



# بررسی میزان انتقال بین مراحل بیماری قلبی و ارتباط سندرم متابولیک با استفاده از مدل مارکف

نویسندگان: حسین فلاح زاده<sup>۱</sup>، مریم مهربانی<sup>۲</sup>، مسعود میرزایی<sup>۳</sup>، راضیه امیدوار<sup>۴</sup>، مهدیه نماینده<sup>۵</sup>

۱. استاد گروه آمارزیستی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

۲. نویسنده مسئول: دانشجوی کارشناسی ارشد آمارزیستی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

تلفن تماس: ۰۹۳۷۰۵۶۵۵۱۵ Email: ma6@mehrabani@gmail.com

۳. دانشیار گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

۴. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

۵. دانشجوی دکترا تخصصی اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

## چکیده

**مقدمه:** در حال حاضر بیماری های قلبی و عروقی علت اصلی مرگ در جهان است، در ایران نیز سکنه قلبی حاد یکی از علل اصلی مرگ و میر می باشد. هدف از این مطالعه، تعیین نرخ انتقال بین وضعیت های بیماری قلبی و مطالعه اثر مخاطره ی سندرم متابولیک بر این انتقالها با استفاده از برازش مدل چند وضعیتی مارکف می باشد.

**روش بررسی:** با پیگیری ۵ ساله بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد (با و بدون بالا رفتن قطعه ی ST) بستری در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان های شهر یزد در سال های ۱۳۸۰ و ۱۳۸۱ که اطلاعات مربوط به آنها ثبت شده بود. ۴۵۷ نمونه به روش نمونه گیری آسان از میان بیماران قلبی مراجعه کننده انتخاب شدند.

**یافته ها:** طی پنج سال یک فرد بیمار که در حال حاضر در وضعیت نرمال می باشد با احتمال ۲۶٪ دچار علائمی نظیر درد قفسه ی سینه خواهد شد، با احتمال ۱۱٪ وارد مرحله ی حادی از بیماری خود می شود و با احتمال ۲۴٪ خواهد مرد. سندرم متابولیک با  $HR=1/0.598$  بیانگر این است که این متغیر خطر شروع مجدد بیماری قلبی را ۶٪ و خطر مرگ را برای فردی که در وضعیت نرمال می باشد به میزان ۳۸٪ افزایش می دهد ( $HR=1/3778$ ).

**نتیجه گیری:** وقتی چند پیامد وجود دارد استفاده از مدل های چند وضعیتی مارکف مناسب است. برآورد نرخ انتقال، مطالعه اثر عوامل مخاطره بر این انتقالات و بررسی اثرات مداخلات پزشکی در صورت وجود از مواردی هستند که برآورد آنها در مطالعات مرتبط با تصمیم گیری های پزشکی حایز اهمیت هستند.

**واژه های کلیدی:** مدل چند وضعیتی مارکف، نرخ انتقال، بیماری قلبی، سندرم متابولیک

این مقاله بر گرفته از پایان نامه دانشجوی کارشناسی ارشد آمارزیستی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد می باشد.

## طلوع بهداشت

دو ماهنامه علمی پژوهشی

دانشکده بهداشت یزد

سال پانزدهم

شماره: پنجم

آذر و دی ۱۳۹۵

شماره مسلسل: ۵۹

تاریخ وصول: ۱۳۹۳/۱۲/۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۲/۱۸



## مقدمه

وضعیتی مدل‌بندی شده اند، برای مثال: غربالگری برای آنوریسم آئورت شکمی (۵)، مشکلات همراه با پیوند ریه (۶)، مشکلات همراه با پیوند قلب (۷)، سرطان کبد (۸)، عفونت HIV و AIDS (۹-۱۱) و عوارض دیابت (۱۲، ۱۳).

در یک مطالعه که به منظور به روز رسانی اپیدمیولوژی (همه گیری) بیماری های قلبی و عروقی در همین اواخر در اروپا انجام شده، مشخص شده است که بیماری های قلبی و عروقی همچنان به عنوان علت به نسبت بزرگی از مرگ ها و ناتوانی ها در اروپا به شمار می رود و بار زیادی به سیستم های مراقبت سلامتی و اقتصادی اروپا تحمیل می کند. همچنین در سال های اخیر پیشرفت های عمده ای بر روی اقدامات مربوط به بیماری های قلبی و عروقی صورت گرفته است. اما این پیشرفت ها جهانی نبوده و نابرابری های قابل توجهی در این زمینه وجود داشته تا آنجایی که بیماری های قلبی و عروقی همچنان به عنوان علت اصلی مرگ و میر در اروپا باقی مانده است (۱۴).

در حال حاضر بیماری های قلبی و عروقی علت اصلی مرگ در جهان است (۱۵) و کشور ما هم از این امر مستثنی نیست. در یک مرور سیستماتیک و متا آنالیز با هدف بررسی میزان شیوع سندرم متابولیک در ایران محققان به این نتیجه رسیدند که در ایران شیوع سندرم متابولیک بالا می باشد (۱۶). میزان بقای ۵ ساله بیماران با انفارکتوس حاد میوکارد دو گروه کم خطر و پر خطر در ایران به ترتیب ۹۱٪ و ۲۰٪ و میزان بقای یک ساله ۹۷٪ و ۴۱٪ برآورد شده است (۱۷).

این مطالعه با دوره پیگیری ۵ ساله و با هدف برآورد ماتریس احتمال انتقال برای تعیین احتمال ورود بیمار قلبی به مراحل مختلف بیماری و تعیین نسبت مخاطره برای یک وضعیت از

مدل های مارکف برای داده های پنل اولین بار توسط kalbfleisch and lowless (۱۹۸۵) و kay (۱۹۸۶) توضیح داده شدند. داده های پنل مربوط به مشاهدات یک فرآیند زمان پیوسته در زمان های اختیاری می باشند، برای مثال رفتن به بیمارستان برای تشخیص وضعیت های مربوط به بیماری (۱). برای ساختن مدل مارکف ما باید یک مجموعه از حالت ها را مشخص کنیم. نمایش معمول یک فرآیند مارکف ساده، یک نمایش حالت - انتقال نامیده می شود که در این روش هر حالت با یک دایره نمایش داده می شود، فلش ها ارتباط های مختلف بین حالت ها را نشان می دهند که این انتقال ها، انتقال های مجاز نامیده می شوند. نمایش یک حالت با یک فلش به سمت خودش به این اشاره دارد که ممکن است بیمار در آن حالت در چرخه ی مربوط به آن باقی بماند (۲).

در اینجا ما یک فرآیند تصادفی چهار حالت (۳)، شامل سلامتی - شروع علائم بالینی بیماری - پیشرفت بیماری - مرگ (۴)، از وضعیت بیماران قلبی تعریف کرده ایم. برآورد نرخ انتقال بین وضعیت های بیماری، مطالعه اثر عوامل مخاطره بر این انتقال و بررسی اثر مداخله های پزشکی، از مطالب مورد توجه دربرازش مدل های چند وضعیت مارکف می باشد (۲).

مدل خطرات نسبی COX فقط یک پیامد را بررسی می نمایند و وقتی که برخی از متغیرهای مستقل وابسته به زمان وجود داشته باشند، این مدل ها نمی توانند به کار گرفته شوند. مدل های چند حالتی می توانند هم زمان چند پیامد را بررسی نمایند و اثر متغیرهای واسط را بر پیامد بررسی نمایند (۳). طیف گسترده ای از موقعیت های پزشکی با استفاده از مدل های چند



HDL-۵ پایین: کمتر از ۴۰ mg/dl در مردان و کمتر از ۵۰ mg/dl در زنان یا مصرف دارو

برای برازش مدل چند وضعیتی مارکف به داده ها ابتدا وضعیت هر فرد شامل: نرمال، شروع علائم بالینی بیماری (مرحله گذار از بیماری)، پیشرفت بیماری (MI)، اثر دائمی بیماری و نارسایی قلبی) و مرگ را در طول مدت پیگیری مشخص مینماییم، وضعیت بیماران در زمان های پیگیری یک ماهه، یک ساله و پنج ساله بررسی شده اند. در نهایت، داده ها در نرم افزار R وارد شده و برای تعیین میزان انتقال بین مراحل بیماری قلبی و تاثیر فاکتور سندرم متابولیک بر این انتقالات، که هدف اصلی این مطالعه می باشد، مدل چند وضعیتی مارکف را به داده ها برازش می دهیم. با برازش این مدل همچنین امکان محاسبه نسبت مخاطره برای شدت انتقال بین وضعیت های مختلف بیماری در سطح متغیر کمکی سندرم متابولیک وجود دارد.

#### یافته ها

در پایان مدت پیگیری که به مدت ۵ سال بوده است، ۱۴/۹٪ بیماران فوت کرده اند، ۵۳/۱٪ در وضعیت نرمال و بدون هیچ گونه عارضه ای بوده اند، ۲۰٪ علائمی نظیر درد قفسه ی سینه داشته اند و ۱۲٪ هم در وضعیت حادی از بیماری خود بوده اند. از مجموع ۴۵۷ بیمار، ۳۳۰ مرد (۷۲/۲٪) و ۱۲۷ زن (۲۷/۸٪) بودند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه  $61/58 \pm 13/04$  تعیین شد. براساس معیارهای NCEP-ATP-III در سال ۲۰۰۱، ۲۹۵ نفر (۷۲/۱٪) دارای سندرم متابولیک و ۱۱۴ نفر (۲۷/۹٪) فاقد سندرم متابولیک بودند. ارتباط بین ویژگی هایی از افراد که در طول زمان ثابت هستند یا تغییر می کنند با نرخ های انتقال، موضوعی مورد علاقه در بحث مدل های چند وضعیتی

فرآیند بیماری نسبت به وضعیت دیگر در سطح متغیر مستقل سندرم متابولیک با استفاده از برازش مدل چند وضعیتی مارکف به داده ها می باشد.

#### روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع هم گروهی با یک گروه می باشد که با پیگیری ۵ ساله بیماران مبتلا به AMI (با و بدون بالا رفتن قطعه ی ST) بستری در CCU بیمارستان های شهر یزد در سال های ۱۳۸۰ و ۱۳۸۱ اطلاعات مربوط به آنها ثبت شده است. ۴۵۷ نمونه به روش نمونه گیری آسان از میان بیماران قلبی مراجعه کننده انتخاب شده اند، اطلاعات لازم هم به صورت مصاحبه، تکمیل پرسشنامه، معاینه فیزیکی و نیز انجام آزمایشات جمع آوری شده اند. براساس معیارهای NCEP-ATP-III (برنامه ملی آموزش کلسترول) در سال ۲۰۰۱ بیماران به دو گروه دارای سندرم متابولیک و بدون سندرم متابولیک تقسیم شدند. بر اساس تعریف برنامه ملی آموزش کلسترول وجود حداقل ۳ عدد از معیارهای پنج گانه زیر برای قرار گرفتن بیمار جزء گروه سندرم متابولیک کافی می باشد. این معیارها عبارتند از:

- ۱-هیپرگلیسمی: قندخون مساوی یا بیشتر از ۱۰۰ mg/dl یا مصرف دارو یا تشخیص قبلی دیابت نوع ۲
- ۲-هیپرتری گلیسریدمی: تری گلیسرید مساوی یا بیش از ۱۵۰ mg/dl یا مصرف دارو
- ۳-هیپرتانسیون: فشارخون سیستولیک مساوی بیش از mmHg ۱۳۰ یا فشار خون دیاستولیک مساوی یا بیش از mmHg ۸۵ یا مصرف دارو
- ۴-چاقی مرکزی: دور کمر بیش از ۸۸ cm در زنان و دور کمر بیش از ۱۰۲ cm در مردان



فرآیند زنجیره مارکف برازش داده شوند. از آزمون نسبت درستنمایی می توان برای مقایسه دو یا بیش از دو مدل چند وضعیتی برازش داده شده استفاده کرد، با استفاده از آزمون نسبت درستنمایی می توان دریافت در مدل پیشرفت بیماری اثر متغیر کمکی بر روی همه نرخ های پیشرفت یکسان است یا خیر(۱). متغیر کمکی سندرم متابولیک را وارد مدل کرده ایم و اثر متغیر را بر نرخ پیشرفت بیماری با استفاده از آزمون نسبت درستنمایی تعیین کرده ایم، در اینجا چون  $p < 0.05$  می باشد می توان دریافت که وجود متغیر کمکی سندرم متابولیک در مدل پیشرفت بیماری به طور معناداری بهتر از عدم وجود آن متغیر در مدل بوده است. مقایسه ی آماره ی نسبت درستنمایی با یک توزیع خی دو با ۷ درجه آزادی هم همین نتیجه را به دست می دهد. نسبت مخاطره عبارتست از احتمال رخداد پیشامد مورد نظر در لحظه ای خاص به شرط آن که تا قبل از آن لحظه پیشامدی رخ نداده باشد. اگر مقدار آن بزرگتر از یک باشد نشاندهنده آن است که آن گروه نسبت به گروه مبنا در معرض خطر بیشتری برای رخداد پیشامد مورد نظر می باشد و اگر مقدار آن کمتر از یک باشد بیانگر آن است که در مقایسه با گروه مبنا در معرض خطر کمتری برای رخداد پیشامد مورد نظر قرار دارد که در اینگونه موارد معمولاً برای بیان از HR-1 استفاده می کنند(۱۹). در جدول ۵ نسبت مخاطره با نمایی کردن اثرهای برآورد شده ی متغیر کمکی بر روی لگاریتم شدت های انتقال  $(\exp(\beta_{RS}))$  برآورد شده است(۱). از لحاظ بالینی شاید تفسیر تمام نسبت های مخاطره برای انتقالات مختلف ارزش چندانی نداشته باشد، به همین دلیل ما تفسیر چند مورد از آنها را بیان

می باشد(۱۸). میانگین و انحراف معیار نمایه های قد، دور کمر، دور باسن، شاخص توده بدنی، فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، قند خون ناشتا، تری گلیسیرید، کلسترول، LDL و HDL برای افراد مورد بررسی در جدول ۱ نمایش داده شده است. جدول ۲ یک روش مناسب برای نمایش تعداد دفعاتی است که هر جفت از وضعیت ها در زمان های متوالی اتفاق می افتند، همانطور که مشاهده می شود در طول پیگیری ۴۳ مرگ از وضعیت نرمال، ۴۹ تا از وضعیت شروع علائم بالینی بیماری و ۱۰ مرگ هم از وضعیت پیشرفت بیماری در جمعیت مورد مطالعه رخ داده است.

جداول ۳ و ۴ به ترتیب ماتریس احتمال انتقال برآورد شده برای یک فاصله زمانی معین یک ساله و پنج ساله را نمایش می دهند. جدول ۳ بر اساس مدل چند وضعیتی مارکف برازش داده شده به داده ها نشان می دهد در طی یک سال یک فرد بیمار که در حال حاضر در وضعیت نرمال می باشد با احتمال ۳۲٪ دچار علائمی نظیر درد قفسه ی سینه خواهد شد، با احتمال ۱۴٪ وارد مرحله ی حادی از بیماری خود می شود و با احتمال ۵٪ خواهد مرد، در این جدول یک فاصله اطمینان ۹۵٪ هم برای این احتمالات برآورد شده است. جدول ۴ نشان میدهد در طی پنج سال یک فرد بیمار که در حال حاضر در وضعیت نرمال می باشد با احتمال ۲۶٪ دچار علائمی نظیر درد قفسه ی سینه خواهد شد، با احتمال ۱۱٪ وارد مرحله ی حادی از بیماری خود می شود و با احتمال ۲۴٪ خواهد مرد. جدول ۵ اثر متغیر سندرم متابولیک در نرخ پیشرفت بیماری و نسبت مخاطره برای یک وضعیت از فرآیند بیماری نسبت به وضعیت دیگر در سطوح آن متغیر را نشان می دهد. متغیرهای کمکی می توانند به شدت های انتقال



نسبت مخاطره مربوط به شدت های انتقال هر متغیر کمکی برآورد می شود، در اینجا چون ماتریس hessian از لحاظ تئوری قابل برآورد نبوده است فاصله اطمینانی هم برآورد نشده است.

می کنیم،  $HR=1/0.598$  بیانگر این است که سندرم متابولیک خطر شروع مجدد بیماری قلبی را ۶٪ و خطر مرگ را برای فردی که در وضعیت نرمال می باشد به میزان ۳۸٪ افزایش می دهد ( $HR=1/3.778$ ). معمولاً یک فاصله اطمینان ۹۵٪ برای

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار نمایه قد، دور کمر، دور باسن، شاخص توده بدنی، فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، قند

خون ناشتا، تری گلیسرید، کلسترول، LDL و HDL افراد مورد بررسی

نام متغیر	انحراف معیار $\pm$ میانگین
قد	$163/3 \pm 14/66$
دور کمر	$116/61 \pm 12/52$
دور باسن	$97/7 \pm 11/44$
شاخص توده ی بدنی	$30/76 \pm 99/25$
فشار خون سیستولیک	$13/25 \pm 5/18$
فشار خون دیاستولیک	$77/2 \pm 1/21$
قند خون ناشتا	$156/81 \pm 92/21$
تری گلیسرید	$181/41 \pm 12/92$
کلسترول	$193/05 \pm 54/44$
LDL	$116/36 \pm 49/48$
HDL	$43/25 \pm 20/46$

جدول ۲: توزیع فراوانی درایه های ماتریس انتقال

		To			
		۴	۳	۲	۱
From	۴	۴۳	۵۶	۹۳	۲۳۰
	۳	۴۹	۶۵	۳۲۹	۳۷۱
۲	۱۰	۲	۲۲	۴۰	
۱	۰	۰	۰	۰	



جدول ۳: ماتریس احتمال انتقال یک ساله

وضعیت ها	نرمال	شروع علائم بالینی بیماری	پیشرفت بیماری	مرگ
نرمال	۰/۴۷۵۰۹	۰/۳۲۴۶۸	۰/۱۴۷۳۳	۰/۰۵۲۹۱
شروع علائم بالینی بیماری	(۰/۰۵۰۳)	(۰/۰۳۵۱)	(۰/۰۱۷۶)	(۰/۰۴۷۰۱)
پیشرفت بیماری	۰/۴۷۴۸۵	۰/۳۲۴۵۱	۰/۱۴۷۲۵	۰/۰۵۳۳۹
مرگ	(۰/۰۵۰۳)	(۰/۰۳۵۱)	(۰/۰۱۷۶)	(۰/۰۴۷۰۱)
نرمال	۰/۴۷۷۱۶	۰/۳۲۶۰۹	۰/۱۴۷۹۸	۰/۰۴۸۷۶
شروع علائم بالینی بیماری	(۰/۰۵۰۵)	(۰/۰۳۵۳)	(۰/۰۰۱۰/۱۷۸)	(۰/۰۴۳۰۱)
پیشرفت بیماری	۰	۰	۰	۱
مرگ	۰	۰	۰	(۱/۰)

جدول ۴: ماتریس احتمال انتقال پنج ساله

وضعیت ها	نرمال	شروع علائم بالینی بیماری	پیشرفت بیماری	مرگ
نرمال	۰/۳۸۳	۰/۲۶۱۸	۰/۱۱۸۸	۰/۲۳۶۵
شروع علائم بالینی بیماری	۰/۳۸۲۸	۰/۲۶۱۶	۰/۱۱۸۷	۰/۲۳۶۸
پیشرفت بیماری	۰/۳۸۴۷	۰/۲۶۲۹	۰/۱۱۹۳	۰/۲۳۳۱
مرگ	۰	۰	۰	۰

جدول ۵: متغیر سندرم متابولیک و نسبت مخاطره برای یک وضعیت از فرآیند بیماری نسبت به وضعیت دیگر در سطوح آن متغیر

تغییر وضعیت	HR	-۲ log LR	Df	P
شروع علائم بالینی → نرمال	۱/۰۵۹۸			
مرگ → نرمال	۱/۳۷۷۸			
نرمال → شروع علائم بالینی	۰/۹۹۴۰			
پیشرفت بیماری → شروع علائم بالینی	۱/۳۵۸۶	۳۵۸/۲۵۷۹	۷	۰/۰۰۰*
مرگ → شروع علائم بالینی	۱/۴۰۲۰			
شروع علائم بالینی → پیشرفت بیماری	۱/۱۳۷۵			
مرگ → پیشرفت بیماری	۰/۹۴۷۷			

**بحث و نتیجه گیری**

در این مطالعه با برازش مدل چند وضعیتی مارکف به داده ها، به این نتیجه رسیدیم که در طی یک سال یک فرد بیمار که در حال حاضر در وضعیت نرمال می باشد با احتمال ۳۲٪ دچار علائمی نظیر درد قفسه ی سینه خواهد شد، با احتمال ۱۴٪ وارد مرحله ی حادی از بیماری خود می شود و با احتمال ۵٪ خواهد مرد. از طرفی برازش همین مدل به داده ها نشان می دهد که در طی پنج سال یک فرد بیمار که در حال حاضر در وضعیت نرمال می باشد، با احتمال ۲۶٪ دچار علائمی نظیر درد قفسه ی سینه خواهد شد، با احتمال ۱۱٪ وارد مرحله ی حادی از بیماری خود می شود و با احتمال ۲۴٪ خواهد مرد. از این رو در این مطالعه با استفاده از مدل چند وضعیتی مارکف، بقای یک ساله بیماران ۹۵٪ و بقای ۵ ساله آنها ۷۶٪ برآورد شده است. در مطالعه ی همگروهی گذشته نگر بر روی ۶۰۷ بیمار با آنفارکتوس حاد میوکارد و با سن بالاتر از ۲۵ سال، از سال ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۱، توسط احسان موسی فرخانی و همکاران که شاید در نوع خود گسترده ترین مطالعه انجام شده در سطح کشور باشد، میزان بقای یک ساله ۸۰٪ و میزان بقای ۵ ساله ۶۴٪ بوده است (۱۷). مدل چند وضعیتی چگونگی انتقال افراد بین یک مجموعه از حالت های زمان پیوسته را توصیف می کند. آنالیزهای بقا ساده ترین شکل از این مثال ها می باشند، آنالیزهای بقا معمولاً یک مدل دو حالتی هستند که در آنها افراد تا زمانی که یک زمان مرگ سانسور شده یا مشاهده شده نداشته باشند، زنده باقی می مانند (۱).

همان طور که ملاحظه شد ما در این مطالعه احتمال انتقال بیماران به وضعیتی غیر از مرگ را هم بر آورد کردیم. ما در این مطالعه همچنین به بررسی اثر بیماری سندرم متابولیک بر روی همه نرخ های پیشرفت بیماری در افراد بیمار پرداختیم و به این نتیجه رسیدیم سندرم متابولیک با  $HR=1/0.598$  خطر شروع مجدد بیماری قلبی را ۶٪ و خطر مرگ را برای فردی که در وضعیت نرمال می باشد به میزان ۳۸٪ افزایش می دهد ( $HR=1/3.778$ ). مطالعات زیادی در زمینه سندرم متابولیک در ایران انجام شده است (۲۲-۲۰). در مطالعه ی فرج الله مالکی و همکاران، محققان از یک مرور سیستماتیک و متا آنالیز با هدف بررسی میزان شیوع سندرم متابولیک در ایران استفاده کرده اند و به این نتیجه رسیدند که در ایران شیوع سندرم متابولیک بالا می باشد (۱۶). Ment و همکاران در یک مطالعه مورد شاهدی گسترده که همزمان در ۵۲ کشور انجام شد رابطه ی سندرم متابولیک با MI را مهم ارزیابی کردند که بطور قابل توجهی از سایر عوامل خطر ساز قویتر عمل می کند (۲۳). هدف از این مطالعه بررسی میزان انتقال بین مراحل بیماری قلبی و تاثیر سندرم متابولیک بر آن انتقالات، با استفاده از مدل های چند وضعیتی مارکف بوده است. ارتباط بین ویژگی هایی از افراد که در طول زمان ثابت هستند یا تغییر می کنند با نرخ های انتقال، موضوعی مورد علاقه در بحث مدل های چند وضعیتی می باشد (۱۸). با توجه به اینکه مطالعاتی که در سال های گذشته در زمینه بیماری های قلبی در ایران انجام شده است به بررسی فاصله زمانی بین شروع علائم تا بستری شدن بیماران



بیماران قلبی کار شده است و کمتر با داده های واقعی سر و کار داشته اند (۲۶،۲۷).

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاری کلیه پرسنل مرکز تحقیقات قلب و عروق یزد و خانم دکتر راضیه امیدوار تشکر می گردد.

مبتلا به سکتة قلبی و عوامل مرتبط با آن به صورت مقطعی پرداخته اند (۲۴،۲۵)، و مطالعه ی بیماری های قلبی به شکل طولی و بررسی روند انتقال بین مراحل بیماری در همه ی افراد بیمار و اثر برخی از متغیرهای کمکی بر این انتقالات کم تر مد نظر بوده است این مطالعه کاری نو محسوب می شود، در خارج از کشور هم اکثر مطالعات به صورت شبیه سازی در مورد

### References

- ۱- Jackson CH. Multi-state models for panel data: the msm package for R. Journal of Statistical Software. ۲۰۱۱; ۳۸(۸): ۱-۲۹.
- ۲- Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making a practical guide. Medical decision making. ۱۹۹۳; ۱۳(۴): ۳۲۲-۳۸.
- ۳- Sayehmiri K, Almasi E, Sarokhani D, Sayehmir R, Alimoghadam K, Amini Y. Prognostic factors for survival in acute leukemia patients after bone marrow transportation using Semi-Markov multi-state models in Tehran Shariati Hospital. Pejouhesh. ۲۰۱۳; ۳۶(۵): ۸۳-۷.
- ۴- Mullins CD, Weisman ES. A simplified approach to teaching Markov models. American Journal of Pharmaceutical Education. ۱۹۹۶; ۶۰(۱): ۴۲-۷.
- ۵- Jackson CH, Sharples LD, Thompson SG, Duffy SW, Couto E. Multistate Markov models for disease progression with classification error. Journal of the Royal Statistical Society: Series D (The Statistician). ۲۰۰۳; ۵۲(۲): ۱۹۳-۲۰۹.
- ۶- Jackson CH, Sharples LD. Hidden Markov models for the onset and progression of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. Statistics in medicine. ۲۰۰۲; ۲۱(۱): ۱۱۳-۲۸.
- ۷- Sharples LD. Use of the Gibbs sampler to estimate transition rates between grades of coronary disease following cardiac transplantation. Statistics in medicine. ۱۹۹۳; ۱۲(۱۲): ۱۱۵۵-۶۹.
- ۸- Kay R. A Markov model for analysing cancer markers and disease states in survival studies. Biometrics. ۱۹۸۶; ۱۲(۹): ۸۵۵-۶۵.
- ۹- Longini IM, Clark WS, Byers RH, Ward JW, Darrow WW, Lemp GF. Statistical analysis of the stages of HIV infection using a Markov model. Statistics in medicine. ۱۹۸۹; ۸(۷): ۸۳۱-۴۳.
- ۱۰- Guihenneuc-Jouyaux C, Richardson S, Longini IM. Modeling markers of disease progression by a hidden Markov process: application to characterizing CD<sub>4</sub> cell decline. Biometrics. ۲۰۰۰; ۵۶(۳): ۷۳۳-۴۱



- ۱۱- Gentleman R, Lawless J, Lindsey J, Yan P. Multi- state Markov models for analysing incomplete disease history data with illustrations for hiv disease. *Statistics in medicine*. ۱۹۹۴;۱۳(۸):۸۰۵-۲۱.
- ۱۲- Marshall G, Jones RH. Multi- state models and diabetic retinopathy. *Statistics in medicine*. ۱۹۹۵;۱۴(۱۸):۱۹۷۵-۸۳.
- ۱۳- Andersen PK. Multistate models in survival analysis: a study of nephropathy and mortality in diabetes. *Statistics in medicine*. ۱۹۸۸;۷(۶):۶۶۱-۷۰.
- ۱۴- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European heart journal*. ۲۰۱۳;۳۴(۳۹):۳۰۲۸-۳۴.
- ۱۵- O'Donovan DO, Byrne S, Sahn LJ. Pharmacist's use of screening tools to estimate risk of CVD: A review of the literature. *Pharmacy*. ۲۰۱۴;۲(۱):۲۳-۷.
- ۱۶- Maleki F, Sayehmiri F, Kiani F, Nasiri S. Metabolic syndrome prevalence in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences (J Kermanshah Univ Med Sci)*. ۲۰۱۴;۱۸(۴):۲۴۲-۵۰.
- ۱۷- E MF, MR B, F Z. Survival rate and its related factors in patients with acute myocardial infarction. ۲۰۱۴; ۵۷(۴); ۶۳۶-۶۴۶.
- ۱۸- Jackson C. Multi-state modelling with R: the msm package(Tutorial Article). Cambridge, UK. ۲۰۰۷.
- ۱۹- Askarishahi M, Hajizadeh E, Afkhami-Ardakani M. Factors affecting retinopathy in patients with type ۲ diabetes by analyzing the current status data. *Tehran University of Medical Sciences*. ۲۰۱۱ [Persian]
- ۲۰- Khadem Vatani K, Seyed Mohamadzaad MH, Alinejad V, Sayyadi H, Agakhani N. Surveying the attributes of metabolic syndrome among the patients of acute myocardial infurction. *Urmia Medical Journal*. ۲۰۱۳;۲۴(۸):۵۷۷-۸۲.
- ۲۱- Yousefzadeh G, Shokoohi M, Najafipour H, Eslami M, Salehi F. Association between opium use and metabolic syndrome among an urban population in Southern Iran: Results of the Kerman coronary artery disease risk factor study (KERCADRS). *ARYA Atheroscler*. ۲۰۱۵;۱۱(۱):۱۰۰-۱۲.
- ۲۲- Hajian-Tilaki K, Heidari B, Firouzjahi A, Bagherzadeh M, Hajian-Tilaki A, Halalkhor S. Prevalence of metabolic syndrome and the association with socio-demographic characteristics and physical activity in urban population of Iranian adults: A population-based study. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. ۲۰۱۴;۸(۳):۱۷۰-۶.



- ۲۳- Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanomsup S, Onen CL. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction: a case-control study of ۲۶,۹۰۳ subjects from ۵۲ countries. *Journal of the American College of Cardiology*. ۲۰۱۰;۵۵(۲۱):۲۳۹۰-۸.
- ۲۴- Gharakhani M, Naghsh Tabrizi B, ۲۴- Emami F, Seif Rabiee M. Evaluation of the time interval between the beginning of acute chest pain in the patients with acute myocardial infarction and admission of them at coronary care unit and the related factors. *Scientific Journal of Hamadan University of Medical Sciences and Health Services*. ۲۰۰۷; ۱۴(۲):۵۱-۵.
- ۲۵- Taghizade T. Duration of chest pain to hospitalization in cardiac center, in acute myocardial infarction cases admitted, in Rasht, in ۲۰۰۵. *IJFM*. ۲۰۰۸; ۱۳(۴):۲۲۸-۳۴.
- ۲۶- Mannan HR, Knuiman M, Hobbs M. Using a Markov simulation model to assess the impact of changing trends in coronary heart disease incidence on requirements for coronary artery revascularization procedures in Western Australia. *BMC cardiovascular disorders*. ۲۰۱۰; ۱۰(۱):۲.
- ۲۷- Battes L, Kardys I, Barendse R, Steyerberg E, Amiri M, Eijkemans R, et al. Microsimulation for clinical decision-making in individual patients with established coronary artery disease. *Japanese Circulation Journal*. ۲۰۱۲; ۲۰۱۲(۱):۱-۸.



Received: ۲۰۱۵/۰۲/۲۲

Accepted: ۲۰۱۵/۰۳/۹

# Survey of The Transition Between Stages of Heart Disease and Metabolic Syndrome Associated by Using of Markov Models

Fallahzadeh H(Ph.D)<sup>۱</sup>, Mehrabani M(M.Sc)<sup>۲</sup>, Mirzaei M(Ph.D)<sup>۳</sup>, Omidvar R(MD)<sup>۴</sup>, Namayandeh M(Ph.D)<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup>.Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, Shahid Sadoughi university of medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

<sup>۲</sup>.Corresponding Author: MS Student of Biostatistics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

<sup>۳</sup>.Associate Professor: Department of Biostatistics and Epidemiology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

<sup>۴</sup>.General Practitioner: Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

<sup>۵</sup>.PhD Student of Epidemiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

## Abstract

**Introduction:** Heart disease is the leading cause of death in the world. Acute Myocardial Infarction (AMI) is one of the most common cause of mortality causes in Iran. The purpose of this study is survey of the transition rates between heart disease stages and the effect of metabolic syndrome hazard on these transition rates by using a multi-state Markov model.

**Methods:** ۴۵۷ patients with heart disease which had admitted to the coronary care unit of Yazd hospitals in ۲۰۰۱ and ۲۰۰۲ were enrolled in the study and they were examined from their disease until ۲۰۰۶.

**Results:** Estimated transition intensities suggest that in five years a patient in normal state with ۲۶% probability will have symptomatic disease, with ۱۱% probability will have advanced disease or with ۲۴% probability be dead. Metabolic syndrome with  $HR=۱.۰۵۹۸$  indicates that the hazard of onset rate of heart disease for a person who is normally increases ۶% and hazard of death for this person increases at the rate of ۳۸% ( $HR=۱.۳۷۷۸$ ).

**Conclusion:** When there are several outcomes, use of multi-state Markov model is recommended. The estimation of transition rate, study of risk factors on this transitions and effects of medical interventions are important things in studies related to medical decision makings.

**Keywords:** multi-state Markov model, transition rate, heart disease, metabolic syn

### This Paper Should be Cited as:

Fallahzadeh H(Ph.D), Mehrabani M(M.Sc), Mirzaei M(Ph.D), Omidvar R(MD), Namayandeh M(Ph.D). Survey of The Transition Between Stages of Heart Disease and Metabolic. Journal Toloobehdasht Sci