

عوامل مؤثر بر نسبت شفایافتگی در پیوند قرنیه با استفاده از تحلیل بقا

میترا رحیمزاده کیوی^۱، ابراهیم حاجی زاده^۲، فرزاد اسکندری^۳، سپهر فیضی^۴

^۱ دانشجوی دکتری آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

^۲ دانشیار آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

^۳ دانشیار آمار، دانشکده اقتصاد، دانشگاه علامه طباطبائی، تهران، ایران.

^۴ استادیار چشم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: شایع ترین علت دفع دیررس پیوند قرنیه، دفع آن توسط دستگاه ایمنی فرد می باشد که عوامل متعددی در وقوع آن مؤثرند. از آنجایی که در پیوند قرنیه تعداد زیادی از افراد عضو پیوندی را دفع نمی کنند؛ لذا در تحلیل بررسی عوامل مؤثر در چنین داده هایی در طی زمان، از آنالیز بقا با نسبت شفایافتگی استفاده می شود. هدف اصلی این مطالعه برآورد نسبت شفایافته ها (کسانی که پیوند در آن ها دفع نمی شود) و بررسی عوامل مؤثر بر آن در بیماران مبتلا به قوز قرنیه در مرکز بهداشتی - درمانی لبافی نژاد می باشد.

روش بررسی: در این بررسی، مطالعه از نوع متکی بر داده های موجود Routine Data Base Study است. اطلاعات مورد نیاز با بررسی پرونده های موجود بیماران مبتلا به قوز قرنیه که در آن ها پیوند قرنیه انجام گرفته، جمع آوری گردید. در آنالیز بقا به بیمارانی که عضو پیوندی را دفع نمی کنند، افراد شفایافته گفته می شود. در این مطالعه برای بررسی عوامل مؤثر بر نسبت شفایافتگی از مدل شفایافته با تابع بقا و ایبل و تابع ربط لجستیک که دارای دقت و انعطاف پذیری بیشتری می باشند، استفاده شده است.

یافته ها: از بین ۱۱۹ بیمار که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، در ۳۱ مورد (۲۶٪) دفع پیوند وجود داشت. از بین عوامل تاثیرگذار بر دفع پیوند، تنها در واسکولاریزاسیون قرنیه و سن بالای ۲۵ سال اثر معنی دار در کاهش نسبت شفایافتگی مشاهده گردید. به این ترتیب که با استفاده از این مدل نسبت شفایافتگی مورد انتظار در افراد بدون واسکولاریزاسیون قرنیه و سن کمتر از ۲۵ سال ۸۱٪ در افراد بدون واسکولاریزاسیون قرنیه و سن بیش از ۲۵ سال ۶۴٪، در افراد با واسکولاریزاسیون قرنیه و سن کمتر از ۲۵ سال ۱۹٪ و در افراد با واسکولاریزاسیون قرنیه و سن بیش از ۲۵ سال ۹٪ بود. با استفاده از برآورد حاصل ضریبی کاپلان - مایر نسبت شفایافتگی مشاهده شده، در گروه های فوق به ترتیب ۷۹٪، ۶۱٪، ۲۷٪ و ۰٪ به دست آمد. همان طور که مشاهده می شود با استفاده از مدل تحلیل بقا با نسبت شفایافتگی می توان برآوردهایی با دقت خوب و نزدیک به برآورد حاصل ضریبی کاپلان - مایر حاصل نمود.

نتیجه گیری: یکی از محاسن مدل سازی آماری، قابلیت تعمیم نتایج به دست آمده و کاربرد آن در پیشگویی می باشد. به طوری که با توجه به نتایج به دست آمده می توان گفت که واسکولاریزاسیون قرنیه، مهم ترین عامل خطر در کاهش نسبت شفایافتگی است. هم چنین این مدل از نظر کاربردی نیز می تواند، در تحلیل داده های بقایی که درصدی از افراد جامعه در معرض وقوع پیشامد نیستند؛ مورد استفاده قرار گیرد.

کلید واژه ها: دفع پیوند؛ قوز قرنیه؛ تحلیل بقا؛ نسبت شفایافتگی؛ پیوند قرنیه.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: hajitm@yahoo.com

تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۸۴۵۲۴

تاریخ پذیرش: ۸۸/۴/۲۸

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۲/۱۲

مقدمه

Penetrating Keratoplasty) PK) و پیوند قرنیه لایه ای
(Lamellar Keratoplasty) LK انجام می شود. قوز قرنیه
(Keratoconus) یکی از شایع ترین علل پیوند قرنیه در ایران است.
این بیماری که یک بیماری غیرالتهابی و غیرارتشاحی قرنیه می باشد،

پیوند قرنیه یکی از متداول ترین اعمال جراحی پیوند اعضا می باشد
که طی سال های اخیر به خصوص در کشور ایران پیشرفت به سزایی
داشته است. پیوند قرنیه به دو صورت پیوند قرنیه نفوذی

دفع یا عدم دفع قرینه پیوندی و تاریخ اولین دفع پیوند و یا زمان آخرین معاینه چشم بود. زمانی قرینه پیوندی را دفع شده در نظر می‌گیرند که قرینه پیوندی، به مدت ۱۰ روز تا ۲ هفته شفاف بوده و سپس در اثر واکنش‌های ایمنی میزبان علائم دفع در آن ظاهر شود. دفع پیوند قرینه می‌تواند در لایه‌های مختلف اعم از اپیتلیوم، استروما و یا اندوتلیوم ایجاد گردد که در این بین دفع اندوتلیوم از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۸). عوامل زیادی به عنوان افزایش‌دهنده‌ی خطر دفع پیوند قرینه ذکر شده‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان سن گیرنده، واسکولاریزاسیون قرینه، پیوند دو طرفه، پیوند مجدد، اندازه قطر قرینه پیوندی، آلرژی شدید چشمی و بیماری‌های همراه چشم را نام برد. در این مطالعه زمان بقای پیوند، فاصله زمانی بین انجام پیوند تا زمان اولین دفع در نظر گرفته شده است. در موارد عدم دفع پیوند، نیز فاصله زمانی از انجام پیوند تا آخرین معاینه به عنوان داده‌ی بقای ناتمام (سنسور شده) تعریف گردید. برای تجزیه و تحلیل این داده‌ها، به دلیل وجود درصد بالای افرادی که در آن‌ها دفع پیوند رخ نمی‌دهد و نیز نامعلوم بودن زمان رخداد شکست که اصطلاحاً به آن‌ها زمان سنسورشدگی گفته می‌شود، از آنالیز بقا استفاده شده است. اگرچه استفاده از آنالیز بقا نیز به دلیل پیش فرض در معرض خطر بودن تمامی افراد جامعه، و در مطالعات مربوط به پیوند اعضا به علت مواجهه با درصد قابل توجهی از بیمارانی که عضو پیوندی را دفع نمی‌کنند (افراد مصون *Insusceptible* و یا شفایافته *Cured*) خالی از اشکال نمی‌باشد؛ لذا در این مطالعه از نوع خاصی از مدل‌های بقا تحت عنوان مدل‌های شفایافته (*Cure Model*) استفاده گردید. به کارگیری آنالیزهای متداول بقا هنگامی که افراد مصون و یا شفایافته وجود دارند، باعث به دست آوردن نتایج اشتباه و گمراه‌کننده خواهد شد (۹). در آنالیز بقا مدل‌های شفایافته در دو دسته کلی مدل‌های شفایافته آمیخته (*Mixture Cure Model*) و مدل‌های شفایافته نآمیخته *Non-Mixture Cure Model* مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۰). در مدل‌های شفایافته آمیخته، فرض بر این است که جامعه به صورت ناهمگن از دو زیر جامعه، افراد در معرض خطر و افراد مصون تشکیل شده است. در این مدل‌ها فرض می‌شود هر فرد با احتمال p در معرض خطر برای تجربه پیشامد مورد نظر باشد و با احتمال $1-p$ در معرض خطر نباشد (مصون، شفایافته). برای مدل‌سازی این داده‌ها، از تابع آمیخته‌ای استفاده می‌کنند که تابع بقای آن برای

حدود یک‌سوم از موارد پیوند قرینه را به خود اختصاص می‌دهد (۱). قوز قرینه حالتی است که در آن استرومای قرینه در اثر یک پدیده غیرالتهابی نازک شده و قرینه حالت مخروطی (قوز) پیدا می‌کند. نازک‌شدگی قرینه منجر به ایجاد آستیگماتیسم نامنظم، نزدیک‌بینی، انحنای بیش از حد قرینه و در نتیجه کاهش دید می‌گردد. این بیماری پیش‌رونده بوده و هر دو چشم را گرفتار می‌کند. استفاده از عینک و لنزهای تماسی سخت در مراحل اولیه بیماری از طریق اصلاح آستیگماتیسم نامنظم به طور قابل ملاحظه‌ای بینایی بیمار را بهبود می‌بخشد، ولی در موارد عدم توانایی مؤثر عدسی تماسی در اصلاح دید بیمار و یا پیشرفت قوز قرینه، از پیوند قرینه استفاده می‌شود (۲). پیوند موفق به پیوندی گفته می‌شود که از نظر اپتیکی شفاف بوده و دید خوبی به بیمار بدهد و شکست پیوند وقتی وجود دارد که اجازه ندهد تصویر واضحی روی شبکیه تشکیل شود. شکست پیوند به دو صورت اولیه و یا دیررس می‌باشد. شکست اولیه به مواردی اطلاق می‌گردد که قرینه پیوندی از همان ابتدا کدر شده و شفافیت لازم را به دست نیاورد. شکست دیررس نیز در مواردی بوجود می‌آید که به دنبال دوره‌ای از شفافیت، قرینه پیوندی دچار کدورت شود. یکی از شایع‌ترین علل شکست دیررس پیوند، دفع قرینه پیوندی توسط سیستم ایمنی میزبان می‌باشد (۳). میزان شیوع دفع پیوند بر اساس مطالعات مختلف از ۲/۳ تا ۶/۸٪ موارد ذکر شده است (۴). از آنجایی که در پیوند قرینه با عارضه قوز قرینه، موفقیت بیشتر از دیگر عوامل می‌باشد و تقریباً یک‌سوم پیوندهای انجام شده در ایران به دلیل این عارضه است (۵-۷)؛ لذا بررسی عوامل مؤثر بر دفع پیوند قرینه و شناسایی افراد با خطر بیشتر در دفع پیوند و هم‌چنین اتخاذ روش‌های مناسب تحلیل آماری متناسب با نوع اطلاعات موجود، ضروری به نظر می‌رسد.

روش بررسی

در این بررسی، مطالعه از نوع متکی بر داده‌های موجود *Routine Data Base Study* است. اطلاعات موجود از پرونده ۱۳۴ بیمار که تحت عمل پیوند قرینه (PK) ناشی از عارضه قوز قرینه در طی سال‌های ۱۳۸۰-۱۳۶۵ در مرکز درمانی لبافی‌نژاد قرار داشتند؛ جمع‌آوری گردید. اطلاعات گردآوری شده شامل: جنس، سن بیمار در زمان پیوند، اندازه قطر قرینه پیوندی، اندازه قطر بستر قرینه گیرنده، تازه بودن و یا نگهداشتن قرینه پیوندی در محلول، وجود آلرژی شدید چشمی، واسکولاریزاسیون قرینه، انجام پیوند مجدد،

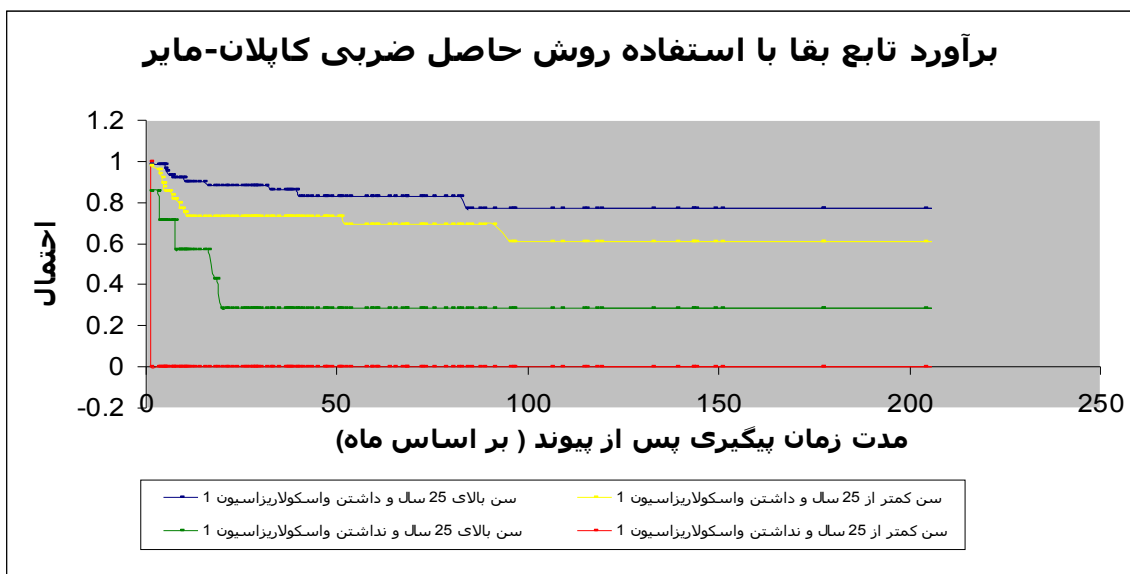
بقا می‌باشد. برای برآورد نسبت شفایافتگی نیز معمولاً

یافته‌ها

در این مطالعه از مجموع ۱۳۴ بیمار، اطلاعات ۱۵ بیمار که پی‌گیری کمتر از یک ماه داشتند؛ حذف گردید و اطلاعات ۱۱۹ بیمار مورد تجزیه و تحلیل نهایی قرار گرفت. از این تعداد، ۷۲ نفر (۶۰/۵٪) مرد بودند. بیماران در زمان پیوند، سنی بین ۱۰ تا ۶۱ سالگی با میانگین $25/5 \pm 9/45$ سال داشتند. در ۳۱ مورد (۲۶٪) از پیوندها برای اولین بار دفع پیوند رخ داد. طول زمان اولین دفع پیوند بین ۱/۲ تا ۹۵/۱ ماه با میانگین $15/8 \pm 22/8$ ماه محاسبه گردید. هم‌چنین برای مواردی که دفع پیوند نداشتند، مدت زمان پی‌گیری پس از عمل بین ۸/۵ تا ۲۲۱ ماه با میانگین $64/3 \pm 46/8$ ماه بوده است. اندازه قطر پیوند برای دهنده‌ی پیوند در دامنه‌ی ۷/۲۵ تا ۸/۵ میلی‌متر و قطر (بستر) پیوند برای گیرنده در دامنه‌ی ۷ تا ۸/۲۵ میلی‌متر برآورد گردید. ۴۰/۳۴٪ از قرینه‌های پیوندی تازه و بقیه در محلول نگهداری شدند. در ۸ مورد (۶/۷۲٪) واسکولاریزاسیون قرینه (هرگونه پیش‌رفتگی عروقی به میزان بیش از ۲ میلی‌متر از ناحیه لیمبوس به سمت مرکز قرینه) و در ۷ مورد (۵/۸۸٪) آلرژی شدید چشمی و در ۵ مورد (۴/۲٪) پیوند مجدد گزارش شد.

یکی از روش‌های متداول در شناسایی افراد مصون استفاده از نمودار کاپلان-مایر می‌باشد. در صورت وجود افراد مصون نمودار کاپلان-مایر قبل از رسیدن به صفر به صورت خط افقی در می‌آید (۱۴)، (نمودار شماره ۱).

افراد مصون یک و برای افراد در معرض خطر یکی از توابع متداول یکی از توابع متداول مانند لجستیک و یا لگ-لگ-مکمل به کار برده می‌شود (۱۱). نوع دوم مدل‌های شفایافته تحت عنوان مدل‌های شفایافته ناآمیخته اولین بار توسط Yakovlev در سال ۱۹۹۶ ارایه شد (۱۲). در تحلیل داده‌های بقا، فرض بر این است که با گذشت زمان همه افراد پیشامد مورد نظر را تجربه می‌کنند و در نتیجه تابع خطر جمعی که لگاریتم منهای تابع بقا می‌باشد، تا بی‌نهایت افزایش می‌یابد؛ در صورتی که با حضور افراد شفایافته، با افزایش زمان تابع بقا صفر نشده باشد، در نتیجه تابع خطر جمعی نیز بی‌نهایت افزایش نخواهد یافت. به این ترتیب برای محدود کردن تابع خطر جمعی از حاصل ضرب یک پارمتر در یک تابع توزیع جمعی استفاده می‌شود که افزایش زمان موجب کراندار شدن تابع خطر جمعی در مدل‌های شفایافته ناآمیخته می‌گردد. مزیت کاربرد این مدل‌ها به مدل‌های متداول بقا در آن است که در این مدل‌ها علاوه بر بررسی عوامل مؤثر بر تابع بقا می‌توان نسبت شفایافتگی و عوامل مؤثر بر آن را نیز مورد تجزیه و تحلیل قرار داد. برای انجام این تحلیل نرم‌افزار Stata و زیر برنامه Curreg به کار برده شده است. این برنامه قابلیت برآزش سه تابع بقا، وایبل، لگ-نرمال و لگ-لجستیک را برای افراد در معرض خطر تحت دو مدل شفایافته آمیخته و شفایافته ناآمیخته را دارد، و برای برآورد نسبت شفایافتگی از سه تابع ربط، لجستیک، لگ-لگ-مکمل و خطی استفاده می‌کند (۱۳).



نمودار شماره ۱: نمودار حاصل ضریبی کاپلان-مایر بر اساس متغیر واسکولاریزاسیون و سن

برای برآزش مدل به این داده‌ها از مدل شفایافته آمیخته با تابع بقا و اویل و برای نسبت شفایافتگی از تابع ربط لجستیک استفاده گردید. با کاربرد این مدل عوامل مؤثر بر نسبت شفایافتگی وجود واسکولاریزاسیون قرینه $(P=0/003)$ و سن بیش از ۲۵ سال $(P=0/02)$ معنی دار بودند (جدول شماره ۲)، به طوری که با استفاده از این مدل در افراد بدون واسکولاریزاسیون قرینه و سن کمتر از ۲۵ سال نسبت شفایافتگی ۸۱٪، در افراد بدون واسکولاریزاسیون قرینه و سن بیش از ۲۵ سال ۶۴٪، در افراد با واسکولاریزاسیون قرینه و سن کمتر از ۲۵ سال نسبت شفایافتگی ۱۹٪ و در افراد با واسکولاریزاسیون قرینه و سن بالای ۲۵ سال نسبت شفایافتگی ۹٪ برآورد گردید (نمودار شماره ۲)

عوامل مؤثر بر نسبت شفایافتگی در پیوند قرینه با استفاده از تحلیل بقا

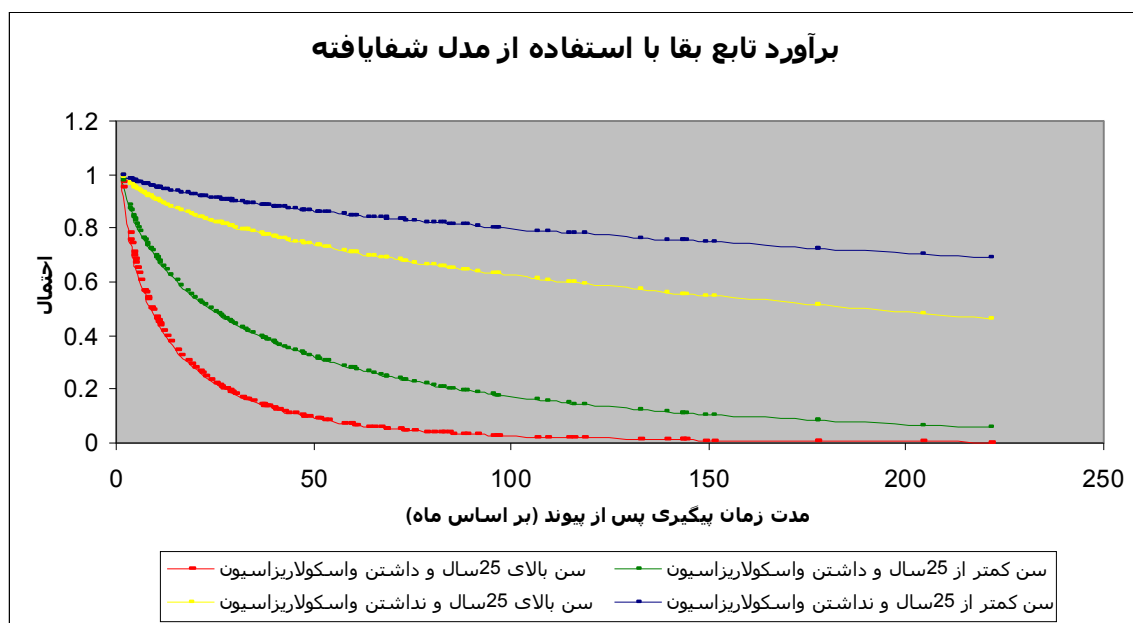
همچنین با استفاده از برآورد حاصل ضریبی کاپلان-مایر می‌توان برآوردی تقریبی از نسبت شفایافتگی به دست آورد، همان‌طور که در نمودار شماره ۱ مشاهده می‌شود در افراد بدون واسکولاریزاسیون قرینه و سن کمتر از ۲۵ سال نسبت شفایافتگی ۷۹٪، در افراد بدون واسکولاریزاسیون قرینه و سن بیش از ۲۵ سال ۶۱٪، در افراد با واسکولاریزاسیون قرینه و سن بالای ۲۵ سال صفر می‌باشد. همچنین با استفاده از برآورد حاصل ضریبی کاپلان-مایر میزان بقا بدون دفع پیوند در یک سال، ۲ سال و ۴ سال پس از پیوند به ترتیب ۸۱٪ و ۷۸٪ و ۷۶٪ به دست آمده است (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: برآورد تابع بقا با استفاده از برآورد حاصل ضریبی کاپلان-مایر

فاصله اطمینان ۹۵٪	انحراف استاندارد	احتمال بقا	زمان
۰/۸۷-۰/۷۲	۰/۰۳۶	۰/۸۱	یک ساله
۰/۸۴-۰/۶۹	۰/۰۳۸	۰/۷۸	دو ساله

جدول شماره ۲: برآورد ضرایب متغیرها در مدل شفایافته آمیخته با تابع بقا و اویل و تابع ربط لجستیک برای نسبت شفایافتگی

سطح معنی داری	آماره والد	انحراف استاندارد	ضریب	پارامتر نسبت شفایافتگی
۰/۰۰۳	۲/۷۵	۱/۰۵	-۲/۸۸	واسکولاریزاسیون
۰/۰۲	-۲/۰۷	۰/۴۱	-۰/۸۵	سن
۰/۰۰۰۰۱	۴/۱۴	۰/۳۵	۱/۴۵	مقدار ثابت
۰/۰۰۰۰۰۱	۱۰/۲۴	۰/۲۹	-۲/۹۷	پارامتر مکان تابع بقا
۰/۰۰۰۸	۲/۴	۰/۱۵	-۰/۳۶	پارامتر شکل تابع بقا



نمودار شماره ۲: نمودار تابع بقا در مدل شفایافته بر اساس متغیر واسکولاریزاسیون و سن

قرنیه ۲۳/۷ سال گزارش شد که به میانگین به دست آمده در این مطالعه نزدیک می‌باشد (۵). در تحقیق کریمیان که عوامل خطر در کل بیماران با پیوند نفودی را بررسی نمود، نیز متوسط سن در هنگام پیوند ۳۷ سال بود، و سن فرد گیرنده‌ی پیوند با بروز دفع ارتباط معنی‌داری نداشت (۲۱). در مطالعه‌ی Kuchle نیز که بر روی کل بیماران پیوندی صورت گرفت، اثر سن معنی‌دار نبود (۱۹). در صورتی‌که در مطالعه‌ی Inoue با متوسط سن ۴۹/۸ سال در گیرندگان پیوند، سن بالای ۶۰ سال برای دهنده‌ی پیوند عامل خطری برای دفع پیوند محسوب می‌شد (۲۳) که این عامل (سن بالا برای دهنده‌ی پیوند) در مطالعات دیگر و هم‌چنین در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفته است. به طور کلی متوسط سن در هنگام انجام پیوند قرنیه در بیماران قوزقرنیه کمتر از دیگر مطالعات می‌باشد. هم‌چنین متوسط سن چه در بیماران قوزقرنیه و چه در کل بیماران در کشور ایران کمتر است که دلیل آن ماهیت بیماری قوزقرنیه می‌باشد؛ چرا که بروز این بیماری در سن بلوغ بیشتر بوده و معمولاً طی یک دوره پنج تا بیست ساله پیشرفت می‌کند (۲۴، ۲۵). از طرفی دلیل آن نیز می‌تواند تمایل کمتر بیماران مسن در ایران به انجام عمل پیوند باشد؛ به طوری‌که در این مطالعه حداکثر سن در زمان انجام پیوند ۶۱ سال بوده و فقط ۶٪ بیماران بیش از ۴۰ سال سن داشتند و دیگر آن‌که یکی از عوامل مهم تأثیرگذار بر دفع پیوند مدت زمان بیماری بود که در این مطالعه به آن پرداخته نشده است، و به دلیل همبستگی مثبت آن با سن با وارد کردن آن به مدل ممکن است اثر معنی‌داری سن از بین برود (۳۱). به طور کلی نتایج به دست آمده در رابطه با اثر سن گیرنده‌ی پیوند و دهنده‌ی پیوند بر روی دفع پیوند قرنیه متفاوت است و برای بررسی دقیق‌تر آن نیاز به یک مطالعه آینده‌نگر با حذف اثر مخدوش‌کننده‌ها مانند طول مدت بیماری و با در نظر گرفتن عوامل خطر شناخته شده هم‌چون واسکولاریزاسیون و پیوند مجدد می‌باشد. در مطالعه‌ی حاضر، وجود واسکولاریزاسیون قرنیه باعث کاهش نسبت شفایافتگی گردید که این یافته با نتایج به دست آمده توسط دیگر محققین هم‌خوانی دارد؛ به طوری‌که در مطالعه‌ی Jonas (۱۸) و Maguire (۲۶) کریمیان (۲۱)، شجاع (۵) و Inoue (۲۳) و Lim (۱۶) نیز افزایش میزان واسکولاریزاسیون موجب افزایش خطر دفع گردید. خدادوست نیز بیان کرده است که افزایش میزان

در این مطالعه سعی گردید، تا مدلی مناسب جهت تحلیل داده‌های بقایی که در آن‌ها درصد قابل توجهی از افراد در مقابل وقوع پیشامد مصون هستند، ارائه شود. اگرچه از زمان ارائه مدل‌های شفایافته بیش از نیم قرن می‌گذرد، اما پیچیدگی این مدل‌ها و در دسترس نبودن آن‌ها در نرم‌افزارهای متداول مانند SPSS کاربرد این مدل‌ها را محدود کرده است. در این تحقیق برای تحلیل داده‌ها و بررسی عوامل مؤثر بر نسبت افراد شفایافته از مدل‌های شفایافته، که نوع خاصی از مدل‌های بقا می‌باشند، استفاده گردید. از تعداد ۸ متغیر مستقلی که در این مطالعه جمع‌آوری شده بود، وجود واسکولاریزاسیون قرنیه و سن بالای ۲۵ سال باعث کاهش نسبت شفایافتگی شده، و سایر متغیرها اثر معنی‌داری بر روی نسبت شفایافتگی نداشتند. میزان دفع در مطالعات مختلف بسیار متفاوت می‌باشد. که یکی از علل این مسئله را می‌توان تعاریف مختلف دفع پیوند در آن‌ها دانست، دیگر آن‌که میزان دفع به مدت پی‌گیری پس از عمل و یا علت پیوند نیز بستگی دارد. در این مطالعه در ۲۶٪ موارد، دفع پیوند مشاهده شد. در مطالعه‌ی فلاحی بر روی بیماران قوزقرنیه که به روش پیوند نفودی مورد جراحی قرار گرفتند، در ۲۸/۷٪ (۱۵)، در مطالعه‌ی شجاع و بشارتی در ۲۶/۲٪ (۵)، در مطالعه‌ی Lim ۴/۳٪ (۱۶)، در مطالعه‌ی Troutman در ۱۱/۶٪ (۱۷)، در مطالعه‌ی Jonas در ۱۳/۶٪ (۱۸)، در مطالعه‌ی Kuchle (۱۹) در ۱۳/۵٪ و در مطالعه‌ی Schönherr در ۶/۹٪ از موارد دفع پیوند رخ داد (۲۰). در پژوهش کریمیان بر روی کلیه بیمارانی که تحت عمل جراحی پیوند قرنیه به روش نفودی قرار داشتند، در ۳۱/۸٪ (۲۱) و در بررسی سلامی در ۴۱٪ از موارد دفع پیوند گزارش گردید (۲۲). همان‌طور که مشاهده می‌شود، نتایج به دست آمده در رابطه با دفع پیوند در بیماران مبتلا به قوزقرنیه از دیگر علل پیوند قرنیه کمتر است و هم‌چنین میزان دفع در مطالعات انجام شده در کشور ایران در مقایسه با سایر مطالعات بیشتر می‌باشد. در این تحقیق متوسط سن بیماران هنگام انجام پیوند ۲۵/۵ سال و ۵۸٪ بیماران سن کمتر از ۲۵ سال داشتند. علاوه بر آن در مطالعه‌ی حاضر سن بالای ۲۵ سال باعث کاهش نسبت شفایافتگی گردید. در مطالعه‌ی Jonas که بر روی بیماران قوزقرنیه انجام گرفت، متوسط سن ۳۱/۴ سال و اثر سن بر روی دفع پیوند معنی‌دار نبوده است (۱۸). در مطالعه‌ی شجاع و بشارتی سن کل بیماران مورد پیوند ۵۹/۲ سال و در بیماران با عارضه قوز

مطالعه‌ی Simon که بیماران به دو گروه کم‌خطر بر اساس عدم وجود واسکولاریزاسیون و گروه پرخطر وجود واسکولاریزاسیون در قرنیه تقسیم‌بندی شده بودند؛ در گروه پرخطر، استفاده از قرنیه پیوندی نگهداری شده در محلول موجب افزایش بقای پیوند گردید (۳۱). در تحقیق Küchle نیز زمان کوتاه نگهداری قرنیه پیوندی در محلول باعث افزایش خطر برای دفع پیوند شد (۱۹). در این مطالعه پیوند مجدد تأثیری بر نسبت شفایافتگی نداشت، در مطالعه‌ی Inoue (۲۳) نیز پیوند مجدد عامل خطری برای دفع پیوند محسوب نمی‌شد. در مطالعه‌ی حاضر احتمال بقا بدون دفع (Rejection-Free Graft Survival Rate) یک‌ساله، دو ساله و چهار ساله به ترتیب ۸۱٪، ۷۸٪ و ۷۶٪ به دست آمد، در تحقیق Schönherr احتمال بقا بدون دفع یک‌ساله و چهار ساله ۹۴٪ و ۸۹٪ گزارش گردید (۲۰) و در مطالعه‌ی Küchle احتمال بقا بدون دفع یک‌ساله و دو ساله ۹۵٪ و ۸۶٪ بود (۱۹)، که از احتمال‌های به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر بیشتر می‌باشد.

نتیجه‌گیری

در این تحقیق مهم‌ترین عامل مؤثر بر کاهش نسبت شفایافتگی، واسکولاریزاسیون قرنیه بود. این نتیجه در تمامی مطالعات پیوند قرنیه نیز گزارش شده است. افزایش سن نیز به عنوان یکی از عوامل کاهش نسبت شفایافتگی در این مطالعه بررسی گردید که با بعضی نتایج به دست آمده از دیگر مطالعات به خصوص در مطالعات پیوند به دلیل سایر علل هم‌خوانی نداشت. به منظور ارزیابی جامع و کامل و جلوگیری از عوامل احتمالی تورش، انجام فراتحلیل (Meta Analysis) بر روی تحلیل‌های انجام شده در زمینه پیوند قرنیه، جهت بررسی عوامل مؤثر بر دفع پیوند ضروری به نظر می‌رسد.

واسکولاریزاسیون، موجب افزایش خطر دفع پیوند می‌شود؛ به طوری که در بیماران بدون واسکولاریزاسیون میزان دفع ۳/۵٪ و در بیماران با واسکولاریزاسیون خفیف ۱۳/۳٪ و در بیماران با واسکولاریزاسیون متوسط ۲۸٪ و در بیماران با واسکولاریزاسیون شدید ۶۵٪ می‌باشد (۲۷). در این مطالعه نیز میزان دفع پیوند در بیماران بدون واسکولاریزاسیون ۲۲/۵٪ و در بیماران با واسکولاریزاسیون ۷۵٪ بوده است. در پژوهش حاضر تأثیر اندازه قطر قرنیه‌ی دهنده و قطر بستر گیرنده بر نسبت شفایافتگی معنی‌دار نبود. در مطالعه‌ی Troutman و Jonas، Lim (۱۸-۱۶) که بر روی بیماران قوزقرنیه انجام شد، نیز این عامل معنی‌دار نبود، ولی در مطالعه‌ی Epstein که بر روی بیماران قوزقرنیه انجام گرفت، قطر بزرگ‌تر از ۸/۲۵ میلی‌متر عامل خطری برای دفع پیوند بود (۲۸) و نیز در مطالعه‌ی انجام شده توسط سلامی بر روی کل بیماران، قطر قرنیه بیش از ۸ میلی‌متر، باعث افزایش خطر دفع گردید (۲۲). شایان ذکر است که معمولاً قطر قرنیه پیوندی را ۰/۲۵ میلی‌متر بزرگ‌تر از بستر آن در نظر می‌گیرند، به جزء در بیماری قوزقرنیه که معمولاً هم اندازه و یا کوچک‌تر در نظر گرفته می‌شود و معمولاً قطر بیش از ۸/۵ میلی‌متر در بیماری قوزقرنیه یک عامل خطر برای دفع پیوند محسوب می‌گردد (۲۹) در این مطالعه، قطر قرنیه پیوندی بین ۷/۲۵ تا ۸/۵ میلی‌متر و بستر پیوند در ۹۸٪ موارد ۰/۵ تا ۰/۲۵ میلی‌متر کوچک‌تر بود. در مطالعه‌ی حاضر در ۵/۸۸٪ از بیماران آلرژی شدید چشمی مشاهده گردید، در صورتی که در بررسی انجام گرفته توسط Wagoner شیوع آلرژی شدید چشمی ۱۷/۲٪ بوده است. اگرچه در هر دو مطالعه وجود آلرژی شدید چشمی باعث کاهش بقا گردیده؛ ولی این کاهش در هیچ‌یک از این دو مطالعه معنی‌دار نبوده است (۳۰). در پژوهش حاضر تازه بودن و یا در محلول نگهداری کردن قرنیه پیوندی بر دفع پیوند معنی‌دار نبود. در صورتی که در

References:

1. Rezaie Kanavi M, Javadi MA, Sanagoo M. Indications for Penetrating Keratoplasty in Iran 1994-2004. Bina J Ophthalmol 2005;11(2):238-243. [Full Text in Persian]
2. Javadi MA. Keratocounose. Bina J Ophthalmol 2001;5(4):330-340. [Full Text in Persian]
3. Coster DJ, Williams KA. The Impact of Corneal Allograft Rejection on the Long-Term Outcome of Corneal Transplantation. Am J Ophthalmology 2005;140(5):1112-1122.
4. Maumenee AE. The Influence of Donor-Recipient Sensitization on Corneal Grafts. Am J Ophthalmology 1951;34(5):142-152.

5. Shoja MR, Besharati MR. Indications and Outcome of Penetrating Keratoplasty in Yazd. The Journal of Qazvin Univ of Med Sci 2006;10(2):74-81. [Full Text in Persian]
6. Soleimani MR, Javadi MA, Zare M, Sharifee A. Indications for Corneal Transplantation in Labbafinejad Medical Center, Tehran, Iran. Bina J Ophthalmol 2005;10(5):597-603. [Full Text in Persian]
7. Kanavi MR, Javadi MA, Sanagoo M. Indications for Penetrating Keratoplasty in Iran. Cornea 2007;26(5):561-3.
8. Khodadoust AA. The Allograft Rejection: the Leading Cause of Graft Failure of Clinical Corneal Grafts. In: Porter R, Knight J, eds. Corneal Graft Failure. Amsterdam: Associated Scientific; 1973. p. 151-163.
9. Maller R, Zhou S. Survival Analysis with Long-Term Survivors. UK: Wiley;1996.
10. Tsodikov AD, Ibrahim JG, Yakovlev AY. Estimating Cure Rates from Survival Data: An Alternative to Two-Component Mixture Models. Journal of the American Statistical Association 2003;98(2):1063-1078.
11. Boag JW. Maximum Likelihood Estimates of the Proportion of Patients Cured by Cancer Therapy. Journal of the Royal Statistics Society, Series B 1949;11(2):15-44.
12. Yakovlev AY, Tsodikov AD. Stochastics Models of Tumor Latency and Their Biostatistical Applications. Hackensack, New Jersey: World Scientific; 1996.
13. Spotso R. Cure Model Analysis in Cancer: An Application to Data from the Children's Cancer Group. Statistics in Medicine 2002;21(7):293-312.
14. Price D, Manatunga AK. Modeling Survival Data with a Cured Fraction Using Frailty Models. Statistics in Medicine 2001;20(6):1515-1527.
15. Falahi Motlagh B, Javadi MA, Jafari Nasab MR, Rabanikhah Z, Anisian A, Sori H. Assessment of Penetrating Keratoplasty Result in the Keratoconus Disease. Bina J Ophthalmol 2003;9(4):97-109. [Full Text in Persian]
16. Lim L, FRCS Ed, Pesudovs K, Coster DJ, Fraco. Penetrating Keratoplasty for Keratoconus: Visual Outcome and Success. Ophthalmology 2000;107(6):125-1131.
17. Troutman RC, Lawless MA. Penetrating Keratoplasty for Keratoconus. Cornea 1987;6(4):298-305.
18. Jonas BJ, Rainer MR, Wido MB. Immunologic Graft Reactions After Allogenic Penetrating Keratoplasty. American Journal of Ophthalmology 2002;133(4):437-443.
19. Kuchle M, Cursiefen C, Nguyen NX, Langenbucher A, Seitz B, Wenkel H, et al. Risk Factors for Corneal Allograft Rejection: Intermediate Results of a Prospective Normal-Risk Keratoplasty Study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002;240(7):580-584.
20. Schönher U, Martus P, Händel A, Naumann GO. Transplant Reaction after Keratoplasty for Keratoconus. Frequency and Risk Factors. Ophthalmologie 1996;93(3):227-31.
21. Karimian f, Javadi MA, Jafari Nasab MR, Anissian A. Corneal Graft Rejection: Incidence and Risk factors In the Labafinejad Hospital. Bina J Ophthalmol 2002;8 (1):3-15. [Full Text in Persian]
22. Sellami D, Abid S, Bouaouaja G, Amor SB, Kammoun B, Masmoudi M, Dabbeche K, Boumoud H, Zina ZB, Feki J. Epidemiology and Risk Factors for Corneal Graft Rejection. Transplantation Proceedings 2007;39(8):2609-2611.
23. Inou K, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Risk Factors for Corneal Graft Failure and Rejection in Penetrating Keratoplasty. Acta Ophthalmologica Scandinavica 2001;79(3):251-255.
24. Rabinowitz YS. Keratoconus. Surv Ophthalmol 1998;42(4):297-319.
25. Krachmer JH, Feder RX, Belin MW. Keratoconus and Related Noninflammatory Corneal Thinning Disorders. Surv Ophthalmol 1984;28(4):293-322.
26. Maguire MG, Stark WJ, Fink NE. Risk Factor for Corneal Graft Failure and Rejection in Collaborative Corneal Transplantation Studies. Ophthalmology 1994;101(9):1536-1547.
27. Khodadoust AA, Karnema Y. Corneal Grafts in the Second Eye. Cornea 1984;3(1):17-20.
28. Epstein AJ, Castro TN, Laibson PR, Cohen EJ, Rapuano CJ. Risk Factors for the First Episode of Corneal Graft Rejection in Keratoconus. Cornea 2006;25(9):1005-1011.
29. Price M, Thompson RW, Price, FW. Risk Factors for Various Causes of Failure in Initial Corneal Grafts. Arch Ophthalmol 2003;121(8):1087-92.

30. Wagoner MD, Ba-Abbad R. The King Khaled Eye Specialist Hospital Cornea Transplant Study Group1. Penetrating Keratoplasty for Keratoconus With or Without Vernal Keratoconjunctivitis. *Cornea* 2009;28(1):14-18.
31. Simon M, Fellner P, EI-Shabrawi Y, Ardjomand N. Influence of Donor Storage Time on Corneal Allograft Survival. *Ophthalmology* 2004;111(8):1534-1538.