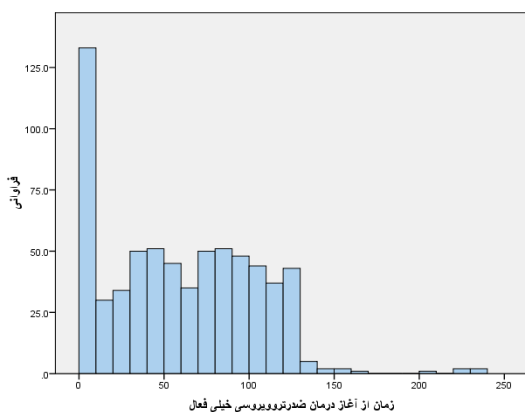
جدول ۳. احتمال‌های انتقال یک‌ساله بین وضعیت‌ها برآورد شده از مدل مارکوف ناهمگن زمان

| وضعیت | احتمال‌های انتقال یک‌ساله از وضعیت سطر به ستون | | | | | | | | | |
|-------|--|------|------|------|------|---------------------|------|------|------|------|
| | از آغاز درمان | | | | | ۶۵ ماه بعد از درمان | | | | |
| | ۱ | ۲ | ۳ | ۴ | ۵ | ۱ | ۲ | ۳ | ۴ | ۵ |
| ۱ | ۰/۳۵ | ۰/۳۷ | ۰/۲۰ | ۰/۰۸ | ۰/۰۰ | ۰/۶۲ | ۰/۲۵ | ۰/۱۱ | ۰/۰۲ | ۰/۰۰ |
| ۲ | ۰/۲۹ | ۰/۳۵ | ۰/۲۵ | ۰/۱۱ | ۰/۰۰ | ۰/۵۸ | ۰/۲۴ | ۰/۱۵ | ۰/۰۳ | ۰/۰۰ |
| ۳ | ۰/۲۰ | ۰/۲۹ | ۰/۲۷ | ۰/۲۳ | ۰/۰۱ | ۰/۲۱ | ۰/۱۲ | ۰/۵۱ | ۰/۱۵ | ۰/۰۱ |
| ۴ | ۰/۰۵ | ۰/۱۱ | ۰/۱۸ | ۰/۶۲ | ۰/۰۴ | ۰/۰۴ | ۰/۰۳ | ۰/۲۳ | ۰/۶۱ | ۰/۰۹ |

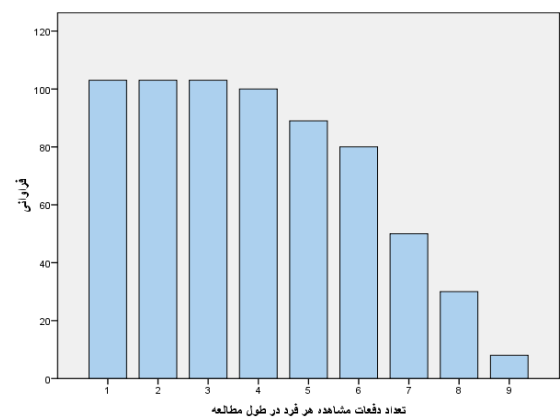
بالای ۴۹۹ سلول در میکرولیتر درمان را دریافت کرده بودند^{۱۹}. در دستورالعمل جدید سازمان بهداشت جهانی درمان را برای بیماران با سطح ۲ سیستم ایمنی باید آغاز کرد^۹. این در حالی است که در دستورالعمل بهداشت بسیار از کشورها مانند آمریکا اعمال درمان برای هر فرد آلوده به ویروس HIV صرف نظر از سطح تعداد سلول‌های CD4 او توصیه شده است^۹.

دسترسی به متغیرهایی که در طول زمان بر نرخ تغییرات فرآیند بیماری موثر هستند می‌تواند به برازش بهتر مدل مارکوف کمک کند. از جمله متغیرهای وابسته به زمان موثر بر نرخ تغییرات عفونت HIV می‌توان به بروز عفونت‌های همزمانی نظیر ابتلا به هپاتیت B و C یا سل در طول مدت مطالعه اشاره کرد. به دلیل عدم دسترسی به چنین اطلاعاتی به صورت طولی امکان بررسی تاثیر آنها بر نرخ تغییرات در مطالعه حاضر وجود نداشت. در واقع این اطلاعات در صورت ثبت نیز تنها در ابتدای مطالعه بررسی و ثبت شده بودند. پیشنهاد می‌شود در جمع‌آوری اطلاعات بیماری‌های مزمنی نظیر عفونت HIV ثبت اطلاعات متغیر در طول زمان نیز به صورت طولی مورد توجه قرار بگیرد تا از این طریق امکان برازش مدل‌های مناسبی همچون مدل استفاده شده در مطالعه حاضر برای این‌گونه بیماری‌ها در شرایط بهتری وجود داشته و تاثیر این متغیرها قابل مطالعه باشد.

Philips و همکاران در یک مطالعه کوهورت بزرگ نرخ مرگ و نرخ بروز ایدز را در افراد تحت درمان برآورد کرده و نشان دادند نرخ مرگ و ایدز در گروهی که درمان را در سطح بالاتری از سیستم ایمنی آغاز کرده‌اند کمتر است^{۱۸}. مقایسه احتمال‌های بدست آمده در مطالعه حاضر نیز نشان می‌دهد احتمال بهبودی حاصل از درمان ضدترتروویروس خیلی فعال هر چند در طی زمان از آغاز درمان متفاوت است، کاملاً به سطحی از سیستم ایمنی که فرد در طی زمان در آن باقی می‌ماند بستگی دارد. سطح مناسب تعداد سلول‌های CD4 برای آغاز درمان‌های ضدترتروویروس همواره مورد مناقشه محافل و مطالعات پزشکی در زمینه ایدز بوده است. Eguzo و همکارانش در یک مطالعه کوهورت ۵ ساله به بررسی نرخ مرگ در افراد آلوده به ویروس HIV که تحت درمان با داروهای ضدترتروویروس بودند، پرداختند. آنها با استفاده از روش کاپلان-مایر زمان بقای افراد مورد مطالعه را برآورد کردند. همچنین با استفاده از یک مدل بخت‌های متناسب کاکس تاثیر سطح ایمنی در شروع درمان را بر نرخ مرگ و میر ناشی از عفونت HIV بررسی کردند. مطالعه آنها به این نتیجه منجر شد که مخاطره در بیمارانی که درمان ضدترتروویروس را در سطح سلول‌های CD4 زیر ۲۰۰ سلول در میکرولیتر آغاز کرده بودند ۳ برابر آن‌هایی است که از سطح بالای ایمنی یعنی تعداد سلول‌های



شکل ۲. نمودار مستطیلی توزیع زمان‌های مشاهده افراد در مطالعه



شکل ۱. نمودار میله‌ای تعداد دفعات مشاهده افراد در مطالعه

نتیجه‌گیری:

مطالعه حاضر نشان داد هرچه سطح بالای ایمنی بدن برای سال‌های بیشتری در بیماران آلوده به ویروس HIV باقی بماند، امکان بازیابی به وضعیت بالاتری از سطح ایمنی بیشتری وجود دارد. این مطلب خصوصا در شرایطی که سطح سلول‌های CD4

در وضعیت ۲ یعنی بین ۳۵۰-۴۹۹ سلول در میکرولیتر برای بیش از ۵/۵ سال حفظ شود، قابل توجه است. این نتیجه را می‌توان همراستا با نتایج مطالعاتی که سطح بالای ایمنی را برای آغاز درمان ضد رتروویروس مناسب عنوان می‌کنند، دانست.

References:

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C and Rozenbaum W. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220(4599):868-71.
2. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224(4648):497-500.
3. Guss DA. The acquired immune deficiency syndrome: an overview for the emergency physician, Part 1. *J. Emerg. Med.* 1994; 12(3):375-384.
4. Hel Z, McGhee JR, Mestecky J. HIV infection: first battle decides the war. *Trends Immunol.* 2006; 27(6):274-281.
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Dept. Heal. Hum. Serv. available at :<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines2016;1-161>.
6. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2010; 304(3):321-333
7. Palmisano L, Vella S, A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. *Ann Ist Super Sanità* 2011; 47(1):44-48.
8. Palella Jr, Frank J, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD, Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *HIV Outpatient Study Investigators. N. Engl. J. Med.* 1998; 338(13): 853-860.
9. WHO. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. Geneva: World Health Organization. 2013.
10. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ* 2009; 338.
11. Gengis EH, Deeks SG. CD4+ T Cell Recovery with Antiretroviral Therapy: More Than the Sum of the Parts. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48(3): 362-364.
12. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008; 22(7):841.
13. Colchero MA, Caro-Vega YN, Sánchez-González G, Bautista-Arredondo SA. literature review of reporting standards of HIV progression models. *Aids* 2012; 26(11):1335-1344.
14. Pérez-Ocón R, Ruiz-Castro JE, Gámiz-Pérez ML. Non-homogeneous Markov models in the analysis of survival after breast cancer. *Applied Stat.* 2001; 50(1): 111-124.
15. Schneider E, Whitmore S, Glynn MK, Mitsch A, Mckenna MT. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged < 18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to < 13 Years --- United States. 2008; 57(RR-10):1-12.
16. Binquet C, G Chene, Jacqmin-Gadda H, Journot H, Saves M, Lacoste D, Dabis F, d'Epidémiologie C G. Modeling changes in cd4-positive t-lymphocyte counts after the start of highly active antiretroviral therapy and the relation with risk of opportunistic infections the Aquitaine cohort, 1996-1997. *Am. J. Epidemiol* 2001; 153(4):386-393.
17. Lewden C, Chêne G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2007; 46(1): 72-77.

18. Phillips AN, Cambiano V, Nakagawa F, Brown AE, Lampe F, Rodger AM. Increased HIV incidence in men who have sex with men despite high levels of ART-induced viral suppression: analysis of an extensively documented epidemic. PLoS One 2013;8(2), e55312.

19. Eguzo KN, Lawal AK, Esegbe CE, Umezurike CC. Determinants of Mortality among Adult HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy in a Rural Hospital in Southeastern Nigeria: A 5-Year Cohort Study. AIDS Res. 2014; 6.

Estimation of the CD4 cells recovery probability following long term HAART in HIV positive patients using a non-homogenous Markov model

Alireza Akbarzadeh Baghban¹, Farid Zaeri¹, Seyed Saeed Hashemi Nazari², Sara Jambarsang³, Ali Nikfarjam⁴, Ali Moradi⁵

1. Proteomics Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2. Department of Epidemiology, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3. Department of Biostatistics, PhD candidate, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4 Deputy of health, Tehran University of medical sciences, Tehran, Iran

5. Asadabad Health and Treatment Network, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

*Corresponding Author:
Tehran, Quds sq. Darband Av.
School of paramedical Science,
Shahid Beheshti University of
Medical Sciences

Email: s.jambarsang@gmail.com

Abstract

Introduction: Previous studies found highly active antiretroviral therapy (HAART) to be associated with improved survival among human immunodeficiency virus (HIV) infected peoples. The longer someone's CD4 cell count remains low, the higher the risk of complications including those due to AIDS events or Opportunistic infections. Therefore, monitoring patients to maintain their high level of immune deficiency is important.

Methods: One hundred and three HIV infected patients who had already initiated HAART undergone a longitudinal investigation from the April 1995. A non-homogenous Markov model was used to estimate the probability of CD4 cells recovery in these patients.

Results: Eighteen patients died during the study treatment. Hazard ratio of recovery from state 2 of immune deficiency to state 1 is 3 times ((1.66, 5.19) 95% confidence interval) at 65 month after initiating HAART compared to before it. This parameter for recovery from state 3 to 2 was 0.3 with (0.11, 0.73) 95% confidence interval. If a patient remains at state 2 for more than 65 months after the treatment initiation the probability of recovery to state 1 was more than 55 percent.

Conclusion: The use of HAART was effective in recovering the CD4 cells count especially when a patient remains in better immune state for long years. Our findings were in line with WHO guidelines on HAART which recommend initiating HAART at CD4 cell counts of 350–499 cells/ml.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV), CD4 cell counts, HAART, non-homogenous Markov model

How to cite this article

Akbarzadeh Baghban A, Zaeri F, Hashemi Nazari S, 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. J Clin Res Paramed Sci 2017; 5(4):293-301.