



## Comparison of the Cox Semi-Parametric Model and Parametric Models in Analyzing the Effective Diagnostic Factors in Kidney Transplantation Survival

Mohsen Askarishahi(Ph.D.)<sup>1</sup>, Abdolamir Atapoor(Ph.D.)<sup>2</sup>, Roya Hemayati(Ph.D.)<sup>3</sup>, Shahrzad Shahidi(Ph.D.)<sup>4</sup>, Sajedeh Zeynali(M.Sc.)<sup>5</sup>

1. Associate Professor, Department of Biostatistics, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
2. Assistant Professor, Isfahan Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
3. Assistant Professor, Department of internal medicine, School of Medical Sciences, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
4. Professor Isfahan Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
5. Corresponding Author: M.Sc. Student in Biostatistics, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran. Email: sajedehzeynali@yahoo.com Tel: 09132378568

### Abstract

**Introduction:** Kidney transplantation is the best treatment for patients with advanced kidney diseases. The aim of this study was to determine the rate of transplanted kidney survival and compare the efficiency of Cox semi-parametric model with the parametric models in determination of survival effective factors.

**Methods:** This is a historic cohort study including the information of 381 ESRD patients, who underwent kidney transplant surgery from December 2007 to March 2016 in Noor hospital of Isfahan, Iran. In order to identify the effective factors in transplantation survival, the parametric and semi-parametric models were fitted with data and Akaike information criterion was used for detecting the most efficient model. Data analysis was carried out with R software, Version 3.1.0 at the significance level of 0.05.

**Results:** According to the Kaplan-Mayer method, 1-, 3-, 5-, and 8-year survival rates of transplanted kidney were estimated as 0.987, 0.933, 0.869, and 0.839, respectively. Multi-variable analysis of all fitted models indicated that the duration of dialysis before transplantation ( $P \leq 0.05$ ) and the level of creatinine at the time of discharge from hospital ( $p \leq 0.05$ ) had significant relationship with survival of transplanted kidney. Akaike values of Cox, Weibull, exponential, lognormal, and log-logistic models were calculated as 484, 484, 482, 484, and 356, respectively.

**Conclusion:** Based on the Akaike information criterion, the Cox semi-parametric model was selected and proposed as the superior model.

**Keywords:** Survival Analysis, parametric and semi-parametric models, Akaike information criterion (AIC), Kidney transplant.

**Conflict of interest:** The authors declared that there is no Conflict interest



#### This Paper Should be Cited as:

Author: Mohsen Askarishahi, Abdolamir Atapoor, Roya Hemayati, Shahrzad Shahidi, Sajedeh Zeynali. Comparison of the Cox Semi-Parametric Model and Parametric Models in Analyzing the Effective Diagnostic ..... Toloobebehdasht Journal. 2018; 17(5): 23- 32. [Persian]

**طلوع بهداشت**

دو ماهنامه علمی پژوهشی  
دانشکده بهداشت یزد  
سال هفدهم  
شماره پنجم  
آذر و دی ۱۳۹۷  
شماره مسلسل: ۷۱

تاریخ وصول: ۱۳۹۶/۰۴/۱۹  
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۵/۰۸

## مقایسه مدل نیمه پارامتری کاکس و مدل‌های پارامتری در تحلیل فاکتورهای تشخیصی مؤثر بر بقای پیوند کلیه

نویسندگان: محسن عسکری شاهی<sup>۱</sup>، عبدالامیر عطاپور<sup>۲</sup>، رویا حمایتی<sup>۳</sup>، شهرزاد شهیدی<sup>۴</sup>، ساجده زینلی<sup>۵</sup>

۱. استادیار گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۲. استادیار مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۳. استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۴. استاد مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۵. نویسنده مسئول: دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران. تلفن تماس: ۰۹۱۳۲۳۷۸۵۶۸

Email: sajedehzeynali@yahoo.com

**چکیده**

**مقدمه:** پیوند کلیه مناسب‌ترین روش درمانی برای بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته کلیه می‌باشد. هدف از این مطالعه تعیین میزان بقای کلیه‌ی پیوندی و مقایسه‌ی کارایی مدل نیمه پارامتری کاکس و مدل‌های پارامتری برای تعیین عوامل مؤثر بر بقای پیوند می‌باشد.

**روش بررسی:** این مطالعه به صورت کوهورت تاریخی و شامل اطلاعات ۳۸۱ بیمار مبتلا به بیماری‌های پیشرفته کلیه (ESRD: Endstage Renal Disease) می‌باشد که از آذر ۱۳۸۶ تا پایان اسفند ۱۳۹۴ در بیمارستان نور اصفهان تحت جراحی پیوند کلیه قرار گرفته‌اند. به منظور شناسایی عوامل مؤثر بر بقای پیوند، مدل‌های پارامتری و نیمه پارامتری به داده‌ها برازش داده شد و از معیار اطلاع آکائیکه برای تعیین کاراترین مدل استفاده گردید. تحلیل داده‌ها با نرم افزار R نسخه ۳.۱.۰ انجام و سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

**یافته‌ها:** با استفاده از روش کاپلان مایر میزان بقای ۱، ۳، ۵ و ۸ ساله کلیه‌ی پیوندی به ترتیب ۰/۹۳۳، ۰/۸۶۹ و ۰/۸۳۹ برآورد گردید. نتایج حاصل از آنالیز چند متغیره تمامی مدل‌های برازش شده نشان داد که مدت زمان دیالیز قبل از پیوند ( $p \leq 0/05$ ) و مقدار کراتینین زمان ترخیص ( $p \leq 0/05$ ) با بقای پیوند کلیه ارتباط معنی‌داری دارند. مقادیر آکائیکه برای مدل‌های کاکس، وایبول، نمایی، لگ نرمال و لگ لجستیک به ترتیب ۴۸۴، ۴۸۴، ۴۸۲، ۴۸۴، ۴۸۴ محاسبه گردید.

**نتیجه‌گیری:** بر مبنای ملاک آکائیکه مدل نیمه پارامتری کاکس به عنوان مدل برتر انتخاب و پیشنهاد گردید.

**واژه‌های کلیدی:** آنالیز بقا، مدل‌های پارامتری و نیمه پارامتری، معیار اطلاع آکائیکه، پیوند کلیه

این مقاله حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد می‌باشد.



مقدمه

لگک نرمال و لگک لجستیک به عنوان روش های پارامتری و روش ناپارامتری کاپلان مایر از مهم ترین رویکردهای تحلیل داده های بقا می باشند. کاربردی ترین ابزار مدل سازی بقا مدل نیمه پارامتری خطرات متناسب کاکس است که به دلایلی مانند داشتن فرضیات کم و پشتیبانی اکثر نرم افزارهای آماری محبوبیت ویژه ای در میان محققین دارد (۸).

الزامی نبودن یک توزیع احتمالی برای زمان های بقا از ویژگی مهم این مدل نیمه پارامتریک است اما پیش فرض متناسب بودن خطر برای تمامی متغیرهای پیشگو در مدل نهایی یک فرض مهم و اساسی برای این مدل است (۹،۱۰).

در صورت برقراری این فرض تفسیر مدل به دست آمده ساده تر از مدل های پارامتری خواهد بود. تا کنون مطالعات بسیاری با به کارگیری مدل رگرسیونی کاکس صورت گرفته است اما بر اساس یک مطالعه سیستماتیک تنها در ۵ درصد این مطالعات فرض متناسب بودن خطرات مورد بررسی قرار گرفته است (۱۱). در صورت برقرار بودن مفروضات مدل های پارامتری تجزیه تحلیل قوی تری نسبت به مدل نیمه پارامتری کاکس دارند. در این مدل ها، زمان های بقا دارای توزیع احتمالی مشخصی مانند وایبول، نمایی، لگک نرمال و لگک لجستیک هستند. داشتن یک توزیع احتمال فرضی برای زمان های بقا استنباط آماری را دقیق تر کرده و انحراف معیار برآوردها را نسبت به زمانی که مفروضات وجود نداشته باشند کوچک تر خواهد کرد (۱۲).

مطالعات مختلفی بر روی مجموعه داده های بالینی متفاوت برای بررسی کارایی انواع مدل ها انجام شده است. براساس نتایج این مطالعات، مدل های مختلف روی داده های بالینی متفاوت کارایی یکسان ندارند و تحلیل داده های مختلف مستلزم

نارسایی مزمن کلیوی (CRF) یکی از مشکلات بهداشتی با بار مالی زیاد به حساب می آید که عدم تشخیص زودرس و صحیح آن سبب تبدیل به بیماری پیشرفته کلیه (ESRD) می شود (۱). روش های درمانی مبتلایان به بیماری پیشرفته کلیه (ESRD) شامل همودیالیز، دیالیز صفاقی و پیوند کلیه می باشد (۲). که پیوند کلیه مناسب ترین روش درمانی و مؤثرترین استراتژی درمانی بین بیماران مبتلا به ESRD است (۳،۴). و کاهش خطر مرگ و میر و افزایش کیفیت زندگی را برای بیماران در این مرحله از بیماری به ارمغان می آورد (۵،۶).

بررسی میزان بقای کلیه پیوندی بعد از عمل اهمیت زیادی دارد و همواره در مراکز متعددی بررسی های مرتبط با بقای پیوند کلیه انجام می گیرد.

هم چنین از مسائل مورد توجه متخصصین بیماری های داخلی کلیه شناخت و ارزیابی فاکتورهای دموگرافیک و بالینی مؤثر بر بقای پیوند کلیه است که در این میان کارایی و اعتبار ابزار ارزیابی از اهمیت بالایی برخوردار است. روش های آماری تحلیل بقای یکی از این ابزار کارآمد در تشخیص فاکتورهای مؤثر بر بقای پیوند می باشد و داشتن اطلاعات به روز در زمینه بقای پیوند برای پزشکان و تمامی افرادی که درگیر مسائل بالینی و پژوهشی هستند ضروری است.

متغیر پاسخ در مدل های بقا که مدل های زمان شکست نیز نامیده می شوند، زمان تا رخداد مورد نظر است که می تواند سانسور شود و این یک ویژگی مهم و چالش برانگیز تحلیل بقا است (۷). مدل مخاطرات متناسب کاکس به عنوان روش نیمه پارامتری و مدل های زمان شکست شناخته شده مانند وایبول، نمایی،



کنکاش در میان مدل های مختلف برای یافتن مدل کارا تر است. تا کنون بیشتر مطالعات انجام شده در زمینه پیوند کلیه با روش نیمه پارامتری انجام گرفته است و بنابراین انجام پژوهشی با استفاده از هر دو روش پارامتریک و نیمه پارامتریک، علاوه بر تعیین عوامل خطر منجر به معرفی مدل کارا تر خواهد شد.

هدف از این پژوهش بررسی بقای پیوند کلیه و تعیین عوامل پیش آگهی کننده بقای پیوند با برازش مدل های پارامتری و نیمه پارامتری کاکس و در نهایت انتخاب بهترین مدل برای تحلیل بقای پیوند کلیه می باشد.

### روش بررسی

در این پژوهش کوهورت تاریخی، پرونده ی ۴۵۰ بیمار مبتلا به بیماری پیشرفته کلیه (ESRD) که از آذر ۱۳۸۶ تا پایان اسفند ۱۳۹۴ در مرکز درمانی نور اصفهان تحت جراحی پیوند کلیه قرار گرفتند، بررسی گردید.

از این تعداد ۳۸۱ بیمار قابل پیگیری بودند و وارد مطالعه شدند. در این مطالعه زمان دقیق پیوند به عنوان رویداد اولیه (Initial event) و زمان ردبرگشت ناپذیر پیوند که منجر به بازگشت فرد به درمان با دیالیز شده، به عنوان رویداد پایانی (End point event) در نظر گرفته شد و مواردیکه که در آنها رویداد پایانی به علت پایان یافتن مطالعه یا فوت بیمار به علتی غیر از رد پیوند اتفاق نیفتاده است به عنوان داده های نا تمام یا سانسور شده (Sensored data) در نظر گرفته شدند.

داده های پژوهش از پرونده های موجود در بخش پیوند بیمارستان نور اصفهان جمع آوری گردید و وضعیت بقای پیوند از پرونده های موجود در مطب پزشکان نفرولوژیست و یا تماس

تلفنی با بیماران مشخص شد. زمان بقای پیوند با تفریق تاریخ دقیق پیوند از تاریخ رد پیوند یا سانسور بر حسب ماه بدست آمد. متغیرهای وارد شده به مطالعه شامل سن دهنده، سن گیرنده، همسانی جنسیت گیرنده و دهنده، نوع دهنده (زنده یا مرگ مغزی)، دیابت قبل از پیوند، فشار خون قبل از پیوند، کراتینین زمان ترخیص، رد پیوند حاد، آسیب حاد کلیه (AKI) و مدت زمان دیالیز قبل از پیوند می باشند.

برای تعیین میزان بقای یکساله، سه ساله، پنج ساله و هشت ساله از روش ناپارامتری کاپلان مایر استفاده گردید. ابتدا به کمک آزمون لگاریتم رتبه ای (Log rank) به شناسایی متغیرهایی که رابطه ی معناداری با طول بقای پیوند داشتند، پرداختیم. با آزمون نیکویی برازش فرض مخاطرات متناسب کاکس برای متغیرهای معنادار بررسی شد.

سپس آنالیز چند متغیره عوامل مؤثر بر بقای پیوند با استفاده از روش نیمه پارامتری کاکس و روش های پارامتری وایبول، نمایی، لگ نرمال و لگ لجستیک صورت گرفت. در نهایت با استفاده از معیار آکائیکه کارا ترین مدل برازش داده شده جهت تعیین مؤثرترین فاکتورها انتخاب گردید. معیار آکائیکه جهت ارزیابی نیکویی برازش مدل ها ارائه گردیده است و مقدار کمتر آن به معنای برازش بهتر مدل می باشد (۹).

برازش مدل ها و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار R ورژن ۰.۱.۳ انجام شد و در تمام آزمون ها  $P < 0.05$  به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شده است. در این مطالعه تمام نکات اخلاقی لازم رعایت گردید و با کد اخلاقی IR.SSU.SPH.REC.1395.59 مورد تأیید قرار گرفت.



## یافته ها

در این مطالعه هم گروهی گذشته نگر، ۳۸۱ بیمار که پیوند کلیه دریافت کرده بودند وارد مطالعه شدند که در این بین ۲۶۶ نفر (۶۹/۸ درصد) از گیرندگان پیوند مرد و ۱۱۵ نفر (۳۰/۲ درصد) زن بودند. هم چنین در ۲۴/۵ درصد از موارد همسانی جنسیت بین دهنده و گیرنده کلیه وجود داشته است. رده سنی بیماران پیوند شده ۷۵-۱۷ سال با میانگین سنی  $42/96 \pm 13/3$  سال و میانگین سنی دهندگان پیوند  $29/53 \pm 7/56$  سال بود.

در پایان مطالعه در ۳۴ مورد (۸/۹ درصد) پیوند بازگشت ناپذیر مشاهده شد. میانگین زمان پیگیری بیماران پیوند شده نیز  $45/67 \pm 26/42$  ماه بود. همان طور که در شکل (۱) نیز مشاهده می شود میزان بقای یک، سه، پنج و هشت ساله کلیه پیوندی با استفاده از روش کاپلان مایر به ترتیب  $0/987$ ،  $0/869/933$  و  $0/839$  محاسبه شد.

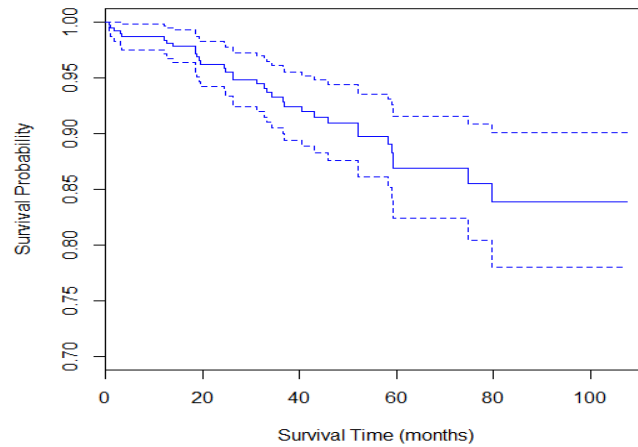
آزمون لگاریتم رتبه نشان داد که متغیرهای سابقه فشارخون قبل از پیوند، آسیب حاد کلیه، کراتینین زمان ترخیص و مدت زمان دیالیز قبل از پیوند با بقای پیوند در سطح  $0/05$  ارتباط معنی داری داشته اند (جدول ۱). به منظور بررسی فرضیه متناسب بودن خطرات مدل کاکس از روش مبتنی بر آزمون (نیکویی برازش) استفاده شد که نتایج آزمون نشان داد فرض متناسب بودن خطرات برای هر چهار متغیر معنی دار برقرار می باشد ( $P > 0/05$ ) (جدول ۲). فاکتورهای معنی دار جهت مدل بندی نهایی و مقایسه کارایی مدل ها وارد مدل های چند متغیره کاکس، نمایی، وایبول، لگ نرمال و لگ لجستیک می شوند.

در جدول (۳) نتایج حاصل از مدل های چند متغیره گزارش شده است.

متغیرهای کراتینین زمان ترخیص و مدت زمان دیالیز قبل از پیوند (در سطح معناداری ۵ درصد) از متغیرهای معنی دار و باقی مانده در مدل های نهایی می باشند.

دومتغیر فشار خون و آسیب حاد کلیه در آزمون تک متغیره ی لگاریتم رتبه به عنوان فاکتورهای مؤثر بر بقای پیوند شناخته شدند اما در آنالیز چند متغیره، آسیب حاد کلیه (AKI) در هیچ یک از مدل ها ارتباط معنی داری را نشان نداد و متغیر فشار خون نیز تنها در مدل لگ نرمال معنی دار شناخته شده است. با توجه به مقادیر AIC گزارش شده مدل کاکس با کمترین مقدار ( $AIC=356$ ) برازش بهتری را نسبت به مدل های پارامتری دارا می باشد و مدل های پارامتری نیز از نظر کارایی تفاوت چندانی با یکدیگر ندارند. بنابراین نتایج مدل مخاطرات متناسب کاکس را جهت تحلیل عوامل مؤثر بر بقای پیوند در نظر می گیریم. مطابق نتایج مدل کاکس، بر اساس HR (Hazard Ratio) بیمارانی که مقدار کراتینین زمان ترخیص شان بیشتر از  $1/6$  بوده است نسبت به کسانی که مقدار کراتینین آنها کمتر از این مقدار بوده  $2/12$  برابر بیشتر با خطر رد پیوند مواجه هستند.

هم چنین خطر رد پیوند برای بیمارانی که بیشتر از یکسال دیالیز شده اند،  $2/34$  برابر بیشتر از افرادیست که کمتر از یکسال تحت دیالیز بوده اند. نمودارهای کاکس نیز تأثیر این دو فاکتور بر بقای پیوند را به خوبی نشان می دهند (شکل ۲). فاکتورهای فشار خون و نکرورتوبول حاد نیز با وجود عدم معنی داری نسبت خطر قابل توجهی را دارا می باشند (جدول ۳).



شکل ۱: منحنی میزان بقای ۸-ساله پیوند کلیه در بیماران پیوند شده تحت مطالعه

جدول ۱: توزیع فراوانی بیماران پیوند شده بر اساس متغیرهای تحت مطالعه و نتایج آزمون لگاریتم رتبه

متغیر	زیر گروه	تعداد (درصد)	P
سن دهنده	$\leq 30$	۲۲۲(۶۱/۲)	۰/۳۸۰
	$> 30$	۱۴۱(۳۸/۸)	
سن گیرنده	$\leq 40$	۱۶۶(۴۳/۶)	۰/۷۷۲
	$> 40$	۲۱۵(۵۶/۴)	
همسانی جنسیت	یکسان	۲۸۱((۷۵/۵)	۰/۱۲۲
	متفاوت	۹۱(۲۴/۵)	
وضعیت دهنده	زنده	۲۷۲(۷۱/۴)	۰/۶۷۸
	مرگ مغزی	۱۰۹(۲۸/۶)	
سابقه فشارخون	بله	۱۳۵(۳۵/۴)	۰/۰۲۲
	خیر	۲۴۶(۶۴/۶)	
سابقه دیابت	بله	۷۸(۲۰/۵)	۰/۷۴۶
	خیر	۳۰۳(۷۹/۵)	
آسیب حاد کلیه	بله	۲۸(۷/۳)	۰/۰۲۰*
	خیر	۳۵۳(۹۲/۷)	
رد پیوند حاد	بله	۸۰(۲۱)	۰/۵۹۰
	خیر	۳۰۱(۷۹)	
کراتینین زمان ترخیص	$\leq 1/6$	۲۹۲(۷۶/۶)	۰/۰۰۳*
	$> 1/6$	۸۸(۲۳/۱)	
مدت زمان دیالیز قبل از پیوند	یک سال $\leq$	۲۲۴(۵۹/۴)	۰/۰۰۲*
	یک سال $>$	۱۵۳(۴۰/۶)	

\* معنی داری در سطح ۰/۰۵



جدول ۳: نتایج مدل کاکس و مدل های پارامتری در آنالیز چند متغیره ی بقای پیوند کلیه

مدل لگ نرمال	مدل لگ لجستیک	مدل نمایی	مدل وایبول	مدل کاکس	متغیر
RR(CI 95%)	RR( CI 95%)	RR( CI 95%)	RR( CI 95%)	HR(CI 95%)	
۲/۱۴* (۱/۰۱-۴/۵۲)	۱/۸۸ (۰/۹۶-۳/۶۹)	۱/۸۹ (۰/۹۵-۳/۷۴)	۱/۷۹(۰/۹۳-۳/۴۶)	۱/۹۰ (۰/۹۶-۳/۷۷)	فشار خون
(۰/۵۸-۶/۰۶)۱/۸۷	(۰/۶۵-۴/۵۵)۱/۷۱	۱/۸۵ (۰/۷۳-۴/۷۲)	(۰/۷۴-۴/۲۴)۱/۷۷	۱/۸۶ (۰/۷۳-۴/۷۳)	آسیب حاد کلیه
۲/۴۸* (۱/۱۰-۵/۵۶)	۲/۰۶* (۱-۴/۲۴)	۲/۱۲* (۱/۰۳-۴/۳۵)	۲/۰۱* (۱/۰۱-۳/۹۹)	۲/۱۲* (۱/۰۳-۴/۳۶)	کراتینین
*۲/۸۲(۱/۳۴-۵/۹۵)	۲/۲۴*(۱/۱۳-۴/۴۴)	۲/۲۶*(۱/۱۲-۴/۵۷)	۲/۱۵*(۱/۱۰-۴/۲۱)	۲/۳۴*(۱/۱۵-۴/۷۵)	مدت زمان دیالیز
۴۸۴/۰۸	۴۸۳/۸۰	۴۸۱/۸۴	۴۸۳/۵۵	۳۵۵/۷۰	AIC

\* معنی داری در سطح ۰/۰۵

HRمیزان مخاطره: RR: خطر نسبی: CI: فاصله اطمینان AIC: ملاک آکائیکه

### بحث و نتیجه گیری

مناسب تری باشند. این مدل ها میتوانند زمان بقا را با در نظر گرفتن یک توزیع خاص، صرف نظر از فرض مخاطرات متناسب تفسیر کنند. جمعیت زمان های بقا معمولاً توزیع نمایی یا وایبول دارد و بنابراین یک مدل پارامتری، کارآمدتر نسبت به مدل های غیر پارامتری و نیمه پارامتری مربوط به آن است و هم چنین انعطاف بیشتری در اضافه کردن متغیرهای جدید به مدل دارند اما با این حال باید توجه داشت که در این دسته از مطالعات ضروریست پس از بررسی نتایج مدل های مختلف تحلیل بقا به انتخاب بهترین و کاراترین مدل مبادرت ورزیده شود.

در این مطالعه ابتدا برای فاکتورهایی که توسط آزمون لگاریتم رتبه ای معنی دار تشخیص داده شدند (سابقه فشار خون، آسیب حاد کلیه، کراتینین زمان ترخیص و مدت زمان دیالیز قبل از پیوند)، فرض متناسب بودن خطرات کاکس با استفاده از روش نیکویی برازش مورد بررسی قرار گرفت.

سپس مدل های مورد نظر بر روی داده های پیوند کلیه برازش شدند و کارایی آن ها با استفاده از معیار آکائیکه مورد ارزیابی

پیوند کلیه درمان انتخابی اکثر بیماران ESRD است و بنابراین تحلیل بقای پیوند دارای اهمیت ویژه ای است. هدف از این مطالعه برازش مدل نیمه پارامتری کاکس و مدل های پارامتری برای دست یابی به کاراترین مدل جهت تحلیل بقای پیوند کلیه و تعیین عوامل دموگرافی و بالینی تأثیر گذار بر مدت زمان بقای پیوند بود. مدل مخاطره متناسب کاکس از رایج ترین و محبوب ترین روش های تحلیل عوامل پیش آگهی کننده بقا در مطالعات بالینی است. برقراری فرض مخاطرات متناسب یک فرض اصلی و مهم برای این مدل می باشد.

اما همان طور که قبلاً اشاره شد بر اساس مطالعه ی سیستماتیک آلتمن و همکاران، تنها در ۵ درصد از مطالعات مربوطه برقراری این فرض بررسی شده است. اگر پیش فرض خطرات متناسب برقرار نباشد نتایجی که از مدل کاکس بدست می آید نامعتبر خواهد بود. در چنین وضعیتی مدل های پارامتریک مانند وایبول، نمایی، لگ نرمال و لگ لجستیک می توانند انتخاب



قرار گرفت. در آنالیز چند متغیره کراتینین زمان ترخیص و مدت زمان دیالیز قبل از پیوند از فاکتورهای مهم و تأثیرگذار بر بقای پیوند بودند. افرادی که کراتینین زمان ترخیصشان کمتر از ۱/۶ بود بقای پیوند طولانی تری داشتند که در مطالعات دیگری نیز این نتیجه مورد تأیید قرار گرفته است (۱۳، ۱۴).

گزارش های متعددی در زمینه تأثیر مدت زمان دیالیز قبل از پیوند بر بقای پیوند وجود دارد (۱۷-۱۵). که نتایج این مطالعه نیز این تأثیر را نشان داد به این صورت که افرادی که مدت زمان طولانی تری قبل از پیوند دیالیز شده اند، خطر رد پیوند بیشتری نسبت به کسانی که کمتر از یکسال دیالیز شده اند خواهند داشت. معیار AIC نشان داد مدل رگرسیونی کاکس بهترین برازش را به داده های پیوند کلیه داشته و نسبت به مدل های پارامتری از کارایی بیشتری برخوردار است.

مطالعات دیگری به منظور مقایسه مدل های پارامتری و نیمه پارامتری در تحلیل داده های بقا صورت گرفته است. Orbe و همکاران در یک مطالعه ی شبیه سازی نشان دادند که خواه فرض PH برقرار باشد یا نباشد مدل های لگ نرمال و لگ لجستیک از مدل کاکس کاراترند (۱۸).

عادلین و همکاران در مطالعه ی تحلیل بقای پیوند کبد، مدل لگ نرمال را به عنوان مدل برتر انتخاب کردند (۱۹). هاشمیان و همکاران نیز کاربرد مدل های مختلف را در تحلیل داده های پیوند کلیه بررسی کردند و نشان دادند مدل وایبول از کارایی خوبی برای برازش به داده ها برخوردار است (۱۳).

در مطالعه ی پورحسینقلی و همکاران در آنالیز چند متغیره داده های مربوط به سرطان معده هر دو مدل کاکس و نمایی بهترین برازش را به داده های مورد بررسی داشتند (۲۰).

مهم ترین محدودیت این مطالعه بالا بودن میزان سانسور به علت بقای طولانی مدت این نوع پیوند می باشد و از آنجایی که مناسب ترین شرایط جهت برازش مدل های پارامتری زمانبست که موارد سانسور شده بیش از ۴۰ درصد نباشد (۸)، شاید بتوان گفت به همین علت در این مطالعه مدل های پارامتری از کارایی پایین تری نسبت به مدل کاکس برخوردار بودند.

از جمله موانع موجود بر سر راه هر پژوهش ناقص بودن اطلاعات و پرونده های پزشکی افراد مورد مطالعه می باشد که ما نیز در این بررسی از این قاعده مستثنی نبودیم. از محدودیت های دیگر عدم پاسخ گویی برخی از بیماران جهت پیگیری وضعیت نهایی پیوند بود که این امر سبب کاهش حجم نمونه ی مورد مطالعه گردید.

در پایان می توان نتیجه گرفت مدل نیمه پارامتری کاکس بهترین کارایی را در میان مدل های برازش شده به داده های پیوند کلیه داشت و بر اساس آنالیز چند متغیره مدل کاکس، کراتینین زمان ترخیص و مدت زمان دیالیز مؤثرترین فاکتورهای تشخیصی بر بقای پیوند بودند.

به نظر می رسد در مطالعات تحلیل بقا که با درصد سانسور بالایی روبرو هستیم در صورت برقراری فرض مخاطرات متناسب، مدل کاکس می تواند به عنوان مدل کارآمد برای تحلیل داده ها پیشنهاد گردد. هم چنین توجه نفرولوژیستان به مدت زمان دیالیز و سطح کراتینین بعد از پیوند بیماران می تواند افزایش بقای کلیه ی پیوندی را در پی داشته باشد.

### تضاد منافع

نویسندگان این مقاله اعلام میدارند که هیچ گونه تضاد منافی وجود ندارد.





## تقدیر و تشکر

از همکاری صمیمانه مسئولین و پرسنل بخش پیوند بیمارستان نوراصفهان در جمع آوری اطلاعات این پژوهش قدردانی می نمایم. این مقاله حاصل از پایان نامه دوره ی کارشناسی ارشد آمارزیستی دانشگاه شهید صدوقی یزد می باشد.

## References

- 1-Afshar R, Sanavi S, Salimi J. Epidemiology of chronic renal failure in Iran: a four year single center experience. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*.2007;18(2):191.
- 2-Abboud O. Incidence, prevalence, and treatment of end-stage renal disease in the Middle East. *Ethnicity & disease*.2005;16(2): 2-4.
- 3-Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(9):605-12.
- 4-Cacho DT, Cusi LP, Pique AA, Villar PB, Reyes LI, Garcia RA, et al. editors. Elderly donor kidney transplant: factors involved in graft survival. *Transplantation proceedings*; 2005: Elsevier.
- 5-Shrestha BM ,Haylor J. Factors influencing long-term outcomes following renal transplantation: a review. 2008.
- 6-Meier-Kriesche H-U, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney international*.2007;(3):1311-7.
- 7-Rosthøj S, Keiding N. Explained variation and predictive accuracy in general parametric statistical models: the role of model misspecification. *Probability, Statistics and Modelling in Public Health: Springer*.2006; 392-404.
- 8-Nardi A, Schemper M. Comparing Cox and parametric models in clinical studies. *Statistics in Medicine*.2003;22(23):3597-610.
- 9-Klein JP, Moeschberger ML. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data: Springer Science & Business Media*.2005;7:24-9.
- 10-StataCorp L. *Stata survival analysis and epidemiological tables reference manual*. StataCorp LP, College Station, Texas.1985.
- 11-Altman D, DeStavola B, Love S, Stepniewska K. Review of survival analyses published in cancer journals. *British journal of cancer*.1995;72(2):511.
- 12-Lawless J. *Parametric models in survival analysis*. Encyclopedia of Biostatistics.1998.



- 13-Hashemian AH, Beiranvand B, Rezaei M, Reissi D. A Comparison Between Cox Regression and Parametric Methods in Analyzing Kidney Transplant Survival. *World App Sci J.*2013;26(4):502-7.
- 14-Hasanzadeh J, Salahi H, Rajaeifar A, Zeighami B, Almasi 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. *Journal of Kerman University of Medical Sciences.* 2010;17(1):28-39.
- 15-Meier-Kriesche H-U, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: A Paired Donor Kidney Analysis 1. *Transplantation.*2002;74(10):1981-98.
- 16-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 Journal of Medicine.* 2001;344(10):726-31.
- 17-Briganti EM, Wolfe R, Russ GR, Eris JM, Walker RG, McNeil JJ. Graft loss following renal transplantation in Australia: is there a centre effect? *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2002;17(6):1099-104.
- 18-Orbe J, Ferreira E, Núñez-Antón V. Comparing proportional hazards and accelerated failure time models for survival analysis. *Statistics in medicine.* 2002;21(22):3493-510.
- 19-Adelian R, Jamali J, Zare N, Ayatollahi S, Pooladfar G, Roustaei N. Comparison of Cox's Regression Model and Parametric Models in Evaluating the Prognostic Factors for Survival after Liver Transplantation in Shiraz during 2000–2012. *International journal of organ transplantation medicine.* 2015;6(3):119.
- 20-Pourhoseingholi MA, Hajizadeh E, Moghimi Dehkordi B, Safaee A, Abadi A, Zali MR. Comparing Cox regression and parametric models for survival of patients with gastric carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.*2007;8(3):412.