DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623 Published by Vesnu Publications

Journal of Health System Research Vol. 21, No. 4, Winter

Received: 29.12.2024 Accepted: 27.01.2025 Published: 05.01.2026

Introducing Multi-State Models in Survival Analysis and Providing an Applied Example to Investigate Factors Related to Changing Status of Heart Transplant Recipients: A Review Article

Shima Aminzadeh[1], Marjan Mansourian[2]

Review Article

Abstract

Background: This study introduces and applies multi-state models in survival analysis to examine factors affecting the changing status of heart transplant recipients. Multi-state models are commonly used to describe the pathway of disease progression, and their analytical complexity depends on the number of defined states and possible transitions between them. These models allow for the investigation of the effect of auxiliary variables on the probability of transition between different disease states.

Methods: To illustrate the model's functionality, data from heart transplant recipients, taken from the article by Sharples et al., were used. Based on these data, disease progression was collected across four distinct states: state 1 (healthy), state 2 (mild/moderate heart disease), state 3 (severe heart disease), and state 4 (death), with the aim of tracking disease progression and patient transitions from one state to subsequent states. To achieve the desired results, Cox regression and stratified Cox regression models were used.

Findings: In this study, data from 622 heart transplant recipients were used, with disease progression defined across four states. The mean and standard deviation (SD) of recipients' age at transplant was 48.90 ± 10.90 years, of heart donors was 28.80 ± 11.40 years, and the mean post-transplant examination time was 3.84 ± 3.34 years. The occurrence of heart disease after transplantation was higher for recipients of older age. Specifically, a recipient older than 65 years had a higher risk and lower survival compared to a recipient transplanted at a younger age [hazard ratio (HR) = 1.845, 95% confidence interval (CI): 1.224-2.778, P < 0.001].

Conclusion: The survival of patients who do not develop post-transplant diseases or who experience initial stages of post-transplant disease is higher than that of patients who develop severe post-transplant diseases and experience critical states. Furthermore, receiving a transplant at a younger age is associated with a higher probability of survival and a lower risk of developing post-transplant heart diseases. Therefore, the timing of the heart transplant is a significant and influential factor on disease progression and clinical outcomes.

Keywords: Survival analysis; Multi-state models; Stratified cox regression; Heart transplantation

Citation: Aminzadeh S, Mansourian M. **Introducing Multi-State Models in Survival Analysis and Providing an Applied Example to Investigate Factors Related to Changing Status of Heart Transplant Recipients: A Review Article.** J Health Syst Res 2026; 21(4): 417-29.

1- PhD Student, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Marjan Mansourian; Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: jmansourian@gmail.com

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623]

DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623 Published by Vesnu Publications

معرفی مدل‌های چند حالته در تحلیل بقا و ارایه مثال کاربردی به منظور بررسی عوامل مرتبط با تغییر وضعیت دریافت‌کنندگان پیوند قلب: یک مقاله مروری

شیما امین‌زاده[۱]، مرجان منصوریان[۲]

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: پژوهش حاضر به معرفی و کاربرد مدل‌های چند حالته در تحلیل بقا برای بررسی عوامل مؤثر بر تغییر وضعیت دریافت‌کنندگان پیوند قلب پرداخت. مدل‌های چند حالته به طور رایج به منظور توصیف مسیر پیشرفت بیماری استفاده می‌شوند و پیچیدگی آن‌ها به تعداد حالات و انتقال‌های ممکن بستگی دارد. این مدل‌ها امکان بررسی تأثیر متغیرهای کمکی بر احتمال انتقال بین حالت‌های مختلف بیماری را فراهم می‌کنند.

روش‌ها: در جهت تبیین فرایند عملکرد مدل، از اطلاعات بیماران دریافت‌کننده پیوند قلب برگرفته از مقاله‌ی Sharples و همکاران استفاده شد. بر اساس این داده‌ها، پیشرفت بیماری در چهار حالت مختلف شامل حالت ۱ (سلامت)، حالت ۲ (بیماری قلبی خفیف/ متوسط)، حالت ۳ (بیماری قلبی شدید) و حالت ۴ (مرگ) با هدف پیشرفت سیر بیماری و انتقال بیماران از یک حالت به حالات بعدی جمع‌آوری گردید. جهت دستیابی به نتایج مطلوب، مدل‌های رگرسیون Cox و رگرسیون Cox طبقه‌بندی شده مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه، از داده‌های ۶۲۲ بیمار دریافت‌کننده پیوند قلب استفاده شد که پیشرفت بیماری در چهار حالت تعریف گردید. میانگین سنی دریافت‌کنندگان در هنگام پیوند ۱۰/۹۰± ۴۸/۹۰ سال، اهداکنندگان قلب ۱۱/۴۰ ± ۲۸/۸۰سال و معاینه پس از پیوند ۳/۳۴± ۳/۸۴ سال بود. وقوع بیماری قلبی پس از دریافت پیوند برای فرد دریافت‌کننده پیوند با سنین بالاتر، بیشتر گزارش شد؛ به طوری که فرد دریافت‌کننده با سن بیشتر از ۶۵ سال، دارای خطر بالاتر و بقای کمتر نسبت به فرد دریافت‌کننده پیوند در سنین پایین‌تر بود [P < ۰/۰۰۱ ،۲/۷۷۸-۱/۲۲۴ :Confidence interval (CI) ۹۵ درصد، ۱/۸۴۵ = (HR)].

نتیجه‌گیری: بقای بیماران بدون بیماری پس از پیوند یا با حالات خفیف بیماری، بیشتر از بیماران با حالات شدید می‌باشد. همچنین، دریافت پیوند در سنین پایین‌تر، با احتمال بقای بالاتر و خطر کمتر ابتلا به بیماری‌های پس از پیوند همراه است. بنابراین، زمان انجام پیوند عامل مهم و تأثیرگذاری بر پیشرفت بیماری و نتایج بالینی محسوب می‌شود.

واژه‌های کلیدی: تحلیل بقا؛ مدل‌های چند حالته؛ رگرسیون کاکس طبقه‌بندی شده؛ پیوند قلب

ارجاع: امین‌زاده شیما، منصوریان مرجان. **معرفی مدل‌های چند حالته در تحلیل بقا و ارایه مثال کاربردی به منظور بررسی عوامل مرتبط با تغییر وضعیت دریافت‌کنندگان پیوند قلب: یک مقاله مروری.** مجله تحقیقات نظام سلامت ۱۴۰۴؛ ۲۱ (۴): ۴۲۹-۴۱۷

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۰/۹ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۸ تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۱۰/۱۵

مقدمه

رسیدن به تحلیل‌های دقیق‌تر و جامع‌تر، یکی از اهداف اصلی توسعه‌ی روش‌های آمار زیستی در تحقیقات پزشکی است. زمانی که هدف، بررسی طول عمر و بررسی عوامل مؤثر بر آن به جهت دستیابی به بهترین راه‌ها برای افزایش سلامت فرد و طول عمر وی باشد، از روش آماری تحت عنوان تجزیه و تحلیل داده‌های بقا (Analysis of survival data) استفاده می‌شود. تحلیل بقا یک مفهوم آماری به منظور تحلیل متغیرهای تصادفی است که برای مطالعه و بررسی زمان تا رخداد پیشامد مطلوب محقق به کار می‌رود. منظور از پیشامد می‌تواند هر یک از موارد مرگ و میر، بروز بیماری، عود بیماری، بهبود بیماری و یا هر تجربه تعریف شده‌ای باشد که افراد در طول زمان با آن مواجه می‌شوند (۱).

در تحلیل بقای کلاسیک (استاندارد)، تنها یک پیشامد برای هر فرد مورد بررسی قرار می‌گیرد که در این صورت زمان از ابتدای مطالعه تا رخداد پیشامد مورد نظر، زمان بقا نامیده می‌شود. محاسبه احتمال بقا تا زمان t یا احتمال عدم وقوع هر پیشامد مورد نظر تا زمان t و بررسی اثر متغیرهای مختلف بر طول زمان طی شده تا رخداد پیشامد مورد نظر (زمان بقا) در قالب مطالعات بقا و قابلیت اعتماد در سال‌های گذشته بسیار مورد توجه محققان قرار گرفته است.

از جمله این روش‌ها، محاسبه جداول طول عمر (Life table)، برآوردگر Kaplan-Meier (Kaplan-Meier estimator) برای احتمال‌های بقا و مدل‌های مختلفی از جمله مدل خطرات متناسب Cox (Cox proportional hazard) و مدل‌های مبتنی بر فرایندهای تصادفی است که هدف آن‌ها، برآورد احتمال‌های انتقال بین حالت‌های مختلف از بیماری است (۲).

در مدل‌بندی مرتبط با زمینه بقا، گاهی هر فرد با بیش از یک نوع پیشامد مواجه می‌گردد و در طول مطالعه به دلایل مختلف از جمله عود بیماری و یا

۱- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده مسؤول: مرجان منصوریان؛ استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
Email: jmansourian@gmail.com

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-21]
[DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623]

رقابت خطرات در وقوع حادثه نهایی، با چندین پیشامد روبه‌رو است. روش‌های کلاسیک تحلیل بقا، در تحلیل متغیر زمان بقا، فقط به وضعیت فرد در نقطه آغازین و پایانی مطالعه توجه می‌کند و اطلاعی از پیشامدهای میانی که خود مسأله مهمی است، ندارند. این در حالی است که چگونگی سیر پیشامدهای میانی و ارتباط آن‌ها بر روی پیشامد پایانی، از اهداف اصلی محققات در حوزه پزشکی می‌باشد.

ارتباط چندین پیشامد برای یک فرد که در طول زمان رخ می‌دهد، به وسیله تحلیل تاریخچه پیشامد (Event history analysis) بررسی می‌شود (۳). به عنوان مثال، در مطالعه تاریخچه پزشکی بیماران، یک بیماری ممکن است چندین حالت داشته باشد و هدف محقق آن باشد تا اثر روش‌های مختلف درمانی بر انتقال بیمار در حالت‌های مختلف بیماری را ارزیابی نماید. در واقع، بسیاری از داده‌های تاریخچه پیشامد، شامل پیشامدهایی است که در طول زمان تکرار می‌شوند و ویژگی تکرار شونده دارند (۴).

از جمله روش‌های ارایه شده در این نوع هدف، تحلیل بقا بر اساس مدل‌های فرایند تصادفی است که در آن زمان بقا که همان فرایند زمانی پیوسته است، مد نظر قرار می‌گیرد. بر این اساس، تعداد پیشامدهای مورد نظر که تا زمان t رخ می‌دهد، به صورت یک فرایند شمارشی در نظر گرفته می‌شود و پس از برآورد احتمال‌های بقا در زمان‌های مختلف، اثر متغیرهای کمکی بر متغیر وابسته مورد بررسی قرار می‌گیرد (۵).

هدف عمده روش‌های مدل‌سازی در آمار زیستی، تعیین روابط بین متغیرها، تعیین متغیرهای اثرگذار و پیش‌بینی است. این نوع مدل‌سازی به همه اهداف ذکر شده دست می‌یابد.

با توجه به این که در پیشرفت بیماری‌ها، مسیرهای پیچیده بین حالت‌های اولیه (Initial states) و جاذب (Absorb states) یعنی حالت‌های گذرا (Transient states) در پژوهش‌ها اغلب در نظر گرفته نمی‌شود، در بعضی موارد محقق در شناسایی عوامل پیشرفت بیماری‌ها دچار مشکل می‌گردد. استفاده از مدل‌های چند حالته (Multi-state models یا MSMs) در بقا می‌تواند برای رفع این مشکل کاربردی باشد. به طور مثال، با استفاده از این مدل‌ها جهت مدیریت منابع بیمارستانی، می‌توان قرارگیری بیمار در هر حالت اعم از بستری در بخش عمومی و بستری در بخش‌های مراقب ویژه را پیش‌بینی کرد. در نهایت، برای آن حالت‌ها برنامه‌ریزی نمود و در اختیار سیاست‌گذاران سلامت قرار داد تا بتوانند بهترین تصمیمات را برای بیمار و بیمارستان در نظر بگیرند و بهترین خدمات بهداشتی را ارایه کنند. این راهکار می‌تواند از افزایش سریع هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی جلوگیری نماید (۶).

روش‌ها

این پژوهش از نوع مروری بود. به منظور دریافت مقالات مرتبط با هدف مطالعه، کلید واژه‌های «تحلیل بقا، مدل‌های چند حالته، بیماری قلبی- عروقی، پیوند قلب و بیماری‌های قلبی پس از پیوند قلب» در پایگاه‌های اطلاعاتی همچون Google Scholar و مجلات تخصصی آمار زیستی همچون Biostatistics، Statistics in Medicine (journal)، Statistical Methods in Medical Research و مجله تحقیقات نظام سلامت جستجو گردید.

خطرات پیوند قلب با توجه به عوامل مختلفی از جمله سن دریافت‌کننده و اهداکننده پیوند، سلامت عمومی بیمار، نوع بیماری قلبی و وضعیت قلب اهدایی متفاوت می‌باشد (۷)، اما برخی از خطرات رایج این عمل در ادامه آمده است.

رد پیوند: از جمله خطرناک‌ترین عارضه پیوند قلب است. در این حالت، سیستم ایمنی بدن، قلب اهدایی را به عنوان یک جسم خارجی شناسایی و به آن حمله می‌کند. رد پیوند می‌تواند در هر زمانی پس از جراحی رخ دهد، اما اغلب در چند ماه اول پس از جراحی شایع‌تر است. داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی برای کمک به جلوگیری از رد پیوند تجویز می‌شود.

عفونت: یکی دیگر از خطرات رایج پیوند قلب است و می‌تواند در هر بخشی از بدن رخ دهد، اما در محل جراحی، ریه‌ها و دستگاه ادراری شایع‌تر است.

اختلالات ریتم قلب: اختلالات ریتم قلب (آریتمی) می‌تواند پس از پیوند قلب رخ دهد. و باعث تپش قلب نامنظم، سرگیجه و غش شود.

تنگی شریان‌ها: تنگی شریان‌ها می‌تواند در عروق خونی متصل به قلب اهدایی رخ دهد. این حالت که به نام واسکولوپاتی آلوگرافت کرونری (Coronary allograft vasculopathy یا CAV) شناخته می‌شود، می‌تواند جریان خون به قلب را کاهش دهد و منجر به نارسایی قلبی شود (۷).

پژوهش حاضر درصدد بود ضمن مروری بر رویکردهای مختلف مدل‌بندی بقا برای بیمارانی که در چند حالت به سر می‌برند، با ارایه مثالی کاربردی در رابطه با بیماران دریافت‌کننده پیوند قلب و پیگیری آن‌ها تا وقوع بیماری‌های قلبی- عروقی، به بیان نحوه استنباط در این مدل‌ها بپردازد. به همین منظور، مطالعه حاضر به بررسی مثال کاربردی در رابطه با بیماری مربوط به تنگی شریان پس از عمل پیوند قلب تحت مدل‌بندی چند حالته در بقا پرداخت. داده‌های مورد استفاده در مثال کاربردی، برگرفته از تحقیق Sharples و همکاران می‌باشد که پیشرفت CAV را مورد بررسی قرار دادند (۷). این داده‌ها تحت عنوان داده‌های پایش پیوند قلب در بسته آماری MSM موجود می‌باشد (۸). مثال کاربردی ذکر شده در پژوهش حاضر، در نرم‌افزار R نسخه ۴،۴،۲ و بسته آماری MSM تحلیل گردید. این مدل‌سازی، بینشی در مورد پیشرفت بیماری مشاهده شده بالینی را ارایه می‌دهد.

یافته‌ها

معرفی مدل‌های چند حالته: مدل‌های چند حالته مدلی بر حسب فرایندهای تصادفی می‌باشد که در هر زمان، یکی از مجموعه حالت‌های مختلف در بیمار را انتخاب می‌کنند (۱۰، ۹) و می‌توانند مسیرهای پیچیده بین حالت‌های اولیه و جاذب را در نظر بگیرند که اغلب شامل حالت‌های میانی (Intermediate states) (گذرا) می‌شود که در ادامه به تعریف دقیق آن‌ها پرداخته می‌شود. با استفاده از مدل‌های چند حالته، می‌توان مدل‌های پیچیده‌تری را بر اساس چندین نقاط پایانی یا حالت جاذب (مانند خطرات رقابتی) معرفی و احتمال بقا و مخاطره را برای هر انتقال به دست آورد و بنابراین، رویکرد تحلیلی کامل‌تری را در تحلیل خطرات رقابتی داشت (۱۲، ۱۱، ۳).

پیچیدگی این مدل‌ها به تعداد حالت‌های تعریف شده و تعداد انتقال‌های ممکن بین حالت‌ها بستگی دارد. این مدل‌ها را می‌توان با محاسبه احتمالات انتقال و تابع خطر لحظه‌ای (Instantaneous hazard function) مدل‌بندی کرد. ساختار بین فضای حالات و چگونگی امکان انتقال از حالتی به حالتی دیگر، به صورت نمودارهای گرافیکی که مختص این روش است، قابل نمایش می‌باشد

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-21]
[DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623]

و برای محقق بسیار راهگشاست.

انواع حالات موجود در یک مدل چند حالته در بقا: یک مدل چند حالته به عنوان مدلی برای یک فرایند تصادفی است که در آن حالات فرد یا واحد آزمایشی در یک مدل به چند حالت از جمله حالت اولیه، میانی (گذرا) و نهایی (جذب) تقسیم می‌شود (۱۳، ۱۰).

حالت اولیه: به اولین حالتی که فرد برای پیشامد مورد نظر دریافت می‌کند و یا با وضعیتی که وارد مطالعه می‌شود، حالت اولیه گویند. به عنوان مثال، در مثال کاربردی استفاده شده در تحقیق حاضر، حالت سالم (سلامت فرد و عدم ابتلا به بیماری در طول زمان پس از پیوند) به عنوان حالت اولیه می‌باشد.

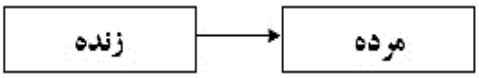
حالت نهایی (حالت جاذب): به حالتی گفته می‌شود که یک یا چند حالت دیگر به آن وارد می‌شود، اما هیچ انتقالی از آن صورت نمی‌گیرد و فرد پس از رسیدن به آن حالت در آن می‌ماند. حالت جاذب نقطه پایان وضعیت بیماری است و فرد نمی‌تواند این حالت را پس از رسیدن به آن ترک و حالت دیگری را تجربه کند. اغلب مرگ به عنوان حالت جذب برای یک فرد در نظر گرفته می‌شود. در پژوهش حاضر نیز حالت مرگ به عنوان حالت جاذب می‌باشد.

حالت میانی (حالت گذرا): حالت‌هایی که بین ورود فرد و حالت نهایی، بیمار تجربه می‌کند و از یکی به دیگری منتقل شود، حالت‌های انتقالی یا حالت‌های میانی یا گذرا می‌گویند. در مطالعه حاضر، دو حالت ابتلا به بیماری قلبی خفیف/متوسط، ابتلا به بیماری قلبی شدید پس از پیوند به عنوان حالات میانی در نظر گرفته شد.

انواع مدل‌های چند حالته: یک مدل چند حالته، مدل‌سازی یک فرایند تصادفی میان حالت‌های مختلف است. در این نوع تحلیل، اغلب نمایش مختلفی برای نمودار مدل‌های چند حالته و نمایش حالات و انتقال‌های بین آن‌ها وجود دارد که در ادامه به معرفی آن‌ها پرداخته می‌شود.

۱. مدل‌های دو وضعیتی (Two-state models)

ساده‌ترین مدل چند حالته، مدل مرگ و میر (Mortality model) است که تحت عنوان مدل کلاسیک یا استاندارد برای تحلیل بقا استفاده می‌شود و دارای دو حالت زنده (بیمار بودن) و مرگ و یک انتقال بین آن‌ها می‌باشد (شکل ۱)، بدیهی است حالات چنینی دارای یک حالت اولیه و یک جاذب است. در برخی مطالعات با پیامدهای غیر جاذب، وضعیت و انتقال بازگشتی نیز موجود است (۱۴).

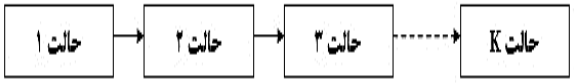


شکل ۱. مدل بقای ساده (مدل بقای کلاسیک)

۲. مدل‌های پیش‌رونده چند حالته (Progressive models)

از دیگر مدل‌های چند حالته، می‌توان مدل‌های پیش‌رونده چند حالته را نام برد. پیچیدگی بیشتر این مدل‌ها به دلیل چند حالته بودن و امکان انتقال میان حالات اولیه و گذرا می‌باشد. بدیهی است پیچیدگی در این نوع مدل به تعداد حالت‌ها بستگی دارد. یک فرایند زمانی پیش‌رونده است که در هر حالت، به جزء حالت اولیه، تنها یک انتقال ممکن به آن وجود داشته باشد. یک مدل پیش‌رونده شامل اطلاعاتی مربوط به وضعیت فعلی فرد است و به این که کدام حالت‌ها و به چه ترتیبی بازدید شده است، برمی‌گردد. این مدل‌ها را می‌توان برای موقعیت‌های پیچیده‌تر که دارای حالت‌ها و انتقال‌های ممکن بیشتر هستند، استفاده نمود (۱۰).

به عنوان مثال، مدل چند حالته با k حالت (مدل‌های پیش‌رونده k حالته)، دارای (k-1) انتقال از حالت یک به حالت دو و به همین ترتیب از حالت k-1 به حالت k می‌باشد. این مدل‌ها برای مدل‌بندی پیامدهای تکراری نیز کاربرد دارد (شکل ۲).



شکل ۲. مدل‌های k پیش‌رونده

۳. مدل‌های پیشامدهای بازگشتی (Recurrent events model)

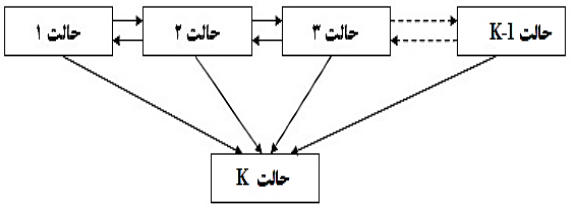
این مدل مشابه مدل‌های پیش‌رونده می‌باشد؛ با این تفاوت که امکان بازگشت از هر حالت نیز وجود دارد (شکل ۳).



شکل ۳. مدل چند حالته بازگشتی

۴. مدل‌های متناوب (Generalized alternate models)

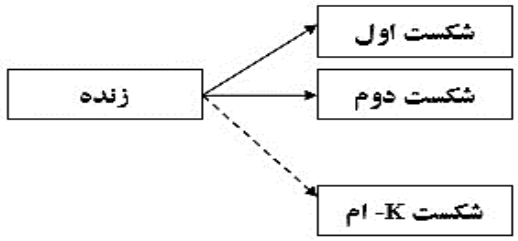
این مدل مشابه مدل‌های چند حالته پیش‌رونده و بازگشتی و تعمیم یافته این دو مدل به طور همزمان می‌باشد (شکل ۴).



شکل۴. مدل K حالته متناوب

۵. مدل چند حالته خطرات رقابتی (Competing risk model)

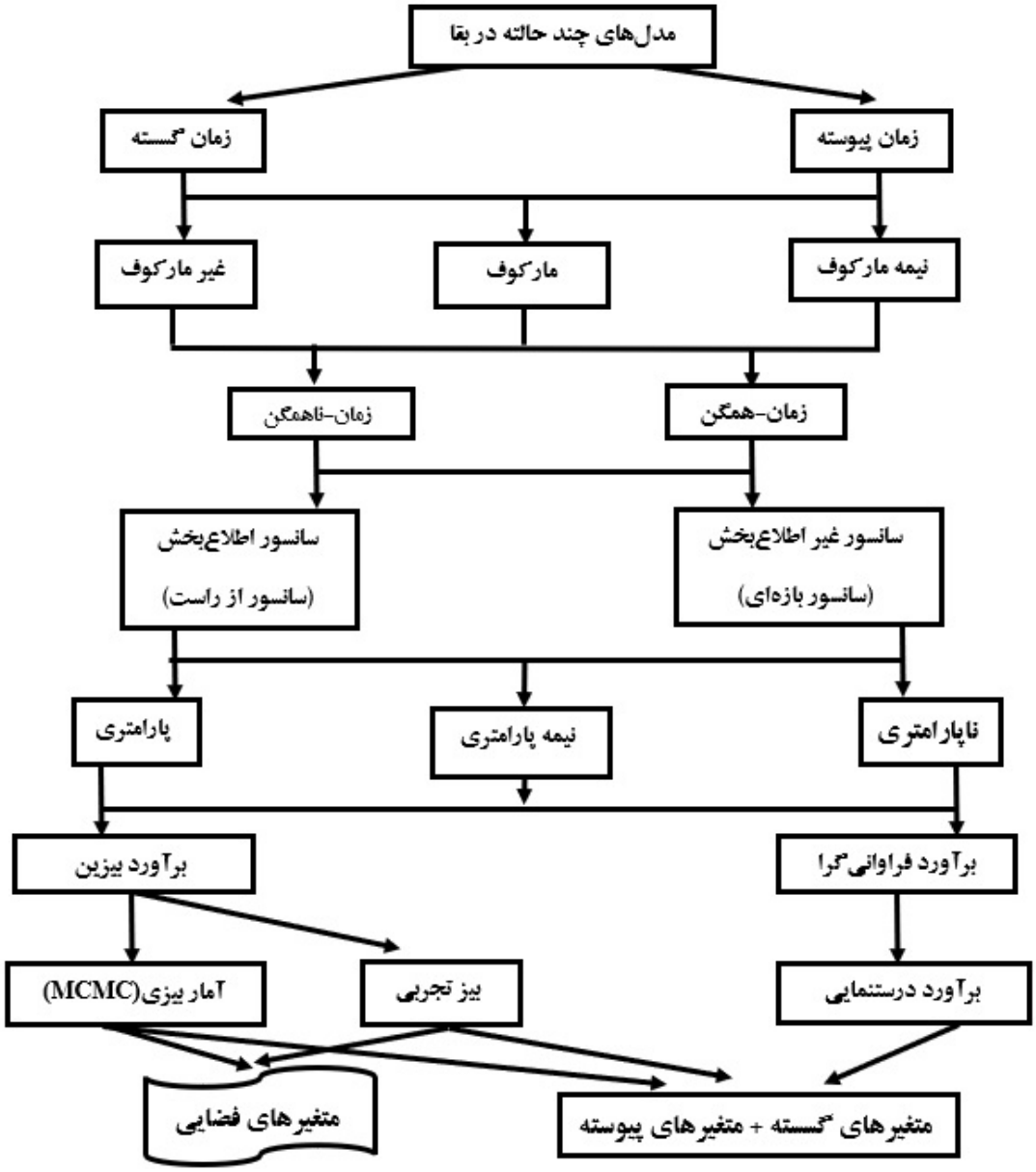
در این مدل، رخ دادن برخی پیشامدها از رخ دادن یک پیشامد مورد نظر محقق جلوگیری می‌کند (شکل۵).



شکل ۵. مدل خطر رقابتی با K علت شکست

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623]



شکل ۶. گراف مخصوص مفروضات مدل چند حالته، انواع تخمین و نمودار جریان احتمالی متغیرهای کمکی

مفروضات آماری در مدل‌های چند حالته در بقا: نـو مفروضـات مـدل چنـد حالته بر اساس نوع در نظرگیری زمان و نوع فراینـد مـورد اسـتفاده، روش‌هـای برآورد شاخص‌ها، الگوهای مختلف سانسور احتمالی و انواع متغیرهای کمکـی در گراف مربوط به شکل۶ نشان داده شده است.

مدل‌های چند حالته را می‌توان با فـرض زمـان گسسـته یـا زمـان پیوسـته برازش داد. در مدل‌های زمان گسسته، حرکات بین حالت‌ها در یک سـری نقـاط زمان ثابت اتفاق می‌افتـد؛ در حـالی کـه در مـدل‌های زمـان پیوسـته، انتقال‌هـا می‌توانند در هر بازه زمانی و در هر نقطـه انتخـابی رخ دهنـد (۱۵). در مطالعـات زیست‌پزشکی، مدل زمان پیوسته واقع‌گرایانه‌تر اسـت؛ چـرا کـه انتقال‌هـا میـان حالات به طور تصادفی رخ می‌دهد.

مفروضات مختلفی را می‌توان در مدل‌های چند حالته در مورد وابسـتگی نـرخ خطر (شـدت انتقـال) بـه زمـان در نظـر گرفـت. یکـی از ایـن ویژگی‌هـا، ویژگـی Markov است. در این ویژگی فرض می‌شود که گـذار بـه حالـت آینـده تنهـا بـه وضعیت فعلی بیمار یا واحد آزمایشی وابسته است و نه به حالت قبلی وی. از ایـن‌رو، مدل دارای خاصیت بی‌حافظگی (Memory loss) است. این نوع مدل اغلـب بـه دلیل سادگی تفسیرها به صورت شایع‌تری مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۶).

حالت دیگر، فرایند نیمه‌مـارکوف (Semi-Markov process) اسـت؛ بـه این معنی که انتقال بعدی به هر دو حالت اختیار شده فعلی و نقطه قبلی ورود، به

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-21]
[DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623]

وضعیت فعلی بستگی دارد. این فرض واقع‌گرایانه‌تر از فرض Markov به ویژه در تحقیقات پزشکی است. از سوی دیگر، مدل نیمه‌مارکوف به دلیل نیاز به برآورد شاخص‌های بیشتر، فرایند محاسباتی پیچیده‌تری دارد (۱۹-۱۷، ۱۲).

در نهایت، مدل‌های چند حالته می‌توانند فرایندی غیر مارکوفی (Non-Markovian models) را در نظر بگیرند. این مدل به طور انتخابی می‌تواند به هر یک از حالت‌های اختیار شده قبلی وابسته باشد. پیاده‌سازی مدل‌های غیر مارکوفی تا زمان معرفی برآوردگرهای بدون مارکوف (Markov-free) برای محاسبه احتمالات انتقال بیشترین پیچیدگی محاسباتی و تفسیری را داراست (۹).

فرض دیگری که اغلب در مدل چند حالته مطرح می‌شود، فرض همگنی زمان است. در یک مدل زمان- همگن (Time-homogeneous model)، شدت انتقال در طول زمان ثابت فرض می‌شود؛ یعنی میزان نرخ‌ها مستقل از زمان است (۲۰، ۱۶، ۹). در چنین مدل‌هایی، معادلات برآوردی را می‌توان به طور صریح با استفاده از محاسبه مقادیر ویژه ماتریس احتمال انتقال حل نمود و برآوردها را ارایه داد (۱۵). در مقابل، مدل‌هایی که همگنی زمان را فرض نمی‌کنند، دچار چالش در برآورد شاخص‌ها می‌باشند و به کارگیری روش‌های پیشرفته عددی می‌تواند مشکل را مرتفع نماید. در مدل زمانی ناهمگن (Time model-heterogeneous) فرض می‌شود که شدت انتقال در طول زمان تغییر می‌کند (۱۶).

روش‌های چند حالته در بقا نسبت به انواع ویژگی‌های داده‌ها منعطف است. در این مدل‌ها، داده‌ها در فرایند تحقیق ممکن است به صورت سانسور شده جمع‌آوری شده باشند. سانسور یک ویژگی حیاتی در زمان تجزیه و تحلیل داده‌های رویداد است که در آن به دلایل متعدد، زمان رخداد پیامد برای محقق مشخص نیست (۲۱). اگر پیشامد مورد نظر تا پایان دوره مطالعه رخ ندهد یا برخی از مشاهدات به هر دلیلی همچون خروج از دوره پیگیری یا اتمام مطالعه بدون تجربه پیامد باشند، سانسور از راست به وجود می‌آید؛ در حالی که سانسور چپ زمانی اتفاق می‌افتد که مطالعه بعد از وقوع رویداد با زمان نامشخص شروع شود. در سانسور بازه‌ای نیز محقق برای مدت زمان مشخصی از فرد مورد مطالعه بی‌خبر است و در این بازه پیامد برای وی رخ می‌دهد که در این حالت نیز مانند دو حالت قبل، زمان رخداد پیامد معلوم نیست (۲۲).

مکانیسم‌هایی که منجر به سانسور می‌شوند، در استنتاج آماری در چارچوب مدل‌های چند حالته ضروری هستند و این ویژگی‌های داده باید در طول تجزیه و تحلیل در نظر گرفته شود تا از تخمین‌های غیر دقیق جلوگیری گردد؛ چرا که توابع احتمال در هر یک از انواع سانسورها متفاوت و در نتیجه، برآوردها نیز متفاوت خواهد بود (۲۳).

پس از تعیین ساختار داده‌ها، استنباط‌های آماری متناسب با این ساختار داده اهمیت فراوان دارد. از جمله روش‌های برآوردیابی ممکن است روش برآورد فراوانی‌گرا (برآورد حداکثر احتمال و یا روش‌های غیر کلاسیک مانند برآوردیابی Bayesian) باشد. رویکرد برآوردیابی فراوانی به خوبی در ادبیات آماری ارایه شده است (۱۰، ۹). این روش به شدت به مجموعه داده برای برآورد شاخص‌ها متکی است. در این مدل‌ها، استنباط آماری و تخمین نرخ‌های انتقال بر اساس برآورد حداکثر احتمال است، اما در رویکرد برآورد Bayesian، برآوردهای انتقال پسین بر اساس ترکیبی از احتمال حاصل از داده‌ها همراه با اطلاعات قبلی برای شاخص‌های ناشناخته به دست می‌آید (۲۴). مدل‌های چند حالته Bayesian، بسیاری از ویژگی‌هایی از داده را مدیریت می‌کنند که با مدل‌های چند حالته فراوانی‌گرا امکان‌پذیر نیست. ویژگی منحصر به فرد روش‌های Bayesian این است که علاوه بر بررسی متغیرهای پیوسته و گسسته، می‌توان به وضعیت‌های پیچیده‌تر مانند بررسی متغیرهای فضایی (Spatial variables) و یا روابط غیر خطی (Nonlinear) نیز پرداخت. تحلیل فضایی یا آمار فضایی به طور عمده به روش‌ها و تکنیک‌هایی گفته می‌شود که پدیده‌ها را با در نظر گرفتن ویژگی‌های توپولوژیک، هندسی و جغرافیایی آن‌ها بررسی می‌کند. داده‌های فضایی و داده‌های جغرافیایی که در ایران بیشتر با عنوان داده مکانی (Location data) شناخته می‌شود، به هرگونه اطلاعاتی گفته می‌شود که توصیف‌کننده عارضه‌ها و رخدادها با محل استقرار آن بر روی سطح زمین یا در نزدیکی آن است. داده‌های فضایی اطلاعات موقعیت مکانی (مختصات آن بر روی زمین در قالب طول و عرض جغرافیایی) و اطلاعات توصیفی (ویژگی پدیده‌ها) با اطلاعات زمانی (تاریخ و زمان) را با هم دربرمی‌گیرد. موقعیت مکانی می‌تواند ثابت و موقتی (همچون زمین لرزه‌ها یا وقوع یک جرم) یا پویا (همچون حرکت وسائط نقلیه و عابران پیاده یا شیوع یک بیماری ویروسی) باشد. بنابراین، نحوه تحلیل این نوع داده‌ها، نیازمند به کارگیری روش‌های خاص‌تری در تحلیل بقای چند حالته است (۲۵) (شکل ۶).

مبانی آماری مدل‌های چند حالته در بقا: با توجه به مطالعه Hougaard، مدل‌های چند حالته یک فرایند چندحالته تصادفی است $(X_t , t \in [0,\infty))$ که در آن، $X_t = l$ یعنی اگر فرایند در زمان t در حالت l باشد، احتمال انتقال به صورت رابطه ۱ تعریف می‌شود که در آن، $Pr(X_t = l)$ همان احتمال قرار گرفتن فرایند X در حالت l در زمان t است (۱۰).

$$P_l(t) = Pr(X_t = l) \qquad \text{رابطه ۱}$$

احتمال انتقال در زمان v به صورت رابطه ۲ تعریف شده است که در آن شرط تا نقطه زمانی v قرار داده می‌شود.

$$P_l(v,t) = Pr(X_t = l \mid X_u, u \in [0,v)) \qquad \text{رابطه ۲}$$

در این مدل، فرض بر این است که شدت گذار یا شدت انتقال یا نرخ انتقال (خطر) برای انتقال از حالت m به حالت l می‌تواند به صورت رابطه ۳ بیان شود (۱۰). با در نظرگیری ویژگی Markov در یک مدل‌بندی چند حالته، زمان انتقال به حالت بعدی، تنها به وضعیت فعلی فرد بستگی دارد (۱۳).

$$q_{ml}(t \mid X_u, u \in [0,t)) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{\Pr\{X_{t+\Delta t} = l \mid X_t - = m\}}{\Delta t} \qquad \text{رابطه ۳}$$

در نتیجه، مقادیر احتمال انتقال را می‌توان به صورت رابطه ۴ نوشت (۱۰).

$$P_{ml}(v,t) = \Pr(X_t = l \mid X_v = m) = \Pr(X_t = l \mid X_v = m, X_u, u \in [0,v)) \quad \forall v \le t \qquad \text{رابطه ۴}$$

بر این اساس، شدت‌های انتقال را به همان شکل رابطه ۳، تعریف می‌گردد.

مثال کاربردی

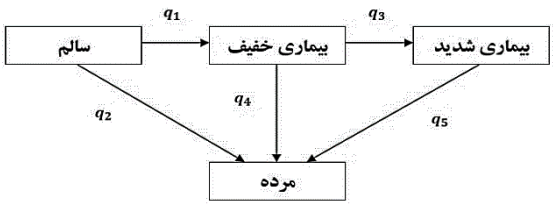
مشخصات افراد مورد بررسی: مثال کاربردی در پژوهش حاضر بر اساس مجموعه داده‌های وضعیت ابتلا به CAV در کشور بریتانیا برای دریافت‌کنندگان پیوند قلب است. داده‌ها در مطالعه Sharples و همکاران منتشر شده است (۷). این داده‌ها شامل تاریخچه‌های فردی معاینات آنژیوگرافی ۶۲۲ گیرنده پیوند

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-21]
[DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623]

قلب می‌باشد که در بیمارستان Papworth (Royal Papworth Hospital, UK) این کشور جمع‌آوری شده است. همچنین، داده‌ها در پکیج MSM نیز قرار گرفته است و کاندیدای خوبی برای اجرای مدل‌های چند حالته در بقا می‌باشد (داده‌های پایش پیوند قلب در بسته آماری MSM) (۸). این مثال کاربردی بر اساس مدل‌های بیماری پیش‌رونده با توجه به مفروضات بالینی مدل‌بندی شده است. این مجموعه شامل داده‌هایی است که تقریباً به صورت سالیانه جمع‌آوری شده است. وضعیت در هر زمان درجه‌ای از واسکولوپاتی بیماری اختلال عروق قلبی آلوگرافت و وخیم شدن وضعیت دیواره‌های شریانی قلب است.

بر اساس این مجموعه داده، متغیرهای سن بیمار و مدت زمان پس از پیوند، هر دو می‌توانند جهت مقیاس‌های زمانی برای انتقال بین چهار حالت استفاده شوند، اما در تحلیل ارایه شده، متغیر مدت زمان پس از پیوند (به سال) به عنوان متغیر زمان وارد مطالعه شده است. مشاهدات مربوط به حالت‌های میانی سانسور شده در نظر گرفته شده است. در این مطالعه متغیرهای کمکی مانند متغیر مربوط به سن دریافت‌کننده پیوند در هنگام پیوند، جنسیت وی، سال‌های معاینه پس از پیوند(سال‌های پیگیری) و سن اهداکننده قلب مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

در این تحلیل، پیشرفت بیماری بیماران در چهار حالت رخ داده است. حالت ۱ نشان دهنده سلامت فرد و عدم ابتلا به بیماری در طول زمان پس از پیوند (عدم ابتلا به CAV- سالم)، حالت ۲ بیان‌کننده ابتلا به بیماری قلبی خفیف/ متوسط پس از پیوند قلب (ابتلا به CAV خفیف/ متوسط)، حالت ۳ نشانگر ابتلا به بیماری قلبی شدید پس از پیوند قلب (ابتلا به CAV شدید) و حالت ۴ بیانگر وقوع مرگ بر اثر این عارضه است. این داده‌ها با هدف پیشرفت سیر بیماری و انتقال بیماران از یک حالت به حالات بعدی جمع‌آوری شده است. شکل ۷ وضعیت گذار برای یک فرایند پیش‌رونده چهار حالته به همراه خطوط انتقالی آن را نشان می‌دهد.



شکل ۷. نرخ گذار برای یک فرایند پیش‌رونده چهار حالته

بررسی داده‌ها: داده‌ها شامل اطلاعات ۶۲۲ بیمار می‌باشد که از این تعداد، ۵۴۷ نفر مرد (۸۸ درصد) و ۷۵ نفر زن (۱۲ درصد) در چهار حالت مختلف بودند. بر اساس اطلاعات این بیماران، ۲۲۲۴ وضعیت مختلف از حالات بیماران وجود داشت که از این تعداد، ۱۴۱۷ وضعیت حاوی حالت ۱ (۶۳/۷۲ درصد)، ۳۵۱ وضعیت مربوط به حالت ۲ (۱۵/۷۸ درصد)، ۲۰۵ وضعیت مربوط به حالت ۳ (۹/۲۱ درصد) و ۲۵۱ وضعیت مربوط به بیمارانی بود که حالت ۴ (۱۱/۲۸ درصد) را تجربه کرده بودند (جدول ۱). میانگین سنی دریافت‌کنندگان پیوند در هنگام پیوند ۱۰/۹۰ ± ۴۸/۹۰ سال، میانگین سنی اهداکنندگان قلب ۱۱/۴۰ ± ۲۸/۸۰ سال و میانگین سال‌های معاینه پس از پیوند (سال‌های پیگیری)، ۳/۳۴ ± ۳/۸۴ سال بود.

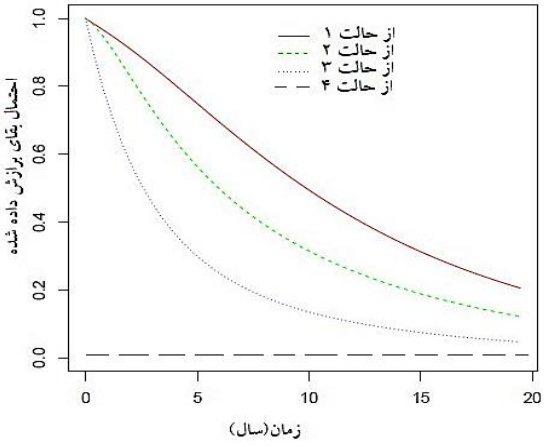
جدول ۱. تعداد افراد انتقال یافته بین هر جفت حالت

از	به	حالت ۱	حالت ۲	حالت ۳	حالت ۴
حالت ۱		۱۳۶۷	۲۰۴	۴۴	۱۴۸
حالت ۲		۴۶	۱۳۴	۵۴	۴۸
حالت ۳		۴	۱۳	۱۰۷	۵۵

حالت ۱: عدم ابتلا به CAV، حالت ۲: ابتلا به CAV خفیف/ متوسط، حالت ۳: ابتلا به CAV شدید و حالت ۴: وقوع مرگ ناشی از این بیماری

اجرای مدل: نکته حایز اهمیت در مدل‌بندی تحلیل این نوع داده این است که انتقال از حالت ۱ به سایر حالت‌ها، تحت تأثیر متغیرهای کمکی جنسیت، سال‌های معاینه پس از پیوند، سن اهداکننده قلب و سن دریافت‌کننده پیوند در هنگام پیوند می‌باشد، اما انتقال از حالات ۲ و ۳ به سایر حالت‌ها، تنها تحت تأثیر سن اهداکننده قلب می‌باشد (۲۶). از این نکته استفاده و مدل بر اساس متغیرهای کمکی گفته شده اجرا گردید.

منحنی بقای حالت‌ها در شکل ۸ نشان می‌دهد که بقای افرادی که در حالت ۱ (بدون CAV) بوده‌اند، نسبت به افرادی که در حالت‌های ۲ (CAV خفیف) و سپس ۳ (CAV شدید) بوده‌اند، بیشتر است. همچنین، این احتمال بقای بیشتر در طول زمان، برای حالت ۱ (بدون CAV) نسبت به حالت ۲ (CAV خفیف) و حالت ۳ (CAV شدید) حفظ می‌گردد. به عبارت دیگر، درمانی که می‌تواند از CAV جلوگیری کند یا حداقل پیشرفت از CAV خفیف به CAV شدید را به تأخیر بیندازد، ممکن است بقا را طولانی کند. با توجه به این که حالت ۴، حالتی جاذب است و انتقال از آن صورت نمی‌گیرد، احتمال بقا برای آن صفر می‌باشد. همچنین، با استفاده از مدل‌های چند حالته در بقا، می‌توان کل زمانی که یک بیمار در هر حالت صرف می‌کند را برآورد کرد. در ادامه، به بررسی میزان ارتباط متغیرهای پیش‌بین با انتقال در حالات مختلف برای بیمار پیوندی پرداخته شد.



شکل ۸. منحنی بقای بیماران بر حسب ابتلا به بیماری قلبی به تفکیک حالت‌های مختلف

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-21]
[DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623]

جدول ۲. مدل رگرسیون خطرات متناسب Cox مارکوف در مدل چند حالته

متغیر کمکی	نسبت خطر	کران بالا (نسبت خطر)	کران پایین (نسبت خطر)	مقدار P
سن دریافت‌کننده پیوند (بین ۳۵ تا ۶۵ سال)	۰/۹۲٤	۱/۰٤٦	۰/۸۱٦	> ۰/۰۵۰
سن دریافت‌کننده پیوند (۶۵ سال به بالا)	۱/۸٤۵	۲/۷۷۸	۱/۲۲٤	*< ۰/۰۰۱
سن اهداکننده پیوند (۳۵ سال به بالا)	۰/٦۸۹	۰/۷٦٤	۰/٦۲۲	*< ۰/۰۰۱
جنسیت (زن)	۰/۹۹۵	۱/۱۳۰	۰/۸۷۵	> ۰/۰۵۰

متغیرهای کیفی رتبه‌ای: سن دریافت‌کننده پیوند با گروه مرجع (بزرگ‌تر یا مساوی ۳۵ سال)، سن اهداکننده پیوند با گروه مرجع (کمتر از ۳۵ سال).

متغیرهای کیفی اسمی: جنسیت

*معنی‌داری در سطح ۵ درصد

بررسی مدل خطرات متناسب رگرسیون کاکس مارکوف در مدل چند حالته:

در این بخش به بررسی مدل خطرات متناسب رگرسیون Cox بر اساس متغیرهای کمکی سن اهداکننده پیوند، سن دریافت‌کننده پیوند و جنسیت فرد دریافت‌کننده پیوند پرداخته شد (جدول ۲).

باتوجه به داده‌های جدول ۲، نسبت خطر در گروه سنی ۶۵ سال به بالا نسبت به افراد کمتر از ۳۵ سال، برای بیماران دریافت‌کننده پیوند، ۱،۸۴۵ می‌باشد که این مقدار نشان می‌دهد که به ازای یک واحد افزایش در گروه سنی ۶۵ سال به بالا، خطر نسبت به گروه مرجع کمتر از ۳۵ سال افزایش و بقا کاهش می‌یابد. این مقدار در گروه سنی ۳۵ تا ۶۵ سال متفاوت است و خطر کمتر و بقا بیشتر است. در رابطه با سن اهداکننده پیوند این نتیجه به دست آمد که خطر در گروهی که بالای ۳۵ سال هستند، نسبت به افراد کمتر از ۳۵ سال، کمتر می‌باشد.

بررسی احتمالات و شدت‌های انتقال از حالتی به حالت دیگر: ابتدا ماتریس احتمال انتقال برای تمام دریافت‌کنندگان پیوند تا ۱ و ۵ سال پس از پیوند در حالت‌های مختلف محاسبه گردید. بر اساس یافته‌های جدول ۳، تا یک سال پس از دریافت پیوند، چنانچه دریافت‌کننده پیوند قلب، دچار بیماری‌های پس از پیوند نشود و یا به بیماری قلبی خفیف/ متوسط دچار شود، یعنی حالت ۱ و ۲ باشد، نسبت به حالت ۳ که ابتلا به بیماری قلبی شدید پس از پیوند قلب است، بقای فرد و طول عمر او پس از دریافت پیوند، بیشتر می‌باشد و با احتمال کمتری به سایر حالات انتقال یافته است.

جدول ۳. ماتریس احتمال انتقال یک ساله پس از دریافت پیوند در حالت‌های مختلف

از / به	حالت ۱	حالت ۲	حالت ۳	حالت ۴
حالت ۱	۰/۸٦٦	۰/۰۸۱	۰/۰۰۸	۰/۰٤۳
حالت ۲	۰	۰/۷۵۲	۰/۱٦۰	۰/۰۸٦
حالت ۳	۰	۰	۰/۷۱٦	۰/۲۸۳
حالت ٤	۰	۰	۰	۱/۰۰۰

حالت ۱: عدم ابتلا به CAV، حالت ۲: ابتلا به CAV خفیف/ متوسط، حالت ۳: ابتلا به CAV شدید و حالت ۴: وقوع مرگ ناشی از این بیماری

بر اساس داده‌های جدول ۴، پس از گذشت ۵ سال از دریافت پیوند، تمام احتمالات انتقال نسبت به جدول ۳ افزایش یافته است. این نکته حاکی از آن است که افراد دریافت‌کننده پیوند صرف نظر از حالت اولیه‌ای که دارند، پس از گذشت زمان، بقای کمتری برای زنده ماندن دارند؛ البته این یک موضوع طبیعی در سیر زندگی بشر می‌باشد، اما این نکته برای فردی که پیوند قلب را دریافت کرده است، حایز اهمیت‌تر می‌باشد. بر اساس جدول ۴، تا پنج سال پس از پیوند نیز چنانچه دریافت‌کننده پیوند قلب، دچار بیماری‌های پس از پیوند نشود و یا به بیماری قلبی خفیف/ متوسط دچار شود، یعنی حالت ۱ و ۲ باشد، نسبت به حالت ۳ که ابتلا به بیماری قلبی شدید پس از پیوند قلب است، بقای فرد و طول عمر او پس از دریافت پیوند، بیشتر است و با احتمال کمتری به سایر حالات انتقال یافته است.

جدول ۴. ماتریس احتمال انتقال پنج ساله پس از دریافت پیوند در حالت‌های مختلف

از / به	حالت ۱	حالت ۲	حالت ۳	حالت ۴
حالت ۱	۰/٤۸۹	۰/۱۷٦	۰/۰۷۸	۰/۲۵۵
حالت ۲	۰	۰/۲٤۲	۰/۲۳٤	۰/۵۲۳
حالت ۳	۰	۰	۰/۱۸۹	۰/۸۱۰
حالت ٤	۰	۰	۰	۱/۰۰۰

حالت ۱: عدم ابتلا به CAV، حالت ۲: ابتلا به CAV خفیف/ متوسط، حالت ۳: ابتلا به CAV شدید و حالت ۴: وقوع مرگ ناشی از این بیماری

با مقایسه جداول۳ و ۴ نکات زیادی را می‌توان دریافت، اما به طور کلی هر چقدر از زمان دریافت پیوند بگذرد، بقای فرد دریافت‌کننده کاهش می‌یابد و با احتمال و سرعت بیشتری دچار بیماری‌های پس از پیوند و عارضه مرگ می‌شود. از طرف دیگر، هرقدر پس از پیوند قلب، دریافت‌کننده دچار بیماری‌های قلبی شود، با احتمال بیشتری به حالت ۴ انتقال می‌یابد. به عبارت دیگر، احتمال انتقال به حالت مرگ در دریافت‌کنندگانی که دچار بیماری‌های شدید پس از پیوند قلب می‌شوند و وضعیت وخیم‌تری پس از دریافت پیوند داشتند، نسبت به افراد سالم‌تر، بیشتر است. در نتیجه، احتمالات انتقال ۵ ساله افراد بیمار پس از دریافت پیوند، بیشتر از احتمالات ۱ ساله است.

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623]

علاوه بر این، امکان بررسی تأثیر متغیرهای کمکی بر احتمالات انتقال وجود دارد. بر اساس اطلاعات جداول ۵ و ۶ و با توجه به مقدار احتمالات انتقال افراد، چنانچه فرد دریافت‌کننده در سنین پایین‌تر پیوند را دریافت کند، بقای بیشتری نسبت به فرد دریافت‌کننده در سنین بالاتر دارد؛ چرا که فرد دریافت‌کننده هنگامی که در سنین پایین‌تر پیوند را دریافت کرده، با احتمال کمتری نسبت به فرد دریافت‌کننده در سال‌های بالاتر، به حالت ۴ یعنی مرگ رفته است. در جدول ۵ احتمالات انتقال ۵ ساله برای یک بیمار با سن پایه ۳۵ و سن اهداکننده ۲۰ سال آمده است. احتمال انتقال این فرد از حالت ۱ به حالت ۴ معادل با ۰/۲۰۹ می‌باشد.

جدول ۵. احتمال انتقال پنج ساله برای بیمار با سن پایه ۳۵ سال و سن اهداکننده ۲۰ سال

از / به	حالت ۱	حالت ۲	حالت ۳	حالت ۴
حالت ۱	۰/۵۴۷	۰/۱۶۷	۰/۰۷۵	۰/۲۰۹
حالت ۲	۰	۰/۲۱۱	۰/۲۱۶	۰/۵۷۲
حالت ۳	۰	۰	۰/۱۶۵	۰/۸۳۴

حالت ۱: عدم ابتلا به CAV، حالت ۲: ابتلا به CAV خفیف/ متوسط، حالت ۳: ابتلا به CAV شدید و حالت ۴: وقوع مرگ ناشی از این بیماری

احتمالات انتقال ۵ ساله برای کسانی که این عمل را در سن ۶۰ سالگی انجام دادند، در صورتی که سن اهداکننده ۲۰ سال باشد، در جدول ۶ ارایه شده است.

جدول ۶. احتمال انتقال ۵ ساله برای بیمار با سن پایه ۶۰ سال و سن اهداکننده ۲۰ سال

از / به	حالت ۱	حالت ۲	حالت ۳	حالت ۴
حالت ۱	۰/۳۸۶	۰/۱۴۰	۰/۰۶۷	۰/۴۰۴
حالت ۲	۰	۰/۲۱۱	۰/۲۱۶	۰/۵۷۲
حالت ۳	۰	۰	۰/۱۶۵	۰/۸۳۴

حالت ۱: عدم ابتلا به CAV، حالت ۲: ابتلا به CAV خفیف/ متوسط، حالت ۳: ابتلا به CAV شدید و حالت ۴: وقوع مرگ ناشی از این بیماری

احتمال انتقال این فرد از حالت ۱ به حالت ۴ معادل با ۰,۴۰۴ می‌باشد که این مقدار حدود دو برابر فرد ۳۵ ساله در جدول ۵ با همین وضعیت می‌باشد.

با توجه به این که در این مدل‌بندی انتقال از حالت ۱ به سایر حالت‌ها، تحت تأثیر جنسیت، متغیرهای کمکی سال‌های معاینه پس از پیوند، سن اهداکننده قلب و سن دریافت‌کننده پیوند در هنگام پیوند قرار دارد، احتمال‌های انتقال فرد دریافت‌کننده در حالت ۱ در سن ۳۵ سال با فرد دریافت‌کننده در سن ۶۰ سال با همین وضعیت، متفاوت می‌باشد، اما انتقال از حالت ۲ و ۳ به سایر حالت‌ها، تنها تحت تأثیر سن اهداکننده قلب می‌باشد. پس در جداول ۵ و ۶ سایر انتقال‌ها از حالت ۲ و حالت ۳ مشابه هم است؛ چرا که سن اهداکننده در هر دو وضعیت ۲۰ سال در نظر گرفته شده است.

بررسی مدل رگرسیون Cox طبقه‌بندی‌شده مارکوف در مدل چند حالته: با توجه به عدم برقراری فرضیات مدل خطرات متناسب رگرسیون Cox مارکوف در مدل چند حالته مورد استفاده، برای دستیابی به برآورد نسبت خطر بر اساس هر انتقال، از مدل رگرسیون Cox طبقه‌بندی شده مارکوف استفاده شد. در جدول ۷ به محاسبه برآورد نسبت خطر در مدل چند حالته به همراه فاصله اطمینان آن بر اساس هر پنج انتقال ممکن در داده‌های CAV پرداخته شد.

بر اساس جدول ۷، برای هر انتقال رفتار متغیرهای کمکی متفاوت است.

لازم به ذکر است که انتقال از حالت‌های CAV برای بیمار دریافت‌کننده پیوند تحت تأثیر سن خود فرد دریافت‌کننده، سن بیمار اهداکننده و حتی مدت زمانی که از دریافت پیوند می‌گذرد (سال‌های پس از پیوند)، قرار می‌گیرد، اما انتقال از حالت‌های مختلف CAV بر یکدیگر تأثیر ندارد؛ یعنی جایگاه فرد دریافت‌کننده در هر حالت در این مدل‌بندی بر مدل اثرگذار نیست. به عبارت دیگر، ممکن است فردی که از حالت ۲ به حالت ۳ انتقال می‌یابد، همان فردی که از حالت ۳ به حالت ۴ انتقال می‌یابد، نباشد. همچنین، لزوماً همان فردی که از حالت ۲ به حالت ۴ می‌رود، ممکن است حالت ۳ را تجربه نکرده باشد. پس حالات بر یکدیگر اثرگذار نمی‌باشد (۲۷).

بحث

مدل‌های پیشرفت بیماری، هر فرد را در هر نقطه از زمان، در یک حالت سلامتی، بیماری یا مرگ قرار می‌دهد. در مدل‌های پیچیده‌تر پیشرفت بیماری، حالت‌های متعدد بیماری نشان دهنده مراحل مختلف آن بیماری است. همچنین، می‌توانند به عنوان پیامدهای یک بیماری جایگزین در نظر گرفته شوند. در صورتی که اطلاعات کافی از توالی حالت‌های اختیار شده و مدت زمان صرف شده در هر حالت برای همه افراد در یک نمونه تصادفی برگرفته از جمعیت مورد علاقه در دسترس باشد، مدل‌های چند حالته برای پیشرفت بیماری را می‌توان با استفاده از یک رویکرد حداکثر احتمال (Maximum likelihood approach) ساده تخمین زد.

با توجه به این که در مطالعات مربوط به بیماری بیماران یک یا چند صفت در طول زمان اندازه‌گیری می‌گردد، ممکن است محققان به پژوهش‌های طولی روی آورند. یکی از اشکالات این‌گونه مطالعات این است که به دلایل مختلف، مشاهدات مربوط به برخی واحدها تا انتهای تحقیق ثبت نمی‌گردد و با داده‌های گمشده روبه‌رو خواهیم شد. با توجه به این که داده‌های طولی به طور کامل در مدت زمان مشاهده شده و انتقال یک فرد از طریق دنباله‌ای از حالات مربوط به سلامت و بیماری به ندرت در دسترس است، با چالشی برای مدل‌بندی پیشرفت بیماری‌ها مواجه هستیم (۲۸). چالش مهم دیگری که در مدل‌بندی پیشرفت بیماری‌ها برای هر بیمار با آن روبه‌رو می‌باشیم، طبقه‌بندی اشتباه یک فرد سالم به یک حالت بیماری است که می‌تواند به طور اساسی درک ما را از مسیر بیماری برای آن فرد تغییر دهد (۲۹). روش‌های چند حالته این مشکلات را برطرف نموده است.

مدل‌های چند حالته در انواع تحقیقات اپیدمیولوژیک مورد استفاده قرار می‌گیرند و امکان بررسی افراد را از طریق حالت‌های مختلف بیماری فراهم می‌کنند. مطالعه در رابطه با پیشرفت بیماری‌های حاد، پیشرفت بیماری‌های مزمن و یا رویدادهای بازگشتی مانند بستری‌های مکرر، نمونه‌های معمولی از استفاده از مدل‌های چند حالته می‌باشد. از این مدل‌ها در پژوهش‌های اپیدمیولوژیک و اقتصاد سلامت استفاده می‌شود تا با دقت و پیچیدگی کافی، موضوع دنیای واقعی مورد مطالعه را به تصویر بکشد و پیش‌بینی‌های مفید و

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-21]
[DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623]

معنی‌داری ارایه دهد. از این مدل‌ها می‌توان جهت مدل‌بندی انواع بیماری‌ها با مراحل و فازهای کاملاً مشخص همچون سرطان‌ها، بیماری‌های عفونی و بیماری‌های قلبی- عروقی استفاده کرد (۹). در جدول ۸ مزایا و معایب استفاده از مدل‌های چند حالته در بقا به صورت خلاصه ارایه شده است (۳۰).

جدول ۷. مدل رگرسیون Cox طبقه‌بندی شده مارکوف در مدل چند حالته

متغیر کمکی	نسبت خطر	کران بالا (نسبت خطر)	کران پایین (نسبت خطر)	مقدار P
۱- انتقال از حالت ۱ به حالت ۲				
پایه	۰/۰۳۷	۰/۰۷۲	۰/۰۱۹	*< ۰/۰۰۱
سن دریافت‌کننده پیوند (سال)	۰/۹۹۸	۱/۰۱۱	۰/۹۸۵	> ۰/۰۵۰
سن اهداکننده پیوند (سال)	۱/۰۲۷	۱/۰۴۰	۱/۰۵۹	*< ۰/۰۰۱
سال‌های معاینه پس از پیوند (سال)	۱/۱۱۱	۱/۱۶۴	۱/۰۱۲	*< ۰/۰۰۱
جنسیت (زن)	۰/۵۴۰	۰/۹۱۰	۰	*< ۰/۰۰۱
۲- انتقال از حالت ۱ به حالت ۴				
پایه	۰/۰۰۱	۰/۰۰۶	۰	*< ۰/۰۰۱
سن دریافت‌کننده پیوند (سال)	۱/۰۵۳	۱/۰۷۹	۱/۰۲۸	*< ۰/۰۰۱
سن اهداکننده پیوند (سال)	۱/۰۲۱	۱/۰۳۹	۱/۰۰۴	*< ۰/۰۰۱
سال‌های معاینه پس از پیوند (سال)	۱/۰۹۵	۱/۱۸۲	۱/۰۱۴	*< ۰/۰۰۱
جنسیت (زن)	۱/۵۳۲	۲/۶۴۰	۰	> ۰/۰۵۰
۳- انتقال از حالت ۲ به حالت ۳				
پایه	۰/۲۶۰	۰/۴۶۲	۰/۱۴۶	*< ۰/۰۰۱
سن دریافت‌کننده پیوند (سال)	۱	–	–	> ۰/۰۵۰
سن اهداکننده پیوند (سال)	۰/۹۹۳	۱/۰۱۱	۰/۹۷۵	> ۰/۰۵۰
سال‌های معاینه پس از پیوند (سال)	۱	–	–	> ۰/۰۵۰
جنسیت (زن)	۱/۳۶۶	۳/۱۲۱	۰	> ۰/۰۵۰
۴- انتقال از حالت ۲ به حالت ۴				
پایه	۰/۱۳۷	۰/۵۵۲	۰/۰۳۴	*< ۰/۰۰۱
سن دریافت‌کننده پیوند (سال)	۱	–	–	> ۰/۰۵۰
سن اهداکننده پیوند (سال)	۰/۹۷۵	۱/۰۲۴	۰/۹۲۷	> ۰/۰۵۰
سال‌های معاینه پس از پیوند (سال)	۱	–	–	> ۰/۰۵۰
جنسیت (زن)	۰/۳۲۸	۱/۴۴۶	۰	> ۰/۰۵۰
۵- انتقال از حالت ۳ به حالت ۴				
پایه	۰/۴۱۱	۰/۸۷۳	۰/۱۹۴	*< ۰/۰۰۱
سن دریافت‌کننده پیوند (سال)	۱	–	–	> ۰/۰۵۰
سن اهداکننده پیوند (سال)	۰/۹۹۰	۱/۰۱۵	۰/۹۶۷	> ۰/۰۵۰
سال‌های معاینه پس از پیوند (سال)	۱	–	–	> ۰/۰۵۰
جنسیت (زن)	۱/۸۸۹	۴/۲۹۰	۰	> ۰/۰۵۰

متغیرهای کیفی رتبه‌ای: سن دریافت‌کننده پیوند (سال)، سن اهداکننده پیوند (سال) و سال‌های معاینه پس از پیوند (سال)

متغیرهای کیفی اسمی: جنسیت

حالت ۱: عدم ابتلا به CAV، حالت ۲: ابتلا به CAV خفیف/ متوسط، حالت ۳: ابتلا به CAV شدید و حالت ۴: وقوع مرگ ناشی از این بیماری

*معنی‌داری در سطح ۵ درصد

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پس از دریافت پیوند قلب، بقای افرادی که دچار بیماری‌های پس از پیوند نمی‌گردند و یا بیمارانی که حالات ابتدایی بیماری‌های پس از پیوند را تجربه می‌کنند، بیشتر از افرادی است که دچار بیماری‌های شدید پس از پیوند می‌شوند و وضعیت‌های وخیم را تجربه می‌کنند.

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623]

از طرف دیگر، هرچه بیمار در سنین پایین‌تر پیوند را دریافت کند، در مقایسه با فردی که در سنین بالاتر پیوند را دریافت می‌کند، احتمال زنده ماندن و بقای بیشتری دارد. همچنین، با احتمال کمتری به بیماری‌های پس از پیوند قلب مبتلا می‌گردد. در نتیجه، زمان در پیوند قلب بسیار مهم و قابل توجه است؛ چرا که بر پیشرفت بیماری تأثیر می‌گذارد. هرچه این پیوند در سنین پایین‌تر انجام گیرد، فرد طول عمر بیشتری خواهد داشت.

جدول ۸. مزایا و معایب استفاده از مدل‌های چند حالته در بقا

مزایای استفاده از مدل‌های چند حالته	معایب استفاده از مدل‌های چند حالته
۱. درک پیچیدگی پیشرفت بیماری: با مدل‌سازی حالات میانی، تحلیل رویدادهای متعدد، درک مسیرهای پیشرفت بیماری	۱. پیچیدگی و تفسیر: افزایش پیچیدگی مدل، شاخص‌های متعدد، چالش‌های تجسم‌سازی نتایج، فرضیات بیشتر در مدل‌های پیچیده
۲. مدل‌سازی واقعی و انعطاف‌پذیرتر: با استفاده از متغیرهای کمکی متغیر با زمان، فرضیات انعطاف‌پذیرتر، مدیریت فرایندهای غیر مارکوفی	۲. الزامات داده: نیاز به حجم نمونه مناسب و داده‌هایی با انتقال‌های کافی، پیچیدگی مدل هنگام استفاده از متغیرهای کمکی متغیر با زمان
۳. بهبود استنباط و پیش‌بینی: پیش‌بینی‌های خاص هر حالت، پیش‌بینی‌های دقیق‌تر، اندازه‌گیری تأثیر مداخلات	۳. چالش‌های محاسباتی: افزایش بار محاسباتی، مشکلات هم‌گرایی
٤. بینش‌های غنی درباره: برآورد احتمال‌های انتقال، درک ناهمگونی، اندازه‌گیری نتایج تجمعی	٤. تعیین مدل: نیاز به دانش قبلی و فرضیات در مورد فرایند اساسی جهت انتخاب مدل مناسب، نتایج مغرضانه در صورت انتخاب مدل اشتباه، نتایج نادرست در صورت انتخاب مقیاس زمانی نادرست، برازش مدل نامناسب بر داده‌ها
۵. کاربردهای مختلف در رابطه با: قابلیت کاربرد گسترده در علوم مختلف از جمله پزشکی، اپیدمیولوژی، جمعیت‌شناسی و اقتصاد، مدل‌سازی فرایندهای پیچیده	۵. پتانسیل سوء تفسیر: سوء تفسیر احتمالات انتقال، تعمیم بیش از حد مدل و احتیاط در تفسیر نتایج

علاوه بر این، در صورتی که بتوان با استفاده از درمان مناسبی از CAV جلوگیری کرد و یا پیشرفت از CAV خفیف به CAV شدید را کاهش داد، ممکن است بقای فرد پس از دریافت پیوند افزایش یابد. همچنین، هرقدر از زمان پیوند قلب بگذرد، بقای فرد دریافت‌کننده پیوند کاهش می‌یابد. به عبارت دیگر، فرد بیمار دریافت‌کننده پیوند، صرف نظر از حالت اولیه‌ای که پس از پیوند قلب دارد، پس از گذشت زمان، بقای کمتری برای زنده ماندن دارد و با سرعت و احتمال بیشتری به حالت مرگ انتقال می‌یابد.

چنانچه فرد دریافت‌کننده در همان ابتدا در حالت اولیه وخیمی پس از دریافت پیوند قرار گیرد، سریع‌تر و با احتمال بیشتری به حالت مرگ انتقال می‌یابد و طول عمر کمتری دارد. با توجه به این که احتمال انتقال بالاتر، نشان دهنده بقای کمتر افراد است، احتمال‌های انتقال ۵ ساله افراد نسبت به احتمال‌های انتقال ۱ ساله افراد بیشتر و بقای افراد کمتر است. همچنین، چنانچه فرد دریافت‌کننده در سنین پایین‌تر پیوند را دریافت کند، بقای بیشتری نسبت به فرد دریافت‌کننده در سنین بالاتر دارد و طول عمر او پس از دریافت پیوند بیشتر می‌باشد.

رحیمی و همکاران در مطالعه خود به بررسی مقایسه کیفیت زندگی ۹۰ بیمار قبل و بعد از عمل پیوند قلب پرداختند و به این نتیجه رسیدند چنانچه فرد در سنین پایین‌تر پیوند را دریافت کند و خودمراقبتی بالایی داشته باشد، کیفیت زندگی وی بهتر است و با احتمال کمتری به عارضه‌های قلبی پس از پیوند و سایر بیماری‌ها مبتلا می‌گردد (۳۱) که با یافته‌های تحقیق بررسی شده حاضر همسو می‌باشد.

Joglar و همکاران پژوهشی را با هدف مدیریت آریتمی پس از پیوند قلب انجام دادند و به این نتیجه رسیدند که پیوند قلب میانگین بقای دریافت‌کنندگان پیوند را تا ۱۳ سال افزایش می‌دهد. آن‌ها دریافتند که CAV عامل خطر مهمی برای مرگ ناگهانی قلبی پس از پیوند است (۳۲). همچنین، نتایج مطالعه Pober و همکاران نشان داد که عوامل خطر برای ایجاد CAV را می‌توان به دو دسته ایمنی (Immune) و غیر ایمنی (Non-immune) طبقه‌بندی کرد. عوامل خطر غیر ایمنی مرتبط با اهداکننده عضو شامل سن بالا، مرگ مغزی انفجاری (Explosive brain death) و آسیب جریان خون مجدد ایسکمی (Ischaemia reperfusion injury) است. عوامل خطر ایمنی مرتبط با دریافت‌کننده است؛ به طوری که در دریافت‌کننده، خطر ابتلا به CAV در بسیاری از عوامل مرتبط با سن بالا و بیماری عروق کرونر (CAD یا Coronary artery disease) از جمله پرفشاری خون (Hypertension)، دیابت شیرین (Diabetes mellitus یا DM) و کلسترول خون بالا (Hypercholesterolaemia) است (۳۳) که با یافته‌های بررسی حاضر همخوانی داشت. بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر نیز سن بالای دریافت‌کننده به عنوان عامل خطر می‌باشد، اما در مورد سن اهداکننده نتیجه پژوهش حاضر متفاوت از مطالعه Pober و همکاران (۳۳) می‌باشد و در پیوندهایی که سن اهداکننده بالا بوده است، خطر کمتر گزارش شد.

Du و همکاران در یک تحقیق هم‌گروهی ۲۰ ساله به بررسی تمام عمل‌های پیوند قلب پرداختند و از اطلاعات تمام مطالعات موجود در مجموعه اصلی Web of Science استفاده نمودند. بر اساس نتایج پژوهش آنان، حدود ۱۰ درصد از افرادی که در مرحله مزمن بیماری قلبی هستند و پیوند قلب را دریافت می‌کنند، پس از گذشت یک سال از پیوند، مجدد بیماری قلبی آن‌ها عود می‌کند و حدود ۵۰ درصد از بیمارانی که در مرحله نهایی بیماری خود هستند و پیوند را دریافت می‌کنند، با گذشت ۵ سال از پیوند قلب فوت می‌کنند (۳۴).

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-21]
[DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623]

در راستای کاربرد مدل‌های چند حالته در بقا برای مدل‌بندی بیماری قلبی- عروقی، حاجی‌دوستی و همکاران به بررسی مدل‌های چند حالته برای تجزیه و تحلیل بقای فرایند بیماری‌های قلبی- عروقی پرداختند. بر اساس نتایج مطالعه آن‌ها، تشخیص زودهنگام بیماری‌های قلبی در افراد و درمان آن‌ها در سال‌های ابتدایی بیماری، باعث بقای بیشتر بیماران می‌گردد (۳۵) که با یافته‌های تحقیق حاضر هم‌راستا می‌باشد.

نتیجه‌گیری

عمل پیوند قلب به خودی خود یک عمل درمانی چالش‌برانگیز می‌باشد و طول عمر فردی که پیوند دریافت می‌کند، نسبت به یک فرد سالم با همان ویژگی‌ها کمتر است. استفاده از مدل‌های چند حالته در چنین بیماری‌هایی با مراحل و فازهای کاملاً مشخص، علاوه بر ارایه یک روند جامع از بیماری و احتمالات انتقال و برآوردهای بقای بیمار در هر حالت، می‌تواند منجر به تشخیص زودهنگام، بهبود پیش‌آگهی بیماری و کاهش هزینه بیماری برای خانواده‌ها و دولت‌ها شود که دغدغه‌های اصلی وزارتخانه‌های بهداشت و سایر سیاست‌گذاران است. بنابراین، پیشنهاد می‌شود این مدل برای صرفه‌جویی در منابع مالی و کاهش هزینه‌های نظام سلامت بیشتر مورد توجه سیاست‌گذاران قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد با شماره ۳۴۰۳۵۸ و کد اخلاق IR.MUI.DHMT.REC.1403.025، مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله از گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

1. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis a self-learning text: Springer; 1996.
2. Grimm H. Bharucha-Reid, AT: Elements of the Theory of Markov Processes and their Applications. McGraw-Hill, New York 1960: Wiley Online Library; 1962.
3. Aalen O, Borgan O, Gjessing H. Survival and event history analysis: a process point of view: Springer Science & Business Media; 2008.
4. Jackson CJJoss. Multi-state models for panel data: the msm package for R. 2011;38:1-28.
5. Fleming TR, Harrington DP. Counting processes and survival analysis: John Wiley & Sons; 2013.
6. Liu Y, Phillips M, Codde J. Factors influencing patients' length of stay. Australian Health Review. 2001; 24: 63-70.
7. Sharples LD, Jackson CH, Parameshwar J, Wallwork J, Large SRJT. Diagnostic accuracy of coronary angiography and risk factors for post–heart-transplant cardiac allograft vasculopathy. 2003;76(4):679-82.
8. https://cran.r-project.org/web/packages/msm/vignettes/msm-manual.pdf.
9. Meira-Machado L, de Uña-Álvarez J, Cadarso-Suárez C, Andersen PKJSmimr. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. 2009;18(2):195-222.
10. Hougaard P. Analysis of multivariate survival data: Springer; 2000.
11. Andersen PK, Keiding N. Multi-state models for event history analysis. Statistical methods in medical research. 2002;11:91-115.
12. Commenges DJLda. Multi-state models in epidemiology. 1999;5:315-27.
13. Putter H, Fiocco M, Geskus RBJSim. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. 2007;26(11):2389-430.
14. Rouhifard M, Yaseri MJJoB, Epidemiology. Use of multi-state models for time-to-event data. 2017;3(3/4):88-94.
15. Welton NJ, Ades A. Estimation of Markov chain transition probabilities and rates from fully and partially observed data: uncertainty propagation, evidence synthesis, and model calibration. Medical Decision Making. 2005;25:633-45.
16. 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. 2003;52:193-209.
17. Getahun DZ. Multistate models of HIV/AIDS by homogeneous semi-Markov process. American Journal of Biostatistics. 2014;4:21.
18. Goshu AT, Dessie ZG. Modelling progression of HIV/AIDS disease stages using semi-Markov processes. J Journal of Data Science. 2013;11:269-80.
19. Gillaizeau F, Dantan E, Giral M, Foucher Y. A multistate additive relative survival semi-Markov model. Statistical methods in medical research. 2017;26:1700-11.
20. Goshu AT, Dessie ZGJJoDS. Modelling progression of HIV/AIDS disease stages using semi-Markov processes. 2013;11(2):269-80.
21. Leung KM, Elashoff RM, Afifi AA. Censoring issues in survival analysis. Annual review of public health. 1997;18:83-104.

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623]

22. Kleinbaum DG, Klein M. Survival Analysis. 2020.
23. Macdonald AS. An Actuarial Survey of Statistical Models for Decrement and Transition Data - I: Multiple State, Poisson and Binomial Models. British Actuarial Journal. 1996;2(1):129-55.
24. Matsena Zingoni Z, Chirwa TF, Todd J, Musenge E. A review of multistate modelling approaches in monitoring disease progression: Bayesian estimation using the Kolmogorov-Chapman forward equations. Statistical methods in medical research. 2021;30.
25. Vale F, editor Spatial data mining II: A deep dive into space-time analysis. ESRI Federal GIS Conference Washington DC: USA; 2018.
26. Jackson CJC, UK. Multi-state modelling with R: the msm package. 2007:1-53.
27. Sharples LD, Jackson CH, Parameshwar J, Wallwork J, Large SR. Diagnostic accuracy of coronary angiography and risk factors for post–heart-transplant cardiac allograft vasculopathy. Transplantation. 2003;76:679-82.
28. Esmaily H, Hadialijanvand M, Doosti H, Shakeri MT. Panel data analysis in medical research. 2012.
29. Hui SL, Zhou XHJSmimr. Evaluation of diagnostic tests without gold standards. 1998;7(4):354-70.
30. Aminzadeh S. Associated factors with patient's admission status between covid-19 patients in a hospital-based cohort study using multi-state survival models [Thesis]. School of Public Health. Department of Epidemiology and Biostatistics: Isfahan Univercity of Medical Science; 2025.
31. Rahimi A, Taghipour H, Ebadi A, M. p. Comparing patients' quality of life before and after Coronary Artery Bypass Graft surgery (CABG). jccnursing. 2014;7(3):194-9 [In Persian].
32. Joglar JA, Wan EY, Chung MK, Gutierrez A, Slaughter MS, Bateson BP, et al. Management of arrhythmias after heart transplant: current state and considerations for future research. 2021;14(3):e007954.
33. Pober JS, Chih S, Kobashigawa J, Madsen JC, Tellides GJCR. Cardiac allograft vasculopathy: current review and future research directions. 2021;117(13):2624-38.
34. Du Y, Duan C, Yang Y, Yuan G, Zhou Y, Zhu X, et al. Heart transplantation: a bibliometric review from 1990-2021. 2022;47(8):101176.
35. Hajihosseini M, Kazemi T, Faradmal J. Multistate Models for Survival Analysis of Cardiovascular Disease Process. Revista espanola de cardiologia (English ed). 2016;69(7):714-5.

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48305/jhsr.v21i4.1623]