

## برآورد عوامل موثر بر دفع پیوند دوطرفه در بیماران مبتلا به قوز قرنیه با مدل شکندگی شفایافته بیزی

میترا رحیمزاده کیوی<sup>۱\*</sup>، دکتر ابراهیم حاجی‌زاده<sup>۱</sup>، دکتر سپهر فیضی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

<sup>۲</sup> فلوشیپ قرنیه، گروه چشم‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

سابقه و هدف: یکی از مهم‌ترین عوامل برای شکست پیوند قرنیه که موفقیت‌آمیزترین پیوند در میان پیوند اعضا انسان است، دفع آن توسط سیستم ایمنی فرد گیرنده می‌باشد. از آنجایی که در ایران شایع‌ترین علت پیوند قرنیه بیماری قوز قرنیه (کراتوکونوس) می‌باشد، در این مطالعه به بررسی عوامل موثر بر دفع پیوند دو طرفه در بیماران قوز قرنیه پرداختیم.

روش بررسی: از آنجایی که در پیوند قرنیه درصد قابل توجهی از افراد عضو پیوندی را دفع نمی‌کنند، با درصد بالای افراد سانسور شده مواجه هستیم و از طرفی در پیوند دو طرفه چشم زمان‌های دفع پیوند به هم وابسته می‌باشند، برای تحلیل داده‌های زمان دفع پیوند دو طرفه در بیماری کراتوکونوس از دو مدل شکندگی شفایافته و مدل شکندگی با زمان پیشرفت استفاده شد و برای مقایسه مدل شکندگی کاکس مبنا قرار گرفت و برای برآورد پارامترها از رهیافت بیزی استفاده شد.

یافته‌ها: از ۲۳۸ پیوند انجام شده، ۵۴ مورد (۲۲/۷ درصد) دفع پیوند رخ داد. میانگین زمان دفع پیوند  $13/5 \pm 22/8$  ماه با میانه ۶/۹ ماه بود. مهم‌ترین عامل خطر برای دفع پیوند قرنیه، وجود واسکولاریزاسیون قرنیه و سن بالا بود. در مدل شکندگی شفایافته، میزان شفایافتگی بدون واسکولاریزاسیون ۸۲ درصد و با واسکولاریزاسیون ۳۸ درصد و در مدل شکندگی شفایافته با زمان پیشرفت میزان شفایافتگی بدون واسکولاریزاسیون ۷۵ درصد و با واسکولاریزاسیون ۳۱ درصد به دست آمد. در مقایسه مدل‌های شکندگی شفایافته که در آنها پارامتری برای نسبت شفایافتگی در نظر گرفته می‌شود با مدل شکندگی کاکس که در آن نسبت شفایافتگی صفر در نظر گرفته می‌شود، مدل‌های شکندگی شفایافته برازش بهتری به داده‌ها داشتند.

نتیجه‌گیری: در تحلیل داده‌های بقایی که در آنها به دلیل وجود افراد شفایافته سانسور شدگی در پایان مطالعه زیاد است، مدل‌های شفایافته برازش بهتری به داده‌ها دارند.

واژگان کلیدی: دفع دو طرفه پیوند قرنیه، قوز قرنیه، آنالیز بقاء، مدل شکندگی شفایافتگی.

### مقدمه

این بیماری قرنیه نازک شده و شکل مخروطی پیدا می‌کند. این مسئله بر روی انکسار نور هنگام ورود به چشم تأثیر گذاشته و سبب کاهش وضوح بینایی می‌شود. کراتوکونوس ممکن است در یک یا هر دو چشم رخ دهد ولی معمولاً هر دو چشم را هر چند بطور غیرقرینه گرفتار می‌کند (۱).

پیوند موفق به پیوندی اطلاق می‌شود که از نظر اپتیکی شفاف بوده و دید خوبی به بیمار بدهد و شکست پیوند وقتی وجود

کراتوکونوس (قوز قرنیه) بیماری پیشرونده‌ای است که معمولاً در سنین نوجوانی یا اوایل دهه دوم زندگی بروز می‌کند. در

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه تربیت مدرس - علوم پزشکی یک - گروه آمار زیستی، دکتر میترا

رحیمزاده کیوی (e-mail: rahimi\_1351@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۱/۱۸

مدل‌های شکنندگی شفا یافته و با رهیافت بیزی به بررسی عوامل موثر بر نسبت شفا یافتگی در بیماران قوز قرنيه پرداختیم. هدف از این مقاله ارائه مدلی مناسب برای تحلیل داده‌هایی می‌باشد که در آنها علی‌رغم وجود عوامل خطر ناشناخته، افراد با بقاء طولانی مدت نیز حضور دارند. همچنین بررسی عوامل موثر بر نسبت دفع شدگی و برآورد نسبت افراد شفا یافته در بیماران پیوند قرنيه دو طرفه کراتوکونسی می‌باشد.

### مواد و روشها

از آنجایی که درصد قابل توجهی از بیماران کراتوکونسی در معرض خطر برای دفع پیوند نمی‌باشند، در نتیجه هنگام پیگیری بیماران پس از عمل برای ثبت زمان رخداد دفع پیوند با درصد بالایی از بیماران مواجه هستیم که در آنها دفع پیوند رخ نداده است، در نتیجه در این افراد به اصطلاح گفته می‌شود که زمان رخداد پیشامد سانسور شده است. در صورت وجود افراد سانسور شده راه حل اولیه حذف افراد سانسور شده و استفاده از اطلاعات موجود می‌باشد که در این صورت در واقع افرادی را که دارای پیش‌آگهی خوبی بوده‌اند، از مطالعه کنار گذاشته‌ایم. راه حل دوم استفاده از تحلیل بقاء می‌باشد که در آن از اطلاعات افراد سانسور شده تا زمان سانسور شدگی استفاده می‌شود (۸). ولی هنگامی که درصد سانسور شدگی بیش از ۴۰ درصد باشد و یا زمانی که با توجه به موضوع مورد مطالعه افراد شفا یافته (افرادی که در معرض رخداد پیشامد نمی‌باشند) وجود داشته باشند، استفاده از تحلیل بقاء خالی از اشکال نمی‌باشد (۹). همچنین در این مطالعه به دلیل وجود عوامل خطر ناشناخته مانند ژنتیک فرد دهنده و گیرنده و یا شرایط مربوط به عمل جراحی که قابل اندازه‌گیری نیستند مدل شکنندگی شفا یافته را مورد استفاده قرار داده (۱۰) و برای برآورد پارامترها از رهیافت بیزی استفاده نمودیم. در این مطالعه از تحلیل بیزی مدل شکنندگی شفا یافته برای بررسی عوامل موثر بر نسبت شفا یافتگی استفاده شد. برای انجام آن از روش‌های مبتنی بر زنجیر مارکوف مونت کارلو (Markov Chain Monte Carlo) استفاده نموده و برنامه مناسب آن در محیط نرم افزار WinBugs برای برآورد پارامترهای مدل نوشته شده است. در این مطالعه برای تابع بقاء از توزیع وایبل و برای متغیر شکنندگی از توزیع گاما که دارای انعطاف‌پذیری خوبی هستند و قابلیت برازش به همه نوع داده‌ای را دارند و پرکاربردترین توابع مورد استفاده در تحلیل بقاء می‌باشند، استفاده نمودیم (۱۱، ۱۰). برای مقایسه مدل‌های شکنندگی

دارد که قرنيه پیوندی کدر گردد. شکست پیوند به دو صورت اولیه و یا دیررس می‌باشد. شکست اولیه به مواردی اطلاق می‌شود که قرنيه پیوندی از همان ابتدا کدر شده و شفافیت لازم را به دست نیاورد. شکست دیررس به مواردی اطلاق می‌شود که به دنبال دوره‌ای از شفافیت، قرنيه پیوندی دچار کدورت شود. شایع‌ترین علل شکست دیررس پیوند، دفع آن توسط دستگاه ایمنی میزبان در اثر واکنش‌های ایمنی می‌باشد و آندوتلیوم، به دلیل نقش مهمی که در شفافیت قرنيه دارد، مهم‌ترین لایه‌ای است که درگیر دفع پیوند می‌گردد. دکتر خدادوست نشان داد که در هر یک از لایه‌های قرنيه (اپیتلیوم، استروما و آندوتلیوم) می‌تواند واکنش ایمنی رخ دهد و منجر به از بین رفتن شفافیت قرنيه و در نهایت شکست پیوند گردد (۴-۲).

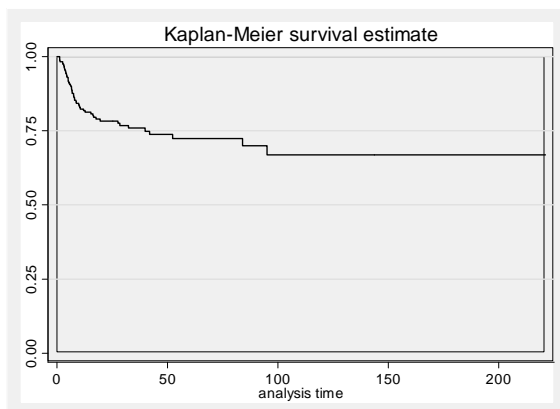
برای تحلیل داده‌های حاصل از دفع پیوند قرنيه دو طرفه اتخاذ روش آماری مناسب حیاتی است، چرا که زمان‌های دفع پیوند قرنيه برای دو چشم در فرد نمی‌توانند مستقل در نظر گرفته شوند. به همین دلیل برای لحاظ همبستگی موجود مدل شکنندگی (Frailty Model) مورد استفاده قرار می‌گیرد. از طرفی به دلیل وجود درصد بالایی از افراد که در آنها دفع پیوند رخ نمی‌دهد مدل شفا یافته استفاده می‌شود. روش‌های برآورد پارامترهای مدل درآمار به دو دسته کلاسیک (فراوانی‌گرا) و یا استنباط بیزی تقسیم می‌شود. در روش‌های کلاسیک، همانطور که از اسم آن مشخص است، اعتبار آن مبتنی بر نمونه‌های بزرگ است، هنگامی که حجم نمونه کوچک است، اعتبار آن و همچنین توانایی آن در شناسایی عوامل موثر به شدت کاهش می‌یابد. روش دیگر که تحت عنوان استنباط بیزی از آن نام می‌برند، از اطلاعات موسوم به باورهای شخص محقق و یا اطلاعات مربوط به مطالعات قبلی که معمولاً در توزیع پیشین نمود پیدا می‌کند استفاده کرده و با ادغام آن با داده‌های موجود، نتایج تحلیل را بر اساس پارامترهای توزیع پسین به دست می‌دهد (۵).

مدل‌های شکنندگی شفا یافته اولین بار توسط ین (۲۰۰۵) ارائه گردید که تحت دو مدل شکنندگی شفا یافته (Cure Frailty Model) و مدل شکنندگی شفا یافته با زمان پیشرفت (Promotion Time Cure Frailty Model) مورد استفاده قرار گرفته است (۶).

از آنجایی که در ایران شایع‌ترین علت پیوند قرنيه بیماری کراتوکونوس می‌باشد (۷) و با توجه به اینکه مهم‌ترین عامل در شکست پیوند دفع آن توسط دستگاه ایمنی فرد، به ویژه در حضور عوامل خطر ساز می‌باشد، در این مقاله با استفاده از

آزمون لگ-رنک تفاوت معنی‌داری بین بقاء دو چشم مشاهده نگردید. طول زمان اولین دفع پیوند بین ۱/۲ تا ۹۵/۱ ماه با میانگین  $۱۳/۵ \pm ۲۲/۸$  ماه و میانه ۶/۹ ماه بود. همچنین برای مواردی که دفع پیوند نداشتند، مدت زمان پیگیری پس از عمل بین ۸/۵ تا ۲۲۱ ماه با میانگین  $۴۳/۹ \pm ۲۶/۸$  ماه و میانه ۲۸/۸ ماه بود. ۳۸/۷ درصد از قرنیه‌های پیوندی تازه و بقیه در محلول نگهداری شده بودند. در ۱۱ مورد (۴/۶ درصد) واسکولاریزاسیون قرنیه و در ۱۰ مورد (۴/۶ درصد) آلرژی شدید چشمی و در ۸ مورد (۳/۳ درصد) پیوند مجدد گزارش شده بود. اندازه قطر پیوند برای دهنده پیوند در دامنه ۷/۲۵ تا ۸/۵ میلی‌متر و قطر (بستر) پیوند برای گیرنده در دامنه ۷ تا ۸/۲۵ بود.

برای شناسایی افراد شفایافته از نمودار تابع بقاء کاپلان-مایر استفاده شد که در آن اگر قبل از رسیدن به صفر نمودار تابع بقاء بصورت افقی و صاف در آید، شواهدی مبتنی بر وجود افراد شفایافته وجود دارد (۱۳) همان طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود برای بیش از ۶۸ درصد بیماران دفع پیوند رخ نمی‌دهد.



نمودار ۱- نمودار کاپلان-مایر برای شناسایی افراد شفایافته

#### جدول ۱- برآوردهای حاصل از مدل شکنندگی شفایافته

پارامتر	برآورد پارامتر	انحراف معیار
مقدار ثابت	-۱/۶۵	۰/۶۹
سن	۰/۰۴	۰/۰۲
جنس	-۰/۳۲	۰/۳۶
تازه بودن قرنیه پیوندی	-۰/۴۲	۰/۳۲
داشتن آلرژی چشمی	۱/۴	۰/۸۴
واسکولاریزاسیون قرنیه	۱/۶	۰/۶۵
پارامتر مکان تابع بقاء (وایبل)	۰/۰۳	۰/۰۱
پارامتر شکل تابع بقاء (وایبل)	۱/۱	۰/۱
اثر تصادفی	۰/۵۵	۱/۴

شفایافته از معیار اطلاع انحرافی (Deviance Information Criterion) که معیاری برای برازش مدل به داده‌ها در تحلیل‌های بیزی می‌باشد، استفاده کردیم. بر اساس این معیار، مدلی که دارای اطلاع انحرافی کمتری باشد، برازش بهتری به داده‌ها دارد (۱۲). مبنای مقایسه را نیز مدل شکنندگی کاکس، که در آن نسبت شفایافتگی لحاظ نمی‌شود، قرار دادیم.

این مطالعه یک مطالعه توصیفی-تحلیلی گذشته‌نگر می‌باشد که در آن اطلاعات ۱۱۹ بیمار مبتلا به قوز قرنیه که طی سال‌های ۱۳۶۵ تا ۱۳۸۰ در بیمارستان لبافی نژاد تحت پیوند دو طرفه چشم قرار گرفته بودند، با بررسی پرونده‌های موجود جمع‌آوری گردید.

زمانی پیوند قرنیه را دفع شده به حساب می‌آوریم که قرنیه پیوندی به مدت ۱۰ روز تا دو هفته شفاف بوده و سپس در اثر واکنش‌های ایمنی میزبان علائم دفع در آن ظاهر شود. در این مطالعه زمان بقاء پیوند را فاصله زمانی بین انجام پیوند تا زمان اولین دفع در نظر گرفتیم. در مواردی که دفع صورت نگرفته بود، نیز فاصله زمانی از انجام پیوند تا آخرین معاینه به عنوان داده بقاء نامم (سانسور شده) تعریف گردید.

اطلاعات به دست آمده در این مطالعه عبارت از جنس، سن بیمار در زمان پیوند و اطلاعات مربوط به قرنیه پیوندی از جمله تازه بودن و یا نگهداری شدن قرنیه پیوندی در محلول، قطر قرنیه و اطلاعات مربوط به فرد گیرنده پیوند از جمله قطر بستر گیرنده پیوند، وجود واسکولاریزاسیون قرنیه (هر گونه پیش‌رفتگی عروقی به میزان بیش از ۲ میلی‌متر از ناحیه لیمبوس به سمت مرکز قرنیه)، انجام پیوند مجدد، آلرژی شدید چشمی، تاریخ اولین دفع پیوند و یا زمان آخرین معاینه به عنوان زمان بقاء سانسور شدگی بودند.

#### یافته‌ها

از ۱۱۹ بیمار مورد بررسی، ۷۲ نفر (۶۰/۵ درصد) مرد بودند. سن بیماران در زمان پیوند برای چشم اول بین ۱۱ تا ۵۸ سال با میانگین  $۲۵/۵ \pm ۹/۱$  سال و برای چشم دوم بین ۱۲ تا ۶۱ سال با میانگین  $۲۸/۸ \pm ۹/۶$  سال بود. فاصله زمانی بین پیوند چشم اول و پیوند چشم دوم بین ۴ تا ۲۰۴ ماه با میانگین  $۴۴/۶ \pm ۱۱/۴$  ماه بود و تنها در ۷ درصد موارد، فاصله زمانی بین دو پیوند کمتر از یک سال بود.

از ۲۳۸ پیوند انجام شده، ۵۴ مورد (۲۲/۷ درصد) دفع پیوند دیده شد که در ۳۱ مورد (۲۶ درصد) از پیوندها مربوط به چشم اول و ۲۳ مورد مربوط به چشم دوم بود. با استفاده از

زمان پیشرفت، بعنوان بهترین مدل برای برازش به این داده‌ها انتخاب می‌شود.

**جدول ۲-** برآوردهای حاصل از مدل شکنندگی شفافیت با زمان

پارامتر	میانگین	انحراف معیار
مقدار ثابت	-۱/۲۵	۰/۵۲
سن	۰/۰۳	۰/۰۱
جنس	-۰/۳۵	۰/۳۱
تازه بودن قرنیه پیوندی	-۰/۴۵	۰/۲۹
داشتن آلرژی چشمی	۱/۰۶	۰/۶۲
واسکولاریزاسیون قرنیه	۱/۴	۰/۵۶
پارامتر مکان تابع بقاء (وایبل)	۰/۰۲	۰/۰۱
پارامتر شکل تابع بقاء (وایبل)	۱/۸۲	۰/۳۴
اثر تصادفی	۰/۳۷	۰/۲۱

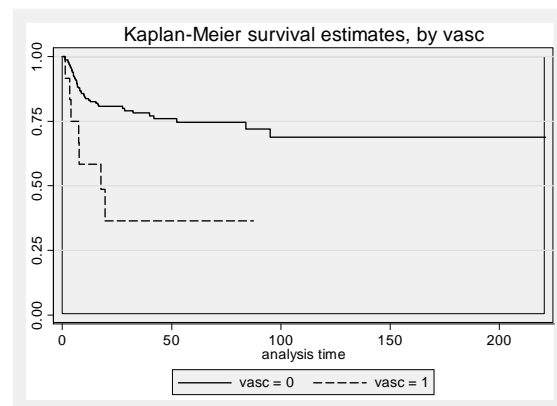
**جدول ۳-** برآوردهای حاصل از مدل شکنندگی کاکس

پارامتر	برآورد پارامتر	انحراف معیار
سن	۰/۰۴	۰/۰۲
جنس	۰/۳۱	۰/۳۷
تازه بودن قرنیه پیوندی	-۰/۵۲	۰/۳۵
داشتن آلرژی چشمی	۱/۴۸	۰/۹۲
واسکولاریزاسیون قرنیه	۱/۷۹	۰/۷۱
پارامتر مکان تابع بقاء (وایبل)	۰/۰۳	۰/۰۰۱
پارامتر شکل تابع بقاء (وایبل)	۱/۰۴	۰/۱۳
اثر تصادفی	۰/۶۷	۰/۲۱

## بحث

در پیوند قرنیه شناسایی عوامل خطر بر دفع پیوند قرنیه بسیار مهم است. از آنجایی که در پیوند قرنیه درصد بالایی از افراد قرنیه پیوندی را دفع نمی‌کنند، در نتیجه در این نوع داده‌ها درصد افراد سانسور شده قابل توجه می‌باشد. در نتیجه اتخاذ شیوه مناسب آماری برای مواجهه با این مشکل حیاتی است، چرا که استفاده از روش‌های متداول تحلیل بقاء موجب اریبی نتایج به دست آمده می‌گردد. به همین دلیل در این مطالعه از نوع خاصی از تحلیل بقاء موسوم به مدل‌های شفافیت استفاده شد. در این مدل‌ها علاوه بر شناسایی عوامل خطر، توانایی برآورد نسبت شفافیت نیز وجود دارد و از آنجایی که در این مطالعه عوامل خطر مشترکی بین زمان‌های دفع پیوند برای هر دو چشم وجود دارد که قادر به شناسایی آنان نیستیم، مدل شکنندگی شفافیت را برای برازش به این داده‌ها بکار بردیم و از رهیافت بیزی برای برآورد پارامترهای مدل استفاده کردیم.

نتایج بررسی عوامل موثر بر بقاء بیماران با انجام تحلیل بیزی بر اساس سه مدل شکنندگی شفافیت، مدل شکنندگی شفافیت با زمان پیشرفت و مدل شکنندگی کاکس با تابع بقاء وایبل و توزیع شکنندگی گاما در جداول ۱ تا ۳ آمده است. با توجه به برآورد پارامترها و خطای معیار آنها مشاهده می‌شود که در هر سه مدل وجود واسکولاریزاسیون قرنیه مهم‌ترین عامل خطر برای دفع پیوند قرنیه می‌باشد. همچنین سن بالا نیز عامل خطری برای دفع محسوب می‌گردد. اثر متغیرهای دیگر مانند جنس، تازه بودن قرنیه پیوندی و داشتن آلرژی چشمی در هیچ یک از مدل‌ها معنی‌دار نبودند. برای بررسی توانایی مدل برای برآورد میزان شفافیت با توجه به نمودار تابع بقاء کاپلان-مایر مشاهده می‌شود که در بیماران بدون واسکولاریزاسیون قرنیه تقریباً ۷۰ درصد و در بیماران با واسکولاریزاسیون این نسبت ۳۲ درصد می‌باشد (نمودار ۲). برآورد این میزان‌ها در مدل شکنندگی شفافیت به ترتیب ۸۲ و ۳۸ درصد به دست می‌آید و در مدل شکنندگی شفافیت با زمان پیشرفت به ترتیب ۷۵ و ۳۱ درصد به دست می‌آید، در صورتی که مدل شکنندگی کاکس بر این اساس است که با گذشت زمان پیشامد مورد نظر برای همه افراد رخ خواهد داد و در واقع در این مدل نسبت شفافیت صفر می‌باشد.



**نمودار ۲-** نمودار کاپلان-مایر بر اساس وجود واسکولاریزاسیون و عدم وجود واسکولاریزاسیون

مقدار معیار اطلاع انحرافی برای مدل شکنندگی شفافیت ۵۸۹/۶۱، برای مدل شکنندگی شفافیت با زمان پیشرفت ۵۰۹/۱۱ و برای مدل شکنندگی کاکس ۶۱۵/۲۶ به دست می‌آید که نشان‌دهنده برازش بهتر دو مدل شکنندگی شفافیت در مقایسه با مدل شکنندگی کاکس می‌باشد. در مقایسه بین مدل‌های شفافیت، مدل شکنندگی شفافیت با

و ۸ درصد مربوط به چشم دوم بود و در هیچ یک از دو مطالعه این اختلاف معنی دار نبود (۱۹). این نتایج در مطالعه Ozbek نیز تایید شده است (۲۰).

در مطالعه حاضر، سن بالای گیرنده در زمان پیوند باعث افزایش دفع پیوند می‌گردد، در صورتی که در مطالعه Meyer و Musch که بر روی دفع پیوند دوطرفه با عوامل مختلف انجام شده است، سن پایین برای گیرنده موجب افزایش دفع پیوند گردیده است (۲۱). بطور کلی نتایج به دست آمده در رابطه با سن گیرنده پیوند در پیوندهای یکطرفه نیز متفاوت است (۲۲، ۲۳) که علت آن می‌تواند مربوط به علت پیوند و دامنه سنی افراد مورد بررسی باشد. بطور کلی در بیماری کراتوکونوسی متوسط سن در زمان پیوند کمتر از دیگر علت پیوند می‌باشد (۲۴، ۲۵) و در این مطالعه پیوند در کودکان (کمتر از ۱۲ سال) و افراد مسن (بیش از ۶۵ سال) که با دفع خطر بیشتری همراه است، انجام نگرفته است، لذا در رابطه با نقش سن پایین بر دفع پیوند قرنیه در این مطالعه نمی‌توان صحبت کرد.

با مقایسه برآورد نسبت شفایافتگی به دست آمده در مدل شکنندگی شفایافته با زمان پیشرفت با مدل شکنندگی شفایافته مشاهده می‌شود که مدل شکنندگی شفایافتگی با زمان پیشرفت نتایجی با دقت بیشتری ارائه کرده است، چرا که برآورد نسبت شفایافتگی در این مدل به برآورد کاپلان-مایر نزدیک‌تر می‌باشد. همچنین مقایسه اطلاع انحرافی بین دو مدل نیز برآزش بهتر مدل شکنندگی شفایافته با زمان پیشرفت را تایید می‌کند.

با توجه به دو مدل شکنندگی شفایافته با زمان پیشرفت و مدل شکنندگی شفایافته، واسکولاریزاسیون قرنیه و سن بالا موجب افزایش دفع پیوند می‌گردد.

علی‌رغم مطالعه بسیار در رابطه با شناسایی عوامل موثر بر دفع پیوند قرنیه یک طرفه، مطالعات محدودی در رابطه با بررسی این عوامل در دفع پیوند دو طرفه وجود دارد که یکی از دلایل آن دشواری تحلیل این گونه داده‌ها می‌باشد.

میزان دفع در مطالعات مختلف بسیار متفاوت است. یکی از علل این مسئله این است که تعریف دفع پیوند ممکن است در آنها متفاوت باشد. دیگر آنکه میزان دفع به مدت پیگیری پس از عمل و یا علت پیوند نیز بستگی دارد (۱۴، ۱۵). در این مطالعه درصد دفع پیوند در بیماران با واسکولاریزاسیون قرنیه ۵۸/۳ درصد و در بیماران بدون واسکولاریزاسیون قرنیه ۲۰/۸ درصد بود. این میزان در مطالعه خدادوست و Karnema که بر روی بیماران با پیوند دوطرفه به دلایل مختلف انجام گرفته است، در بیماران با واسکولاریزاسیون قرنیه ۳۹ درصد و در بیماران بدون واسکولاریزاسیون قرنیه ۷/۵ درصد بود که در هر دو مطالعه این اختلاف معنی دار بود (۱۶).

در طی این مطالعه در ۲۲/۷ درصد از موارد دفع پیوند رخ داد که قابل مقایسه با مطالعات انجام شده توسط Sinha و همکارانش و Donshik و همکارانش می‌باشد که به ترتیب میزان آن در پیوند دو طرفه ۲۶/۶ و ۲۷ درصد بود (۱۷، ۱۸). همچنین در این مطالعه ۲۶/۱ درصد از دفع پیوندها مربوط به چشم اول و ۱۹/۳ درصد مربوط به چشم دوم بود. در مطالعه Rao و همکارانش، ۱۱ درصد دفع پیوندها مربوط به چشم اول

## REFERENCES

1. Terry MA. Endothelial keratoplasty: clinical outcomes in the two years following deep endothelial keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105: 530-63.
2. Jonas JB, Rank RM, Budde WM. Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 437-43.
3. Khodadoust AA, Silverstein AM. Transplantation and rejection of individual cell layer of the cornea. *Invest Ophthalmol* 1969; 8: 180-95.
4. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Survey Ophthalmol* 2007; 52: 375-96.
5. Ibrahim JG, Chen MH, Sinha D, Editors. Bayesian survival analysis. New York: Springer-Verlag; 2001.
6. Yin G. Bayesian cure rate frailty models with application to a root canal therapy study. *Biometrics* 2005; 61: 552-58.
7. Kanavi MR, Javadi MA, Sanagoo M. Indications for penetrating keratoplasty in Iran. *Cornea* 2007; 26: 561-63.
8. Kelson JP, ML Moeschberger, Editors. Survival analysis techniques for censored and truncated data. New York: Springer-Verlag; 1997.
9. Naderi A, Shemper M. Comparing Cox and parametric models in clinical studies. *Statist Med* 2003; 22: 3597-610.
10. DuChateau L, Janssen P, Editors. The Frailty model 2007. Springer-Verlag New York
11. Hougaard PH, Editor. Analysis of multivariate survival data. New York: Springer-Verlag; 2000.

12. Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, Van der Linde. A .Bayesian measures of model complexity and fit. J Royal Stat Soc, Series B 2002; 64: 583-639.
13. Price DL, Manatunga AK. Modelling survival data with a cured fraction using frailty. Statist Med 2001; 20: 1515-27.
14. Kirkness CM, Ficker LA, Steele AD, Rice NS. The success of penetrating keratoplasty for keratoconus models. Eye 1990; 4: 673-88.
15. Sharif KW, Casey TA. Penetrating keratoplasty for keratoconus: complications and long-term success. Br J Ophthalmol 1991; 75:142-46.
16. Khodadoust AA, Karnema Y. Corneal grafts in the second eye. Cornea 1984; 3: 17-20.
17. Sinha R, Vanathi M, Sharma N, Titiyal JS, Vajpayee RB, Tandon R. Outcome of penetrating keratoplasty in patients with bilateral corneal blindness. Eye 2005; 19: 451-54.
18. Donshik PC, Cavanagh HD, Boruchoff SA, Dohlman CH. Effect of bilateral and unilateral grafts on the incidence of rejections in keratoconus. Am J Ophthalmol 1979; 87: 823-26.
19. Rao SK, Sudhir RR, Fogla R, Rajagopal R, Sitalakshmi G, Padmanabhan P. Bilateral penetrating keratoplasty- indication, result and review of literature. Int Ophthalmol 2001; 23: 161-66.
20. Ozbek Z, Cohen EJ, Komatsu FT, Hammersmith KM, Laibson PR, Rapuano CJ. Graft rejection risk and incidence after bilateral penetrating keratoplasty. Eye Contact Lens 2008; 34:174-78.
21. Musch DC, Meyer RF. Risk of endothelial rejection after bilateral penetrating keratoplasty. Ophthalmology 1989; 96: 1139-43.
22. Reeves SW, Stinnett S, Adelman RA, Afshari NA. Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. Am J Ophthalmol 2005; 140: 607-11.
23. Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. Acta Ophthalmol Scand 2001; 79: 251-55.
24. Jonas BJ, Rainer MR, Wido MB. Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty. Am J Ophtal 2002; 133: 437-43.
25. Shoja MR, Besharati MR. Indications and outcome of penetrating keratoplasty in Yazd. The journal of Qazvin University of Medical Sciences 2006; 10: 74-81. [In Persian]