مجله تخصصی اپیدمیولوژی ایران؛ ۱۳۸۹، دوره ۶، شماره ۲: صفحات ۳۱-۲۵.

مقاله پژوهشی

پیش بینی روند نارسایی کلیه در بیماران با اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی

حمیدرضا خلخالی[۱]، ابراهیم حاجی زاده[۲]، انوشیروان کاظم نژاد، علی غفاری مقدم[۴]

[۱] در زمان اجرای پژوهش: دانشجوی دوره دکتری گروه آمارزیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهرن، ایران، نشانی فعلی: عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[۲] دانشیار گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، ایران، ایران

[۳] استاد گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

[۴] دانشیار گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران

نویسنده رابط: ابراهیم حاجی زاده، نشانی: تهران، پل نصر، دانشگاه تربیت مدرس،دانشکده پزشکی،گروه آمارزیستی، تلفن: ۸۲۸۸۳۵۸۵، نمابر: ۸۲۸۸۴۵۵۵ ، پست الکترونیک: hajizadeh@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۹/۱۰؛ پذیرش: ۱۳۸۸/۱۲/۱۰

مقدمه و اهداف: از نظربالینی، بیماران با اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی، سیر پیشرونده‌ای در تخریب کلیه دارند و طی ۵ مرحله به رد پیوند می‌رسند. پیش‌بینی این روند مورد علاقه نفرولوژیست‌ها است. در این مقاله این فرآیند را با دو توزیع احتمال ارلانگ و هیپو– نمایی بعنوان توزیع‌های فاز- نوع، مطالعه کردیم.

روش کار: در یک مطالعه تک مرکزی گذشته‌نگر، ۲۱۴ بیمار با اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی مراجعه کننده به بیمارستان امام علوم پزشکی ارومیه طی سال‌های ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۴ بررسی گردید. عملکردکلیه باشاخص GFR ارزیابی شد و برمبنای راهنمای بالینی NKF و KCOQI طبقه‌بندی گردید.

نتایج: در این بیماران، خطر گذر از مرحله ۱ به ۲ برابر ۰/۰۳۷۸، برای مرحله ۲ به ۳ برابر ۰/۰۴، برای مرحله ۳ به ۴ برابر ۰/۰۴۵۸ و مرحله ۴ به ۵ برابر ۰/۰۵۴۱ با ازاء هر ماه انتظار در آن مرحله است. میانگن و میانه زمان انتظار برای رد پیوند به ترتیب ۹۱/۶۳ و ۸۴ ماه برآورد شد احتمال بقاء پیوند تا ماه‌های ۱۸ ام، ۵۸ ام، ۱۱۸ام و ۱۵۵ام بعد از پیوند به ترتیب ۰/۹۹، ۰/۷۵، ۰/۲۵ و ۰/۱۰ است.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این روش تحلیل آماری، کاملاً با تئوری‌ها پیرفیلتراسیون در بیماران مزمن کلیوی تطابق دارد و اطلاع بیشتری از فرآیند دینامیکی بیماری می‌دهد که در فهم پاتولوژی بیماری و مدیریت بهترآن کمک می کند.

واژگان کلیدی: توزیع فاز- نوع، توزیع هیپو– نمایی، بقاء پیوند، بیماران پیوند کلیه، اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی

مقدمه

حدود۱۰ تا ۱۵ درصد از جمعیت بزرگسال آمریکا مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی (chronic kidney disease) هستند (۱،۲) این شیوع دراسترالیا ۱۱/۲ در صد، در سنگاپور بعنوان کشوری از اسیای جنوب شرقی ۱۰/۱ درصد، در ژاپن ۱۸/۷ درصد گزارش شده است(۳،۴،۵). درایران براساس مطالعه اخیرکه توسط حسین پناه و همکاران در سال ۲۰۰۹ در یک جمعیت بزرگ ۱۰۰۶۳ نفری بالای ۲۰ سال انجام شده، شیوع ابتلا به نارسایی مزمن کلیوی ۱۸/۹ درصد گزارش شده است (۶) که موجب افزایش مرگ و میر وهزینه‌های بهداشت عمومی در جامعه می گردد، درمان غالب این بیماران پیوندکلیه است (۷،۸). دردودهه اخیرپیامدهای کوتاه مدت پیوند، به طورمشهودی بهبود یافته ولی پیامدهای طولانی مدت متناسب با آن، بهبودچندانی نداشته است (۹،۱۰،۱۱).

عمده دلایل رد طولانی مدت کلیه پیوندی، مرگ در اثر عاملی غیر از عملکرد کلیه، اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی Chronic Allograft Dysfunction(CAD) و عود گلومورونفریتس[۱] است (۱۲،۱۳). اختلال عملکردمزمن کلیه پیوندی CAD، اصطلاحی عمومی برای توصیف فرآیندکاهش توقف ناپذیر عملکرد کلیه طی زمان است که همراهی زیادی باکرونیک آلوگرافت نفروپاتی[۲] دارد (۱۴).

[۱] Glomerulonephritis

[۲] Chronic Allograft Nephropathy

Archive of SID

www.SID.ir

یکی از روش‌های متداول برای بهبود پیامد در بیماران، ارزیابی و تعیین عوامل خطر در وقوع بیماری و مداخله برای کنترل آن‌ها است. از دیدگاه اپیدمیولوژی در بررسی ارتباط بین مواجهه با پیامد بیماری، عموما افراد مورد بررسی به دوگروه بیمار و سالم تقسیم می‌شوند. طبقه‌بندی بیماری در دو گروه، اغلب مورد علاقه اپیدمیولوژیست‌ها است. اما کلینیسین‌ها، بیشتر علاقمند به شناخت فرآیند رخداد بیماری و پیش آگهی آن هستند که به روش‌های معمول اپیدمیولوژیکی قابل بررسی نیست. بدون شک، لحاظ کردن فرآیند بیماری بعنوان تاریخچه بیماری یک نگرش مهم در حیطه مطالعات اپیدمیولوژیکی و بالینی است. در اغلب بیمارهای مزمن، وقوع بیماری طی یک فرآیند دینامیکی، از مراحل اولیه شروع شده و به مرحله پیشرفته بیماری می‌رسد. به عنوان مثال مراحل پیشرفت سرطان‌ها، بیماری ایدز، که از مرحله ابتلا به عفونت تا مراحل پیشرفت آن و نهایتاً مرگ بیمار. فرآیند پیشرفت سرطان‌ها با اندازه‌گیری حجم تومور و متاستاز آن تعیین می‌گردد. پیشرفت ایدز HIV/AIDS با شمارش سلول-T CD4 ارزیابی می‌شود. در علم بالینی این متغیرها که اغلب نوعی اندازه‌گیری‌های مکرر طی زمان‌اند، به متغیرهای مارکر[1]معروف هستند. اصولا یک متغیر مارکر، به خوبی فرآیند پیشرفت بیماری را می‌سنجد و لزوماً نقش عامل خطر را ندارد و بنابراین به عنوان یک عامل خطر، با روش‌های معمول اپیدمیولوژی قابل بررسی نیست.

نمونه‌ای از این مطالعات مربوط به کارهای لنگینی و همکاران، جنتلمن و همکاران، بروکمایر و لی یو، و آلن و همکاران است که فرآیند پیشرفت بیماری ایدز را با استفاده ازمتغیر نشانگرتعداد سلول-T CD4 و مدل مارکف مدل‌بندی کرده‌اند (۱۵،۱۶،۱۷،۱۸). اسکلانو و همکاران (۱۹) با یک مدل ۵- حالتی الگوی ابتلا به عفونت بیمارستانی در واحد مراقبت ویژه را مدل‌بندی کردند. هانسن وهمکاران (۲۰) داده‌های پیوند کبد را با مدل ۹- حالتی مطالعه کردند. موضوعاتی مانند مرگ دربیماران دیابتی توسط آندرسون (۲۱)، درمان بیماران مغزی توسط ساتن و داتا (۲۲)، بیماران با تخریب شبکیه توسط مارشال و جونز، للین یو و هازربازار (۲۳،۲۴) بابهرگیری از مدل‌های مرحله‌ای تجزیه وتحلیل شده‌اند.

توزیع‌های فاز-نوع[2] ابزاری مناسب برای مدل بندی داده های بقاء با ساختارهای مذکورهستند. شاید آلن نسبت به دیگران نقش توزیع های فاز- نوع در تحلیل بقاء را بیشتر مورد بررسی قرار داده است او در مقاله خود (۲۵) ویژگی‌های مهم این توزیع‌ها را در مدل‌بندی زمان بقاء کلی برای بیمارها با ساختار پیشرونده، بخوبی بیان کرده است. او معتقد است ازآنجایی که اکثربیماری‌ها سیربالینی خاص خود را دارند بنابراین بکارگیری توزیع‌های فاز- نوع درتحلیل چنین بیمارهایی اهمیت ویژه‌ای دارد (۲۶). این توزیع‌ها در در دو دهه اخیر در مدل‌بندی مراقبت بهداشتی مورد توجه محققین قرار گرفته بالاخص در دو سه سال اخیر بیشترین کاربرد آن‌ها در تحلیل داده‌ها گزارش شده است (۲۷). در مطالعات اپیدمیولوژی سرطان‌ها، مدل چند-حالته که توسط دول – آرمیتاژ (۲۸) برای مطالعه الگوی پیشرفت سرطان در بیماران، برمبنای مدل مارکف همگن زمان –پیوسته ارائه شد بسیار معروف است. این مدل نوع خاصی از توزیع فاز – نوع است که در فهم چگونگی انتشارو پیشرفت سلول‌های سرطانی مؤثر است.

دراین مقاله، ابتدا با یک مدل ۵ حالته بالینی، روند نارسایی کلیه، دربیماران پیوندی با اختلال عملکرد مزمن نشان داده می‌شود. سپس مدل آماری متناسب با مدل بالینی طراحی شده وپارامترهای این مدل با استفاده از توزیع‌های فاز- نوع با ساختارسری، برآورد می‌گردد. آنالیز آماری بکارگرفته شده، نوعی تحلیل بقاء است که درآن احتمالات بقاء کلیه تا زمان رد پیوند در فازهای مختلف پیش بینی شده است. این روش تحلیل داده‌ها موجب شناخت و فهم این فرآیند شده و در افزایش دانش آسیب شناسی و مدیریت مراقبت‌های بعداز درمان مؤثر است و احتمال بقاء طولانی مدت کلیه پیوندی را افزایش می‌دهد.

روش کار

در یک مطالعه گذشته نگر تک بیمارستانی، پرونده بیماران پیوندی مراجعه به درمانگاه فوق تخصص نفرولوژی بیمارستان امام دانشگاه علوم پزشکی ارومیه در طی سال‌های ۱۳۷۶الی ۱۳۸۴ جهت پیگیری ومراقبت‌های بعد از پیوند مرور گردید. میزان کلرانس کراتینین در هر مراجعه بیمار با استفاده از فرمول کاکروفت (برای زنان ۰/۸۵ × (۷۲×serum creatinine mg/dl) / (وزن به گیلوگرم × {سن به سال – ۱۴۰}) = CCR ml/min تعیین گردید (۲۹). عملکرد کلیه با شاخص GFR و با استفاده از CCR برآورد و ارزیابی شده و رتبه عملکرد کلیه در بیماران پیوندی برمبنای راهنمای بالینی NKF و KCOQI در هر ویزیت طبقه‌بندی گردید. مشخصه مراحل بیماری مزمن کلیوی، درپنج مرحله درمعرض خطر، خفیف،

[1] Markers covariates

[2] Phase- type distribution

Archive of SID

www.SID.ir

جدول شماره ۱- تعداد انتقال‌ها برحسب وضعیت سانسور شدن زمان انتظار در هر مرحله از انتقال

انتقال	بدون سانسور	سانسوراز راست	تعداد کل انتقال‌ها
۱ به ۲	۱۱۷	۰	۱۱۷
۲ به ۳	۱۷۶	۲۲	۱۹۸
۳ به ۴	۱۰۷	۸۵	۱۹۲
۴ به ۵	۵۷	۵۰	۱۰۷
جمع کل	۴۵۷	۱۵۷	۶۱۴

متوسط، شدید، دیالیز یا پیوند مجدد به ترتیب معادل با سطح GFR بزرگتر یا مساوی ۹۰ ، ۸۹-۶۰ ، ۵۹-۳۰ و ۲۹-۱۵ و کمتر از ۱۵ طبقه‌بندی گردید (۳۰).

در این تحقیق جمعیت آماری، بیماران با اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی یعنی، کسانی که مدتی بعداز پیوند دارای روند کاهشی مداوم در عملکرد کلیه طی دوره پیگیری می‌باشند. بیماران دارای اختلال عملکرد کلیه به علل ارولوژیک و بقاء پیوند کمتر از یکسال، ازمطالعه حذف گردیدند و نهایتاً ۲۱۴ بیمار در مطالعه باقی ماندند. انتهای مطالعه، زمان آخرین ویزیت بیماریا رسیدن به مرحله نارسایی پایانی بعنوان ازدست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت است.

مدل آماری و برآورد پارامترها

مدل آماری در این پژوهش مطابق مدل بالینی روند تخریب کلیه پیوندی دراین بیماران، به شکل زیر است (نمودار شماره ۱).

توزیع آماری زمان‌های انتظار گذر از مراحل بیماری و نهایتاً زمان کلی رسیدن به حالت جاذب، براساس دلایل آماری و بالینی انتخاب شده است. هازربازار روش آماری بافت نگار داده‌های سانسورشده[1] را، برای تشخیص مدل پارامتریک مناسب در داده‌های بقاء با مشاهدات سانسورمعرفی کرد (۳۱). بررسی‌های نموداری نشان می‌دهند (رسم نشده است) که یک تابع چگالی تک مدی مانند گاما یا ارلانگ می‌تواند برای توصیف متغیر طول زمان شروع فرآیند اختلال عملکرد تا ردپیوند مناسب باشد. در مطالعات بالینی زیادی ارتباط بین کاهش GFR و زمان با استفاده از مدل رگرسیون خطی یا نمایی توصیف شده است همچنین درمطالعات زیادی، محققین خاصیت مارکفی و فرض نمایی بودن توزیع زمانهای انتظار برای بررسی بیماری‌های مزمن با ساختار پیشرونده چند- مرحله‌ای، را فرض مقبولی می‌دانند (۳۶-۳۲).

برای ۲۱۴ بیمار پیوندی بامتوسط ۳۲/۱ بار ویزیت طی دوره پیگیری، ۶۱۴ انتقال مشاهده گردید که ۱۵۷ مورد آن سانسور از راست است، (جدول شماره ۱). تابع درستنمایی کلی برای رسیدن به حالت از دست رفتن کلیه پیوندی برابر است.

$$L((\lambda_1,\lambda_2,\lambda_3,\lambda_4),data)=\prod_{r=1}^{117} f_{12,\lambda_1}(t_{r12})\times\prod_{r=1}^{176} f_{23,\lambda_2}(t_{r23})\prod_{s=1}^{22}[S_{23,\lambda_2}(t_{s23}^{*})\times$$
$$\prod_{r=1}^{107} f_{34,\lambda_3}(t_{r34})\prod_{s=1}^{85}[S_{34,\lambda_3}(t_{s34}^{*})\times\prod_{r=1}^{57} f_{45,\lambda_4}(t_{r45})\prod_{s=1}^{50}[S_{45,\lambda_4}(t_{s45}^{*})$$

که طبق خاصیت مارکف برای گذر از مرحله i به i+1،

$$f_{ii+1,\lambda}(t_{ii+1})=\lambda e^{-\lambda t_{ii+1}}\ ;\ t_{ii+1}\geq 0$$

و

$$S_{ii+1,\lambda}(t_{ii+1})=e^{-\lambda t_{ii+1}}\ ;\ t_{ii+1}\geq 0$$

است. برای اینکه تصور بهتری از زمان‌های انتظار در معادله فوق داشته باشیم، فرض کنید زمان‌های مشاهده شده برای فرد r ام با الگوی انتقال ۴←۳←۲←۱ به ترتیب ۰، ۵، ۲۰، ۵۴ باشد دراینصورت t_{r12} = ۵-۰=۵ ، t_{r23} = ۲۰-۵=۱۵ ، ۵۴-۲۰=۳۴ ، t_{r34}^{*} = است از آنجایی که فرد مذکور از مرحله ۱ به ۲ و ۲ به ۳ گذشته است دارای زمان کامل بوده و مقدار مشاهده شده آن با نماد t_{r12} و t_{r23} نشان داده شده است این فرد در پیگیری‌های بعدی در مرحله ۴ بوده و به مرحله ۵ بیماری نرسیده است بنابراین زمان مشاهده شده در این مرحله سانسور از راست می‌باشد که با نماد t_{r34}^{*} نمایش داده ایم. تابع درستنمایی بااستفاده از تابع optimize در برنامه R ماکزیمم گردید (۳۷).

یافته‌ها

۲۱۴ بیمار پیوندی، حداقل۱۲وحداکثر۵۶ ویزیت، طی دوره مطالعه داشته‌اند که بطور کلی ۶۸۷۰ بیمار-ویزیت (رتبه‌بندی) و ۶۱۴ انتقال بین مراحل مختلف بیماری مشاهده گردید. ۴۵۷ مشاهده با زمان انتقال کامل و ۱۵۷ مشاهده سانسور شده وجود دارد منظوراززمان سانسوریعنی بین دو آخرین ویزیت، تغییری درمرحله بیماری وجود نداشت. جدول شماره ۱ خلاصه اطلاعات مربوط به نحوه انتقال و سانسورشدن زمان‌ها را نشان می‌دهد.

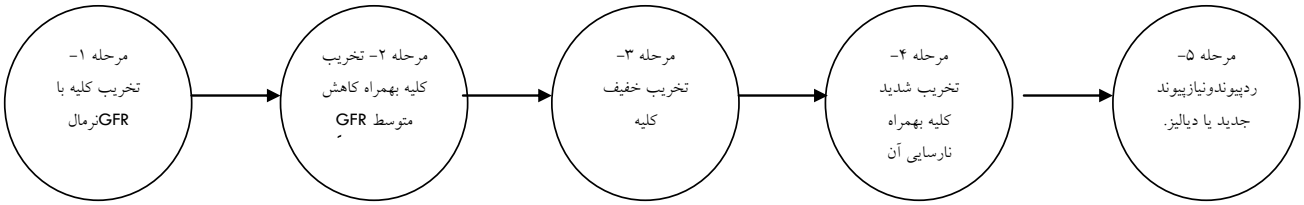
دو مدل از توزیع‌های فاز- نوع با ساختار پیشرونده وجود دارد (۳۸) که در اینجا هر دو الگو را ارزیابی می‌کنیم ابتدا فرض می‌شود که نرخ‌های انتقال بین مراحل بیماری یکسان باشد یعنی ۴=۳=۲=۱، در اینحالت متغیر تصادفی T، زمان انتظار کلی برای رسیدن ازمرحله ۱ به مرحله ۵ بیماری (ردپیوند) دارای توزیع

[1] censored data histogram

Archive of SID

www.SID.ir

نمودار شماره ۱- مدل پنج مرحله ای پیشرفت نارسایی کلیه مطابق با طبقه بندی استاندارد N.K.F و K/DOQ.



جدول شماره ۲- برآوردپارامترهای مدل، آماره والد و معیاراطلاع آکاییک برای دو مدل پارامتریک

توزیع	پارامترها (نرخ‌های انتقال)	برآورد ضرایب ± خطای معیار	آماره والد	_Pمقدار	لگاریتم درستنمایی	معیار آکائیک	میانگین زمان انتظار (به ماه)
ارلانگ $m = 4$	λ	۰/۰۰۲۱±۰/۰۴۴۵۴۸	۲۱/۳۸	<۰/۰۰۱	-۳۴۰/۶۶	۶۸۳/۳۲	۸۹/۷۹
هیپو-نمایی	λ_1	۰/۰۰۳۵۰±۰/۰۳۷۸۲۸	۱۰/۸۰	<۰/۰۰۱	-۳۲۰/۷۲	۶۴۹/۴۴	۲۶/۴۳
	λ_2	۰/۰۰۳۰۵±۰/۰۴۰۴۲۰	۱۳/۲۵	<۰/۰۰۱			۲۴/۷۴
	λ_3	۰/۰۰۴۳۹±۰/۰۴۵۴۸۴	۱۰/۳۵	<۰/۰۰۱			۲۱/۹۸
	λ_4	۰/۰۰۷۲۰±۰/۰۵۴۱۲۴	۷/۵۵	<۰/۰۰۱			۱۸/۴۸

ارلانگ با پارامترهای $(m = 4, \lambda)$ است. درحالت دوم نرخ‌های انتقال بین مراحل مختلف بیماری متفاوت است $\lambda_i \neq \lambda_j$ دراینصورت متغیر تصادفی T، دارای توزیع هیپو- نمایی با پارامترهای $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4)$ است. پارامترهای مدل با آماره والد آزمون شده و برازش دو مدل پارامتریک با معیار اطلاع آکاییک مقایسه گردید (جدول شماره ۲). بر اساس معیارارزیابی مدل، توزیع هیپو– نمایی نسبت برازش بهتری دارد.

نمودارهای ۲ (a,b) منحنی‌های تابع بقاء $\hat{S}(t)$ و مخاطره $\hat{h}(t)$ برازش شده متغیر T، زمان شروع اختلال عملکردکلیه پیوندی تا رد پیوند با توزیع ارلانگ و نمودارهای ۲ (c,d) توابع مذکور برای توزیع هیپو- نمایی را نشان می‌دهد. حداکثر طول زمان پیگیری بیماران حدود ۱۰۰ ماه است با استفاده از توزیع‌های برازش شده، برای زمان‌های بیش از ۱۰۰ ماه، مقادیر هر یک از توابع فوق پیش‌بینی شده است این مقادیر بصورت نقاط منقطع در نمودارها مشاهده می‌شود. از نظربالینی خطر رد پیوند در بیماران با اختلال عملکرد مزمن طی زمان بطور مداوم افزایش دارد که مطابق نمودارهای تابع مخاطره برازش شده، نرخ این خطردر توزیع ارلانگ به λ و در توزیع هیپو- نمایی به $Min(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4)$ همگرا می‌شود. میانگین، میانه و صدک‌های زمان بقاء از پارامترهای مهم و مورد نظر در تحلیل بقاء است که در اینجا نیز برای مدل‌های پارامتری محاسبه شده است. نرخ انتقال هر مرحله با توزیع ارلانک ۰/۰۴۴۵۴۸ بازاء هر ماه است بنابراین میانگین زمان انتظاربرای رسیدن به رد پیوند ۸۹/۷۹ ماه برآورد می‌شود (جدول شماره ۲).

براساس نتایج توزیع هیپو- نمایی این نرخ برای انتقال از مرحله ۱ به ۲ بازاء هر ماه برابر ۰/۰۳۷۸۲۸ با میانگین زمان انتظار ۲۶/۴۳ ماه؛ مرحله ۲ به ۳ بازاء هر ماه برابر ۰/۰۴۰۴۲۰ با میانگین زمان انتظار ۲۴/۷۴ ماه؛ مرحله ۳ به ۴ بازاء هر ماه برابر۰/۰۴۵۴۸۴ با میانگین زمان انتظار ۲۱/۹۸ ماه و مرحله ۴ به ۵ (رد پیوند) بازاء هر ماه برابر ۰/۰۵۴۱۲۴ با میانگین زمان انتظار ۱۴/۴۸ ماه است بنابراین متوسط زمان انتظار برای رسیدن به رد پیوند ۹۱/۶۳ ماه برآورد می‌شود. میانه و سایر صدک‌های منتخب از زمان‌های انتظار برای پیشرفت بیماری از مرحله ۱ به رد پیوند برای توزیع‌های پارامتریک در جدول شماره ۳ آمده است.

بحث

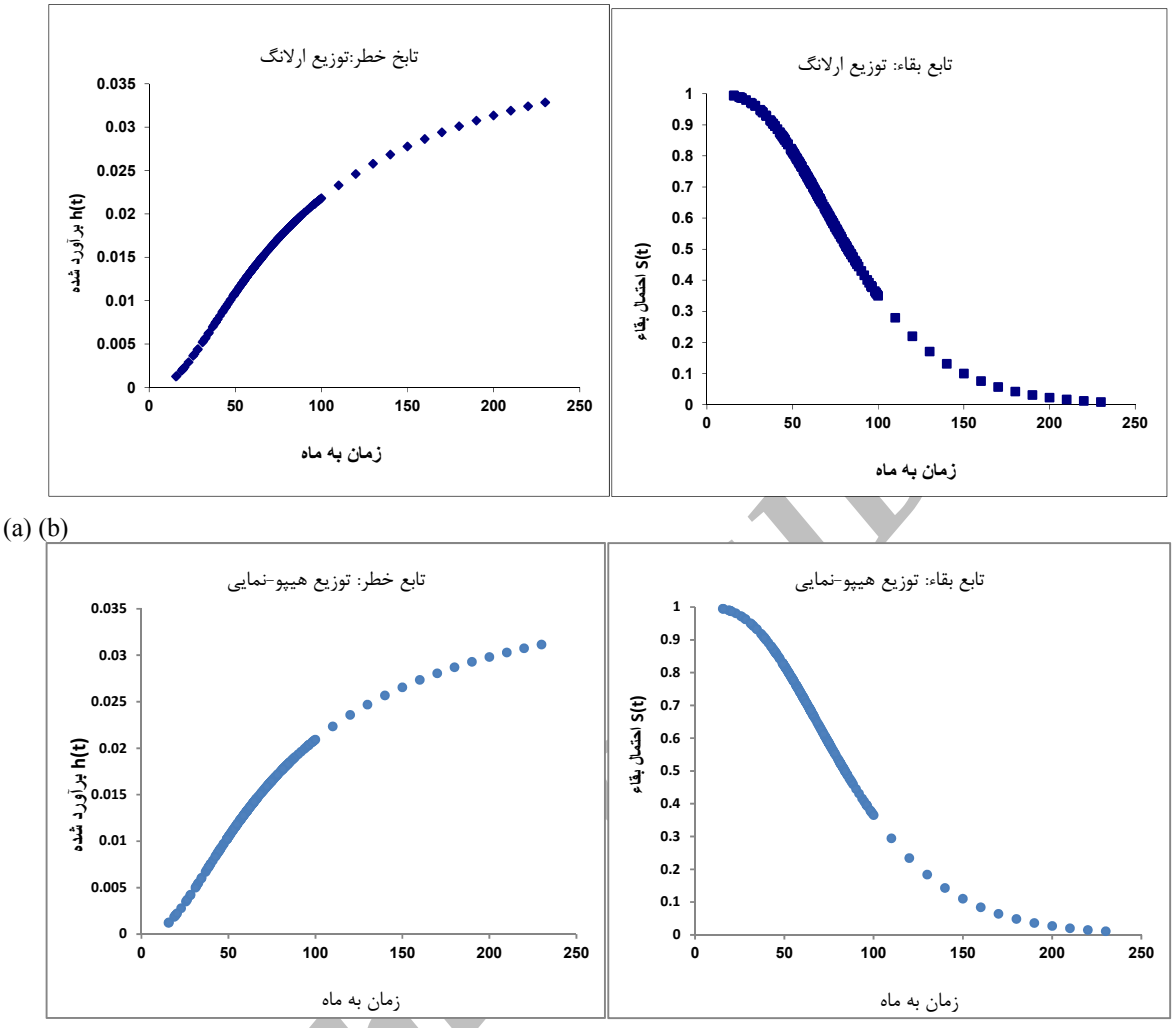
دلایل بالینی و آماری زیادی برای استفاده از توزیع‌های فاز- نوع در تحقیقات بهداشتی و پزشکی وجود دارد. از نظر بالینی، این توزیع‌ها باتکیه برمدل‌های دینامیکی در اغلب موارد برای مطالعه و فهم واقعی سیر رخداد پیامد در بیمارها، که عموماً تحت فرآیند و سیر بالینی خاصی با گذر از مراحلی پیشرفت می‌کنند ابزاری

جدول شماره ۳- مقادیر منتخبی از $\hat{S}(t)$ برای داده های بیماری کلیه پیوندی برحسب ماه

احتمال بقاء $\hat{S}(t)$	۰/۹۹	۰/۹۵	۰/۹۰	۰/۷۵	۰/۵۰	۰/۲۵	۰/۱۰
زمان t							
ارلانگ	۱۸/۸۶	۳۱/۰۷	۳۸/۸۰	۵۶/۸۳	۸۲/۵۱	۱۱۵/۱۰	۱۴۹/۸
هیپو- نمایی	۱۸/۸۶	۳۱/۰۷	۳۹/۷۴	۵۷/۸۱	۸۴/۰۱	۱۱۸/۰۴	۱۵۵/۲

Archive of SID

www.SID.ir



نمودار شماره ۲- (a,b) منحنی‌های $\hat{S}(t)$ و $\hat{h}(t)$ای متغیرتصادفی زمان انتظار برای رسیدن به ردپیوند با توزیع ارلانگ و **(c,d)** منحنی‌های $\hat{S}(t)$ و $\hat{h}(t)$ با توزیع هیپونمایی. نقاط منقطع در نمودارها مقادیر پیش‌بینی شده برای زمان‌های بیش ۱۰۰ ماه مطابق توزیع آماری را نشان می‌دهد.

بسیار مناسب است. از دیدگاه آماری این توزیع‌ها پارامتریک‌اند و برمبنای مدل بالینی هستند که نتایج دقیق‌تری را نشان می‌دهند. دراین مقاله زمان انتظار تا رد پیوند که نوعی داده بقاء است، با توجه به مدل بالینی ۵- مرحله‌ای پس از شروع روند تخریب عملکرد کلیه، دربیماران با اختلال عملکرد مزمن با استفاده از توزیع‌های فاز- نوع مدل‌بندی شد. مطابق توزیع هیپو- نمایی، میانگین ومیانه زمان انتظار برای رد پیوند به ترتیب ۹۱/۶ و ۸۴ ماه برآورد می‌شود بقاء پیوند در ماه‌های ۱۸ ام، ۵۸ ام، ۱۱۸ام و ۱۵۵ام بعد از پیوند به ترتیب ۰/۹۹، ۰/۷۵، ۰/۲۵ و ۰/۱۰ است.

مطابق نتایج مطالعه کوکلا و همکاران (۳۹) میزان خام از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف مواردفوت به علل دیگر، ۱۴/۴درصد، احتمال بقاء یکساله آن ۱، پنج ساله ۰/۹ و ۹ ساله ۰/۵ گزارش گردیده است و میانه بقاء پیوند ۹ سال برآورد گردید. در مطالعه اسپاکس و همکاران (۳۶) برای گروه (بیماران پیوندی با کلرانس کراتینین بیش از ۵۰ ml/ min در ۶ ماه بعد از پیوند و روند کاهشی بعد از آن) احتمال بقاء پیوند با سانسور فوت به علل دیگر، دریکسال ۰/۹۸، پنج سال۰/۸۶، هشت سال ۰/۷۸ و به طورمشابه درگروه (بیماران پیوندی با کلرانس کراتینین کمتر از۵۰ ml/ min در ۶ ماه بعد از پیوند با روند کاهشی بعداز آن) یکساله ۰/۸۳، پنج ساله ۰/۵۵ و هشت ساله ۰/۴۵ و ده ساله۰/۳۹ است. در مطالعه جمالی و همکاران (۱۱) احتمال بقاء کلیه در بیماران پیوندی در یکسال ۱، پنج سال حدود ۰/۸۸، هشت سال ۰/۷۶ و سیزده سال حدود ۰/۴۹ است. میزان بقاء کلیه در بیماران با اختلال عملکرد مزمن کلیوی در یک سال

Archive of SID

www.SID.ir

۰/۹۶، پنج ساله ۰/۶۲ و چهارده ساله ۰/۱۷ است.

گیل و همکاران (۴۰) در مطالعه خود یک مدل رگرسیونی تکه به تکه (Piecewise Regression) بین و مدت زمان بعد از پیوند برازش کردند آن‌ها میانگین مدت زمان بقا پیوند را در پیوندهایی که کلیه‌ی پیوندی از جسد گرفته شده بود ۲۲/۵ سال و برای پیوندهایی که کلیه از فردزنده ۲۷/۳ سال برآوردکردند. هاری هاراران مدت بقاء پیوند برای کلیه‌ی گرفته شده از جسد را ۱۱ تا ۱۹ سال و برای کلیه‌ی گرفته شده از فرد زنده را ۱۶/۹ تا ۳۵/۹ سال برآورد کرده است (۴۱).

نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر با نتایج سایر مطالعات بقاء مطابقت دارد اما آنچه که بکارگیری توزیع‌های فاز- نوع را نسبت به روش‌های معمول تحلیل بقاء برجسته می‌کند این است که اولاً محقق می‌تواند مدل آماری را برمبنای مدل بالینی طراحی کند و تحلیل واقعی‌تری از داده‌ها و فرآیند بیماری بدست آورد. این مطالعه نوعی تحلیل داده‌های بقاء است که در آن احتمال بقاء پیوند با تعیین نرخ‌های انتقال بین مراحل پیشرفت بیماری برآورد گردید. این نرخ‌ها معادل مفهوم بروز یا نرخ- ویژه در مطالعات اپیدمیولوژیکی است که آنرا نرخ- ویژه مرحله‌ای (Stage-Specific Hazard rate) نامیده‌ایم و در پیش‌بینی روند رد پیوند به کلینسین‌ها کمک عمده‌ای می‌کند. ثانیاً این توزیع‌های از متعلق به رده توزیع‌های پارامتریک آماری در تحلیل داده‌های بقاء هستند. به عنوان یک اصل کلی در تحلیل‌های آماری می‌پذیرم اگر برازش خوبی از توزیع‌های پارامتریک برای داده‌ها داشته باشیم برآوردهای باارزشی خواهیم داشت. مطالعه حاضر نشان داد که نرخ- ویژه مرحله‌ای و شتاب تخریب کلیه در مراحل پیشرفته‌تر آن بیشتر می‌شود این یافته کاملاً با نظریه هیپرفیلتراسیون بیماری مزمن کلیوی مطابق دارد. بر اساس این نظریه، کاهش طولانی مدت توده کلیوی نتیجه مجموعه‌ای از مکانیزم‌های پیشرونده است. این کاهش توده کلیوی موجب هیپروفی ساختمانی و کارکردی نفرون‌های باقی مانده است این هیپروفی جبرانی باعث تراوش مفرط (Hyper-filtration) برای سازگاری با شرایط جدید است این تغییرات کوتاه مدت سازگارانه، ایجاد ناسازگاری خواهند نمود بدین صورت که نفرون‌های باقی مانده را مستعد اسکلروز می‌کنند (۴۲).

نهایتاً با بهره‌گیری از توزیع‌های فاز- نوع در تحلیل داده‌های بقاء، اطلاعات مفیدتری برای فهم فرآیند رخداد بیماری‌ها کسب گردد که می‌تواند درشناخت پاتولوژی بیماری و مدیریت درمانی بهتر به کلینیسین‌ها کمک کند.

منابع

1- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 2003; 41: 1–12.
2- de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney a cardiovascular risk marker and a new target for therapy. Kidney Int Suppl 2005; 00: S25–S29.
3- Chadban SJ, Briganti E, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ and Atkins RC: Prevalence of Kidney Damage in Australian Adults: The AusDiab Kidney Study. J Am Soc Nephrol 2003, 14: S131–S138.
4- Imai E, Horio M, Iseki K, Yamagata K, Watanabe T, Hara S, Ura N, Kiyohara Y and Hirakata H: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. Clin Exp Nephrol 2007, 11: 156–63.
5- Ramirez SPB, Mcclellan W, Port FK and Hsu SH: Risks factors for proteinuria in a large, multiracial southeast Asian population. J Am Soc Nephrol 2002, 13: 1907–17.
6- Hosseinpanah, Farhad., Kasraei, Farshad., Nassiri, Amir., and Azizi, Fereidoun. High prevalence of chronic kidney disease in Iran: a large population-based study. BMC Public Health. 2009; 9:1-8.
7- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction .N Engl J Med 2004; 351: 1285–955.
8- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization .N Engl J Med 2004; 351: 1296–305.
9- Meier-Kriesche HU, Schold JD and Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? Am J Transplant 2004; 4: 1289-95.
10- Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. Am J Transplant 2004; 4: 262–9.
11- Djamali A, Kendziorski C, Brazy PC, Becker BN. Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation .Kidney Int 2003; 64: 1800–807.
12- Chapman JR, O'Connell P J and Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3015-26.
13- Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC and Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. N Engl J Med 2002; 347: 1039.
14- Kreis HA and Ponticelli C. Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors.

Archive of SID

www.SID.ir

Transplantation 2001; 71: SS59.
15- Longini IM, Clark WS,Byers RH, Ward JW, Darrow WW, Lemp GF, and Hethcote HW. Statistical analysis of the stages of HIV infection using a Markov model. Statistics in Medicine. 1989; 8: 831-43.
16- Gentleman RC, Lawless JF, Lindsey JC, and Yan P. Multi-state Markov models for analyzing incomplete disease history data with illustrations for HIV disease. Statistics in Medicine. 1994; 13: 805–21.
17- Brookmeyer R, Liao J. Statistical modeling of the AIDS epidemic for forecasting health care needs. Biometrics. 1990; 46: 1151–63.
18- Aalen OO, Farewell VT, De Angelis D, Day NE, and Gill ON. A Markov model for HIV disease progression including the effect of HIV diagnosis and treatment: application to AIDS prediction in England and Wales. Statistics in Medicine. 1997; 16: 805-21.
19- Escolano S, Golmard JL, Korinek AM, and Mallet A. A multi-state model for evolution of intensive care unit patient: prediction of no-socomial infections and deaths. Statistics in Medicine. 2000; 19: 3465-82.
20- Hansen BE,Thorogood J, Hermans J, Ploeg RJ, Van Bockel JH, and Van Houwelingen JC. Multistate modeling of liver transplantation data. Statistics in Medicine.1994; 13: 2517-29.
21- Andersen PK. Multistate models in survival analysis: A study of nephropathy and mortality in diabetes. Statistics in Medicine. 1988; 7: 661-70.
22- Satten GA, Datta S. Marginal estimation for multi-stage models: waiting time distributions and competing risks analysis. Statistics in Medicine. 2002; 21: 3-19.
23- Marshall G, Jones RH. Multi-state models and diabetic retinopathy. Statistics in Medicine. 1995; 14: 1975-83.
24- Lillian YC, Huzerbazar A. Analysis of censored and incomplete survival data using flowgraph models. Statistics in Medicine. 2002; 21: 3727–43.
25- AALEN OO. Phase type distributions in survival analysis. Scand. J. Statist. 1995; 22: 447–63.
26- AALEN OO, BORGAN O, GJESSING K. Survival and Event History Analysis: A Process Point of View, Springer Science+Business Media, LLC. 2008.
27- FACKRELL M. Modelling healthcare systems with phase-type distributions. Health Care Manage Sci, Springer Science + Business Media, LLC. 2008.
28- Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multistage theory of carcinogenesis. British Journal of Cancer. 1954; 8: 1–15.
29- Cockcrorft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron .1976; 16: 31–41.
30- Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification-Part 4-Definition and Classification of Stages of Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2002; 39: S46–S75.
31- Huzurbazar AV. A censored data histogram. Communications in Statistics: Simulation and Computation. 2005; 34, to appear.
32- Fackrell M. Modelling healthcare systems with phase-type distributions. Health Care Manage Sci, Springer Science + Business Media, LLC. 2008.
33- Brookmeyer R. and LIAO, J. Statistical modeling of the AIDS epidemic for forecasting health care needs. Biometrics. 1990; 46, 1151–63.
34- Faddy MJ, Taylor GJ. Stochastic modeling of the onest of Bronchiolitis Obliterans Syndrome following lung transplantation: an analysis of risk factors, mathematical and computer modeling. 2003; 38, 1185-89.
35- Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM and Halloran PF. The stability of the glomerular filtration rate after renal transplantation is improving. J Am Soc Nephrol. 2003; 14, 2387–2394.
36- Sijpkens YWJ, Zwinderman AH, Mallat MJK, Boom H, Fijter JWD, and Leendert PC. Intercept and Slope Analysis of Risk Factors in Chronic Renal Allograft Nephropathy. Graft. 2002; 5:108-13.
37- Maindonalf J, Braun J. Data Analysis and Graphics Using R. Cambridge: Cambridge University Press. 2003.
38- Bladt M, Neuts MF. Matrix-exponential distributions: Calculus and interpretations va flow. Communications in statistics- stochastic models. 2003; 19: 115-29.
39- Kukla A, Adulla M, Pascual J, Samaniego M, Nanovic L, Becker B, and DjamaLi A. CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 693–700.
40- Gill JS, Tonelli M, Mix CH, Pereira BJ. The changes in allograft function among long-term kidney transplant recipients. J Am Soc Nephrol. 2003; 14: 1636–42.
41- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, Mcintosh MJ, and Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. N Engl J Med. 2000; 342: 605–12.
42- Brenner et al. Brenner: Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed. Copyright by Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2008.

Archive of SID

www.SID.ir