

# Effective Factors for Risk of Death in Patients with Cirrhosis Using Competing Risks Model

Elnaz Saeedi<sup>1</sup>, Mohsen Nasiri Toosi<sup>2</sup>, Masoud Salehi<sup>3</sup>, Saeede Khosravi Bizhaem<sup>4</sup>,

**Jamileh Abolghasemi<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Master student, Department of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Associate Professor, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Assistant Professor, Department of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup>Master student, Department of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup>Assistant Professor, Department of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## ABSTRACT

### Background:

Including multivariate survival data can be pointed competing risks data. There are various methods to analyze such data such as semi-parametric methods of cause-specific hazard function, and cumulative incidence function. The aim of this study was to deploy competing risks model to analyze the determinants of patients with liver cirrhosis.

### Materials and Methods:

During the one-year study period (June 2008-June 2009), we used the recorded information of patients with cirrhosis who were scheduled for liver transplantation and were followed up for at least 7 years in Imam Khomeini Hospital. In order to determine the effective factors for the time of death and transplantation of the patients, the cumulative incidence function regression method and data analysis were performed using R statistical software. The error level of 0.05 was considered for all tests.

### Results:

305 patients with cirrhosis including 180 men and 125 women were studied. The mean age $\pm$ SD of the patients was 39.8 $\pm$ 14.54 years. At the end of the study, 82 patients died and 40 patients underwent liver transplantation. 7-year survival for the dead patients and for those who received liver transplantation was 18.3 and 21.2 months, respectively.

### Conclusion:

To investigate the effective factors for the time of death and transplantation of patients with cirrhosis, cumulative incidence function seems desirable. After fitting the multivariate regression model of cumulative incidence function, age, serum albumin, and encephalopathy had a significant effect on the time of the patients' death. So planning and policy making in prioritizing patients to receive liver transplantation can be made on the basis of their age. Also serum albumin and encephalopathy as two other effective factors can contribute to the prioritization. In this study, among the various causes of cirrhosis, hepatitis B (23%) and cryptogenesis (22.6%), were the most important factors.

**Keywords:** Competing risks, Cause-specific hazard function, Cumulative incidence function, Liver cirrhosis, Liver transplantation

*please cite this paper as:*

Saeedi E, Nasiri Toosi M, Salehi M, Khosravi Bizhaem S, Abolghasemi J. Effective Factors for Risk of Death in Patients with Cirrhosis Using Competing Risks Model. Effective Factors for Risk of Death in Patients with Cirrhosis Using Competing Risks Model. *Govaresh* 2016;21:27-34.

### Corresponding author:

Jamileh Abolghasemi, MD

Department of Biostatistics, School of Public Health,  
Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel: +98 21 86704774

Email: Abolghasemi1347@yahoo.com

Received: 21 Jan. 2016

Edited: 16 Mar. 2016

Accepted: 17 Mar. 2016

## بررسی عوامل موثر بر خطر مرگ بیماران مبتلا به سیروز کبدی با استفاده از مدل ریسک های رقابتی

الناز سعیدی<sup>۱</sup>، محسن نصیری طوسی<sup>۲</sup>، مسعود صالحی<sup>۳</sup>، سعیده خسروی بیژانم<sup>۴</sup>، جمیله ابوالقاسمی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه آمارزیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> دانشیار، گروه گوارش و کبد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۳</sup> استادیار، گروه آمارزیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
<sup>۴</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه آمارزیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

### چکیده

#### زمینه و هدف:

از جمله داده های بقاء چند متغیره می توان به داده های ریسک های رقابتی اشاره کرد. روش های گوناگونی جهت تحلیل این گونه داده ها وجود دارد که از جمله می توان به روش های نیمه پارامتری تابع خطر علت ویژه و تابع بروز تجمعی اشاره کرد. هدف از مطالعه حاضر، به کارگیری مدل ریسک های رقابتی جهت تحلیل عوامل موثر بر مخاطره بیماران مبتلا به سیروز کبدی می باشد.

#### روش بررسی:

در این مطالعه از اطلاعات ثبت شده ی بیماران مبتلا به سیروز کبدی در بیمارستان امام خمینی که از خرداد ماه سال ۱۳۸۷ تا خرداد ماه ۱۳۸۸ وارد صف پیوند کبد شدند و حداقل ۷ سال مورد پیگیری قرار گرفتند، استفاده شد. به منظور بررسی و تعیین عوامل موثر بر زمان مرگ و پیوند بیماران سیروز کبدی از روش رگرسیون مبتنی بر تابع بروز تجمعی کمک گرفته شد و آنالیز داده ها با استفاده از نرم افزار آماری R صورت گرفت. برای انجام کلیه ی آزمون ها، میزان خطای ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته ها:

از ۳۰۵ بیمار مبتلا به سیروز کبدی، ۱۸۰ نفر را مردان و ۱۲۵ نفر را زنان تشکیل دادند. میانگین سن افراد شرکت کننده در مطالعه حاضر  $39/8 \pm 14/54$  سال بود. در پایان مطالعه ۸۲ نفر فوت کرده، ۴۰ نفر تحت پیوند کبد قرار گرفتند. بقای ۷ساله برای بیماران فوت شده و بیمارانی که پیوند کبد شدند به ترتیب ۱۸/۳ و ۲۱/۲ ماه بود.

#### نتیجه گیری:

به منظور بررسی عوامل موثر بر زمان مرگ و پیوند بیماران سیروز کبدی، استفاده از تابع بروز تجمعی مطلوب به نظر می رسد. پس از برازش مدل چند متغیره رگرسیونی تابع بروز تجمعی، متغیرهای سن، آلبومین و انسفالوپاتی دارای اثر معنادار بر زمان مرگ بیماران بودند. بدین منظور برنامه ریزی و سیاست گذاری در اولویت بندی بیماران جهت دریافت کبد اهدایی می تواند براساس سن آنان صورت گیرد. همچنین توجه به دو عامل موثر آلبومین و وجود انسفالوپاتی نیز می تواند به این اولویت بندی کمک کند. در این مطالعه، از بین علل مختلف بروز سیروز کبدی، بیماری هپاتیت B با ۲۳٪ و کریپتوزنیک با ۲۲/۶٪، مهمترین عوامل شناخته شدند.

**کلید واژه:** ریسک های رقابتی، تابع خطر علت ویژه، تابع خطر بروز تجمعی، سیروز کبدی، پیوند کبد

گوارش/ دوره ۲۱، شماره ۱/ بهار ۱۳۹۵-۳۴-۲۷

#### زمینه و هدف:

از آن جا که کبد از مهمترین اعضای حیاتی بدن است و در اغلب اعمال متابولیک بدن دخالت دارد، مطالعه و شناسایی بیماری ها و

#### نویسنده مسئول: جمیله ابوالقاسمی

تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده بهداشت، گروه آمارزیستی

تلفن و نمابر: ۰۲۱-۸۶۷۰۴۷۷۴

پست الکترونیک: Abolghasemi1347@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۱/۰۱

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۴/۱۲/۲۶

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۲/۲۷

ناهنجاری های آن از اهمیت بسزایی برخوردار است. سیروز کبدی<sup>۱</sup> با مختل کردن عملکرد معمول کبد، موجب بروز عوارض گوناگونی در بیمار می شود. (۱) سیروز یا تنبلی کبد اختلال جدی و پیشرونده ای است که در پاسخ کبد به ضایعاتی است که به آن وارد می شود و در اثر بیماری های مزمن کبدی، بافت جوشگاهی (فیبروز) در آن ایجاد می شود. عوامل متعددی سبب بروز سیروز می شوند. (۲) پژوهش های بسیاری در مورد علل سیروز در نقاط مختلف جهان صورت گرفته است که برحسب منطقه جغرافیایی بیان کننده نتایج متفاوتی در رابطه با علل شیوع بیماری است. (۳) در اروپا و آمریکای شمالی مصرف بیش از حد الکل، شایع ترین دلیل ابتلا به سیروز کبدی است، در حالی که در بسیاری از کشورهای آسیایی و آفریقایایی بیماری های هپاتیت B و C (هپاتیت ویرال) مهمترین عامل

<sup>1</sup> Liver Cirrhosis

کبد بیمارستان امام خمینی وارد شده بودند و حداقل به مدت ۷ سال، وضعیت حیاتی و سایر اطلاعات پزشکی مربوط به بیماری آن‌ها مورد پیگیری قرار گرفته بود، جمع‌آوری شد. متغیرهای مورد مطالعه شامل دو گروه متغیرهای دموگرافیک سن ورود به مطالعه، جنس، سطح تحصیلات، وضعیت تاهل، قد، وزن، گروه خونی و علت بیماری سیروز بود و متغیرهای تشخیصی و آزمایشگاهی شامل؛ آسیت و انسفالوپاتی و بیلی روبین، آلبومین، کراتی نین، پروترومبین و شاخص INR بود. از زمان شروع مطالعه، هر بیمار منتظر در صف پیوند تا قبل از اتمام دوره پیگیری، وضعیت‌های مختلفی را می‌تواند تجربه کند. یکی از این حالات؛ مرگ قبل از پیوند کبد است، حالت دیگر؛ پیوند قبل از اتمام مطالعه و آخرین حالت؛ بنا به دلایلی دیگر (پزشکی یا انصراف) بیمار از مطالعه خارج شود. در این مطالعه به مدل سازی خطرات مربوط به پیشامدهای مرگ و پیوند به روش علت ویژه و تابع بروز تجمعی پرداخته شده است.

$$h_i(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t, \delta = i | T \geq t)}{\Delta t} \quad i = 1, \dots, k \quad (1)$$

#### خطر علت ویژه:

در این روش، جهت رسیدن به پیشامد مورد نظر یکی از رخدادها به عنوان علت ویژه و سایر رخدادها به عنوان سانسور در نظر گرفته می‌شوند و احتمال خطر آن به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$h(t) = \sum_{i=1}^k h_i(t) \quad (2)$$

در رابطه (۱)،  $h_i(t)$  میزان خطری است که افراد تحت مخاطره، توسط ریسک رقیب  $i$  ام، پیشامد مورد نظر را تجربه کرده و  $k$  تعداد ریسک‌های رقیب می‌باشد. بنابراین خطر کلی برای رخداد پیشامد مورد نظر توسط همه ریسک‌های رقیب به شکل زیر می‌باشد:  
همچنین تابع زیر توزیع<sup>۸</sup> به صورت رابطه (۳) تعریف می‌شود.

$$F_i(t) = \int_0^t \exp[-H(u)] h_i(u) du \quad (3)$$

در فرمول فوق  $H(t)$  تابع خطر تجمعی به صورت

$$H(t) = \int_0^t h(u) du \quad (4)$$

می‌باشد. با استفاده از روابط ۱ تا ۴، تابع خطر علت ویژه را می‌توان به فرم زیر محاسبه کرد:

$$h_i(t) = \frac{dF_i(t)/dt}{S_i(t)} \quad (5)$$

تابع بروز تجمعی: احتمال خطر پیشامد مورد نظر را میتوان با استفاده از تابع زیر توزیع علت ویژه بیان کرد که تابع بروز تجمعی نامیده می‌شود، این تابع اولین بار توسط پرنتمیس و کالبفلج در سال ۱۹۸۰ ارائه شد (۱۶) که به صورت زیر تعریف می‌گردد:

$$CIF_i(t) = P(T \leq t, \delta = i) \quad (6)$$

سیروز کبدی و سرطان کبد به شمار می‌آیند. (۵ و ۴) در ایران نیز به علت ابتلا بالا به هیپاتیت B، مهمترین و شایع ترین علت سیروز کبدی می‌باشد (۶ و ۳) از آن جا که بیماری بسیاری از افرادی که به سمت سیروز پیشرفت می‌کند هیچ علامتی ندارد، در ایران نیز آمار دقیقی از این بیماری در دسترس نیست. (۷) در موارد پیشرفته بیماری سیروز کبد، تنها راه درمان قطعی، پیوند کبد است. (۳ و ۸ و ۹) داشتن اطلاعات کافی در زمینه عوامل موثر بر بقاء بیماران مبتلا به سیروز کبد، می‌تواند به عنوان یکی از معیارهای مهم اولویت‌بندی برای پزشکان و سایر افرادی که با مسائل بالینی و پزشکی در ارتباط هستند، محسوب شود و می‌توان با درمان به موقع و پیوند بیماران، از مرگ زود هنگام آن‌ها جلوگیری کرد. (۱۰) در تحلیل داده‌های بقاء، پیشامد مورد علاقه ممکن است به دلایل مختلفی روی دهد و گاه وقوع چندین رخداد، مورد نظر محقق باشد، این دلایل متفاوت شکست، ریسک‌های رقابتی<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند. (۱۱) در حضور ریسک‌های رقابتی نمی‌توان از روش‌های معمول آماری جهت تحلیل بقاء استفاده کرد. روش‌های گوناگونی جهت تحلیل داده‌های ریسک‌های رقابتی به کار گرفته شده است که از جمله مدل‌های مورد استفاده می‌توان به مدل مخاطرات متناسب کاکس<sup>۲</sup> و ویژه علت<sup>۳</sup> اشاره کرد. در مدل کاکس، برآورد و تفسیر نتایج ساده می‌باشد و همین امر موجب کاربرد گسترده آن شده است. از طرفی این روش مستلزم برقراری فرض مخاطرات متناسب می‌باشد. (۱۲ و ۱۳) از این رو این مدل برای داده‌های ریسک‌های رقابتی چندان مناسب به نظر نمی‌آید و به جایگزین دیگری نیاز است. فاین<sup>۴</sup> و گری<sup>۵</sup> مدل مخاطرات زیر توزیع<sup>۶</sup> یا به عبارتی تابع بروز تجمعی<sup>۷</sup> را برای داده‌های ریسک‌های رقابتی پیشنهاد کردند، این مدل با در نظر گرفتن سایر ریسک‌ها به عنوان سانسور، احتمال تجمعی زمان رخداد را برای پیشامد مورد نظر به صورت علت ویژه برآورد می‌کند. در صورتی که فرض مخاطرات متناسب هم برقرار نباشد این مدل را می‌توان به داده‌ها برازش داد. (۱۴ و ۱۵) هدف مطالعه حاضر، استفاده از تابع بروز تجمعی به منظور بررسی مخاطره‌های رقیب پیوند و مرگ در بیماران مبتلا به سیروز کبدی می‌باشد. از طرفی تشخیص عوامل موثر در بقای بیماران سیروزی، می‌تواند در اولویت‌بندی بیماران جهت دریافت کبد، راهگشا باشد که در این مطالعه به بررسی این عوامل پرداخته شده است.

#### روش بررسی:

داده‌های این مطالعه از پرونده ۳۰۵ بیمار مبتلا به سیروز کبد طی خردادماه سال ۱۳۸۷ تا خرداد ماه سال ۱۳۸۸ در صف پیوند

<sup>1</sup> Competing Risks

<sup>2</sup> Cox Proportional Hazards

<sup>3</sup> Cause-specific

<sup>4</sup> Fine

<sup>5</sup> Gray

<sup>6</sup> Sub-distribution Hazards

<sup>7</sup> Cumulative Incidence Function (CIF)

<sup>8</sup> Sub-distribution Function (SDF)

جدول ۱: توزیع فراوانی متغیرهای دموگرافیک

متغیرها	زنده فراوانی (درصد)	فوت فراوانی (درصد)	انصراف فراوانی (درصد)	پیوند فراوانی (درصد)	کل فراوانی (درصد)
<b>جنسیت</b>					
مرد	۵۴ (۱۷/۷)	۴۸ (۱۵/۷)	۵۵ (۱۸/۱)	۲۳ (۷/۵)	۱۸۰ (۵۹/۰)
زن	۴۳ (۱۴/۱)	۳۴ (۱۱/۱)	۳۱ (۱۰/۲)	۱۷ (۵/۶)	۱۲۵ (۴۱/۰)
<b>سطح تحصیلات</b>					
بی سواد	۱۰ (۳/۲)	۹ (۳/۰)	۶ (۲/۰)	۲ (۷/۰)	۲۷ (۸/۹)
زیردیپلم	۲۹ (۹/۵)	۳۲ (۱۰/۵)	۳۸ (۱۲/۵)	۱۷ (۵/۶)	۱۱۶ (۳۸/۱)
دیپلم	۳۰ (۹/۸)	۱۷ (۵/۶)	۲۴ (۷/۹)	۷ (۲/۳)	۷۸ (۲۵/۶)
دانشگاهی	۱۷ (۵/۶)	۸ (۲/۶)	۵ (۱/۶)	۱۳ (۴/۳)	۴۳ (۱۴/۱)
گمشده	۱۱ (۳/۶)	۱۶ (۵/۲)	۱۳ (۴/۳)	۱ (۰/۳)	۴۱ (۱۳/۴)
<b>وضعیت تاهل</b>					
متاهل	۵۷ (۱۸/۷)	۵۲ (۱۷/۰)	۶۴ (۲۱/۰)	۲۹ (۹/۵)	۲۰۲ (۶۶/۲)
مجرد	۳۷ (۱۲/۱)	۳۱ (۹/۹)	۱۴ (۴/۶)	۱۱ (۳/۶)	۸۳ (۲۷/۲)
بیوه و مطلقه	۱ (۰/۳)	۴ (۱/۴)	۱ (۰/۳)	۰ (۰/۰)	۶ (۲/۰)
گمشده	۲ (۰/۷)	۵ (۱/۶)	۷ (۲/۳)	۰ (۰/۰)	۱۴ (۴/۶)
<b>گروه خونی</b>					
A	۲۶ (۸/۵)	۳۱ (۹/۹)	۱۹ (۶/۲)	۱۳ (۴/۳)	۷۹ (۲۵/۹)
B	۲۸ (۹/۲)	۲۳ (۷/۵)	۱۷ (۵/۶)	۱۲ (۳/۹)	۸۰ (۲۶/۲)
AB	۷ (۲/۳)	۹ (۳/۰)	۸ (۲/۵)	۳ (۰/۷)	۲۶ (۸/۵)
O	۳۶ (۱۱/۸)	۲۴ (۷/۹)	۳۱ (۱۰/۱)	۱۳ (۴/۳)	۱۰۴ (۳۴/۱)
گمشده	۰ (۰/۰)	۵ (۱/۶)	۱۱ (۳/۶)	۰ (۰/۰)	۱۶ (۵/۲)
<b>آسیت</b>					
ندارد	۷۴ (۲۴/۳)	۴۵ (۱۴/۸)	۵۴ (۱۷/۷)	۲۸ (۹/۲)	۲۰۱ (۶۶/۰)
دارد	۳۳ (۷/۵)	۳۷ (۱۲/۱)	۳۲ (۱۰/۵)	۱۲ (۳/۹)	۱۰۴ (۳۴/۰)
<b>انسفالوپاتی</b>					
ندارد	۹۱ (۲۹/۸)	۶۵ (۲۱/۳)	۷۴ (۲۴/۳)	۳۶ (۱۱/۸)	۲۶۶ (۸۷/۲)
دارد	۶ (۲/۰)	۱۷ (۵/۶)	۱۲ (۳/۹)	۴ (۱/۳)	۳۹ (۱۲/۸)
<b>علل سیروز کبدی</b>					
هیپاتیت B	۱۵ (۴/۹)	۳۱ (۹/۹)	۲۱ (۶/۹)	۱۳ (۴/۳)	۷۰ (۲۳/۰)
هیپاتیت C	۱۰ (۳/۳)	۶ (۲/۰)	۱۵ (۴/۹)	۵ (۱/۶)	۳۶ (۱۱/۸)
PSC	۱۲ (۳/۹)	۶ (۲/۰)	۴ (۱/۳)	۴ (۱/۳)	۲۶ (۸/۵)
PBC	۲ (۰/۷)	۳ (۱/۰)	۴ (۱/۳)	۰ (۰/۰)	۹ (۳/۰)
کریپتوزنیک	۳۳ (۷/۵)	۱۸ (۵/۹)	۱۹ (۶/۲)	۹ (۳/۰)	۶۹ (۲۲/۶)
اتوایمن	۱۲ (۳/۹)	۱۹ (۶/۲)	۱۳ (۴/۳)	۶ (۲/۰)	۵۰ (۱۶/۴)
الکلی	۱ (۰/۳)	۰ (۰/۰)	۱ (۰/۴)	۰ (۰/۰)	۲ (۰/۷)
سایر	۲۲ (۷/۲)	۹ (۳/۰)	۹ (۳/۰)	۳ (۱/۱)	۴۳ (۱۴/۱)
کل	۹۷ (۳۱/۸)	۸۲ (۲۶/۹)	۸۶ (۲۸/۲)	۴۰ (۱۳/۱)	۳۰۵ (۱۰۰/۰)

برآوردگر فوق، برآوردی از احتمال زمان رخداد پیشامد مورد نظر مربوط به علت  $i$  ام را قبل از زمان  $t$  نشان می دهد. همانطور که پیش تر اشاره شد تابع بروز تجمعی را می توان براساس خطرات علت ویژه به صورت زیر محاسبه کرد که در واقع همان تابع زیر توزیع در خطرات علت ویژه است.

$$CIF_i(t) = \int_0^t \exp[-H_T(u)] h_i(u) du \quad (7)$$

مزیت استفاده از تابع بروز تجمعی بر استفاده از تابع علت ویژه، پیش بینی زمان وقوع پیشامد مورد نظر مربوط به یک علت ویژه در حضور سایر علت های رقیب و با مستقل فرض کردن زمان های مربوط به هر یک از رخدادها است. در واقع تابع بروز تجمعی تنها به تعداد مشاهداتی که رخداد مورد نظر (علت ویژه) را تجربه می کنند بستگی ندارد بلکه به تعداد افرادی که سایر رخدادها را تجربه نکردند نیز بستگی دارد. به منظور مقایسه خطرات علت ویژه در دو یا چند گروه از آزمون لگاریتم رتبه ای<sup>۱</sup> استفاده کرده، همچنین تکنیک های خاصی برای مقایسه خطرات تابع بروز تجمعی وجود دارند که متداول ترین آنها آزمون گری<sup>۲</sup> می باشد. زمانی که فرض صفر در این آزمون رد شود ( $p\text{-value} < 0.05$ ) اختلاف بین گروه ها معنادار خواهد بود. (۱۸ و ۱۷) فاین و گری، در سال ۱۹۹۹، مطالعه ای به منظور بررسی تاثیر متغیرهای کمکی بر تابع بروز تجمعی، با استفاده از الگوی خطرات متناسب پرداختند. الگوی مخاطرات رقیب با در نظر گرفتن متغیرهای کمکی به صورت زیر تعریف می گردد:

$$h_i(t|x) = h_0(t) \exp(\beta x_j) \quad j = 1, 2, \dots, i = 1, 2, \dots, k \quad (8)$$

در فرمول فوق  $h_1(t|x)$  تابع خطر زیر توزیع،  $h_0(t)$  تابع خطر پایه،  $X$  بردار متغیرهای کمکی و  $\beta$  بردار ضرایب رگرسیونی می باشند. (۱۵) جهت برآورد پارامترها از تابع درستنمایی جزئی<sup>۳</sup> استفاده می شود.

$$L(\beta) = \prod_{j=1}^r \frac{\exp(\beta x_j)}{\sum \exp(\beta x_j)} \quad (9)$$

تابع درستنمایی جزئی، حاصل ضرب تابع در  $\Gamma$  زمانی است که رخداد مورد نظر اتفاق می افتد و پس از مرتب کردن زمان های رخداد،  $t_1 < t_2 < \dots < t_r$  خواهد بود. جهت برآورد پارامترها ابتدا از تابع درست نمایی جزئی لگاریتم گرفته و پس از مشتق گیری، تابع حاصل را برابر صفر قرار داده و برآورد پارامترها را به دست می آوریم. (۱۸) برای مقایسه خطرات علت ویژه و تابع بروز تجمعی، همچنین برازش مدل رگرسیونی مبتنی بر تابع بروز تجمعی جهت بررسی متغیرهای کمکی مربوط به داده های بیماران مبتلا به سیروز کبدی، با استفاده از زیربسته cmprsk موجود در نرم افزار R استفاده شد.

#### یافته ها :

- 1 Log-rank Test
- 2 Gray Test
- 3 Partial Likelihood

جدول ۲: میانگین بقای ۵ ساله و ۷ ساله (بر حسب ماه)

انحراف معیار ± میانگین بقا	سانسور	پیوند	مرگ	کل
بقای ۱ سال	۱۰/۲۵±۲/۷۳	۹/۷۶±۳/۴۵	۸/۳۵±۴/۳۷	۹/۶۷±۳/۹۵
بقای ۳ سال	۲۳/۴۲±۱۲/۹۸	۱۶/۷۵±۱۱/۲۶	۱۵/۷۲±۱۲/۵۳	۲۰/۴۸±۱۳/۱۲
بقای ۵ سال	۳۰/۵۶±۲۱/۳۷	۱۸/۹۹±۱۵/۹۳	۱۷/۸۵±۱۶/۹۰	۲۵/۶۴±۲۰/۴۷
بقای ۷ سال	۳۴/۵۴±۲۷/۷۷	۲۱/۲۶±۲۰/۵۳	۱۸/۳۳±۱۸/۳۵	۲۸/۴۴±۲۵/۷۴

جدول ۵: نتایج تحلیل چند متغیره برای پیوند

متغیر	$\beta$	SE	p-value
وضعیت تاهل	-۰/۳۵	۰/۲۴	۰/۱۴
وزن	۰/۰۰۴	۰/۰۰۸	۰/۶۳
گروه خونی	-۰/۱۷	۰/۱۲	۰/۱۶
بیلی-روبین	۰/۲۷	۰/۱۵	۰/۰۹
آلبومین	-۰/۴۶	۰/۶۳	۰/۴۷
علت سیروز	-۰/۱۱	۰/۰۷	۰/۱۲

جدول ۳: نتایج تحلیل تک متغیره

متغیر	پیشامد پیوند			پیشامد مرگ		
	$\beta$	SE	p-value	$\beta$	SE	p-value
جنس	۰/۱۰	۰/۳۱	۰/۷۵	۰/۱۳	۰/۲۲	۰/۵۵
سن ورود	-۰/۰۰۳۸	۰/۰۰۹	۰/۶۸	۰/۰۱۸	۰/۰۰۸	۰/۰۳
وضعیت تاهل	-۰/۴۹	۰/۲۵	۰/۰۴۶	۰/۲۴	۰/۱۷	۰/۱۵
تحصیلات	۰/۰۰۵۴	۰/۱۱	۰/۹۶	۰/۰۳۵	۰/۱۱	۰/۷۵
قد	-۰/۰۰۵۴	۰/۰۰۵	۰/۳۲	۰/۰۰۳	۰/۰۰۶	۰/۶۲
وزن	۰/۰۱۱	۰/۰۰۷	۰/۱۶	-۰/۰۰۶	۰/۰۰۸	۰/۹۴
گروه خونی	-۰/۱۶	۰/۱۱	۰/۱۷	۰/۰۰۹	۰/۰۸۷	۰/۹۱
علت سیروز	-۰/۱۵	۰/۰۶۸	۰/۰۲۷	-۰/۰۲۵	۰/۰۴۶	۰/۵۸
آسیت	-۰/۰۹۰	۰/۳۴	۰/۷۹	۰/۷۳	۰/۲۲	۰/۰۰۱
انسفالوپاتی	-۰/۰۳۱	۰/۵۴	۰/۹۵	۱/۱۵	۰/۲۸	<۰/۰۰۱
INR	۰/۱۳	۰/۱۴	۰/۳۸	۰/۵۸	۰/۱۴	<۰/۰۰۱
بیلی-روبین	۰/۲۲۰	۰/۱۳	۰/۰۹	۰/۰۷۵	۰/۰۱۳	<۰/۰۰۱
آلبومین	-۱/۰۱۹	۰/۵۵	۰/۰۶	-۰/۵۶	۰/۱۴	<۰/۰۰۱
کراتینین	-۰/۳۹	۰/۳۲	۰/۲۲	۰/۰۱۹	۰/۰۷۶	<۰/۰۰۱
پروترومبین	۰/۰۱۷	۰/۰۳۹	۰/۶۵	۰/۱۲۱	۰/۰۲۳	<۰/۰۰۱

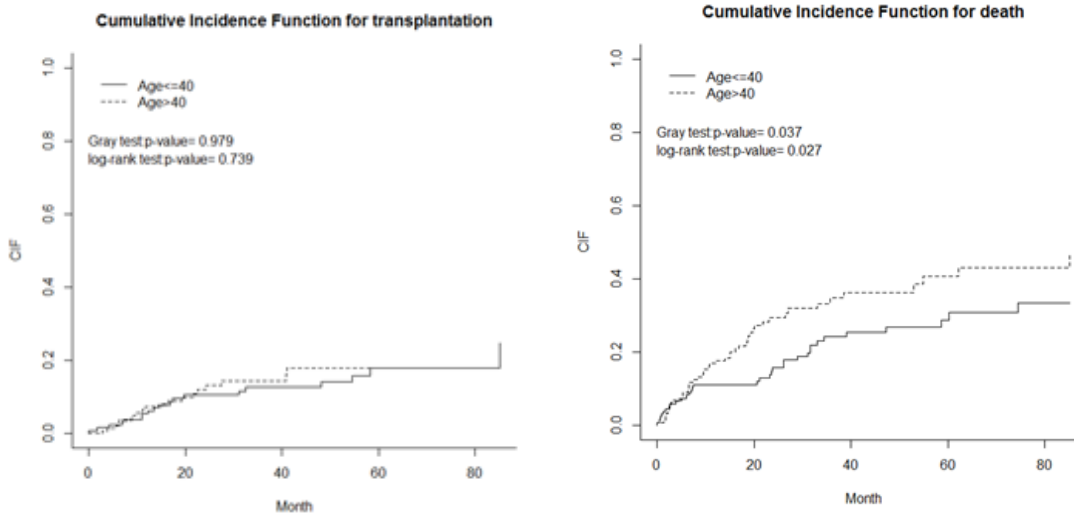
جدول ۴: نتایج تحلیل چند متغیره برای مرگ

متغیر	$\beta$	SE	p-value
سن	۰/۰۲	۰/۰۰۹	۰/۰۰۷
وضعیت تاهل	۰/۳۳	۰/۱۷	۰/۰۵۳
آسیت	۰/۳۶	۰/۲۴	۰/۱۳۰
انسفالوپاتی	۰/۸۸	۰/۲۸	۰/۰۰۲
INR	-۰/۲۳	۰/۲۳	۰/۳۲۰
بیلی روبین	۰/۰۷	۰/۰۱	۰/۲۵۰
آلبومین	۰/۳۱	۰/۱۷	<۰/۰۰۱
پروترومبین	-۰/۱۰	۰/۰۳	۰/۶۴۰

از مجموع ۳۰۵ بیمار مبتلا به سیروز کبدی که وارد مطالعه شدند، ۱۸۰ نفر (۵۹ درصد) را مردان و ۱۲۵ نفر (۴۱ درصد) را زنان تشکیل دادند. میانگین سن ورود به مطالعه، ۳۹/۸±۱۴/۵۴ سال بوده و ۶۶/۲ درصد از بیماران حاضر در مطالعه، متاهل بودند. بیشترین درصد علت سیروز کبدی را هیپاتیت های ویروسی C و B با مجموع ۳۴/۸ درصد شامل شدند که هیپاتیت B به طور مجزا با ۲۳ درصد به عنوان اولین و مهمترین علت سیروز شناخته شد و پس از آن سیروز کریپتوژنیک، اتوایمیون، هیپاتیت PSC، PBC، C، و سیروز الکلی به ترتیب با، ۲۲/۶، ۱۶/۴، ۱۱/۸، ۸/۵، ۳ و ۰/۷ درصد به عنوان علل سیروز کبدی در این بیماران مشاهده شد. در این مطالعه، بیش از نیمی از بیماران سیروز کبدی؛ ۶۵/۹ درصد فاقد آسیت و ۸۷/۲ درصد فاقد انسفالوپاتی بودند. در پایان این مطالعه از مجموع ۳۰۵ بیمار، ۸۲ نفر (۲۶/۹ درصد) فوت شده که ۴۸ نفر مرد و ۳۴ نفر زن بودند، ۴۰ نفر (۱۳/۱ درصد) پیوند کبد شدند که ۲۳ نفر از آنان مرد و ۱۷ نفر زن بودند. میانگین زمان بقای یک سال، سه سال، پنج سال و هفت سال بیماران سیروتیک به طور کلی برابر ۹/۶۷، ۲۰/۴۸، ۲۵/۶۴، ۲۸/۴۴ ماه برآورد شد. جدول ۱ توزیع فراوانی مشخصات دموگرافیک بیماران و جدول ۲ میانگین بقای بیماران به تفکیک وضعیت آنان را نشان می دهد.

نتایج تحلیل تک متغیره ی تابع بروز تجمعی بر اساس آزمون فاین و گری، نشان داد، برای بیماران مبتلا به سیروز کبدی که پیوند کبد را انجام دادند، متغیرهای وضعیت تاهل، وزن، گروه خونی، علت سیروز، بیلی روبین و آلبومین، و برای بیمارانی که فوت شدند، متغیرهای سن، وضعیت تاهل، آسیت، انسفالوپاتی، شاخص INR، بیلی روبین، آلبومین و پروترومبین معنی دار بودند. سطح معنی داری ۰/۲ در نظر گرفته شد ( $p\text{-value} < ۰/۲$ ) (جدول ۳). در مرحله بعدی متغیرهای معنی دار حاصل از آزمون تک متغیره در تحلیل چندمتغیره وارد شدند. براساس یافته های حاصل از تحلیل چندمتغیره ی تابع بروز تجمعی، مشاهده شد که متغیرهای سن، انسفالوپاتی و آلبومین دارای اثر معنادار بر زمان مرگ بیماران سیروز کبدی بوده اند و مدل نهایی توسط این سه متغیر به داده ها برازش داده می شود (جدول ۴)، درحالی که هیچ یک از متغیرها در حالت چندمتغیره، اثر معنی داری بر زمان پیوند بیماران نداشته اند (جدول ۵).

در مطالعه حاضر، با تفکیک رده سنی بیماران به دو گروه بالای ۴۰



شکل ۱: منحنی های تابع بروز تجمعی برای پیوند و مرگ بیماران سیروز کبدی

سال و کمتر از آن، و با استفاده از آزمون گری<sup>۱</sup> نشان داده شد که پیوند بین دو گروه سنی، معنادار نبوده است ( $p\text{-value} < 0.05$ )، اما پیشامد مرگ برای رده های سنی بالای ۴۰ سال و کمتر از آن معنی دار بوده است ( $p\text{-value} > 0.05$ ). به علاوه آزمون لگاریتم رتبه ای<sup>۲</sup> نیز نتیجه فوق را تایید کرد. میزان بروز تجمعی برای بیمارانی که پیوند کبد را انجام دادند در هر دو رده سنی، طی ۶۰ ماه (۵ سال) به نقطه ۰/۲ رسید درحالی که این کمیت برای بیمارانی که مرگ برای آنان رخ داد، برای سنین بالای ۴۰ سال بیشتر از ۰/۴ و سنین کمتر از ۴۰ سال تقریباً ۰/۳ بوده است بنابراین می توان گفت در هر دو گروه سنی، میزان بروز تجمعی مرگ بیشتر از میزان بروز تجمعی پیوند بوده است (شکل ۱).

**بحث :**

در تجزیه و تحلیل اطلاعات نشان داده شد که متغیر جنسیت در حالات تک متغیره و چند متغیره دارای اثر معنی دار بر مرگ و پیوند بیماران سیروتیک نمی باشد که مطالعات انجام شده بسیاری، این نتیجه را تایید می کند (۶ و ۲۴-۱۹) و در مطالعه ی خسروی خراشاد و همکاران نیز نشان داده شد که شیوع سیروز در بین مردان و زنان تقریباً یکسان است (۱) در مطالعه حاضر براساس نتایج تحلیل تک متغیره و چندمتغیره، سن به عنوان عاملی موثر بر مرگ بیماران سیروز کبدی شناسایی شد، درحالی که این متغیر دارای اثر معنی دار بر زمان پیوند بیماران نداشت. در مطالعه ای که فاضلی و همکاران به بررسی بار مرگ و میر به علت سرطان کبد در ایران پرداخت، سن را عاملی تاثیرگذار بر مرگ بیماران دانست، همچنین در مطالعه ابوالقاسمی و همکاران سن به عنوان عامل تاثیرگذار در بیماران سیروتیک شناخته شده است (۲۱ و ۲۵). همچنین ابراهیمی خامنه به کمک داده کاوی نشان داد که متغیر سن می تواند یکی از متغیرهای پیش بینی کننده ی احتمال ابتلای بیماران

سیروتیک به سرطان کبد باشد. (۲۶) میانگین سنی بیماران شرکت کننده در مطالعه، ۳۹/۸ سال بود که با میانگین سنی بیماران مبتلا به سیروز کبدی در مطالعه صابرفیروزی (۳۹ سال) تقریباً یکسان است (۲۷) اما میانگین سنی در مطالعات دیگر متفاوت بوده است. (۱ و ۶ و ۲۰ و ۲۸) شایع ترین علت سیروز در مطالعه حاضر، هیپاتیت B با ۲۳ درصد بود که بسیاری از مطالعات انجام شده در ایران همسو با نتیجه فوق می باشد. (۱ و ۶ و ۱۹ و ۲۵ و ۳۳-۲۹) پس از بیماری هیپاتیت B، سیروز کریپتوژنیک با ۲۲/۶ درصد به عنوان دومین علت ابتلا به سیروز کبدی در بیماران حاضر در مطالعه به شمار می آید که در برخی مطالعات نیز علت اصلی بیماران مبتلا به کبدچرب و سیروز کبدی، سیروز کریپتوژنیک بوده است. (۲۷ و ۲۸ و ۳۴) در بسیاری از کشورهای غربی علت اصلی سیروز کبدی را می توان سیروز الکلی در نظر گرفت. (۳۹-۳۳) با توجه به نتایج تحلیل تک متغیره می توان دریافت که علت سیروز، دارای اثر معنادار بر زمان پیوند بیماران می باشد، در حالی که گروه خونی بیماران بر پیوند آنان اثر معنی داری ندارد، نتایج حاصل با نتیجه مطالعه خادم الحسینی هم جهت می باشد. (۱۹) در مطالعه حاضر پس از برازش مدل های رگرسیونی نشان داده شد که در حالت تک متغیره، متغیرهای وضعیت تاهل، وزن، گروه خونی، علت سیروز، بیلی روبین و آلبومین بر زمان پیوند بیماران سیروتیک و متغیرهای وضعیت تاهل، سن، آسیت، انسفالوپاتی، بیلی روبین، آلبومین، پروترومبین و شاخص INR بر زمان مرگ بیماران مبتلا به سیروز کبدی اثر معنادار داشته است در حالی که در مدل چندمتغیره هیچ یک از متغیرها از لحاظ آماری بر زمان پیوند بیماران دارای اثر معنی دار نبودند و تنها متغیرهای سن، آلبومین و انسفالوپاتی دارای اثر معنی دار بر مرگ بیماران سیروز کبدی بودند. در مطالعه ای که رنجبر بر روی بیماران مبتلا به هیپاتیت B و C انجام داد، ملاحظه شد که هیچ یک از متغیرهای بیلی روبین و پروترومبین، اثر معنی دار بر شدت فیروز کبدی نداشتند که همسو با مطالعه حاضر می باشد. (۴۰) در مطالعه ای که

<sup>۱</sup> Gray test

<sup>۲</sup> Log-rank test

متغیره و چند متغیره بر زمان پیوند و زمان مرگ بیماران دارای اثر معنادار نشده است. یافته های مطالعه حاضر نشان داد که در مدل تابع بروز تجمعی، بیماران مبتلا به سیروز کبد بالای ۴۰ سال خطر بروز مرگ بیشتری نسبت به بیماران کمتر از ۴۰ سال دارند، در حالی که خطر بروز تجمعی پیوند در هر دو رده سنی تقریباً یکسان می باشد، با اختلاف کمی گروه سنی بالای ۴۰ سال بیشتر از زیر ۴۰ سال در معرض خطر از پیوند می باشند. نتایج مطالعه حاضر می تواند قابل استناد برای کشورهای باشد که علت شایع سیروز کبدی در آن کشورها، بیماری هپاتیت ویروسی است. از آنجا که سن به عنوان متغیر تاثیرگذار بر زمان مرگ بیماران سیروتیک شناخته شد لذا اولویت بندی بیماران مبتلا به سیروز جهت دریافت کبد را می توان بر مبنای سن آنان قرار داد، از طرفی عوامل دیگری همچون آلبومین و انسفالوپاتی که به عنوان عوامل موثر بر زمان مرگ بیماران مبتلا به سیروز کبدی معرفی شدند نیز باید مورد توجه قرار گیرند.

#### سپاسگزاری:

این مقاله قسمتی از طرح پژوهشی پایان نامه دوره کارشناسی ارشد بود که با حمایت دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی ایران در سال ۹۴ با کد ۲۶۵۳۴-۲۷-۰۳-۹۴ اجرا شده است. از کلیه پرسنل بخش پیوند بیمارستان امام خمینی تهران به خصوص سرکار خانم دکتر منور طالبیان نیز تشکر و قدردانی به عمل می آید.

#### REFERENCES

- KhosraviKhorashad A, Nohesara N, SharifianRazavi M, Saadatnia H, Vossooghinia H, Saghafi M, et al. Evaluation of Osteoporosis in Patients with Non-alcoholic Liver Cirrhosis. *Govaresh* 2013;17:254-60.
- Alavian M. Comprehensive guide to public cirrhosis: *Kosar*; 1392.
- Azimi k, Sarafi M, Alavi M, Golestan S, Alavian M, Mikaeeli J, et al. Prevalence of hepatic cirrhosis in Shariati Hospital in Iran. *Govaresh* 2003;37-38:9-27.
- Iwamura K. Liver cirrhosis in Asia and Africa. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 1983;21:637-43.
- Sheikhian MR, MeysamiBonab S, Ahadi M, Talebi M, Maa-soomi E. Relationship between Behavioral Disorders and Quality of Life in Patients with Liver Cirrhosis. *Govaresh* 2014;19:20-5.
- Hajiani E, Hashemi S, Masjedizadeh R, Ahmadzadeh S. Liver Cirrhosis seen in GI Clinics of Ahvaz, Iran. *Govaresh* 2012;17:178-82.
- Mahmoudi G, Fayazi S, Jahani S, Keikhae B, Latifi M. The effect of self care program on quality of life in patients with sickle cell anemia. *Jondi-Shapour Med Sci J* 2012:963.
- Polido Jr WT, Lee KH, Tay KH, Wong SY, Singh R, Leong SO, et al. Adult living donor liver transplantation in Singapore: the Asian centre for liver diseases and transplantation experience. *Strategies* 2007;9:11.
- Grattagliano I, Ubaldi E, Bonfrate L, Portincasa P. Management of liver cirrhosis between primary care and specialists. *World J Gastroenterol* 2011;17:2273-82.
- Talbäck M, Stenbeck M, Rosén M. Up-to-date long-term survival of cancer patients: an evaluation of period analysis on Swedish Cancer Registry data. *Eur J Cancer* 2004;40:1361-72.
- Kleinbaum DG, Klein M. *Survival analysis: Springer*; 1996.
- Escarela G, Carriere JF. Fitting competing risks with an assumed copula. *Stat Methods Med Res* 2003;12:333-49.
- Klein JP, Moeschberger ML. *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data*. Inc. New York: Springer Science & Business Media; 2003.
- Satagopan J, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach A. A note on competing risks in survival data analysis. *Br J Cancer* 2004;91:1229-35.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J American Statistical Association* 1999;94:496-509.
- Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson Jr AV, Flournoy N, Farewell V, Breslow N. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics* 1978:541-54.
- Klein JP, Bajorunaite R. Inference for competing risks. *Handbook of statistics*. 2004;23:291-311.
- Pintilie M. *Competing risks: a practical perspective*: John Wiley & Sons; 2006.
- Khademolhosseini F, Malekhosseini S, Salahi H, Nikeghbalian S, Bahador A, Lankarani KB, et al. Outcome and char-

ولاژ کوئز<sup>۱</sup> به بررسی عوامل خطر هپاتوسلولار<sup>۲</sup> در بیماران سیروز کبدی پرداخت، متغیرهای آسیت، انسفالوپاتی، بیلی روبین و آلبومین اثر معنی دار نداشتند اما متغیر پروترومبین دارای اثر معنی دار بوده است که نتایج آن با نتایج مطالعه حاضر متفاوت می باشد. (۲۰) خسروی خراشاد در بررسی استئوپوروز<sup>۳</sup> در بیماران مبتلا به سیروز کبدی نشان داد که متغیرهای آلبومین و بیلی روبین دارای اثر معنادار می باشند. (۱) در مطالعه دیگری که بر روی بیماران سیروتیک انجام شده است، مشاهده گردید که افزایش بیلی روبین، کاهش آلبومین و زمان پروترومبین دارای اثر معنی دار می باشند. (۴۱) در مطالعه ای که به منظور بررسی عوامل موثر بر بیماران سیروز کبدی و کسانی که مبتلا نیستند، نشان داده شد که متغیرهای آلبومین و پروترومبین دارای اثر معنادار و متغیر بیلی روبین فاقد اثر معنادار می باشد. (۴۲) متغیرهای بیلی روبین، آلبومین و INR دارای اثر معنادار در مطالعه هوئی<sup>۴</sup> شناخته شدند. (۲۳) همچنین مطالعاتی به منظور بررسی عوامل موثر بر سیروز صفراوی صورت گرفته که متغیر بیلی روبین و پروترومبین دارای اثر معنی دار نبوده اما آلبومین دارای اثر معنی دار بوده است. (۴۳ و ۴۴) در بسیاری از مطالعات و مطالعه حاضر کراتی نین تنها متغیری است که در هیچ یک از الگوهای تک

<sup>1</sup> Velazquez

<sup>2</sup> Hepatocellular

<sup>3</sup> Osteoporosis

<sup>4</sup> Hui

- acteristics of patients on the liver transplant waiting list: Shiraz experience. *Middle East J Dig Dis* 2009;1:63-7.
20. Velázquez RF, Rodriguez M, Navascues CA, Linares A, Perez R, Sotorrios NG, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:520-7.
  21. Sabet B, Rajae-fard A, Nikeghbalian S, Malek-Hosseini SA. Six Years Liver Transplants Outcome in Shiraz Transplant Center. *J Isfahan Med Sch* 2009;27:1-8.
  22. Crawford BA, Kam C, Donaghy A, McCaughan G. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: a multivariate analysis. *Osteoporosis Int* 2003;14:987-94.
  23. Hui AY, Chan HL-Y, Wong VWS, Liew CT, Chim AML, Chan FKL, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol* 2005;100:616-23.
  24. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero Je, et al. Human immunodeficiency virus infection modified the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
  25. Abolghasemi J, Eshraghian MR, Toosi MN, Mahmoodi M, Foroushani AR. Introducing an Optimal Liver Allocation System for Liver Cirrhosis Patients. *Hepat Mon* 2013;13:e10479.
  26. Khameneh ME, Sepehri MM, Saberifiroozi M. Using Data Mining for Identify Patients at High Risk to Hepatocellular Carcinoma in the Cirrhosis Liver: Preliminary Report. *Govaresh* 2014;192:65-74.
  27. Saberifiroozi M, Serati AR, Malekhosseini SA, Salahi H, Bahador A, Lankarani KB, et al. Analysis of patients listed for liver transplantation in Shiraz, Iran. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:11.
  28. Malek-Hosseini S, Mehdizadeh A, Salahi H, Saberi-Firouzi M, Bagheri-Lankarani K, Bahador A, et al., editors. Results of liver transplantation: analysis of 140 cases at a single center. Transplantation proceedings; 2005: Elsevier.
  29. Hajiani E, Seyedian M. Evaluation of cardiac echocardiography in patients with liver cirrhosis. 2008;13.
  30. Hajiani E, Masjedizadeh R, Hashemi J, Azmi M, Rajabi T. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Southern Iran. *Saudi Med J* 2005;26:974-7.
  31. Poustchi H, Sepanlou SG, Esmaeili S, Mehrabi M, Ansary-moghadam A. Hepatocellular carcinoma in the world and the middle East. *Middle East J Dig Dis* 2010;2:31-41.
  32. Goodarzi Z, Jazayeri SM. Hepatitis B virus preS variant and hepatocellular carcinoma. *Hepat Mo* 2008;8:129-33.
  33. Safari A, Sabouri H, Hoseinnezhad H, Meshkat M. Compare the prevalence of diabetes and its related factors in patients with liver cirrhosis. 2009;259-266.
  34. Rafiei R, Sobhani A, Amraee M, Torabi Z, Majlesi M. The Relationship of Plasma Zinc Concentration and Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *J Isfahan Med School* 2014;32:1577-1584.
  35. Bouneva I, Abou-Assi S, Heuman DM, Mihas AA. Alcoholic liver disease. *Hospital Physician* 2003;39:31-8.
  36. Diehl AM. Alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 1998;2:103-18.
  37. Komova A, Maevskaya M, Ivashkin V. Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Population-based Study. *Am J Clin Med Res* 2014;2:99-102.
  38. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51:307-28.
  39. Walsh K, Alexander G. Alcoholic liver disease. *Postgrad Med J* 2000;76:280-6.
  40. Ranjbar M, Alizadeh M, Jafari M, Fathali L, Yadollahzadeh M, Karimi B, et al. Assessment of the Factors Related to the Severity of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B&C. *Razi J Med Sci* 2008;15:81-90.
  41. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-5.
  42. Attallah AM, Shiha GE, Omran MM, Zalata KR. A discriminant score based on four routine laboratory blood tests for accurate diagnosis of severe fibrosis and/or liver cirrhosis in Egyptian patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2006;34:163-9.
  43. Boulton-Jones J, Fenn R, West J, Logan R, Ryder S. Fracture risk of women with primary biliary cirrhosis: no increase compared with general population controls. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:551-7.
  44. Solerio E, Isaia G, Innarella R, Di Stefano M, Farina M, Borghesio E, et al. Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis? *Dig Liver Dis* 2003;35:339-46.