Analysis of the factors affecting survival of the kidney transplant patients by means of penalized splines model

Rezaei M., PhD[1], Mohammadi M., BS[2], Almasi A., PhD[3], Hashemian A.H., PhD[4]
1. Associate Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
2. Students Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran (Corresponding Author), Tel:+98-87-33782833, morid77@yahoo.com
3. Assistant Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
4. Associate Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

ABSTRACT

Background and Aim: Various methods are used to analyze the data in survival studies. The aim of this study was to compare the analysis results of penalized splines in Cox model and Cox proportional hazards model in relation to the effects of prognostic factors related to the survival of renal transplant patients.

Material and Methods: This retrospective study included data of 876 renal transplant patients in Kermanshah, in Iran, from 2001 to 2015. Cox proportional hazards model and penalized splines in cox model were used. We used R version 3.3.2 for data analysis. The significance level was set at 0.05 and Akaike information criterion was used to compare the efficacy rates of these models.

Results: Using Cox proportional hazards model, one, three and five year survival rates of the patients were 94.9, 92.3 and 90.2 percent, respectively. But the corresponding figures for penalized spline model were 95.6, 93.3 and 91.4 percent. The recipient's age, postoperative creatinine, urea after surgery and underlying diabetes were significantly associated with the patients' survival rates ($p < 0.05$). Akaike's criteria for Cox proportional hazards model and penalized spline model were 1016.3 and 984.1, respectively.

Conclusion: Considering lower Akaike information criterion and suitability of penalized spline model for continuous variables affecting the survival of renal transplant patients, this model can be used instead of Cox proportional hazards model for more accurate estimate of survival rate of the renal transplant patients.

Key words: Survival, Renal transplantation, Cox proportional hazards model, Penalized spline model.

Received: May 6, 2017 **Accepted:** Jul 8, 2017

www.SID.ir

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و دوم / آذر و دی ۱۳۹۶/۵۱۴-۴۴

عوامل موثر بر بقای بیماران پیوند کلیه با استفاده از مدل اسپلاین جریمه شده

منصور رضایی[۱]، مرتضی محمدی[۲]، افشین الماسی[۳]، امیر حسین هاشمیان[۴]

۱. دانشیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه،کرمانشاه، ایران (مولف مسوول)، تلفن ثابت:۳۳۷۸۲۸۳۳-۰۸۷، morid77@yahoo.com

۳. استادیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۴. دانشیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: روشهای مختلفی برای تحلیل داده ها در مطالعات بقا مورد استفاده قرار می گیرد. این مطالعه به منظور تحلیل عوامل مرتبط با بقای بیماران پیوند کلیه با استفاده از اسپلاین جریمه شده در مدل کاکس و مقایسه آن با مدل مخاطرات متناسب کاکس انجام پذیرفت.

روش بررسی: مطالعه به صورت همگروهی گذشته نگر بر روی اطلاعات ۸۷۶ بیمار پیوند کلیه در شهر کرمانشاه طی سالهای ۱۳۹۴- ۱۳۸۰ انجام گرفت. برای تحلیل داده ها از مدل مخاطرات متناسب کاکس و اسپلاین جریمه شده در کاکس، استفاده گردید. کلیه محاسبات با نرم افزار R نسخه ۳/۳/۲ انجام شد. سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و معیار مقایسه کارایی مدل ها، ملاک آکاییکه بود.

یافته‌ها: میزان بقای ۱، ۳ و ۵ ساله بیماران مورد بررسی با استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس بترتیب ۹۴/۹، ۹۲/۳و ۹۰/۲و با استفاده از مدل کاکس با اسپلاین جریمه شده بترتیب ۹۳/۳،۹۵/۶و ۹۱/۴ بدست آمد. متغیرهای سن گیرنده ، کراتینین بعد از عمل، اوره بعد از عمل و بیماری زمینه ای دیابت با طول عمر بیماران ارتباط معنی دار داشتند (P<۰/۰۵). ملاک آکائیکه برای مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل اسپلاین جریمه شده در کاکس بترتیب ۱۰۱۶/۳ و ۹۸۴/۱ بدست آمد.

نتیجه گیری: با توجه به ملاک آکاییکه کمتر و برازش دقیق تر مدل اسپلاین جریمه شده بر روی متغیرهای پیوسته تاثیر گذار بر روی بقای بیماران پیوند کلیه، می توان از این مدل به جای مدل رایج مخاطرات متناسب کاکس، برای برآورد دقیق تر بقای بیماران پیوند کلیه بهره گرفت.

کلیدواژه‌ها: بقا، پیوند کلیه، مدل مخاطرات متناسب کاکس، مدل اسپلاین جریمه شده.

وصول مقاله :۹۶/۲/۱۶ اصلاحیه نهایی:۹۶/۳/۲۷ پذیرش:۹۶/۴/۱۷

www.SID.ir

مقدمه

بیماری مزمن کلیه بر اساس میزان فیلتراسیون گلومرولی و صرف نظر از علت زمینه ای بیماری به ۵ مرحله طبقه بندی می شود و نارسایی مزمن کلیه با شاخص میزان فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۶۰ میلی لیتر در دقیقه به ازای ۱/۷۳ متر مربع از سطح بدن از مرحله ۳، آغاز و به مرحله نهایی نارسایی کلیه ESRD (End stage renal disease) یا مرحله۵ که شاخص GFR(Glomerular filtration rate) به کمتر از ۵ درصد (10ml/min) از سطح نرمال خود رسیده است، ختم می شود(۱). روش درمان این بیماران شامل سه دسته همودیالیز، دیالیز صفاقی و پیوند کلیه می باشد (۲)

در سراسر دنیا درمان اغلب بیماران مبتلا به مرحله پیشرفته بیماری کلیه، پیوند کلیه است و در صورت از دست رفتن پیوند هم میزان مرگ و میر و هم هزینه مراقبت های بهداشتی و درمانی در جامعه بالا می رود (۳). پیوند کلیه اولین بار در سال ۱۹۵۴ در آلمان بین دو قلوهای همسان انجام شد و اولین پیوند کلیه در ایران نیز در سال ۱۹۶۷ در شیراز انجام گرفت (۴). در حال حاضر پیوند کلیه در ایران به ۲۴ پیوند در هر یک میلیون نفر می رسد (۵).منابع تامین عضو پیوندی شامل پیوند از دهنده زنده و پیوند از جسد می باشد (۶).باید توجه داشت که میزان بقای پیوند از دهنده زنده بیشتر می باشد (۷) و همچنین میزان بقای پیوند از دهنده زنده فامیل بیشتر از دهنده زنده غریبه است (۸).

بررسی میزان و عوامل مرتبط با بقای بیماران پیوند کلیه اهمیت زیادی دارد و بررسی های زیادی در این زمینه صورت گرفته است.از جمله مطالعه ای که در کرمانشاه انجام شده و در آن بقای۷۱۲ بیمار پیوند کلیه که در فاصله سالهای ۸۰-۱۳۶۸پیوند شده بودند، بررسی شد. میزان بقای بیماران پیوند کلیه در افراد زنده غیرفامیل به ترتیب تا یک، سه و ده سال،۸۹/۴، ۸۲/۴ و۶۱/۴ و در اقراد زنده فامیل بترتیب ۱۰۰، ۹۷/۴ و۷۲/۶ درصد بود (۴). همچنین مطالعه چند مرکزی گذشته نگر دیگری در کرمانشاه بر روی۷۵۶ بیمار پیوند کلیه که در فاصله سالهای ۹۱-۱۳۸۰ انجام گرفت، میزان بقای شش ماهه،یک،سه و پنج ساله بیماران پیوند کلیه بترتیب۹۳، ۹۲، ۸۹ و۸۷ درصد بدست آمد (۹). در مدل سازی داده های بقا یکی از اهداف اصلی تعین عوامل موثر بر زمان بقا می باشد. و مشخصه بارز داده های بقا وجود داده های سانسور شده است که مستلزم بکار گیری روش های خاصی جهت برآورد تابع بقا می باشد، از آن جمله روش حاصلضربی یا روش کاپلان- مایر، روش جداول طول عمر و مدل مخاطرات متناسب کاکس است (۱۰).

در اغلب تحقیقات پزشکی مدل نیمه پارامتری کاکس متداول ترین مدل رگرسیونی استفاده شده در تحلیل داده های بقاست. این مدل هیچ پیش فرضی درباره شکل تابعی خطر ندارد،در عوض می توان خطر پایه را از داده ها برآورد کرد (۱۱).در مدل کاکس فرض بر این است که تغییر در سطوح متغیرهای مستقل در تابع مخاطره مستقل از زمان است و اینکه ارتباط لگ خطی بین تابع مخاطره، زمان و دیگر متغیرها برقرار است. اما متغیرهای پیوسته می توانند به صورت شکل های غیرخطی پیچیده ای بر روی میزان خطر اثر بگذارند و عدم توجه به این مسئله می تواند نتایج تحقیق را تحت تاثیر قرار دهد (۱۳و ۱۲).

برای رفع این مشکل در دو دهه اخیر از هموارسازیی نظیر اسپلاین ها(Splines) در داده های پزشکی و اپیدمیولوژی استفاده می شود. اسپلاین ها توابع چند جمله ای تکه ای هستند که در نقاط کنترل مشخصی به اسم گره(Knote) بهم متصل می شوند (۱۴). بطور کلی، توابع اسپلاین در مواقعی که روابط خطی بین مواجهه و لگاریتم خطر نسبی برقرار نیست بکار می روند. چنین روش های هموارسازی، در اپیدمیولوژی زیست محیطی و شغلی مورد استفاده قرار می گیرند (۱۵). به عنوان مثال، اسپلاین هموار شده در مدل های جمعی تعمیم یافته برای تعیین رابطه بین مواجهه سیلیس و سرطان ریه و هم چنین در مدل آلودگی هوا و مرگ و میر

www.SID.ir

مورد استفاده قرار گرفت (۱۹-۱۶). اسپلاین جریمه شده نیز در مطالعات مختلفی از جمله خطرات شغلی و عوارض مرتبط با سلامتی مورد استفاده قرار گرفته است (۲۲-۲۰).
این پژوهش به مقایسه مدل اسپلاین جریمه شده در کاکس که یکی از روشهای هموارسازی است با مدل مخاطرات متناسب کاکس پرداخته و عوامل موثر بر بقای بیمارانی که در سالهای ۹۴- ۱۳۸۰ در بیمارستانهای چهارمین شهید محراب و امام رضا کرمانشاه عمل پیوند کلیه انجام داده اند را مورد بررسی قرار داده است.

روش بررسی

این مطالعه از نوع همگروهی تاریخی بوده و تعداد ۸۷۶ بیمار که در طی سالهای ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۴ عمل پیوند کلیه انجام داده بودند، با لحاظ بانک اطلاعات موجود مربوط به طرح پژوهشی شماره ۹۱۴۰۴، از سال ۱۳۸۰ تا نیمه اول سال ۱۳۹۱(۹) و از نیمه دوم سال ۱۳۹۱ تا پایان سال ۱۳۹۴ با مراجعه به بخش پیوند و واحد مدارک پزشکی مرکز درمانی امام رضا (ع) کرمانشاه و همچنین اطلاعات موجود در مطب پزشکان نفرولوژیست، وارد مطالعه شدند(روش نمونه گیری در دسترس).بیمارانی که کمتر از سه ماه پیگیری شده بودند از مطالعه خارج شدند. در این مطالعه زمان دقیق پیوند به عنوان رویداد اولیه (Initial event) و زمان رد برگشت ناپذیر پیوند که منجر به فوت بیمار شده، به عنوان رویداد پایانی در نظر گرفته شد. مواردی که رویداد پایانی به دلیل از دست رفتن پیگیری و فوت بیمار به دلایلی غیر از رد پیوند و یا پایان یافتن مطالعه در آن ها رخ نداد به عنوان داده های ناتمام محسوب شدند. متغیرهای وارد شده به مطالعه شامل جنس دهنده و گیرنده، سن دهنده و گیرنده ، نسبت دهنده(فامیل یا غیرفامیل)، سمت کلیه پیوندی، همسانی جنسیت، بیماری دیابت، مقادیر کراتینین، هموگلوبین، هماتوکریت و اوره زمان ترخیص می باشند.
رگرسیون خطی متداول ترین تکنیک آماری است که در ساده ترین حالت مقدار مورد انتظار یک متغیر پاسخ تک متغیره را بر حسب یک پیش بین خطی مدل سازی می کند. یک پیش بین خطی تابعی از متغیرهای کمکی است که بر روی مقدار متغیر پاسخ تاثیرگذار است. داده های زیادی وجود دارند که برازاندن یک مدل خطی بر آنها مناسب نیست. می توان با اضافه کردن توابع چند جمله ای به سمت راست مدل پیش بین خطی درصدد رفع این مشکل برآمد، لیکن مدل های چند جمله ای در بسیاری از مواقع داده ها را به درستی برازش نمی دهند که در این صورت می توان برای تلخیص روند متغیر پاسخ به عنوان تابعی از متغیرهای کمکی از هموارسازهایی مانند اسپلاین استفاده کرد. یک اسپلاین یک چند جمله ای تکه ای است که این چند جمله ای های تکه ای برای ساختن یک منحنی هموار در نقاط مشخصی به نام گره به هم متصل می شوند یعنی در گره ها پیوسته و مشتق پذیر هستند. به طور معمول توابع چند جمله ای تکه ای از درجه ۳ می باشند (۱۴). از مزایای مدل غیرخطی اسپلاین جریمه شده ضمن قابلیت انطباق در مدل رگرسیونی کاکس، استفاده از تعداد زیادی گره و تحمیل شرایط جریمه اضافی برای تعیین تعداد و موقعیت دقیق گره ها به منظور جلوگیری از بیش برازش (overfitting) است. در واقع اسپلاین جریمه شده یک مدل غیرخطی است که مقدار اثرات خطی را با در نظر گرفتن اثرات غیر خطی متغیر پیوسته بررسی می کند (۲۳).
در مطالعه حاضر ابتدا از برازش تحلیل چند متغیره کاکس بر روی کلیه متغیرها جهت شناسایی متغیرهای موثر در بقای بیماران پیوند کلیه و برای بررسی فرض مخاطرات متناسب کاکس از روش مانده های شونفلد در برابر لگاریتم زمان استفاده شد و بلاخره از متغیرهای معنی دار که فرض مخاطره متناسب داشتند برای مقایسه مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل اسپلاین جریمه شده در کاکس بهره گرفتیم. برای مقایسه کارآیی دو مدل از معیار (Akaike information criterion) یا AIC و برای مقایسه برازش دو مدل از آزمون نسبت درستنمایی(Likelihood

www.SID.ir

Ratio Test) استفاده شد. برای تحلیل داده ها نیز از نرم افزار R نسخه ۳/۳/۲ استفاده گردید.

یافته ها

در پایان مطالعه از ۸۷۶ بیمار (۹/۵ درصد) ۸۳ نفر فوت نمودند و (۹۰/۵ درصد) ۷۹۳ نفر نیز در انتهای مطالعه زنده بودند یا اطلاعات دقیقی از وضعیت بقای آنها موجود نبود(سانسور از راست). از۸۷۶ نفر گیرنده پیوند (۵۳/۹۰ درصد) ۴۷۲ نفر مرد و (۴۶/۱۰درصد) ۴۰۴ نفر زن و اهدا کنندگان کلیه نیز شامل (۷۳/۲۰ درصد)۶۴۱ نفر مرد و (۲۶/۸۰) ۲۳۵ نفر زن بودند. رده سنی بیماران ۷۴- ۴ سال با میانگین۱۳/۶ï۳۹/۴ و همچنین میانگین سنی اهدا کنندگان ۲۸/۶ï۱۵/۹ سال بود. (۶۸/۵۰ درصد) ۶۰۰ نفر کلیه سمت چپ را پیوند داده بودند. اکثر بیماران از افراد غیرفامیل کلیه دریافت کرده بودند(۹۵/۲۰ درصد). دیابت علت زمینه ای ابتلا به بیماری نارسایی کلیه در (۱۶/۳ درصد) از بیماران بود. مقادیر کراتینین، اوره ، هموگلوبین و هماتوکریت زمان ترخیص به ترتیب ۲/۱ ï ۲/۳۶ ، ۳۵/۷ ï ۶۸/۶ ، ۱/۸ ï ۱۰/۱ و ۱۵ï ۳۰/۶ بود. همچنین میانگین زمان پیگیری۲۰/۷ ï ۳۱/۴ ماه و میانگین زمان بقای بیماران پیوند کلیه ۵۷ ماه بود. در مرحله اول، به تحلیل چند متغیری عوامل مرتبط با بقای بیماران با استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس پرداختیم (جدول۱).

نتایج این تحلیل نشان دهنده معنی داری متغیرهای سن گیرنده، اوره و کراتینین هنگام ترخیص و بیماری زمینه ای دیابت به عنوان یکی از علل عمده نارسایی مزمن کلیه، در سطح ۰/۰۵ درصد بود. در نتیجه در افرادی که اوره و کراتینین هنگام ترخیص آنها به ترتیب کمتر از ۲ و ۷۰ میلی گرم بر دسی لیتر است، میزان بقای بالاتری از سایر بیماران دارند. همچنین کنترل بیماری دیابت از عوامل بقای بیشتر بیماران قبل و بعد از پیوند کلیه می باشد. و هر اندازه سن گیرنده پیوند کمتر باشد بقای بیمار بیشتر خواهد بود.

برای مقایسه دو مدل مخاطرات متناسب کاکس و اسپلاین جریمه شده در کاکس فقط متغیرهای پیوسته تاثیر گذار در تحلیل چند متغیری کاکس را وارد اسپلاین کرده تا اثر خطی و غیر خطی این متغیرها را با مدل مخاطرات متناسب کاکس بررسی کنیم. نتایج این تحلیل نشان می دهد که بر خلاف مدل مخاطرات متناسب کاکس در مدل اسپلاین جریمه شده، اثر غیرخطی متغیر پیوسته تاثیر گذار کراتینین بعد از پیوند معنی دار شده اما اثر خطی متغیرهای پیوسته اوره بعد از پیوند و سن گیرنده همچنان برقرار است(جدول۲). در نتیجه بر خلاف فرض مخاطرات متناسب کاکس اثر متغیر پیوسته کراتینین بعد از پیوند بر لگاریتم تابع خطر، غیر خطی است (نمودار۱).

جدول۱. نتایج حاصل از تحلیل چند متغیری عوامل مرتبط با بقای بیماران پیوند کلیه با استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس

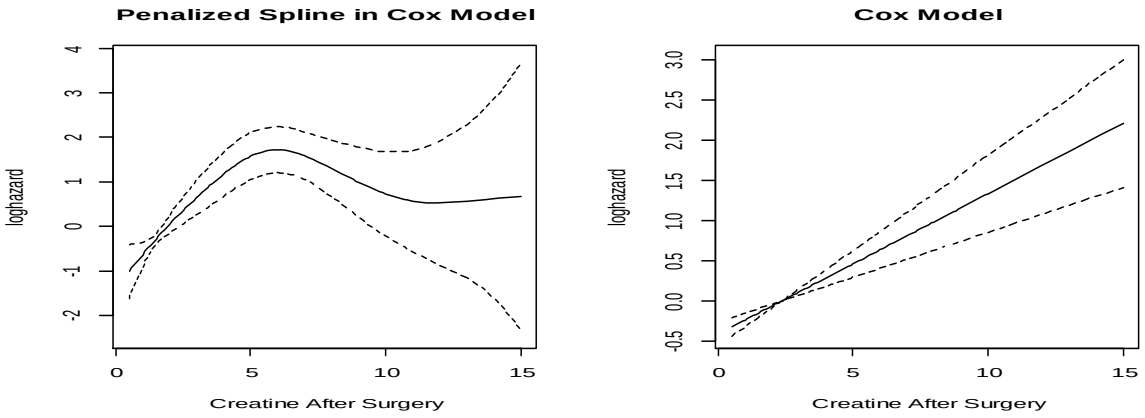
متغیر	مقادیر متغیر	ضریب رگرسیون	خطای معیار	نسبت خطر	P value
جنس دهنده	مرد	–	–	۱	–
	زن	۰/۵۳۵	۰/۲۸۹	۱/۷۰۸	۰/۰۶۴
جنس گیرنده	مرد	–	–	۱	–
	زن	۰/۰۲۲۵	۰/۲۸۷	۱/۰۲۳	۰/۹۳۸
سن دهنده (سال)	۳۰ ≤	–	–	۱	–
	۳۰ >	-۰/۲۸۹	۰/۲۵۵	۰/۷۴۸	۰/۲۵۵
سن گیرنده (سال)	۴۰ ≤	–	–	۱	–
	۴۰ >	۰/۵۲۱	۰/۲۳۰	۱/۶۸۴	۰/۰۲۴
جنسیت	یکسان	–	–	۱	–
	متفاوت	۰/۱۲۱	۰/۲۸۹	۱/۱۲۹	۰/۶۷۵
نسبت فامیلی	غریبه	–	–	۱	–
	فامیل	-۰/۸۰۷	۰/۷۲۴	۰/۴۴۶	۰/۲۶۴
دیابت	ندارد	–	–	۱	–
	دارد	۰/۵۳۰	۰/۲۵۷	۱/۷	۰/۰۳۹
سمت کلیه پیوند شده	چپ	–	–	۱	–
	راست	-۰/۱۴۲	۲۵۹/۰	۰/۸۷۶	۰/۵۸۴
کراتینین بعد عمل (mg/dl)	۲ ≤	–	–	۱	–
	۲ >	۰/۶۰۷	۰/۲۵۸	۱/۸۳۵	۰/۰۱۹
اوره بعد عمل (mg/dl)	۷۰ ≤	–	–	۱	–
	۷۰ >	۱/۲۴۵	۰/۲۵۱	۳/۴۷۵	۰/۰۰۰
هموگلوبین بعد عمل (mg/dl)	۹ ≤	–	–	۱	–
	۹ >	-۰/۲۴۶	۰/۲۵۰	۰/۷۸۲	۰/۳۲۶
هماتوکریت بعد عمل	۳۵ % ≤	–	–	۱	–
	۳۵ % >	-۰/۰۳۳	۰/۳۶۷	۰/۹۶۷	۰/۹۲۸

Archive
www.SID.ir

سپس دو مدل بر اساس ملاک آکاییکه مورد مقایسه و ارزیابی قرار گرفتند. همچنین بقای یک، سه و پنج ساله بیماران با استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس بترتیب ۹۴/۹ درصد، ۹۲/۳ درصد و ۹۰/۲ درصد و برای مدل اسپلاین جریمه شده بترتیب ۹۵/۶ درصد، ۹۳/۳ درصد و ۹۱/۴ در صد بدست آمد. در ضمن منحنی های بقای بیماران پیوند کلیه در دو مدل رسم شد تا بطور شهودی نیز مدل ها را مقایسه و بقای بیماران را بررسی کنیم(نمودار۲).

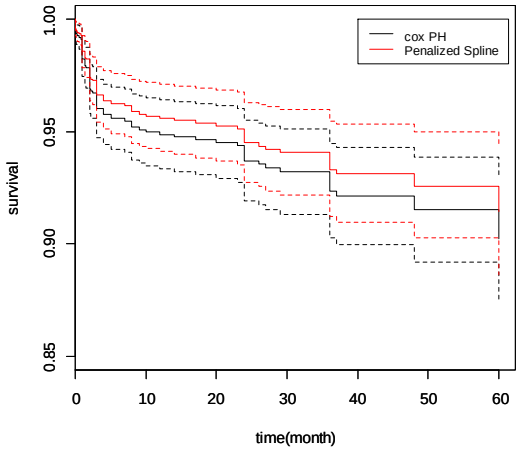
جدول۲. معیارهای مقایسه دو مدل مخاطرات متناسب کاکس و اسپلاین جریمه شده در کاکس برای متغیرهای پیوسته

مدل	ضرایب رگرسیونی	p	(p) آماره نسبت درستنمایی	ملاک آکاییکه
اسپلاین جریمه شده			۱۰۶ (<۰/۰۰۰۱)	۹۸۴/۱
کراتینین بعد ازپیوند (خطی)	۰/۰۱۵	۰/۷۸		
کراتینین بعد ازپیوند (غیرخطی)		۰/۰۰۱۱		
اوره بعد از پیوند (خطی)	۰/۰۱۵	<۰/۰۰۱		
اوره بعد از پیوند (غیرخطی)		۰/۳۸		
سن گیرنده (خطی)	۰/۰۳۴	۰/۰۰۰۱		
سن گیرنده (غیرخطی)		۰/۵۶		
مخاطرات متناسب کاکس			۸/۷۳(<۰/۰۰۰۱)	۱۰۱۶/۳
کراتینین بعد از پیوند	۰/۰۲۹	۰/۵۴۲		
اوره بعد از پیوند	۰/۰۱۴	<۰/۰۰۱		
سن گیرنده	۰/۰۳۴	۰/۰۰۰۱		



نمودار۱. مقایسه رابطه بین کراتینین بعد از پیوند و لگاریتم خطر در دو مدل مخاطرات متناسب کاکس و اسپلاین جریمه شده

www.SID.ir



نمودار۲. نمودار تابع بقای بیماران پیوند کلیه برای دو مدل کاکس و اسپلاین جریمه شده

در مدل اسپلاین جریمه شده ضریب رگرسیونی متغیر پیوسته کراتینین بعد از پیوند و p مربوط به آن در قسمت خطی با متغیر پیوسته مورد نظر در مدل مخاطرات متناسب کاکس، معنی دار نشده است (جدول۲) و نشان دهنده این است که در فرم اسپلاین شده متغیر پیوسته کراتینین مدل خطی به اندازه کافی مناسب نبوده و اثر غیر خطی متغیر پیوسته مورد نظر از بین نرفته است. اما اثر خطی متغیرهای پیوسته سن گیرنده و اوره بعد از پیوند در هر دو مدل معنی دار شده و نشان دهنده این است که عامل مشترک موثر بر بقای بیماران در هر دو مدل سن گیرنده و اوره بعد از پیوند می باشد. در این مطالعه، نظر به ملاک آکاییکه پایین تر و آزمون درستنمایی بالاتر برای مدل اسپلاین جریمه شده، این مدل گزینه مناسبی برای تحلیل داده های بقای بیماران پیوند کلیه به نظر می رسد.

بحث

اسپلاین جریمه شده حد واسط اسپلاین های رگرسیونی و اسپلاین های هموارسازی است که از یک سو از روش حداقل مربعات رگرسیونی با قرار دادن یک جریمه ناهمواری و از سویی دیگر با ثابت کردن گره ها در چندک های متغیرهای مستقل، از یک پارامتر هموارسازی برای انتخاب تعداد گره ها و پارامتر جریمه استفاده می کند (۲۴). نظر به رواج استفاده از تکنیک های هموارسازی اسپلاین در دهه های اخیر در تحلیل داده های اپیدمیولوژیک به خصوص در حوزه سلامت زیست محیطی و شغلی، این مطالعه با هدف مقایسه مدل اسپلاین جریمه شده در کاکس با مدل مخاطرات متناسب کاکس و تشخیص عوامل موثر بر بقای بیماران پیوند کلیه با استفاده از این مدل انجام گرفت.

در این مطالعه میزان بقای یک، سه و پنج ساله بیماران پیوند کلیه با استفاده از روش کاپلان – مایر، بترتیب ۹۲/۸ درصد، ۹۸/۸ درصد و ۳/۸۹ درصد بدست آمد و این در حالی است که رضایی و همکاران میزان بقای یک و سه ساله برای بیماران پیوند کلیه در افراد زنده غیرفامیل بترتیب ۴/۸۹درصد و ۸۲/۴ در صد و در افراد زنده فامیل بترتیب ۱۰۰ درصد و ۹۷/۴ در صد بدست آوردند (۴). در مطالعه قلی زاده پاشا و همکاران بقای یک و سه ساله بیماران پیوند کلیه بترتیب ۹۶/۶ درصد و ۹۳/۱ درصد و در مطالعه قانعی و همکاران بقای یک و پنج ساله بیماران پیوند کلیه بترتیب ۹۷/۴ درصد و ۸۹/۱ در صد بود (۲۶و ۲۵). که نشان می دهد که اگرچه بقای بیماران پیوند کلیه در کرمانشاه در مقایسه با سالهای قبل بهبود یافته اما نسبت به سایر مراکز پیوند کلیه در ایران پایین تر است. مهمترین عوامل موثر بر میزان بقای بیماران بر اساس هر دو روش مدل کاکس بدون اسپلاین و مدل کاکس با اسپلاین جریمه شده تقریبا مشابه و عبارتند از : سن گیرنده بالای ۴۰ سال ، کراتینین و اوره هنگام تر خیص و دیابت. می توان گفت که هر دو روش برای تحلیل داده های بقای از این دست مناسب هستند اما روش اسپلاین جریمه شده به سبب برازش بهتر روی داده های پیوسته، بهتر بوده و نتایج حاضر با با نتایج مطالعاتی که اسپلاین جریمه شده را بهتر از سایر روشها برآورد کرده اند، همخوانی دارد.

در مطالعه حاضر بیمارانی که از اهداکنندگان زن پیوند می گیرند ۱/۷ برابر بیشتر در معرض خطر فوت قرار دارند،

www.SID.ir

اگرچه متغیر جنس دهنده در این مطالعه معنی دار نشد اما در مطالعه حسن زاده و همکاران و میرزایی و همکاران از عوامل موثر بر بقای بیماران بود (۲۸و ۲۷). نسبت مخاطره برای بیماران بالای ۴۰ سال در مقایسه با بیماران ۴۰ سال و کمتر از ۴۰ سال، ۱/۶۸ برابر بیشتر است. در یک مطالعه همگروهی گذشته نگر که در کشور برزیل توسط Oliveira و همکاران بر روی ۲۱۵ بیمار پیوند کلیه انجام گرفت سن گیرنده بالای ۴۰ سال از عوامل موثر بر کاهش بقای بیماران پیوند کلیه بود (۲۹) و Arend و همکاران در هلند و Gentil و همکاران در اسپانیا به نتایج مشابهی دست یافتند (۳۱و ۳۰) . در این مطالعه علاوه بر سن گیرنده، کراتینین زمان تر خیص بالای ۲ میلی گرم در دسی لیتر یکی دیگر از متغیرهای تاثیر گذار بر بقای بیماران پیوند کلیه بود بطوریکه به ازای یک واحد افزایش در مقدار کراتینین نسبت مخاطره به میزان ۲/۲ برابر بیشتر می شود که با یافته های تعدادی از مطالعات (۳۳و۳۲و۷) از جمله مطالعه ای که توسط خانم قانعی و همکاران بر روی تعداد ۳۵۳ بیمار مبتلا به مرحله نهایی نارسایی کلیه (ESRD) که از ابتدای سال ۱۳۷۴ تا ابتدای سال ۱۳۹۰ در مرکز آموزشی درمانی شهدای تجریش-تهران تحت عمل پیوند کلیه قرار گرفتند، نتایج مشابهی بدست آمد (۲۵). دیابت به عنوان یکی از عوامل مهم زمینه ای بروز نارسایی مزمن کلیه و اوره زمان ترخیص، متغیرهای دیگر تاثیر گذار بر بقای بیماران پیوند کلیه بودند که با توجه به اینکه بیماری دیابت یکی از بیماریهای شایع در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه است و در کشور ما نیز از شیوع بالایی برخوردار است، بهترین راهکار در مقابل این مشکل، برنامه ریزی برای کاهش بروز آن می باشد. برنامه های پیشگیری کننده و غربالگری بموقع با هدف جلوگیری از ایجاد عوارض دیابت (مانند نفروپاتی دیابتی) می تواند از آسیب های انسانی و مالی دیابت به طور قابل تو جهی بکاهد (۳۴). یافته های شهبازیان و همکاران، Molnar و همکاران، Fischel و همکاران موید تاثیر دیابت بر بقای بیماران پیوند کلیه است (۳۷-۳۵) و این در حالی است که در مطالعه Zimmerman و همکاران میزان بقای یک ساله بیماران دیابتی و غیر دیابتی یکسان و برابر ۹۰ درصد بدست آمد (۳۸).

در نهایت مدل اسپلاین جریمه شده با توجه به ملاک آکاییکه و آزمون نسبت در ستنمایی و برازش دقیق تر بر متغیرهای کمی پیوسته ای که فرض ارتباط خطی آنها با لگاریتم تابع خطر در مدل کاکس نقض شده است، ارجحیت دارد. مطالعه ای که تا حدود زیادی با مطالعه ما به جهت استفاده از اسپلاین های جریمه شده همخوانی داشته باشد، یافت نشد. اما استفاده از اسپلاین ها در دو دهه گذشته افزایش یافته است. ایسن و همکاران در یک مطالعه همگروهی به بررسی مدل اسپلاین جریمه شده در مدل کاکس پرداختند و به این نتیجه رسیدند که در فقدان یک فرم مناسب پارامتری، مدل های اسپلاین حریمه شده می توانند اطلاعات مفیدی از تحقیقات بهداشت عمومی و اپیدمیولوژیکی در اختیار ما قرار دهند (۲۲). مالوی و همکاران در یک مطالعه همگروهی مدل اسپلاین جریمه شده با رگرسیون پواسن کلاسیک را مقایسه نمودند و پیشنهاد کردند که هموارسازی باید بطور منظم در مطالعات زیست محیطی با برآورد مواجهه کمی برای اصلاح خصوصیات رابطه دوز- پاسخ اعمال شود (۳۹). همچنین گائو و همکاران در دو مطالعه پیاپی برای تعیین ارتباط بین عوامل خطر متغیر با زمان و مرگ بعد از جراحی عروق کرونر از اسپلاین های جریمه شده در کاکس استفاده کرد (۴۱و۴۰). برنادت و همکاران در انگلستان برای پیش بینی بقای بلند مدت بیماران پیوند کلیه، محدودیت های مدل رگرسیونی کاکس و مدلهای پارامتریک استاندارد را با استفاده از اسپلاین مکعبی محدود شده بررسی کردند (۴۲). در ایران تا کنون دو پژوهش در مورد اسپلاین جریمه شده در مدل کاکس بر روی داده های بقا صورت گرفته است، در مطالعه روشنی و همکاران که به روش آینده نگر بر روی ۶۵۰ بیمار قلبی انجام گرفت، مدل اسپلاین جریمه شده برازش دقیق تری را از متغیر پیوسته معنی دار سطح کسر

www.SID.ir

جهشی که اثر غیر خطی آن بر لگاریتم تابع خطر در مدل مخاطرات متناسب کاکس اثبات شده بود، موجب شد (۱۰). و در مطالعه نورکجوری و همکاران که به روش گذشته نگر بر روی بقای بیماران مبتلا به سرطان معده انجام پذیرفت، نظر به برابری ملاک آکاییکه در هردو مدل، مدل مخاطرات متناسب کاکس به دلیل تفسیر راحت تر و محدود نبودن در استفاده از انواع متغیرهای کمکی، مناسب تشخیص داده شد (۱۴).

این مطالعه نشان داد که هر اندازه گیرنده پیوند جوان تر باشد یا مقدار کراتینین و اوره بعد از عمل بترتیب کمتر از ۲ و ۷۰ میلی گرم بر دسی لیتر باشد ، نتیجه پیوند بهتر و بقای بیماران بالاتر است و اینکه از شایع ترین علل نارسایی بیماری مزمن کلیه دیابت می باشد، توسط این پژوهش نیز تایید شد. معمولا در مطالعات بقا مشکلاتی از قبیل نقص در پرونده پزشکی بیماران، تغییرشماره تلفن و آدرس بیماران و عدم دسترسی به برخی از آنان یا خانواده آنها، همواره وجود دارد. همچنین از محدودیت های مطالعه حاضر استفاده از داده های تنها یک بیمارستان برای مقایسه مدلها بود که در صورت مرتفع ساختن موانع مذکور و استفاده از مطالعات چند مرکزی و به تبع آن داده های بزرگتر و متنوع تر یا استفاده از تکنیک شبیه سازی، می توان مصداق واقعی تری دال بر کارایی یا عدم کارایی مدل اسپلاین جریمه شده نسبت به مدل مخاطرات متناسب کاکس در تحلیل داده های بقا، ارائه کرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به ملاک آکاییکه کمتر و برازش دقیق تر مدل اسپلاین جریمه شده بر روی متغیرهای پیوسته تاثیر گذار بر روی بقای بیماران پیوند کلیه، می توان از این مدل به جای مدل رایج مخاطرات متناسب کاکس ،برای برآورد دقیق تر بقای بیماران پیوند کلیه بهره گرفت.

تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از طرح پژوهشی شماره ی ۹۵۴۷۷ است. از معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه به خاطر قبول هزینه ی طرح صمیمانه تشکر می گردد. همچنین از بخش پیوند بیمارستان امام رضا (ع) بخصوص سرکار خانم سیما گل محمدی و آقای محمد کاظم ناصری به خاطر همکاری در اجرای مطالعه، سپاسگزاری می شود.

Reference

1.Milner Q. Pathophysiology of chronic renal failure. BJA CEPD Rev 2003;3:130-3.
2.Afshar R, Sanavi S, Salimi J. Epidemiology of chronic renal failure in Iran: a four year single center experience. Saudi J Kidney Dis Transpl 2007;18: 191-4.
3.Soltanian AR, Mahjub H, Taghizadeeh Afshari A, Gholami G, Sayyadi H. Identify Survival Predictors of the First Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Study. Iran J Public Health 2015;44: 683–9.
4.Rezaei M ,Kazemnejad A, Raeisi D. Survival analysis of renal transplant recipients in Kermanshah province (1989–2001). J Kermanshah Univ Med Sci 2003;7:27-41.
5.Hassanzade J, Salahi H, Rajaeefard A, Zeighami B .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. Journal of Kerman University of Medical Sciences 2015;18:28-39.
6.Tan S, Chen T, Lee S, Tan P, Chua C, Teo S, et al., editors. Cadaveric renal transplantation at University Hospital Kuala Lumpur: a preliminary report. Transplantation proceedings, Elsevier, 2000.

Archive
www.SID.ir

7.Courtney A, McNamee P, Maxwell A. The evolution of renal transplantation in clinical practice: for better, for worse?. Qjm 2008;101:967-78.
8.Bakr MA, Ghoneim MA. Living donor renal transplantation, 1976-2003: the mansoura experience. Saudi J Kidney Dis Transpl 2005;16: 573-83.
9.Hashemian AH, Beiranvan B, Rezaei M, Roshani-Sheykhaba A, Bardideh A. Five-Year Survival Analysis of Renal Transplantation Graft and Affecting Factors. Journal of Isfahan Medical School 2014;32:550-7. [In Persian]
10.Roshani D, Kazemzadeh A, Hajizadeh E, Amani F. Survival analysis of the patients with acute myocardial infarction by use of penalized splines. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences 2011;16:56-64. [In Persian]
11.Roshani D, Ghaderi E. Comparing smoothing techniques for fitting the nonlinear effect of covariate in Cox models. Acta Inform Med 2016;24: 38–41.
12.Malloy EJ, Spiegelman D, Eisen EA. Comparing measures of model selection for penalized splines in Cox models. Comput Stat Data Anal 2009;53:2605-16.
13.Cao Y ,Lin H, Wu TZ, Yu Y. Penalized spline estimation for functional coefficient regression models. Comput Stat Data Anal 2010;54:891-905.
14.NoorKojuri H, Hajizadeh E, Baghestani AR, Pourhoseingholi MA. Application of penalized spline model for determining the factors affecting the survival rate of gastric cancer patients. Arak Medical University Journal 2013;15:95-103. [In Persian]
15.Govindarajulu US, Spiegelman D, Thurston SW, Ganguli B, Eisen EA. Comparing smoothing techniques in Cox models for exposure–response relationships. Stat Med 2007;26:3735-52.
16.Schwartz J, Laden F, Zanobetti A. The concentration-response relation between PM (2.5) and daily deaths. Environ Health Perspect 2002;110:1025-29.
17.Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for cardiovascular disease in Tucson. Epidemiology 1997; 4: 371-7.
18.Park R, Rice F, Stayner L, Smith R, Gilbert S, Checkoway H. Exposure to crystalline silica, silicosis, and lung disease other than cancer in diatomaceous earth industry workers: a quantitative risk assessment. Occup Environ Med 2002;59:36-43.
19.Curriero FC, Heiner KS, Samet JM, Zeger SL, Strug L, Patz JA. Temperature and mortality in 11 cities of the eastern United States. Am J Epidemiol 2002;155:80-7.
20.Strasak AM, Lang S, Kneib T, Brant LJ, Klenk J, Hilbe W, et al. Use of penalized splines in extended Cox-type additive hazard regression to flexibly estimate the effect of time-varying serum uric acid on risk of cancer incidence: a prospective, population-based study in 78,850 men. Ann Epidemiol 2009;19:15-24.
21.Steenland K, Deddens JA. A practical guide to dose-response analyses and risk assessment in occupational epidemiology. Epidemiology 2004;15:63-70.
22.Eisen E, Agalliu I, Thurston S, Coull B, Checkoway H. Smoothing in occupational cohort studies: an illustration based on penalised splines. Occup Environ Med 2004;61:854-60.
23.Wager C, Vaida F, Kauermann G. Model selection for penalized spline smoothing using Akaike information criteria. Australian New Zealand J Stat 2007;49:173-90.
24. Ruppert D. Selecting the number of knots for penalized splines. J Comput Graph Stat 2002;11:735-57.
25.Ghanei E, Nasrolahi A, Razaghi M. Evaluation Short and Long term graft and survival rates in kidney transplanted patients between 1995-2011. J Army Univ Med Sci 2011; 9: 251-5. 26.Akbarzadeh PA, Sorkhi H, Razzaghi E, Oliaei F, Gholizadeh PA, Alizadeh NR, et al. Outcome of 200 kidney transplantation in kidney transplant center of Shahid Beheshti

www.SID.ir

hospital in Babol (Iran). Journal of Babol University of Medical Sciences 2012, 14: 82-8. [In Persian]

27.Mirzaee M, Azmandian J, Zeraati H, Mahmoodi M, Mohammad K, Etminan A, et al. Short-term and long-term survival of kidney allograft: cure model analysis. Iran J Kidney Dis 2014;8:225-30.
28.Hassanzadeh J, Hashiani AA, Rajaeefard A, Salahi H, Khedmati E, Kakaei F, et al. Long-term survival of living donor renal transplants: A single center study. Indian J Nephrol 2010;20:179-84.
29.Oliveira MI, Santos AM, Salgado Filho N. Survival analysis and associated factors to mortality of renal transplant recipients in a University Hospital in Maranhao. J Bras Nefrol 2012;34:216-25.
30.Gentil MA, Perez-Valdivia MA, Munoz-Terol JM, Borrego J, Mazuecos A, Osuna A, et al. Are we still making progress in patient survival after kidney transplantation? Results of a regional registry. Transplant Proc 2009;41:2085-8.
31.Arend S, Mallat M, Westendorp R, Van Der Woude F, Van Es L. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. Nephrol Dial Transplant 1997;12:1672-9.
32.Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. New England J Med 2001;344:726-31.
33.Feyssa E, Charlotte J-B, Ellison G, Philosophe B, Howell C. Racial/Ethnic Disparity in Kidney Transplantation Outcomes: Influence of Donor andRecipient Characteristics. J Natl Med Assoc 2009;101:111-5.
34.Hashiani A, Rajaeefard A ,Hassanzade J, Salahi H. Graft survival rate of renal transplantation in diabetic patients, Namazi Hospital Transplant Center, Shiraz, Iran (1999-2009). Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2010;12: 385-92.
35.Shahbazian H, Shahbazian H. Short-term and long-term outcomes of kidney transplantation in diabetic and nondiabetic patients. J Urol 2009;2:197-200.
36.Molnar MZ, Huang E, Hoshino J, Krishnan M, Nissenson AR, Kovesdy CP, et al. Association of pretransplant glycemic control with posttransplant outcomes in diabetic kidney transplant recipients. Diabetes Care 2011;34:2536-41.
37. Fischel RJ, Matas AJ, Payne WD, Gillingham KJ, Dunn DL, Sutherland DE, et al. Long-term outcome in 1-year graft survivors: Comparison of diabetic and nondiabetic populations. Transplant Proc 1991;23:1337.
38.Zimmerman SW, Glass N, Sollinger H, Miller D, Belzer F. Treatment of end-stage diabetic nephropathy: over a decade of experience at one institution. Medicine (Baltimore) 1984;63:311-7.
39.Malloy EJ, Miller KL, Eisen EA. Rectal cancer and exposure to metalworking fluids in the automobile manufacturing industry. Occup Environ Med 2007;64:244-9.
40.Gao D, Grunwald GK, Rumsfeld JS, Schooley L, MacKenzie T, Shroyer ALW. Time-varying risk factors for long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. Ann Thorac Surg 2006;81:793-9.
41.Gao D, Grunwald GK, Rumsfeld JS, Mackenzie T, Grover FL, Perlin JB, et al. Variation in mortality risk factors with time after coronary artery bypass graft operation. The Ann Thorac Surg 2003;75:74-81.

Archive of SID
www.SID.ir

42.Li B, Cairns JA, Robb ML, Johnson RJ, Watson CJ, Forsythe JL, et al. Predicting patient survival after deceased donor kidney transplantation using flexible parametric modelling. BMC Nephrol 2016;17:51.

Archive of SID

www.SID.ir