

بررسی عوامل موثر بر زمان بقاء بیماران لوسمی حاد بعد از پیوند مغز استخوان با استفاده از مدل‌های چندحالتی نیمه مارکفی در بیمارستان شریعتی تهران

کوروش سایه میری^{۱،۲}، اسحاق الماسی^۳، دینا ساروخانی^۴، روح الله سایه میری^{۵*}، کامران علی مقدم^۶
یاسمن امینی^۷، اصغر اشرفی حافظ^۸

^۱ مرکز تحقیقات پیشگیری از آسیب های اجتماعی روانی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام
^۲ گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام
^۳ گروه آمار، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ایلام
^۴ گروه کامپیوتر، دانشگاه ملایر
^۵ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام
^۶ مرکز تحقیقات هماتولوژی-انکولوژی و پیوند سلول های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۷ گروه بیهوشی، بیمارستان لقمان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۸ پزشک عمومی، پژوهشگر، مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: مدل‌های چندحالتی، مهم‌ترین مدل‌ها برای توصیف روند پیشرفت یا پسرفت بیماری‌های مزمن و سرطان‌ها می‌باشند. با توجه به اینکه تاکنون از این مدل‌ها در ایران استفاده نشده است، هدف از این تحقیق، تعیین عوامل موثر بر زمان بقاء بیماران لوسمی حاد بعد از پیوند مغز استخوان با استفاده از مدل‌های چندحالتی نیمه مارکفی می‌باشد.

روش بررسی: در این تحقیق توصیفی از نوع طولی، ۵۰۷ بیمار لوسمی که از سال ۱۳۷۳ تا ۱۳۸۷ در بیمارستان شریعتی تهران پیوند مغز استخوان شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. میانه زمان پیگیری حدود ۱/۵ سال بود. یک فرآیند تصادفی چهارحالتی (حالت ۱: پیوند مغز استخوان، حالت ۲: بروز عوارض پیوند، حالت ۳: نرمال شدن پلاکت‌ها (بهبودی نسبی) و حالت ۴: مرگ (حالت جاذب) تعریف گردید. توزیع وایبول برای زمان انتقال بین حالت‌ها، در نظر گرفته شد. داده‌ها با نرم افزار R آنالیز شدند.

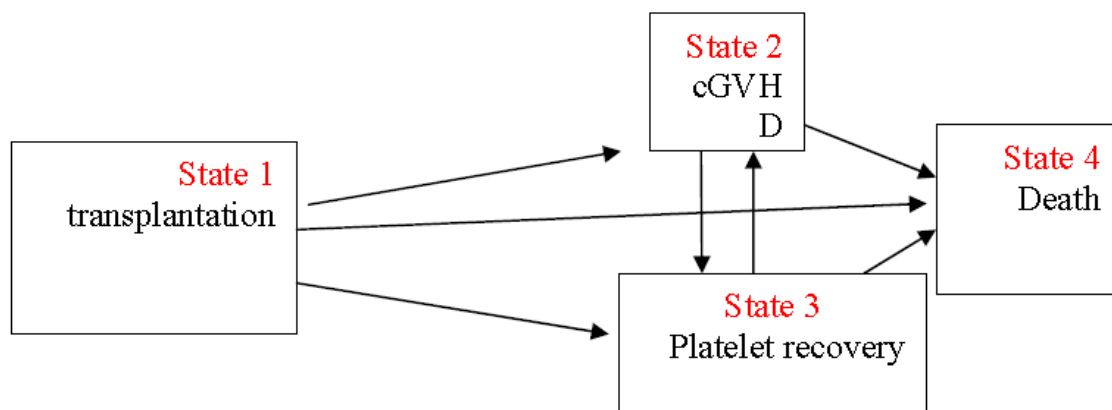
یافته‌ها: هر چه زمان سپری شدن از پیوند طولانی‌تر بود، احتمال بروز عوارض بعد از پیوند (GVHD) بیشتر بود. همچنین، اثر برخی متغیرهای مستقل در طول زمان ثابت نبود. به عنوان مثال، بعد از اینکه پلاکت بیماران به حد طبیعی رسید، احتمال مرگ بیماران سرطان خون لنفوسیت (ALL) حدود ۲/۱۵ برابر بیماران سرطان خون میلوئیدی (AML) بود. همچنین هرچه مدت زمان ماندن در حالت ۱ بیشتر بود، مدت زمان ماندن در حالت ۲ کاهش یافت ($P < 0.001$ ، $r = -0.17$).

نتیجه‌گیری: وقتی که چند پی‌آمد وجود دارد و متغیرهای مستقل وابسته به زمان هستند، استفاده از مدل‌های چندحالتی نیمه مارکفی توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: مدل چندحالتی نیمه مارکفی، لوسمی حاد، عوامل پیش‌آگهی کننده.

مقدمه

مدل‌های چندحالتی نیمه مارکفی در زمینه‌های مختلفی از جمله پزشکی، فیزیک، داروسازی، اپیدمیولوژی، علوم اجتماعی و زیست‌شناسی به کار گرفته شده‌اند. سطوح مختلف یک بیماری پیشرونده در طول زمان، حالت‌های سیگار کشیدن



$$P(i, j) = \begin{pmatrix} 0 & P_{12} & P_{13} & P_{14} \\ 0 & 0 & P_{23} & P_{24} \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

شکل ۱- مدل مراحل بیماری بعد از پیوند سلول‌های بنیادی (مدل استفاده شده در این مقاله) و ماتریس انتقال آن.

در ایران تاکنون از مدل‌های چند حالتی نیمه مارکفی در مدل بندی روند پیشرفت و پسر فت بیماری‌ها صورت نگرفته است. هدف از این تحقیق تعیین عوامل موثر بر زمان بقاء بیماران لوسمی حاد بعد از پیوند مغز استخوان با استفاده از مدل‌های چند حالتی نیمه مارکفی می‌باشد.

مواد و روشها

نوع مطالعه توصیفی از نوع طولی بود. در این مطالعه، تمام پرونده‌های بیمارانی که در مرکز پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی تهران پیوند مغز استخوان روی آنها انجام شده است مورد بررسی قرار گرفتند و متغیرهای زمان پیوند تا مرگ، زمان پیوند تا بهبودی پلاکت‌ها و زمان پیوند تا cGVHD به عنوان متغیر وابسته و متغیرهای سن، جنس و ... به صورت متغیر مستقل تعریف شدند.

برای برآورد مدل‌ها از تابع بروز لحظه‌ای (تابع خطر)، تابع بقاء و تابع چگالی احتمال توزیع وایبول در مدل‌های چند حالتی استفاده شده که مدل‌های چند حالتی و توابع فوق به صورت خلاصه در زیر توضیح داده می‌شوند.

۱- نمایش مدل‌های چند حالتی

ساده‌ترین روش برای بیان یک مدل چند حالتی استفاده از شکل ۱ است. در شکل ۱ مدل چند حالتی روند پیشرفت سرطان لوسمی حاد نشان داده شده است.

یک شخص در طول زمان، حرکت مولفه‌های یک دارو در داخل سلول‌ها، وابستگی‌های سیاسی یک فرد... از جمله مواردی هستند که می‌توانند وسط مدل‌های چند حالتی نیمه مارکفی مدل بندی شوند. یک مدل چند حالتی، یک مدل برای یک فرآیند تصادفی است که فرد در هر زمان در یکی از حالت‌های فرآیند قرار دارد. در پزشکی حالت‌ها می‌توانند سلامت، بیماری و مرگ باشند. انتقال از یک حالت به حالت دیگر انتقال (transition) نامیده می‌شود. در مدل‌های چند حالتی پی‌آمد می‌تواند مرگ باشد که معمولاً حالت جاذب نامیده می‌شود. مدل‌های چند حالتی در توصیف روند بهبودی و پیشرفت بیماری در بیماری‌هایی مانند لوسمی (۶-۱)، ایدز (۷)، سرطان‌ها (۸، ۹)، دیابت (۱۰)، بیماری‌های قلبی (۱۱) و پیوند کلیه استفاده شده‌اند. مدل خطررات نسبی Cox فقط می‌تواند یک پی‌آمد را بررسی نمایند و وقتی که برخی از متغیرهای مستقل وابسته به زمان (time-varying covariate) وجود داشته باشند، این مدل‌ها نمی‌توانند به کار گرفته شوند. مدل‌های چند حالتی می‌توانند هم زمان چند پی‌آمد را بررسی نمایند و اثر متغیرهای واسط (intermediate events) را بر پی‌آمد بررسی نمایند. مدل‌های چند حالتی برای آنالیز داده‌های طولی زمان تا رخداد یک حادثه استفاده می‌شوند، آنها فرآیندهای تصادفی را که از چند مرحله می‌گذرند مدل بندی می‌نمایند.

متغیرهای مستقل را وارد مدل کردیم. تعداد انتقال‌ها در مدل چهار حالتی شکل ۱ در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱ نشان می‌دهد ۶۳ نفر (۱۱/۲ درصد) از بیماران در طول ۰/۵۵ سال بعد از پیوند سلول‌های بنیادی هیچ گونه عارضه‌ای برای آنها رخ نداده است، ۲۰۲ نفر (۳/۵ درصد) از حالت ۱ به ۳ انتقال نموده‌اند، یعنی پلاکت‌های آنها به حد طبیعی رسیده و بهبود یافته‌اند. ۲۰ نفر بعد از واکنش بدن بیمار در برابر پیوند (cGVHD) فوت نمودند.

جدول ۱- تعداد انتقال‌ها برای مدل چهار حالتی شکل ۱ در بیماران لوسمی حاد

انتقال	تعداد	درصد	میانگین زمان انتقال (سال)
سانسور شدن در حالت ۱	۶۳	۱۱/۲	۰/۵۵
حالت ۱ به ۲	۱۶	۲/۸	۰/۲۹
حالت ۱ به ۳	۲۰۲	۳۵/۹	۰/۰۴۶
حالت ۱ به ۴	۳۱	۶/۶	۰/۱۸۶
حالت ۲ به ۴	۲۰	۳/۵	۰/۳۳۵
سانسور شدن در حالت ۲	۱۶	۲/۸	۱/۱۹
حالت ۳ به ۲	۷۹	۱۴/۱	۰/۴۰
حالت ۳ به ۴	۷۶	۱۳/۵	۰/۳۵
سانسور شدن در حالت ۳	۵۹	۱۰/۵	۱/۴

با توجه به اینکه توزیع وایبول بهتر به داده‌ها برازش شد (۱۲)، برای توزیع زمان بقاء بین حالت‌ها، وایبول در نظر گرفته شد.

اگر توزیع زمان بین حالت‌ها را وایبول در نظر بگیریم، با توجه به شکل ۱، ماتریس انتقال آن و تابع چگالی احتمال توزیع وایبول پارامترهای:

$P_{12}, P_{13}, P_{14}, P_{32}, P_{34}, P_{23}, \sigma_{12}, \sigma_{13}, \sigma_{14}, \sigma_{23}, \sigma_{32}, \sigma_{34}, \nu_{12}, \nu_{13}, \nu_{14}, \nu_{23}, \nu_{32}, \nu_{34}$ مجهول هستند و باید آنها را برآورد نماییم.

P_{12} : احتمال انتقال از حالت ۱ به حالت ۲

σ_{12} : پارامتر Scale در توزیع وایبول بین حالت ۱ و ۲

ν_{12} : پارامتر Shape در توزیع وایبول بین حالت ۱ و ۲

برای برآورد ضرایب فوق در تابع درست‌نمایی برنامه‌ای در R نوشته شد. با استفاده از روش L-BFGS-B و در نظر گرفتن ۱۰۰۰۰ تکرار، ماتریس hessian تابع حداکثر درست‌نمایی حل گردید که برآورد پارامترها و انحراف معیار آنها در جدول ۲ آورده شده است.

در شکل ۱ بیمار بعد از پیوند سلول‌های بنیادی بعد از مدتی ممکن است وارد حالت ۲، ۳ یا ۴ شود. ممکن است بیمار بعد از سپری شدن مدت زمانی دچار عوارض شود (وارد حالت ۲ شود) و سپس بعد از مدت زمان دیگر فوت نماید یا بهبود یابد (وارد حالت ۳ شود). به طور کلی احتمال انتقال از حالت ۱ به ۲ را با Pij نشان می‌دهیم.

در ماتریس فوق، P12 احتمال بروز عوارض مزمن بعد از پیوند سلول‌های بنیادی برای بیمار، P13 احتمال بهبودی پلاکت‌ها بعد از پیوند سلول‌های بنیادی می‌باشد. توزیع زمان پی‌آمد بین حالت‌ها را می‌توان نمایی، وایبول، لگ نرمال، لگ لجستیک و گاما در نظر گرفت.

یافته‌ها

از ۵۰۷ بیمار لوسمی حاد که پیوند انجام داده بودند، ۳۰۴ نفر (۶۰٪) مرد بودند. دامنه سنی بیماران ۲ تا ۵۶ و میانگین سنی آنها $25/1 \pm 17$ سال بود. سن ۵۰٪ بیماران کمتر از ۲۳ سال و سن ۷۵٪ بیماران زیر ۳۴ سال بود. میانگین زمان پی‌گیری ۱/۵ سال بود. در نمونه مورد بررسی ۴۰/۶ درصد دچار لوسمی لنفوسیت حاد (ALL) و ۵۹/۴ درصد دچار لوسمی میلوئید حاد بودند. عوامل موثر بر بقاء بیماران لوسمی حاد با استفاده از مدل‌های بقاء شتابی و رگرسیون خطرات نسبی کاکس آورده شده است. در اینجا استفاده از مدل‌های چندحالتی را نشان می‌دهیم.

در بیماری لوسمی حاد برخی متغیرها مانند تعداد پلاکت‌ها و cGVHD وابسته به زمان هستند و با رخ دادن این پی‌آمدها ممکن است روند پیشرفت یا پسرفت بیماری تغییر نماید. این‌رو نه تنها این پی‌آمدهای واسط خود بر بقاء بیماران تاثیر می‌گذارند بلکه رخداد آنها تحت تاثیر متغیرهای دیگری است. هر چند مدل‌های بقاء شتابی و رگرسیون کاکس، عوامل موثر بر بقاء بیماران را تعیین می‌نمایند، ولی این مدل‌ها نمی‌توانند اثر متغیرهای وابسته به زمان را اندازه‌گیری نمایند. در مدل‌های بقاء شتابی و رگرسیون کاکس متغیرهای تعداد پلاکت‌ها و cGVHD را به عنوان Fixed time variables در نظر گرفتیم و زمان وقوع این پی‌آمدها را وارد مدل‌ها نمودیم.

توزیع زمان مانند در حالت‌ها را می‌توان وایبول یا گاما در نظر گرفت. با توجه به اینکه توزیع وایبول دارای پارامترهای کمتری است. از این توزیع برای مدل‌بندی بین حالت‌ها استفاده شد. ابتدا بدون وارد نمودن متغیرهای مستقل، پارامترها و احتمالات انتقال را برآورد نمودیم و در مرحله بعد

جدول ۲- برآورد پارامترها و انحراف معیار آنها در مدل چند حالتی نیمه مارکفی

پارامتر	ضریب	انحراف معیار	حد پایین	حد بالا	W	P-value
a.P12	-۱/۴۶	۰/۲۸	-۲/۰۲	-۰/۹۱	-۵/۱۸	<۰/۰۰۰۱
a.P13	۱/۵۱	۰/۱۳	۱/۲۵	۱/۷۷	۱۱/۵۵	<۰/۰۰۰۱
a.P23	۰/۹۹	۰/۱۵	۰/۷۰	۱/۲۸	۶/۶۳	<۰/۰۰۰۱
a.V12	۰/۸۵	۰/۱۹	۰/۴۷	۱/۲۲	۴/۴۶	<۰/۰۰۰۱
a.V13	-۰/۱۳	۰/۰۴	-۰/۲۰	-۰/۰۵	-۳/۳۱	۰/۰۰۰۹
a.V14	-۰/۴۱	۰/۱۵	-۰/۷۱	-۰/۱۲	-۲/۷۳	۰/۰۰۶۴
a.V32	-۰/۵۵	۰/۱۰	-۰/۷۴	-۰/۳۶	-۵/۶۳	<۰/۰۰۰۱
a.V34	-۰/۰۶	۰/۱۰	-۰/۲۵	-۰/۱۳	-۰/۶۳	۰/۵۲۸۶
σ_{12}	۲/۳۶	۰/۲۸	۱/۸۱	۲/۹۱	۸/۳۸	<۰/۰۰۰۱
σ_{13}	۸/۱۸	۰/۵۵	۷/۱۱	۹/۲۶	۱۴/۹۴	<۰/۰۰۰۱
σ_{14}	۰/۳۱	۰/۱۰	۰/۱۲	۰/۵۱	۳/۱۳	۰/۰۰۱۸
σ_{32}	۰/۰۹	۰/۰۲	۰/۰۵	۰/۱۴	۳/۸۵	۰/۰۰۰۱
σ_{34}	۱/۱۱	۰/۱۹	۰/۷۴	۱/۴۹	۵/۸۳	<۰/۰۰۰۱

cGVHD شوند. v13 نشان می‌دهد بعد از پیوند بیماران که مدت زمان کمتری در حالت ۱ بوده‌اند شانس بیشتری دارند پلاکت‌های آنها به حد نرمال برسد.

بحث

تحقیق نشان داد که شکل تابع توزیع بین حالت‌ها یکسان نیست. احتمالات انتقال و ضرایب برآورد شده از توزیع وایبول اطلاعات جالب بالینی به ما می‌دهد. مثلا P13 در جدول ۱ برآوردی از میزان بهبودی پلاکت‌ها را می‌دهد و v13 نشان می‌دهد هر چه مدت زمان ماندن در حالت یک بیشتر باشد احتمال بهبودی پلاکت‌ها کمتر می‌شود. نتایج نشان داد هرچه زمان سپری شدن در حالت ۱ بیشتر باشد، زمان دومین انتقال کاهش می‌یابد، ولی این نتیجه ممکن است برای همه انتقال‌ها برقرار نباشد. مثلا در بیماران که بعد از طبیعی شدن پلاکت‌ها فوت نموده‌اند (انتقال ۱ به ۳ به ۴)، هرچه بهبودی پلاکت‌ها دیرتر رخ دهد، زمان بقاء افزایش می‌یابد.

در انتقال ۱۳۲۴ (۱ به ۳ به ۲ به ۴) هر چه پلاکت‌های بیماران زودتر به حد طبیعی برسد، زمان رخداد cGVHD آنها دیرتر رخ می‌دهد و بعد از رخداد cGVHD زمان بقاء کاهش می‌یابد. در این تحقیق، میزان بقاء ۵ ساله در بیماران AML ۶۵٪ (فاصله اطمینان ۹۵ درصدی: ۶۰/۱ تا ۶۹/۹٪) بود که با نتایج داده‌های مرکز بین المللی خون و پیوند مغز استخوان (The Center of International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and the National Marrow Donor Program (NMPD) مطابقت می‌نماید (۵). در این مطالعه، میزان بروز cGVHD ۲۴/۱ درصد بود. میزان بروز cGVHD در تحقیقات دیگر از ۳۰٪ تا ۵۰٪ بوده است و این متغیر یک عامل پیش بینی کننده بقاء بوده است که با داده‌های این تحقیق همخوانی دارد (۶،۷).

مدل‌های چند حالتی برای توصیف روند پیشرفت بیماری مزمن و سرطان‌ها استفاده می‌شوند. در مدل‌های چند حالتی می‌توان اثر چند متغیر وابسته به زمان را هم‌زمان اندازه‌گیری نمود و اطلاعات بیشتری در مورد روند پیشرفت و پسرقت بیماری‌ها بدست آورد. در مدل‌های چند حالتی بیماری به چند مرحله تقسیم می‌شود و متغیرهایی که در هر مرحله بر روند پیشرفت بیماری موثر هستند، بررسی می‌شوند. بیشتر مدل‌های چند حالتی با استفاده از رگرسیون کاکس مدل بندی می‌شوند و بین هر دو حالت را جداگانه با استفاده از

در تابع درست‌نمایی برای همگرایی سریع تر پارامترهای تابع، دامنه‌ای برای هر کدام از پارامترها در نظر گرفته شد. همچنین به جای برآورد مستقیم احتمالات انتقال در ماتریس احتمال انتقال، یک تابع نمایی از آنها تعریف شد و مقادیر آن برآورد شد. این کار باعث همگرایی سریع تر در تابع درست‌نمایی گردید و زمان اجرای برنامه از دو ساعت به حدود ده دقیقه کاهش یافت. با توجه به زیاد بودن پارامترهای مجهول در تابع درست‌نمایی، برآورد مقادیری که بتوانند تابع را حداکثر نمایند، بسیار وقت گیر می‌باشد. مقادیر a.P12 با توجه به تعریفی که برای آنها در نظر گرفته شده بود با توجه به تعریف تابع انتقال به مقادیر اولیه تبدیل شدند.

$a.P12 = \exp(-1.46) / (\exp(-1.46) + \exp(1.51) + 1) = 0.04$ و به همین ترتیب داریم $P13 = 0.78$ ، $P14 = 0.17$ ، $P32 = 0.72$ ، $P34 = 0.28$ مقادیر Pij نشان می‌دهند بعد از پیوند احتمال اینکه بیماران بدون بهبودی پلاکت‌ها cGVHD نمایند خیلی پایین است (۴٪) و بعد از پیوند شانس اینکه پلاکت‌های بیماران به حد نرمال برسد، زیاد است (۷۸٪). همچنین مقادیر Shape parameter در تابع وایبول نشان می‌دهند بیماران که بعد از پیوند، مدت زمان بیشتری در حالت ۱ بوده‌اند شانس بیشتری دارند که دچار cGVHD شوند.

v12 نشان می‌دهند بیماران که بعد از پیوند مدت زمان بیشتری در حالت ۱ بوده‌اند، شانس بیشتری دارند دچار

(۴). فرآیند نیمه مارکف بیان می‌دارد که انتقال به حالت بعدی به مدت زمان سپری شده در حالت فعلی بستگی دارد، اما به زمان رسیدن به حالت بستگی ندارد.

در این تحقیق توزیع زمان سپری شدن در حالت ها با در نظر گرفتن احتمالات انتقال، جهت انتقال ها و تابع توزیع زمان انتظار در حالت ها برآورد گردیده است. در مرحله اول با توجه به اینکه شکل تابع خطر در بین حالت ها به توزیع وایبول نزدیک تر بود، تابع توزیع بین حالت ها را به صورت وایبول فرض نمودیم. در حالتی که هیچ گونه متغییر مستقلی وارد مدل نشده بود تعداد پارامتر های مجهول ۱۶ پارامتر بود.

قدردانی و تشکر

در این مطالعه از همکاری سرکار خانم سپیده حبیبی تشکر می‌گردد.

رگرسیون کاکس مدل بندی می‌نمایند و اثر متغیرهای مستقل را بین هر دو حالت بررسی می‌نمایند.

اگر توزیع زمان پی‌آمد نمایی باشد چون توزیع نمایی دارای خاصیت عدم حافظه است می‌توان از مدل‌های چند حالتی مارکفی استفاده نمود. خاصیت مارکف یک فرآیند تصادفی بیان می‌دارد که برای پیش بینی آینده فقط به وضعیت حال نیاز داریم و گذشته و آینده فرآیند به شرط حال از هم مستقل هستند. در مدل‌های چند حالتی مارکفی انتقال به حالت بعدی به مدت زمان سپری شده در حالت فعلی بستگی ندارد. همچنین اینکه فرآیند قبلا در چه حالت‌هایی بوده است در انتقال به حالت بعدی مهم نیست. بیشتر تحقیقاتی که در مورد مدل‌های چند حالتی صورت گرفته است با این فرض بوده است (۱-۳). برخی اوقات فرض نمایی بودن توزیع زمان پی‌آمد در حالت‌ها نقض می‌شود و ممکن است انتقال به حالت بعدی به مدت زمان سپری شدن در حالت فعلی بستگی داشته باشد که در این حالت از مدل نیمه مارکف استفاده می‌شود

REFERENCES

1. Klein JP, Shu Y. Multi-state models for bone marrow transplantation studies. *Stat Methods Med Res* 2002; 11:117-39.
2. Fang Y, Hein P. Probability prediction in multistate survival models for patients with chronic myeloid leukaemia. *J Huazhong UnivSci Technolog Med Sci* 2005; 25:100-103.
3. Keiding N, Klein JP, Horowitz MM. Multi-state models and outcome prediction in bone marrow transplantation. *Stat Med* 2001; 20:1871-85.
4. Huzurbazar A. Flowgraph models for multistate time-to-event data. New York: John Wiley and Sons; 2005.
5. Schumacher M, Wangler M, Wolkewitz M, Beyersmann J. Attributable mortality due to nosocomial infections. A simple and useful application of multistate models. *Methods Inf Med* 2007; 46:595-600.
6. Anderson PK. Regression Analysis for multistate models based on a Pseudo-value Approach, with application to bone marrow transplantation studies. *Scand J Stat* 2007; 34:257-71.
7. Gentleman RC, Lawless JF, Lindsey JC, Yan P. Multi-state Markov models for analysing incomplete disease history data with illustrations for HIV disease. *Stat Med* 1994; 13:805-21.
8. Andersen PK, Esbjerg S, Sorensen TI. Multi-state models for bleeding episodes and mortality in liver cirrhosis. *Stat Med* 2000; 19:587-99.
9. Andersen PK, Esbjerg S, Sorensen TIA. Multistate models for bleeding episodes and mortality in liver cirrhosis. *Statist. Med* 2000; 19:587-99.
10. Garg SK, Marshall G, Chase HP, Jackson WE, Archer P, Crews MJ. The use of the markov processes in describing the natural course of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1245-47.
11. Salazar JC, Schmitt FA, Yu L, Mendiondo MM, Kryscio RJ. Shared random effects analysis of multi-state Markov models: application to a longitudinal study of transitions to dementia. *Stat Med* 2007; 26:568-80.
12. Sayehmiri K, Eshraghian MR, Alimoghaddam KMK, Foroushani AR, Zeraati H, Golestan B, et al. Prognostic factors of survival time after hematopoietic stem cell transplant in acute lymphoblastic leukemia patients: Cox proportional hazard versus accelerated failure time models. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; 27:27.