

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

حمیدرضا خلخالی<sup>۱</sup>، ابراهیم حاجی زاده<sup>۲</sup>، انوشیروان کاظم نژاد، علی غفاری مقدم<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> در زمان اجرای پژوهش: دانشجوی دوره دکتری گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران، نشانی فعلی: عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه  
<sup>۲</sup> دانشیار گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران  
<sup>۳</sup> استاد گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران  
<sup>۴</sup> 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 آمار زیستی، تلفن: ۸۲۸۸۳۵۸۵، نمابر: ۸۲۸۸۴۵۵۵، پست الکترونیک: hajizadeh@modares.ac.ir  
تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۹/۱۰؛ پذیرش: ۱۳۸۸/۱۲/۱۰

**مقدمه و اهداف:** از نظریات بالینی، 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. عملکرد کلیه با شاخص GFR ارزیابی شد و بر مبنای 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 اِزاء 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 بقا پیوند تا ماه‌های ۱۸ ام، ۵۸ ام، ۱۱۸ ام و ۱۵۵ ام 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 بهتر آن کمک می‌کند.

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

### مقدمه

حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از جمعیت بزرگسال آمریکا مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی (chronic kidney disease) هستند (۱،۲) این شیوع در استرالیا ۱۱/۲ درصد، در سنگاپور بعنوان کشوری از آسیای جنوب شرقی ۱۰/۱ درصد، در ژاپن ۱۸/۷ درصد گزارش شده است (۳،۴). در ایران براساس مطالعه اخیر که 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 و هزینه‌های بهداشت عمومی در جامعه می‌گردد، درمان غالب این بیماران پیوند کلیه است (۷،۸). در دودهه اخیر پیامدهای کوتاه مدت پیوند، به طور مشهودی بهبود یافته ولی پیامدهای طولانی مدت متناسب با آن، بهبود چندانی 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 گلوومرونفریتس<sup>۱</sup> است (۱۲،۱۳). اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی CAD، اصطلاحی عمومی برای توصیف فرآیند کاهش توقف ناپذیر عملکرد کلیه طی زمان است که همراهی زیادی با کرونیک آلوگرافت نفروپاتی<sup>۲</sup> دارد (۱۴). یکی از روش‌های متداول برای بهبود پیامد در بیماران، ارزیابی و

<sup>۱</sup>Glomerulonephritis

<sup>۲</sup>Chronic Allograft Nephropathy

است او در مقاله خود (۲۵) ویژگی‌های مهم این توزیع‌ها را در مدل‌بندی زمان بقاء کلی برای بیماران با ساختار پیشرونده، بخوبی بیان کرده است. او معتقد است از آنجایی که اکثر بیماران سیربالینی خاص خود را دارند بنابراین بکارگیری توزیع‌های فاز- نوع در تحلیل چنین بیمارهایی اهمیت ویژه‌ای دارد (۲۶). این توزیع‌ها 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-حالتی که توسط دول - آرمیتاژ (۲۸) برای مطالعه الگوی پیشرفت سرطان در بیماران، بر مبنای مدل مارکف همگن زمان - پیوسته ارائه شد بسیار معروف است. این مدل نوع خاصی از توزیع فاز - نوع است که در فهم چگونگی انتشار و پیشرفت سلول‌های سرطانی مؤثر است.

در این مقاله، ابتدا با یک مدل ۵ حالتی بالینی، روند نارسایی کلیه، در بیماران پیوندی با اختلال عملکرد مزمن نشان داده می‌شود. سپس مدل آماری متناسب با مدل بالینی طراحی شده و پارامترهای این مدل با استفاده از توزیع‌های فاز- نوع با ساختار سری، برآورد می‌گردد. آنالیز آماری بکار گرفته شده، نوعی تحلیل بقاء است که در آن 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 بعد از 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 ۱۳۷۶ الی ۱۳۸۴ جهت پیگیری و مراقبت‌های بعد از پیوند مرور گردید. میزان کلرانس کراتینین در هر مراجعه بیمار با استفاده از فرمول کاکروفست (برای زنان  $\frac{0.85}{\times}$  (serum creatinine mg/dl  $\times 0.72$ ) / (وزن به کیلوگرم  $\times$  {سن به سال - 140}) = 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 بر مبنای راهنمای بالینی NKF و KCOQI در هر ویزیت طبقه‌بندی گردید. مشخصه مراحل بیماری مزمن کلیوی، در پنج مرحله در معرض خطر، خفیف، متوسط، شدید، دیالیز یا پیوند مجدد به ترتیب معادل با سطح

تعیین عوامل خطر در وقوع بیماری و مداخله برای کنترل آن‌ها است. از دیدگاه اپیدمیولوژی در بررسی ارتباط بین مواجهه با پیامد بیماری، عموماً افراد مورد بررسی به دو گروه 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 CD4 T- ارزیابی می‌شود. در علم بالینی این متغیرها که اغلب نوعی اندازه‌گیری‌های مکرر طی زمان‌اند، به متغیرهای مارکر<sup>۱</sup> معروف هستند. اصولاً 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، جنتمن و همکاران، بروکامیر و لی یو، و آلن و همکاران است که فرآیند پیشرفت بیماری ایدز را با استفاده از متغیر نشانگر تعداد سلول CD4 T- و مدل مارکف مدل‌بندی کرده‌اند (۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸). اسکالانو و همکاران (۱۹) با یک مدل ۵- حالتی الگوی ابتلا به عفونت بیمارستانی در واحد مراقبت ویژه را مدل‌بندی کردند. هانسن و همکاران (۲۰) داده‌های پیوند کبد را با مدل ۹- حالتی مطالعه کردند. موضوعاتی مانند مرگ در بیماران دیابتی توسط آندرسون (۲۱)، درمان بیماران مغزی توسط ساتن و داتا (۲۲)، بیماران با تخریب شبکه توسط مارشال و جونز، للین یو و هازربازار (۲۳، ۲۴) با بهره‌گیری از مدل‌های مرحله‌ای تجزیه و تحلیل شده‌اند.

توزیع‌های فاز- نوع<sup>۲</sup> ابزاری مناسب برای مدل‌بندی داده‌های بقاء با ساختارهای مذکور هستند. شاید آلن نسبت به دیگران نقش توزیع‌های فاز- نوع در تحلیل بقاء را بیشتر مورد بررسی قرار داده

<sup>۱</sup>Markers covariates

<sup>۲</sup>Phase- type distribution

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.

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

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

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

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

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  $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4$  به ترتیب  $5, 20, 54$  باشد در اینصورت  $t_{r12} = 5 - 0 = 5$ ،  $t_{r23} = 20 - 5 = 15$ ،  $t_{r34}^* = 54 - 20 = 34$  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 با استفاده از تابع optimize در برنامه R ماکزیمم گردید (۳۷).

### یافته‌ها

۲۱۴ بیمار پیوندی، حداقل ۱۲ و حداکثر ۵۶ 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 منظور از زمان سانسور یعنی بین دو آخرین ویزیت، تغییری در مرحله بیماری وجود نداشت. جدول شماره ۱ خلاصه اطلاعات مربوط به نحوه انتقال و سانسور شدن 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  $1=2=3=4$ ، در اینحالت متغیر تصادفی  $T$ ، زمان انتظار کلی برای رسیدن از مرحله ۱ به مرحله ۵ بیماری (ردپیوند) دارای توزیع ارلانگ با پارامترهای  $(m=4, \lambda)$  است. درحالت دوم نرخ‌های

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

انتقال	بدون سانسور	سانسور از 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

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 بعد از 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، از مطالعه حذف گردیدند و نهایتاً ۲۱۴ بیمار در مطالعه باقی ماندند. انتهای مطالعه، زمان آخرین ویزیت بیماریا رسیدن به مرحله نارسایی پایانی بعنوان از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت است.

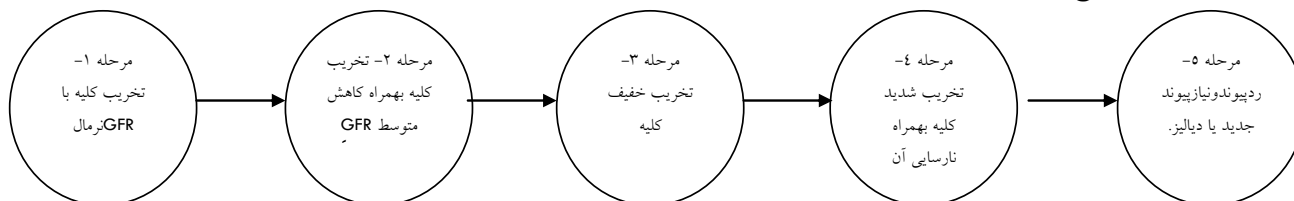
### مدل آماری و برآورد پارامترها

مدل آماری در این پژوهش مطابق مدل بالینی روند تخریب کلیه پیوندی در این 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 سانسور شده<sup>۱</sup> را، برای تشخیص مدل پارامتریک مناسب در داده‌های بقاء با مشاهدات سانسور معرفی 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 در مطالعات 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).

<sup>۱</sup>censored data histogram

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



جدول شماره ۲- برآورد پارامترهای مدل، آماره والد و معیار اطلاع آکاییک برای دو مدل پارامتریک

توزیع	پارامترها (نرخ های انتقال)	برآورد ضرایب $\pm$ خطای معیار	آماره والد	$P_{-}$ مقدار	لگاریتم درست نمایی	معیار آکاییک	میانگین زمان انتظار (به ماه)
ارلانگ $m = 4$	$\lambda$	$0.0021 \pm 0.04548$	۲۱/۳۸	$< 0.001$	-۳۴۰/۶۶	۶۸۳/۳۲	۸۹/۷۹
هیپو-نمایی	$\lambda_1$	$0.00350 \pm 0.037828$	۱۰/۸۰	$< 0.001$	-۳۲۰/۷۲	۶۴۹/۴۴	۲۶/۴۳
	$\lambda_2$	$0.00305 \pm 0.040420$	۱۳/۲۵	$< 0.001$			۲۴/۷۴
	$\lambda_3$	$0.00439 \pm 0.045484$	۱۰/۳۵	$< 0.001$			۲۱/۹۸
	$\lambda_4$	$0.00720 \pm 0.054124$	۷/۵۵	$< 0.001$			۱۸/۴۸

به ۲ بازاء هر ماه برابر  $0.037828$  با میانگین زمان انتظار  $26/43$  ماه؛ مرحله ۲ به ۳ بازاء هر ماه برابر  $0.040420$  با میانگین زمان انتظار  $24/74$  ماه؛ مرحله ۳ به ۴ بازاء هر ماه برابر  $0.045484$  با میانگین زمان انتظار  $21/98$  ماه و مرحله ۴ به ۵ (رد پیوند) بازاء هر ماه برابر  $0.054124$  با میانگین زمان انتظار  $14/48$  ماه است بنابراین متوسط زمان انتظار برای رسیدن به رد پیوند  $91/63$  ماه برآورد می شود. میانه و سایر صدک های منتخب از زمان های انتظار برای پیشرفت بیماری از مرحله ۱ به رد پیوند برای توزیع های پارامتریک در جدول شماره ۳ آمده است.

### بحث

دلایل بالینی و آماری زیادی برای استفاده از توزیع های فاز- نوع در تحقیقات بهداشتی و پزشکی وجود دارد. از نظر بالینی، این توزیع ها باتکیه برمدل های دینامیکی در اغلب موارد برای مطالعه و فهم واقعی سیر رخداد پیامد در بیماران، که عموماً تحت فرآیند و سیر بالینی خاصی با گذر از مراحل پیشرفت می کنند ابزاری بسیار مناسب است. از دیدگاه آماری این توزیع ها پارامتریک اند و

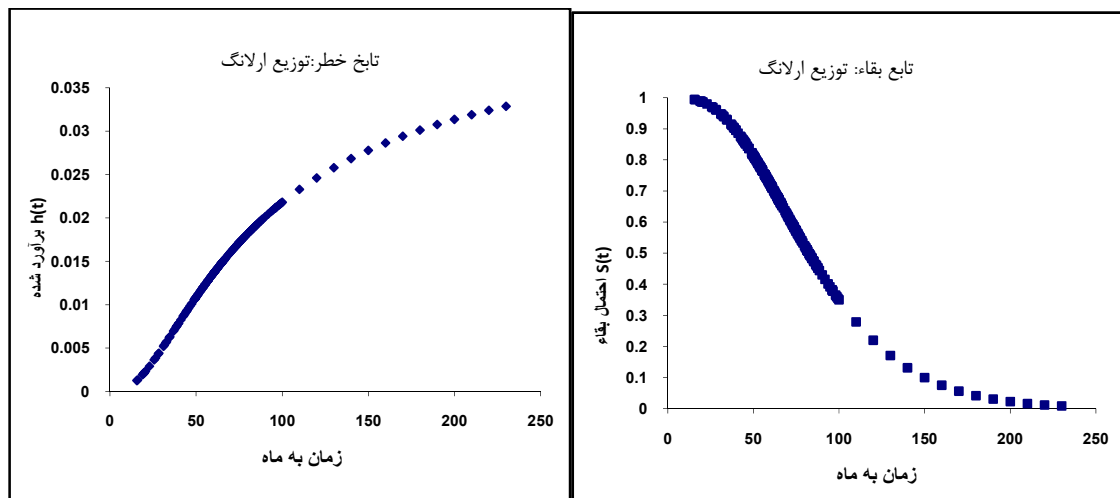
انتقال بین مراحل مختلف بیماری متفاوت است  $\lambda_i \neq \lambda_j$ . در این صورت متغیر تصادفی  $T$ ، دارای توزیع هیپو- نمایی با پارامترهای  $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4)$  است. پارامترهای مدل با آماره والد آزمون شده و برازش دو مدل پارامتریک با معیار اطلاع آکاییک مقایسه گردید (جدول شماره ۲). بر اساس معیار ارزیابی مدل، توزیع هیپو- نمایی نسبت برازش بهتری دارد.

نمودارهای  $(a, b)$  منحنی های تابع بقاء  $\hat{S}(t)$  و مخاطره  $\hat{h}(t)$  برازش شده متغیر  $T$ ، زمان شروع اختلال عملکرد کلیه پیوندی تا رد پیوند با توزیع ارلانگ و نمودارهای  $(c, d)$  توابع مذکور برای توزیع هیپو- نمایی را نشان می دهد. حداکثر طول زمان پیگیری بیماران حدود ۱۰۰ ماه است با استفاده از توزیع های برازش شده، برای زمان های بیش از ۱۰۰ ماه، مقادیر هر یک از توابع فوق پیش بینی شده است این مقادیر بصورت نقاط منقطع در نمودارها مشاهده می شود. از نظر بالینی خطر رد پیوند در بیماران با اختلال عملکرد مزمن طی زمان بطور مداوم افزایش دارد که مطابق نمودارهای تابع مخاطره برازش شده، نرخ این خطر در توزیع ارلانگ به  $\lambda$  و در توزیع هیپو- نمایی به  $Min(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4)$  همگرا می شود. میانگین، میانه و صدک های زمان بقاء از پارامترهای مهم و مورد نظر در تحلیل بقاء است که در اینجا نیز برای مدل های پارامتری محاسبه شده است. نرخ انتقال هر مرحله با توزیع ارلانگ  $0.044548$  بازاء هر ماه است بنابراین میانگین زمان انتظار برای رسیدن به رد پیوند  $89/79$  ماه برآورد می شود (جدول شماره ۲). براساس نتایج توزیع هیپو- نمایی این نرخ برای انتقال از مرحله ۱

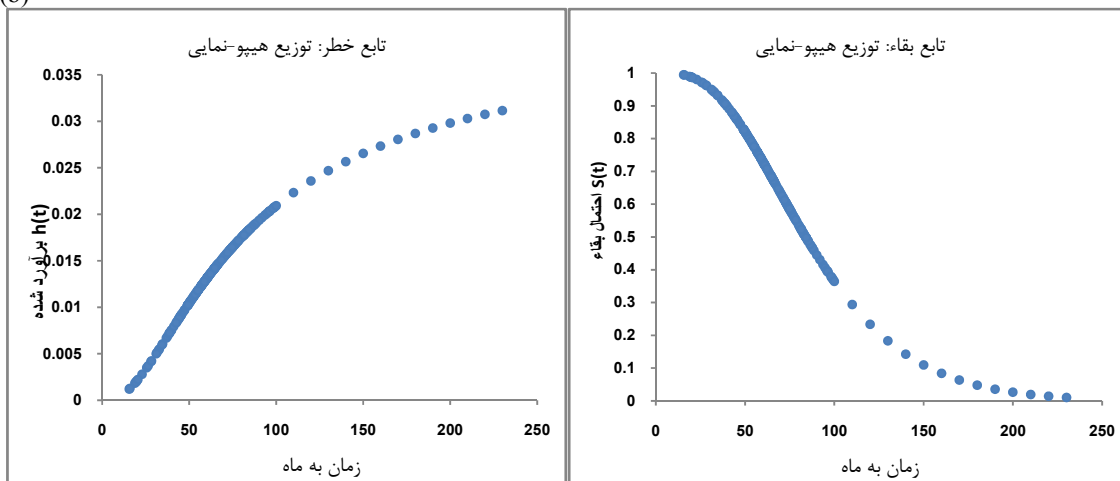
جدول شماره ۳- مقادیر منتخبی از  $\hat{S}(t)$  برای داده های بیماری کلیه

پیوندی برحسب ماه

احتمال بقاء $\hat{S}(t)$	زمان $t$
$0.10 \quad 0.25 \quad 0.50 \quad 0.75 \quad 0.90 \quad 0.95 \quad 0.99$	ارلانگ $149/8 \quad 115/10 \quad 82/51 \quad 56/83 \quad 38/80 \quad 31/07 \quad 18/86$
	هیپو- نمایی $155/2 \quad 118/04 \quad 84/01 \quad 57/81 \quad 39/74 \quad 31/07 \quad 18/86$



(a) (b)



(c) (d)

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

اسپاکس و همکاران (۳۶) برای گروه بیماران پیوندی با کلرانس کراتینین بیش از  $50 \text{ ml/min}$  در ۶ ماه بعد از پیوند و روند کاهشی بعد از آن احتمال بقاء پیوند با سانسور فوت به علل دیگر، در یکسال  $0/98$ ، پنج سال  $0/86$ ، هشت سال  $0/78$  و به طور مشابه در گروه بیماران پیوندی با کلرانس کراتینین کمتر از  $50 \text{ ml/min}$  در ۶ ماه بعد از پیوند با روند کاهشی بعد از آن یکساله  $0/83$ ، پنج ساله  $0/55$  و هشت ساله  $0/45$  و ده ساله  $0/39$  است. در مطالعه جمالی و همکاران (۱۱) احتمال بقاء کلیه در بیماران پیوندی در یکسال ۱، پنج سال حدود  $0/88$ ، هشت سال  $0/76$  و سیزده سال حدود  $0/49$  است. میزان بقاء کلیه در بیماران با اختلال عملکرد مزمن کلیوی در یک سال  $0/96$ ، پنج ساله  $0/62$  و چهارده ساله  $0/17$  است.

برمبنای مدل بالینی هستند که نتایج دقیق‌تری را نشان می‌دهند. در این 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، در بیماران با اختلال عملکرد مزمن با استفاده از توزیع‌های فاز- نوع مدل‌بندی شد. مطابق توزیع هیبو- نمایی، میانگین و میانه زمان انتظار برای رد پیوند به ترتیب  $91/6$  و  $84$  ماه برآورد می‌شود بقاء پیوند در ماه‌های ۱۸، ۵۸، ۱۱۸ و ۱۵۵ ماه بعد از پیوند به ترتیب  $0/99$ ،  $0/75$ ،  $0/25$  و  $0/10$  است. مطابق نتایج مطالعه کوکلا و همکاران (۳۹) میزان خام از دست رفتن کلیه پیوندی با حذف موارد فوت به علل دیگر،  $14/4$  درصد، احتمال بقاء یکساله آن ۱، پنج ساله  $0/9$  و ۹ ساله  $0/5$  گزارش گردیده است و میانه بقاء پیوند ۹ سال برآورد گردید. در مطالعه

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 می‌پذیریم اگر برازش خوبی از توزیع‌های پارامتریک برای داده‌ها داشته باشیم برآوردهای بارزشی 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 اسکروز می‌کنند (۴۲).

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

گیل و همکاران (۴۰) در مطالعه خود یک مدل رگرسیونی تکه 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 فرد زنده ۲۷/۳ سال برآورد کردند. 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 بر مبنای 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

### منابع

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Djamali A, Kendzioriski C, Brazy PC, Becker BN. Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 64: 1800-807.
- Chapman JR, O'Connell P J and Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3015-26.
- 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.
- Kreis HA and Ponticelli C. Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors. *Transplantation* 2001; 71: S559.
- 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- Cockcroft 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 onset 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.