



Application of joint longitudinal and survival Model in the Study of Creatinine Correlation and Other Factors with the Survival of Kidney Transplantation

Tahereh Abbasi-Asl¹, Masoud Karimlou², Zohreh Rostami³, Samaneh Hosseinzadeh^{4,*}

¹ MSc, Biostatistics Department, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

² Associate Professor, Biostatistics Department, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

³ Associate Professor, Nephrology and Urology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Assistance Professor, Biostatistics Department, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

* **Corresponding author:** Samaneh Hosseinzadeh, Assistance Professor, Biostatistics Department, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran. E-mail: hosseinzadeh.sam@gmail.com

Received: 05 Sep 2018

Accepted: 01 Oct 2018

Abstract

Introduction: Kidney transplantation is the most effective treatment of end-stage renal disease and its graft survival is an important challenge. The biomarker level of creatinine can be a predictor of transplant rejection time. The aim of this study is to determine the correlation of creatinine and other factors with the survival of kidney transplantation through of joint longitudinal and survival Model.

Methods: A descriptive-correlational study was performed on 165 recipients of kidney transplantation over 18 years of age during the years 2006 to 2016. The related data were collected from patients' files in hospitals and nephrology clinics. Creatinine during the postoperative period and time interval between surgery to rejection was introduced into the model as longitudinal and survival outcomes, respectively. The model was fitted in R statistical software.

Results: There was a positive and significant correlation between creatinine level and risk of rejection (P-value < 0.05, $\alpha = 0.7$). For a unit of increase in creatinine, the risk of rejection is approximately doubled. Factors associated with creatinine increase include receiving a brain dead donor member, having any blood transfusion records, kidney transplantation, and dialysis prior to transplantation (P-value < 0.05). The risk of transplant rejection for recipients of kidney transplants from brain death donors is about 2.7 times more than live donors (P-value < 0.05).

Conclusions: Reducing creatinine levels and transplanting live donors reduces the risk of rejection. It is suggested that the level of creatinine in patients with conditions such as blood transfusion or kidney transplantation and pre-transplant dialysis should be considered and checked in shorter times and drugs used to reduce creatinine.

Keywords: Blood Transfusion, Tissue Donor, Graft Loss, Renal Transplantation



کاربرد مدل توام طولی و بقا در بررسی همبستگی کراتینین و عوامل دیگر با بقا پیوند کلیه

طاهره عباسی اصل^۱، مسعود کریملو^۲، زهره رستمی^۳، سمانه حسین زاده^{۴*}

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه آمارزیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

^۲ دانشیار، گروه آمارزیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

^۳ دانشیار، مرکز تحقیقات نفرولوژی و اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

^۴ استادیار، گروه آمارزیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: سمانه حسین زاده، استادیار، گروه آمارزیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران. ایمیل:

hosseinzadeh.sam@gmail.com

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۷/۰۹

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۶/۱۴

چکیده

مقدمه: پیوند کلیه کارترین درمان بیماری مرحله نهایی کلیه و بقای پیوند یکی از چالش‌های مهم آن است. سطح نشانگرزیستی کراتینین می‌تواند پیش بینی کننده زمان رد پیوند باشد. هدف این مطالعه تعیین همبستگی کراتینین و عوامل دیگر با بقا پیوند کلیه از طریق مدل توام طولی و بقا می‌باشد.

روش کار: مطالعه به صورت توصیفی-همبستگی و بررسی ۱۶۵ گیرنده پیوند کلیه بالای ۱۸ سال طی سال‌های ۱۳۸۵ الی ۱۳۹۵ انجام شده است. اطلاعات از پرونده بیمار در بیمارستان و نزد متخصص کلیه و مجاری ادرار جمع آوری گردید. کراتینین در مدت درمان بعد از عمل و فاصله زمانی بین جراحی تا رد پیوند به ترتیب به عنوان پاسخ‌های طولی و بقا در مدل وارد شدند. مدل در نرم افزار آماری R برازش شد.

یافته‌ها: همبستگی مثبت و معنی‌داری بین سطح کراتینین و خطر رد پیوند حاصل شد ($P > 0.05$). به ازای یک واحد افزایش در کراتینین، خطر رد پیوند حدود دو برابر می‌شود. عوامل مرتبط با افزایش کراتینین عبارتند از دریافت عضو از اهدا کننده مرگ مغزی، داشتن هر یک از سوابق تزریق خون، پیوند کلیه و دیالیز قبل از پیوند ($P > 0.05$) می‌باشد. همچنین خطر رد پیوند برای گیرندگان کلیه پیوندی از اهدا کنندگان مرگ مغزی حدود ۲/۷ برابر اهدا کنندگان زنده می‌باشد ($P > 0.05$).

نتیجه گیری: کاهش سطح کراتینین و انجام پیوند از اهدا کنندگان زنده، خطر رد پیوند را کاهش می‌دهد. پیشنهاد می‌شود سطح کراتینین بیمارانی که شرایطی مثل تزریق خون یا پیوند کلیه و دیالیز قبل از پیوند دارند، مورد توجه بیشتر قرار گرفته و چکاپ آن‌ها در زمان کوتاه‌تری انجام شود و از داروهایی برای کاهش کراتینین استفاده شود.

واژگان کلیدی: تزریق خون، اهدا عضو، رد پیوند، پیوند کلیه

تمامی حقوق نشر برای انجمن علمی پرستاری ایران محفوظ است.

مقدمه

گیرد [۲-۴]. به گونه‌ای که کیفیت زندگی و طول عمر بیماران در چنین شرایطی پایین‌تر از افراد عادی برآورد شده است [۵]. در صورتی که کارایی بهتر در پیوند کلیه نسبت به دیالیز، باعث بهبود کیفیت زندگی می‌گردد (۱). با توجه به این که در نحوه جراحی و روش‌های تشخیصی پیشرفت‌های بسیاری دیده می‌شود، ولی عوارضی که بعد از پیوند اتفاق می‌افتد همچنان جزو مهمترین مشکلات بالینی است. عوارضی که می‌توان دو دسته کلی بقای بیمار و بقای کلیه پیوندی را برآیند متصور

پیوند کلیه یک روش درمانی قابل قبول و پذیرفته شده برای درمان بیماری مرحله نهایی کلیه (ESRD: End-Stage Renal Disease) به شمار می‌رود [۱]. علی‌رغم اینکه درمان‌های جایگزین دیگری مثل همودیالیز و دیالیز صفاقی نیز وجود دارد. معمولاً سلامت عمومی افرادی که تحت درمان دیالیز قرار می‌گیرند با افزایش مدت درمان، کاهش می‌یابد و باعث می‌شود فرد دچار افسردگی و به طور کلی در بدترین شرایط سلامتی (جسمی، روانی، اجتماعی و ...) قرار

کننده وجود نداشت و با تمام پیگیری‌های انجام شده در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و به علت محرمانه بودن در اختیار پژوهشگر قرار نگرفت. اطلاعات مورد بررسی شامل جنس گیرنده (مرد/زن)، سن گیرنده (سال)، منبع عضو پیوندی (دهنده مرگ مغزی/زنده)، سابقه تزریق خون (دارد/ندارد)، سابقه دیابت (دارد/ندارد)، سابقه پیوند قبلی کلیه (دارد/ندارد)، سطح کراتینین سرم (mg/dl) (یک هفته بعد از عمل، یک ماه بعد از عمل، شش ماه بعد از عمل و تا ۵ سال هر شش ماه یکبار)، فاصله زمانی بین تاریخ جراحی تا تاریخ رد پیوند در صورت رد پیوند یا تاریخ آخرین زمان پیگیری بیمار در صورت عدم رد پیوند (ماه) بود. در این مطالعه رد پیوند کلیه به صورت برگشت بیمار به مرحله دیالیز یا انجام پیوند بعدی بیمار بر اساس تشخیص پزشک متخصص کلیه و مجاری ادرار تعریف شده است.

در کل ۱۸۶ پرونده بیمار مورد مطالعه قرار گرفت و پرونده بیمارانی که اطلاعات آن‌ها کامل نبوده و بسیاری از اطلاعات ثبت نشده بود از مطالعه خارج شدند. پس از مرتب کردن داده‌ها، اطلاعات ۱۶۵ بیمار برای تجزیه و تحلیل در این پژوهش باقی ماند. در این مطالعه فقط اطلاعات بیمارانی جمع آوری و به خاطر اصل محرمانگی، نام و نام خانوادگی بیمار و پزشک ثبت و گزارش نگردید. نتایج نیز به صورت کلی میانگین و درصد ارائه شده است. جهت تعیین عوامل مرتبط با سطح کراتینین بعد از پیوند کلیه و عوامل مرتبط با بقای کلیه پیوندی از مدل توأم طولی و بقا با پارامتر مشترک استفاده گردید. این مدل همچنین ارتباط تغییرات و خط سیر طولی کراتینین در طول مدت درمان بعد از جراحی بر خطر رد پیوند را نشان می‌دهد. از مدل اثرات آمیخته برای فرایند طولی کراتینین و مدل مخاطرات وایبل برای فرایند بقا در مدل توأم و همچنین از الگوریتم EM برای ماکزیمم سازی تقریبی لگاریتم درستی‌نمایی استفاده گردید [۱۱۳]. برای تحلیل داده‌ها از بسته JM در نرم افزار R نسخه ۳.۴.۳ استفاده گردید. سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

محدوده سنی بیماران ۱۸-۷۶ سال با میانگین ۴۱ و متوسط $41/8 \pm 13/4$ سال بود. جنسیت ۶۰ درصد بیماران مرد بود. منبع عضو پیوندی ۱۲۲ بیمار (۷۳/۹ درصد) زنده بود. میانگین و متوسط مدت زمان پیگیری به ترتیب ۵۰/۳۷ و ۳۷/۸۹ ماه بود. در مجموع ۱۳۱۸ مشاهده از اندازه‌های تکراری در طی این زمان در بیماران ثبت شد. توزیع سایر مشخصات بیماران در **جدول ۱** ارائه شده است. میانگین سطح کراتینین خون به تفکیک بیمارانی که رد پیوند را تجربه کردند و گروهی که رد پیوند نداشتند در برخی از زمان‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد که نوسان سطح کراتینین در گروه رد پیوند بیشتر و میانگین‌ها بالاتر از گروه عدم رد پیوند بوده است (**جدول ۲**).

بود [۶]. این عوارض افزایش مدت و دفعات بستری در بیمارستان و هزینه و مرگ را به همراه خود می‌آورد (۱). عملکرد کلیه بعد از پیوند، یک دامنه پیوسته‌ای از عملکرد نرمال تا عدم وجود عملکرد را شامل می‌شود [۷] و تأخیر در عملکرد کلیه پیوندی نیاز به انجام دیالیز مجدد برای بیمار در هفته‌های بعد از عمل جراحی را به همراه دارد [۷]. در ایران نرخ بقای پیوند در یک و پنج سال بعد از عمل پیوند به ترتیب ۸۲ درصد و ۶۳ درصد برآورد شده است [۶]. در حالیکه برآورد طولی فعلی بقا به ترتیب در سال‌های اول و پنجم بعد از پیوند کلیه ۹۵ درصد و ۹۰ درصد می‌باشد [۶]. میزان تجمعی بقای ده ساله پیوند کلیه در پژوهشی در ایران ۸۵/۸ درصد بدست آمده است [۸]. در پژوهش دیگری میزان بقای ۵ ساله به تفکیک اهدا کننده زنده فامیل ۹۲/۴ درصد و اهدا کننده زنده غیرفامیل ۹۲/۶ درصد و در پیوند از دهنده مرگ مغزی ۸۲/۱ درصد برآورد شده است [۹].

با توجه به شیوع بالا و روند رو به رشد بیماران تحت درمان جایگزین کلیه (شیوع ۳۶۰ نفر در میلیون جمعیت) [۱۰] و محدود بودن منابع عضو پیوندی و بار مالی بسیار، بررسی مسائل مربوط به این بیماران مهم می‌باشد [۶]. شناخت عوامل مؤثر که باعث رد پیوند و بقای کوتاه مدت آن در بدن بیماران می‌گردد، می‌تواند در مدیریت صحیح و مراقبت‌های لازم برای بیماران در معرض خطر رد پیوند قبل و بعد از عمل کمک کننده و مؤثر واقع گردد. در کنار عوامل زمینه‌ای مؤثری که در مطالعات اثر آن‌ها بر رد پیوند کلیه بررسی شده است از جمله نوع دهنده (دهنده مرگ مغزی، اهدا کننده زنده)، سن دهنده و بیمارهای زمینه‌ای گیرنده فشار خون و دیابت [۱۱]، بررسی نشانگرهای زیستی مرتبط با عملکرد کلیه مانند سطح کراتینین خون بیمار می‌تواند راهنمای خوب و مؤثری در شناخت بهتر این عوامل مهم باشد [۶، ۱۲]. در کنار هم قرار دادن و تحلیل همزمان مقادیر کراتینین خون (که در طول زمان از لحظه پیوند تا زمان پیگیری وی ادامه می‌یابد) و مدت زمان رد پیوند از لحظه جراحی و با کمک آنالیزهای پیشرفته آماری می‌توان از دقت بیشتر و اریبی کمتر نتایج و برآوردهای مدل و میزان اثرگذاری عوامل مرتبط اطمینان حاصل نمود [۶]. با توجه به مطالب ذکر شده هدف این مطالعه تعیین همبستگی کراتینین و عوامل دیگر با بقا پیوند کلیه از طریق مدل توأم طولی و بقا می‌باشد.

روش کار

این پژوهش از نوع توصیفی-همبستگی و جامعه آماری آن بیماران ۱۸ سال و بالاتر که طی سال‌های ۱۳۸۵ الی ۱۳۹۵ در بیمارستان بقیه الله تهران تحت عمل پیوند کلیه قرار گرفته‌اند می‌باشد. نمونه گیری به صورت تمام شماری انجام شد. اطلاعات مورد نیاز از پرونده بیماران که در بایگانی بیمارستان و در ادامه درمان در پرونده بیمار نزد پزشک متخصص کلیه و مجاری ادرار همان بیمارستان ثبت شده بود، جمع آوری گردید. در پرونده بیمار اطلاعاتی مانند سن، جنس و نسبت اهدا

جدول ۱: توزیع فراوانی وضعیت بیماران قبل از انجام پیوند

متغیر	بلی	خیر
سابقه پیوند کلیه	۲۵ (۱۵/۲)	۱۴۰ (۸۴/۸)
سابقه تزریق خون	۵۴ (۳۲/۷)	۱۱۱ (۶۷/۳)
سابقه دیابت	۳۰ (۱۸/۲)	۱۳۵ (۸۱/۸)
سابقه دیالیز	۱۳۰ (۷۸/۸)	۳۵ (۲۱/۲)

جدول ۲: میانگین سطح کراتینین خون در برخی زمان‌های مورد مطالعه به تفکیک وضعیت پیوند

زمان	تعداد	میانگین	انحراف معیار
رد پیوند			
هفته اول	۴۱	۵/۴۱	۳/۴۳
ماه ۶	۱۸	۴/۳۱	۲/۹۷
ماه ۱۲	۱۰	۳/۱۸	۲/۱۷
ماه ۲۴	۶	۲/۵۱	۱/۱۳
ماه ۳۶	۶	۳/۶۹	۲/۳۶
ماه ۴۸	۵	۴/۳۹	۱/۷۷
عدم رد پیوند			
هفته اول	۱۲۴	۱/۶۹	۰/۹۷
ماه ۶	۱۲۴	۱/۴۲	۰/۵۷
ماه ۱۲	۱۲۱	۱/۴۲	۰/۵۷
ماه ۲۴	۱۰۶	۱/۳۵	۰/۴۹
ماه ۳۶	۹۴	۱/۳۴	۰/۴۶
ماه ۴۸	۸۶	۱/۲۹	۰/۴۱

جدول ۳ ارائه شده است. پارامتر α نشانگر قدرت ارتباط بین نشانگر زیستی کراتینین طولی با خطر رد پیوند است. مقدار این همبستگی حدود ۰/۷ و معنی‌دار است و نشان می‌دهد یک همبستگی مثبت و معنی‌دار بین خطر رد پیوند و تغییرات سطح کراتینین خون در گیرندگان کلیه پیوندی وجود داشته است. به ازای یک واحد افزایش در مقدار کراتینین، خطر رد پیوند دو برابر می‌شود. از میان متغیرهای بررسی شده فقط متغیر منبع عضو پیوندی همبستگی معناداری با رد پیوند داشت. به شرط ثابت نگه داشتن سایر متغیرها خطر رد پیوند برای گیرندگان کلیه پیوندی از اهدا کنندگان مرگ مغزی ۲/۸۸ برابر دهنده زنده می‌باشد ($P > 0/05$). داشتن سابقه پیوند کلیه نیز گرچه معنی‌دار نیست ولی میزان خطر رد پیوند در افراد با سابقه پیوند کلیه ۲/۱۹ برابر افراد بدون سابقه پیوند کلیه است که نشان دهنده اهمیت رابطه این سابقه با خطر رد پیوند است.

نتیجه برازش مدل توأم در دو زیر مدل طولی و بقا در جدول ۳ ارائه شده است. در زیر مدل طولی متغیرهای سابقه پیوند کلیه، سابقه تزریق خون و سابقه دیالیز قبل پیوند و منبع عضو پیوندی بر تغییرات مقدار کراتینین همبستگی معنی‌داری داشتند ($P > 0/05$). متغیرهای جنسیت، سن و سابقه دیابت همبستگی معناداری بر میزان کراتینین در طول زمان نداشتند ($P < 0/05$). همچنین روند تغییرات کراتینین در طول زمان، منفی ولی معنی‌دار نبود. داشتن هر یک از سوابق پیوند قبلی کلیه، تزریق خون یا دیالیز قبل پیوند به شرط ثابت نگه داشتن سایر متغیرها باعث افزایش میانگین کراتینین شده است. بعلاوه، به شرط ثابت نگهداشتن سایر متغیرها افرادی که منبع عضو پیوندشان دهنده مرگ مغزی بوده است میانگین کراتینین بالاتری داشتند. در زیرمدل بقا، رابطه متغیرهای مستقل با زمان رد پیوند با شاخص مخاطره نسبی (HR: Hazard Ratio) محاسبه گردید که در

جدول ۳: نتیجه مدل توأم طولی و بقا در بیماران پیوند کلیه

متغیر مستقل	ضریب	خطای معیار (SE)	P-value	Hazard Ratio (HR)
زیرمدل طولی				
سن	۰/۰۰۲	۰/۰۱۴	۰/۸۸۳	-
جنسیت مرد	۰/۵۹۹	۰/۳۶۱	۰/۰۹۶	-
داشتن سابقه دیابت	-۰/۱۲۰	۰/۵۱۰	۰/۸۱۴	-
داشتن سابقه پیوند کلیه	۱/۳۵۴	۰/۵۰۱	۰/۰۰۷	-
داشتن سابقه تزریق خون	۱/۳۳۲	۰/۳۸۱	>۰/۰۰۱	-
داشتن سابقه انجام دیالیز	۱/۱۵۱	۰/۴۳۵	۰/۰۰۸	-
منبع عضو پیوندی جسد	۰/۶۹۱	۰/۳۳۹	۰/۰۴۱	-
زمان اندازه‌گیری کراتینین	-۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۳۵۵	-
زیرمدل بقا				
سن	۰/۰۲۲	۰/۰۱۴	۰/۱۲۲	۱/۰۲
جنسیت مرد	-۰/۴۷۱	۰/۳۸۹	۰/۲۲۷	۰/۶۲
داشتن سابقه دیابت	۰/۰۸۳	۰/۵۱۸	۰/۸۷۲	۱/۰۹
داشتن سابقه پیوند کلیه	۰/۷۸۲	۰/۴۳۹	۰/۰۷۵	۲/۱۹
داشتن سابقه تزریق خون	۰/۴۰۶	۰/۳۷۹	۰/۲۸۴	۱/۵۰
داشتن سابقه انجام دیالیز	-۰/۵۴۴	۰/۷۶۲	-۰/۴۷۵	۱/۷۲
منبع عضو پیوندی جسد	۰/۹۷۸	۰/۴۰۱	-۰/۰۱۵	۲/۶۶
α	۰/۷۲۱	۰/۰۸۸	>۰/۰۰۱	۲/۰۶

[۲۴، ۲۵]. در مطالعه حاضر نشان داده شد که داشتن سابقه تزریق خون قبل از پیوند به طور معنی داری باعث افزایش کراتینین می‌گردد. در چند مطالعه نشان داده شده است که تزریق خون نیز سبب حساس شدن HLA می‌شود [۲۳، ۲۴، ۲۶، ۲۷].

همخوانی مطالعه حاضر در مورد نتیجه عدم همبستگی معنی داری جنسیت و سن گیرنده با چندین مطالعه مشاهده می‌شود. در این مطالعات نیز جنسیت [۸، ۱۸، ۲۸، ۲۹] و سن گیرنده [۱۴، ۲۸، ۲۹] همبستگی معنی داری با بقای پیوند کلیه و سطح کراتینین نداشتند. این در صورتی است که عدم تطابق جنسیت گیرنده و دهنده باعث کاهش معنی داری در بقای پیوند کلیه می‌گردد [۲۱]. هماهنگ بودن سن گیرنده و دهنده نیز بقای پیوند را افزایش می‌دهد [۳۰]. در این مطالعه سن و جنس دهنده پیوند در پرونده بیماران وجود نداشت و لذا بررسی این عوامل امکان پذیر نبود.

سابقه دیالیز مشابه مطالعات دیگر به طور مستقیم بر زمان رد پیوند همبستگی نداشت، ولی باعث افزایش میانگین کراتینین شده است. با این وجود Briganti و همکاران در نتایج مطالعه خود نشان دادند که بقای پیوند کلیه در بیماران که مدت زمان طولانی‌تری دیالیز شده‌اند کمتر از افرادی است که کمتر دیالیز شده‌اند [۳۰]. در آن مطالعه مدت زمان دیالیز شدن به صورت یک متغیر کمی در نظر گرفته شده و در مدل برازش شده است ولی در مطالعه حاضر صرف داشتن و نداشتن سابقه دیالیز در نظر گرفته شده است.

نتیجه گیری

بر اساس یافته‌ها، افزایش سطح کراتینین و انجام پیوند از دهنده مرگ مغزی، خطر رد پیوند را افزایش می‌دهد. و عواملی مانند داشتن سابقه تزریق خون یا پیوند کلیه و دیالیز و انجام پیوند از دهنده مرگ مغزی با افزایش سطح کراتینین خون مرتبط است. محدودیت‌های این مطالعه شامل تعداد کم نمونه و ناقص بودن پرونده‌ها (به خصوص مشخصات دهندگان پیوند مثل سن، جنس، داشتن نسبت فامیلی) می‌باشد که باعث گردید امکان بررسی جامع‌تر با وجود متغیرهای بیشتر و کامل‌تر فراهم نشود.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد رشته آمار، طاهره عباسی اصل و به راهنمایی دکتر سمانه حسین زاده این و با کد اخلاق IR.USWR.REC.1396.137 از دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی اجرا شد. نویسندگان از همکاری صمیمانه کارکنان محترم "مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقیه الله" کمال تشکر را دارند.

References

1. Salehipour M, Salahi H, Jalaeian H, Bahador A, Nikeghbalian S, Barzideh E, et al. Vascular complications following 1500 consecutive living and cadaveric donor renal transplantations: a single center study. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009;20(4):570-2. pmid: 19587495

مطالعه حاضر با هدف تعیین همبستگی کراتینین و عوامل دیگر با بقا پیوند کلیه از طریق مدل توام طولی و بقا انجام شده است. نتایج نشان داد که داشتن سوابق دیالیز، تزریق خون و پیوند کلیه قبل از پیوند و منبع عضو پیوندی دهنده مرگ مغزی باعث افزایش میانگین کراتینین در طول درمان بعد از جراحی می‌شود. از عوامل مرتبط با خطر رد پیوند نیز می‌توان به افزایش کراتینین در طول زمان و منبع عضو پیوندی دهنده مرگ مغزی یا مرگ مغزی و سابقه پیوند کلیه اشاره نمود. همانطور که اشاره شد سطح کراتینین در طول درمان بعد از جراحی با زمان رد پیوند همبستگی داشت. به این معنی که خطر شکست پیوند در گیرندگانی که سطح کراتینین خون آنها افزایش می‌یابد، بیشتر می‌شود. چندین مطالعه رابطه کراتینین روزهای مختلف بعد از پیوند را با بقای کلیه پیوندی مورد بررسی قرار داده‌اند. حسن زاده و همکاران نشان دادند با افزایش یک واحد کراتینین در روز مرخصی از بیمارستان، مخاطره پس زدن پیوند ۱/۵۷ برابر می‌شود [۱۴]. Morales و همکاران در یک تحلیل چند متغیره نشان دادند، مقدار کراتینین شش ماه بعد از پیوند یکی از پیش بینی‌های مستقل و مهم در رد پیوند می‌باشد [۱۵].

در مطالعه حاضر همبستگی منبع دهنده پیوند کلیه با کراتینین و نیز با بقای پیوند معنی دار شد. به گونه‌ای که سطح کراتینین در افرادی که اهدا کننده مرگ مغزی داشتند، بالاتری و خطر دفع پیوند بیشتری نسبت به اهدا کننده زنده داشتند. برخی مطالعات با استفاده از مدل‌های معمول بقا و بدون در نظر گرفتن نشانگر کراتینین نشان دادند که دریافت پیوند از دهنده زنده بقای پیوند را افزایش می‌دهد [۷، ۹، ۱۶-۱۸]. مطالعه مراغی و همکاران ($HR = 2/52$) و یونسپور و همکاران ($HR = 1/82$) نیز این مطلب را تأیید کردند [۶، ۱۲]. افزایش خطر رد پیوند در اهدا کنندگان دهنده مرگ مغزی ممکن است به علت مدت زمان ایسکمی سرد باشد که برخی مطالعات اثر معنی دار آن را بر کاهش بقا پیوند نشان دادند [۱۶، ۱۹، ۲۰]. هر چند سابقه پیوند قبلی با زمان رد پیوند همبستگی معنی داری نداشت، ولی شاخص خطر نسبیان بالا بود. طوریکه در افراد دارای پیوند قبلی خطر رد پیوند دو برابر می‌شد و همچنین با سطح کراتینین خون نیز همبستگی معنی دار داشت و در این افراد میانگین بالاتر بود.

Jones-Burton & Howell در یک مطالعه گذشته‌نگر در ۲۱۳۰ بیمار پیوندی طی سال‌های ۱۹۹۳ تا ۲۰۰۳، نشان داد که مخاطره نسبی پس زدن پیوند برای افرادی که سابقه پیوند دارند ۳ برابر افرادی است که سابقه ندارند [۲۱]. نتایج مطالعه حاضر با چندین مطالعه دیگر همخوانی دارد [۶، ۱۲]. مطالعات نشان دادند که سابقه پیوند کلیه ممکن است باعث حساس شدن (HLA: Human Leukocyte Antigen) شده [۲۲، ۲۳] و لذا بقای پیوند کلیه را کاهش می‌دهد

2. McKay D, Steinberg SM. Kidney transplantation: a guide to the care of kidney transplant recipients: Springer; 2010.
3. Maghsoodi S, Garousi S, khajooie Z. The Correlation between Social Support and Social Health of Patients on Hemodialysis in the City of Kerman %J Journal of Health

- Promotion Management. *J Health Promot Manage* 2018;7(1):44-51.
4. Afkand S, Nourozi Tabrizi K, Fallahi Khoshknab M, Reza Soltani P. The impact of multi-dimensional model of psychiatric rehabilitation care on hemodialysis patient's depression %*J Journal of Health Promotion Management. J Health Promot Manage* 2012;1(3):7-16.
 5. tatar m, rahgozar m, amirkhanloo s, hosseinzadeh s. The Relationship between Blood Creatinine Levels and Survival of Patients with Kidney Disease Using Joint Longitudinal and Survival Model %*J Journal of Health Promotion Management. J Health Promot Manage* 2017;6(3):12-9. doi: 10.21859/jhpm-07012
 6. Maraghi E, Rahimi Foroushani A, Younespour S, Rostami Z, Einollahi B, Eshraghian MR, et al. Longitudinal Assessment of Serum Creatinine Levels on Graft Survival After Renal Transplantation: Joint Modeling Approach. *Nephrourol Mon.* 2016;8(4):e37666. doi: 10.5812/numonthly.37666 pmid: 27795953
 7. Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, Broeders N, Touly M, Hoang AD, et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation.* 2008;85(7 Suppl):S3-9. doi: 10.1097/TP.0b013e318169c29e pmid: 18401260
 8. Almasi-Hashiani A, Rajaeefard A, Hasanzadeh J. Survival analysis of renal transplantation and its relationship with age and sex. *Koomesh.* 2010;11(4):302- 7.
 9. Almasi-Hashiani A, Hassanzade J, Rajaeefard A, Salahi H. The relationship between graft survival rate of renal transplantation and donor source in transplanted patients at the transplantation center of Namazi Hospital of Shiraz. *Arak Med Univ J.* 2011;14(2):10-7.
 10. Malekmakan L, Tadayon T, Roozbeh J, Sayadi M. End-stage Renal Disease in the Middle East: a Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Kidney Dis.* 2018;12(4):195-203. pmid: 30087213
 11. Abdi E, Savoj S, Nejadgashti H, Aris S, Prooshani Nia F, Ataipour Y. Renal Transplantation Results in Hashemi Nejad Hospital during 1996-2005 and its Comparison with that of 1986-1996. *J Iran Med Sci Univ.* 2006;50(13):113-20.
 12. Younespour S, Rahimi Foroushani A, Maraghi E, Rostami Z, Einollahi B, Eshraghian MR, et al. Longitudinal Serum Creatinine Levels in Relation to Graft Loss Following Renal Transplantation: Robust Joint Modeling of Longitudinal Measurements and Survival Time Data. *Nephrourol Mon.* 2016;8(5):e39292. doi: 10.5812/numonthly.39292 pmid: 27878113
 13. Rizopoulos D. JM: An R package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. *J Stat Software (Online).* 2010;35(9):1-33.
 14. Hassanzade J, Salahi H, Rajaeefard A, Zeighami B, Almasi-Hashiani A. 10-year Graft Survival Analysis of Renal Transplantation and Factors Affecting it in Patients Transplanted from Live Donor in Shiraz Transplant Research Center during 1999-2009. *J Kerman Univ Med Sci* 2011;18(1):28- 39.
 15. Morales JM, Marcen R, del Castillo D, Andres A, Gonzalez-Molina M, Oppenheimer F, et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27 Suppl 4(suppl_4):iv39-46. doi: 10.1093/ndt/gfs544 pmid: 23258810
 16. Roodnat JJ, Mulder PG, Van Riemsdijk IC, JN IJ, van Gelder T, Weimar W. Ischemia times and donor serum creatinine in relation to renal graft failure. *Transplantation.* 2003;75(6):799-804. doi: 10.1097/01.TP.0000056632.00848.8D pmid: 12660505
 17. Courtney AE, McNamee PT, Maxwell AP. The evolution of renal transplantation in clinical practice: for better, for worse? *QJM.* 2008;101(12):967-78. doi: 10.1093/qjmed/hcn136 pmid: 18927195
 18. Briganti EM, Wolfe R, Russ GR, Eris JM, Walker RG, McNeil JJ. Graft loss following renal transplantation in Australia: is there a centre effect? *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(6):1099-104. pmid: 12032203
 19. Pugliese O, Quintieri F, Mattucci DA, Venettoni S, Taioli E, Costa AN. Kidney graft survival in Italy and factors influencing it. *Prog Transplant.* 2005;15(4):385-91. pmid: 16477822
 20. Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E, Almond PS, Gruessner RW, Najarian JS, et al. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. *Transplantation.* 1995;59(7):962-8. pmid: 7709456
 21. Feyssa E, Jones-Burton C, Ellison G, Philosophe B, Howell C. Racial/ethnic disparity in kidney transplantation outcomes: influence of donor and recipient characteristics. *J Natl Med Assoc.* 2009;101(2):111-5. pmid: 19378626
 22. Adib M, Abolhasani R. Prevalence and production of HLA antibodies by blood transfusion in renal transplant patients in Isfahan. *J Isfahan Med Sch* 2000;18(57):8- 11.
 23. Joosten SA, Sijpkens YW, van Kooten C, Paul LC. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney Int.* 2005;68(1):1-13. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00376.x pmid: 15954891
 24. Scornik JC, Bromberg JS, Norman DJ, Bhandari M, Gitlin M, Petersen J. An update on the impact of pre-transplant transfusions and allosensitization on time to renal transplant and on allograft survival. *BMC Nephrol.* 2013;14(1):217. doi: 10.1186/1471-2369-14-217 pmid: 24107093
 25. Macdougall IC, Obrador GT. How important is transfusion avoidance in 2013? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(5):1092-9. doi: 10.1093/ndt/gfs575 pmid: 23486660
 26. Mattsson J, Ringden O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(1 Suppl 1):165-70. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.10.025 pmid: 18162238
 27. Obrador GT, Macdougall IC. Effect of red cell transfusions on future kidney transplantation. *Clin J Am*

- Soc Nephrol. 2013;8(5):852-60. doi: [10.2215/CJN.00020112](https://doi.org/10.2215/CJN.00020112) pmid: 23085723
28. Fujita T, Kato M, Funahashi Y, Komatsu T, Kinukawa T, Kamiyama O, et al., editors. Factors having effect on graft survival in cadaveric renal transplantation. Transplantation proceedings; 2014: Elsevier.
29. Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R, Friedman G, Jacobs M, Kaplan B. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. Transplantation. 1999;68(9):1294-7. pmid: 10573066
30. Lee SH, Oh C-K, Shin GT, Kim H, Kim SJ, Kim SI, editors. Age matching improves graft survival after living donor kidney transplantation. Transplantation proceedings; 2014: Elsevier.