Semnan University of Medical Sciences

KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-25]

Volume 20, Issue 3 (Summer 2018), 417-602

ISSN: 1608-7046

Full text of all articles indexed in:
Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase

تعیین عوامل موثر بر بقای پیوند کلیه در بیماران پیوندی از دهنده زنده با استفاده از مدل جنگل تصادفی بقا

قدرت‌اله روشنایی [۱] (Ph.D)، طاهره امیدی [۲] (M.Sc Student)، جواد فردمال [۱*] (Ph.D)، ملیحه صفری [۲] (Ph.D Student)، جلال پورالعجل [۳] (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات مدل‌سازی بیماری‌های غیرواگیر، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۲- گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۳- مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۸۱۳۸۳۸۰۰۹۰ javad.faradmal@umsha.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۷/۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۱۸

چکیده

هدف: روش رایج در برآورد شاخص‌های بقا، مدل کاکس است. در داده‌هایی با حجم بالا، وجود اثر متقابل از درجات مختلف در مدل قابل انتظار است. در چنین وضعیتی مدل کاکس عمل‌کرد مناسبی ندارد.مدل انباشت تصادفی بقا (Random survival forest, RSF) به عنوان جایگزین مدل کاکس می‌تواند در چنین وضعیتی مفید باشد. هدف این مطالعه تعیین عوامل موثر بر بقای پیوند کلیه در بیماران پیوندی از دهنده زنده با استفاده از روش RSF است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه هم‌گروهی تاریخی بر روی ۴۵۹ بیمار دریافت‌کننده پیوند کلیه از دهنده زنده طی سال‌های ۱۳۹۰-۱۳۷۳ شهر همدان می‌باشد. مدت زمان بین پیوند کلیه و رد برگشت‌ناپذیر پیوند به عنوان پاسخ در نظر گرفته شد. مدل‌سازی عوامل موثر در میزان بقا، با استفاده از مدل کاکس و RSF انجام و دو مدل مقایسه شد.

یافته‌ها: میزان بقای ۵، ۱۰ و ۱۵ سال به ترتیب ۹۱/۶۰٪، ۸۵/۳۰٪ و ۷۴/۹۰٪ به‌دست آمد. سن گیرنده پیوند، شرایط بیمار در زمان ترخیص، میزان هموگلوبین گیرنده، میزان آخرین کراتنین و استفاده از داروهای مهارکننده ایمنی به عنوان مهم‌ترین متغیرها در روش RSF شناسایی شدند. متغیرهای سن گیرنده، شرایط بیمار در زمان ترخیص و استفاده از داروهای مهارکننده ایمنی در مدل کاکس معنی‌دار شد.

نتیجه‌گیری: در صورت استفاده از مدل کاکس تنها متغیرهای سن گیرنده، شرایط بیمار در زمان ترخیص و استفاده از داروهای مهارکننده ایمنی بر بقای پیوند متغیرهای تاثیرگذار شناسایی می‌شوند در صورتی که روش RSF با پذیره‌های محدودکننده کم‌تر قادر است عوامل مرتبط بر بقا را با دقت بالاتری تعیین نماید.

واژه‌های کلیدی: پیوند کلیه، انباشت تصادفی بقا، اهدا کننده زنده، تحلیل بقا

مقدمه

روش‌های رایج برای درمان بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی شامل همودیالیز، دیالیز صفاقی و پیوند کلیه می‌باشد [۲،۱]. امروزه پیوند کلیه موثرترین استراتژی درمانی به شمار می‌رود و مناسب‌ترین روش جهت درمان این بیماران می‌باشد که می‌تواند منجر به افزایش کیفیت زندگی بیماران شود [۴،۳]. بنابراین میزان بقا پس از درمان در بیماران پیوندی یکی از شاخص‌های مهم در کنترل بیماری و ارزیابی روش‌های درمانی است.

رایج‌ترین مدل که برای داده‌های بقا به کار برده می‌شود مدل کاکس است [۵]. ثابت بودن اثر کواریت‌های مختلف روی مخاطره در طی زمان از مفروضات مدل کاکس می‌باشد. اگر چه مدل کاکس یک روش ارزشمند در تحقیقات اپیدمیولوژی و مراقبت‌های پزشکی است، اما برقراری پذیره مخاطره متناسب ضروری است [۶]. در مدل کاکس زمانی که حجم نمونه بالا و تعداد متغیرهای پیشگو زیاد است، امکان بررسی فرض متناسب بودن مخاطرات برای تک‌تک متغیرها دشوار است بنابراین نیاز به مدل‌های کارا و انعطاف‌پذیر، بیش‌تر احساس می‌شود. مدل جنگل تصادفی بقا (Random RSF) Survival Forest). به‌منظور رفع مشکلات ذکر شده در مدل

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-25]

کاکس و دیگر مدل‌های کلاسیک در تحلیل داده‌های بقا توسعه‌یافته است. مهم‌ترین ویژگی RSF عملکرد مناسب این مدل‌ها در اندازه‌گیری اهمیت متغیرها است [۷]. این مدل برای تحقیقات پزشکی که امروزه با حجم و بُعد بالایی از داده‌ها روبرو است هم کارایی مناسبی دارد.

میا و همکاران برای شناسایی پیشگوهای مهم و اثرات غیر خطی متغیرها بر بقای بیماران با آریتمی قلبی، کارایی مدل‌هایRSF و کاکس را مقایسه کردند. نتایج آن‌ها نشان داد مدلRSF کارایی بالایی نسبت به مدل کاکس دارد [۸]. مینگ و همکاران در سال ۲۰۱۴ برای انتخاب ژن‌های موثر بر بقای بیماران سرطان پستان از مدل RSF استفاده کردند [۹]. کاواگوچی و همکاران در سال ۲۰۱۳ برای تعیین ۲۵ ژن مرتبط با بقای بیماران با گلیوبلاستوما از مدل RSF استفاده کردند [۱۰]. فریدل و همکاران در سال ۲۰۱۳ روش RSF را برای بررسی متغیرهای اثرگذار بر بیماران سرطان ریه به کار بردند [۱۱]. فرانک و همکاران در سال ۲۰۱۲ برای بررسی متغیرهای اثرگذار در بیماران با سرطان سر و گردن از مدل‌های رگرسیون کاکس و RSF استفاده کردند. نتایج آن‌ها نشان داد مدل کاکس به‌طور نسبی و کم [ناچیز]، کاراتر از مدل RSF می‌باشد [۱۲]. کالین و همکاران در سال ۲۰۱۱ برای ۵۷ بیماران دارای سرطان پروستات با استفاده از مدل RF، ۵ متغیر از بین ۸۷ متغیر را به عنوان مهم‌ترین متغیرهای پیشگو تعیین کردند [۱۳]. نوری و همکاران در سال ۱۳۹۰ از RF برای تعیین فاکتورهای مهم و اثرگذار ژنتیکی بر روی بیماری آنکیلوزان اسپوندلیت استفاده کردند [۱۴]. داتما و همکاران در سال ۲۰۱۲ برای بررسی متغیرهای اثرگذار در بیماران با سرطان سر و گردن با ۸ متغیر پیشگو از مدل‌های رگرسیون کاکس و RSF استفاده کردند. نتایج آن‌ها نشان داد مدل کاکس کاراتر از مدل RSF می‌باشد. همچنین قاعده تقسیم Log-rank کارایی بهتری نسبت به قاعده تقسیم‌های دیگر داشت [۱۵].

پروسپری و همکاران مدل RSF و کاکس را در بررسی عوامل موثر بر شکست ویروسی در بیماران مبتلا به HIV به‌کار برده و با هم مقایسه کردند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد روش RSF بهتر از مدل کاکس عوامل مهم موثر بر زمان تا شکست ویروسی را شناسایی می‌نماید [۱۶]. مونانگو و همکاران با استفاده از مدل RSF و کاکس به بررسی عوامل موثر بر پیشرفت بیماری در بیماران مبتلا به HIV پرداختند. نتایج مطالعه آن‌ها نیز نشان داد با توجه به محدودیت کم روش RSF این مدل در تعیین عوامل مهم، کاراتر از مدل کاکس است [۱۷].

روش رایج در تحلیل داده‌های بقا، مدل کاکس است که اعتبار نتایج آن، به پذیره مخاطرات متناسب و تعیین شکل تابعی صحیح وابسته است. در صورت وجود همبستگی بالا بین عوامل خطر، به‌ویژه در داده‌هایی با حجم و بُعد بالا، که امکان وجود اثر متقابل وجود دارد، مدل کاکس عملکرد مناسبی ندارد. لذا مدل RSF به‌منظور رفع مشکلات ذکر شده در مدل کاکس و دیگر مدل‌های معمول در تحلیل داده‌های بقا توسعه‌یافته است. مهم‌ترین ویژگی RSF عملکرد مناسب این مدل‌ها در اندازه‌گیری اهمیت متغیرها است. از خصوصیات دیگر این مدل، پیچیدگی کم، تفسیر ساده و عدم وجود پذیره‌های ساختاری است. لذا هدف این مطالعه، استفاده از روش RSF برای بررسی اهمیت و تاثیر متغیرها بر بقای پیوند کلیه در بیماران پیوندی از دهنده زنده و مقایسه کارایی آن با مدل کاکس است.

مواد و روش‌ها

جامعه مورد پژوهش و اطلاعات جمع‌آوری شده

در این مطالعه همگروهی تاریخی از داده‌های پیوند کلیه ۴۵۹ نفر از افرادی که دریافت‌کنندگان پیوند از دهنده زنده طی سال‌های ۱۳۹۰-۱۳۷۳ تحت عمل پیوند قرار گرفته‌اند، استفاده شده است. اطلاعات استخراج شده از پرونده‌های پزشکی بیماران با استفاده از چک‌لیست شامل سن، جنس اهداکننده و دریافت‌کننده، رابطه خانوادگی، گروه خونی، طول مدت دیالیز قبل از پیوند، سطح کراتنین در ترشحات، وضعیت ابتلا به عفونت هپاتیت B، کلیه راست یا چپ، اسکیمی سرد کلیه پیوندی، مدت زمان بستری در بیمارستان، داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بدن، وقوع رد حاد یا خیلی حاد پیوند، میزان هموگلوبین، علت ابتلا به مرحله نهایی بیماری کلیه و ... جمع‌آوری شد. این چک‌لیست با استناد به فرم استاندارد معرفی گیرنده و دهنده پیوند در پرونده بیماران تهیه شده است. در این مطالعه روش انتخاب نمونه به صورت سرشماری و از تنها مراکز پیوند کلیه استان همدان (بیمارستان اکباتان و بیمارستان شهید بهشتی) در طی سال‌های ۱۳۷۳ تا پایان سال ۱۳۹۰ بود. اطلاعات تکمیلی از وضعیت بیماران از طریق تماس تلفنی کسب شد. بیمارانی معیار ورود به مطالعه داشتند که به مرحله نهایی بیماری کلیه رسیده و عمل پیوند انجام داده‌اند و میزان گمشدگی اطلاعات آنان زیاد نباشد. بیمارانی که از مطالعه خارج یا قبل از عمل پیوند به هر دلیل فوت شده‌اند به عنوان سانسور در نظر گرفته شده‌اند. در برگشت‌ناپذیر پیوند به عنوان رخداد مورد نظر و طول زمان

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-25]

بین پیوند کلیه تا رد برگشت‌ناپذیر پیوند به عنوان پاسخ در نظر گرفته شد.

مدل کاکس. فرم کلی مخاطره برای فرد i–ام با مشخصات Xi در زمان t بر مبنای مدل کاکس به صورت زیر است:

$$h(t,x)=h_0(t)\exp(\sum \beta_i x_i)$$

مدل کاکس شامل دو جزء است: جزء ناپارامتری که بر اساس منحنی بقای کاپلان‌مایر مبتنی بر جمعیت است (S_0) و جزء پارامتری مدل کاکس، که یک مدل خطی و تابعی ضربی از کوریت‌ها x_i است [۵].

مدل RSF

الگوریتم RSF:

RSF یک مدل یادگیری ماشین و ناپارامتری است که می‌تواند برای داده‌های بقا با سانسور راست استفاده شود. هدف RSF انجام تقسیم‌بندی با پیش‌بینی خوب و در نهایت اندازه‌گیری عملکرد پیش‌بینی در آنالیز بقا است. پنج مرحله الگوریتم این مدل به‌صورت زیر می‌باشد [۱۸].

۱– حدود ۳۷٪ از داده که اصطلاحاً به آن نمونه خارج از کیسه گفته می‌شود، کنار گذاشته می‌شوند و از بقیه به تعداد B نمونه بوت–استرپ انتخاب می‌شود (در مطالعه حاضر، B=۱۰۰۰).

۲– برای هر نمونه بوت استرپ یک درخت بقا رشد داده می‌شود. برای تقسیم هر گره از درخت، به‌طور تصادفی q تا از بین تمام متغیرها انتخاب می‌شود. تقسیم بر مبنای مقداری از متغیر که معیارهای تقسیم را بهینه می‌کند به دو گره تقسیم می‌شود (در مطالعه حاضر، q=۴).

۳– رشد هر درخت تا رسیدن به قانون توقف از قبل تعیین شده، مثل این‌که تعداد رخداد در هر گره نهایی نباید کم‌تر از $d_o > 0$ باشد، ادامه می‌یابد (در مطالعه حاضر، d0=۲).

۴– برای هر درخت تابع تجمعی خطر محاسبه و سپس میانگین این شاخص در همه درخت‌ها محاسبه می‌شود.

۵– با استفاده از داده‌های خارج از کیسه، خطای پیش‌بینی محاسبه می‌شود.

مقایسه مدل‌ها و نرم‌افزار محاسباتی

برای ارزیابی کارایی مدل‌های مختلف بقا چندین روش وجود دارد. یکی از این روش‌ها، نمره بری‌یر (Brier Score) است. در این معیار، میانگین مربع خطای پیش‌بینی بوده و کیفیت پیش‌بینی یک مدل احتمالی را نشان می‌دهد [۱۹،۱۸،۱۴]. مقادیر کوچک‌تر نمره بری‌یر، نشان‌دهنده پیش‌بینی دقیق‌تر است [۲۰].

فرم کلی نمره بری‌یر به‌صورت زیر است:

$$BS(t,\hat{S}) = E(Y_i(t) - \hat{S}(t|X_i))^2$$

که $Y_i(t)$ وضعیت رخداد حادثه برای فرد i–ام در زمان t است و $\hat{S}(t|X_i)$ احتمال بقا برای این فرد در زمان t بر مبنای مدل احتمالی است.

برای برازش مدل rsf و مقایسه مدل‌ها از بسته نرم‌افزاری randomForestSRC و pec در نرم‌افزار R نسخه ۳,۱,۲ استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون‌ها ۵٪ در نظر گرفته شده است.

نتایج

در این مطالعه ۴۵۹ بیمار دریافت‌کننده کلیه از دهنده زنده طی سال‌های ۱۳۹۰–۱۳۷۳ وارد مطالعه شدند. از ۴۵۹ گیرنده پیوند، ۲۳۳ (۵۰/۸٪) نفر مرد و ۳۷۳ (۸۱/۳٪) نفر دهنده پیوند مرد بودند. میانگین (انحراف معیار) سنی دهنده و گیرنده پیوند به‌ترتیب (۵/۰۳) ۲۷/۹۴ و (۱۲) ۳۷/۴۶ سال بود. در پایان مطالعه برای ۵۳ (۱۱/۵۰٪) نفر رد پیوند رخ داده بود. تنها ۳ نفر ابتلا به عفونت هپاتیت B بودند. اطلاعات توصیفی بیماران در جدول ۱ آمده است.

احتمال رد پیوند در سال‌های ۱، ۵، ۱۰ و ۱۵ بعد از دریافت پیوند به ترتیب ۳/۶٪، ۸/۴٪، ۱۴/۷٪، ۲۵/۱٪ بود. جدول ۲ میزان بقای پیوند کلیه را نشان می‌دهد.

برای بررسی فرض مخاطره متناسب کاکس از آزمون باقی‌مانده‌های شونفلد استفاده شد. نتایج نشان داد که فرض مخاطره متناسب کاکس برای مدل در حالت کلی رد نمی‌شود (P=۰/۵۳۳). بررسی هم‌زمان اثر متغیرها با مدل کاکس نشان داد که متغیرهای استفاده از داروهای مهارکننده ایمنی، شرایط بیمار قبل از پیوند و سن گیرنده پیوند رابطه معنی‌داری با بقای پیوند کلیه داشتند (جدول ۳).

در ادامه مطالعه حاضر، برای شناسایی متغیرهای مهم و تاثیرگذار و بررسی اثر آن‌ها بر زمان بقا از مدل RSF استفاده شده است. مدل RSF با محاسبه مقدار اهمیت متغیر، آن‌ها را بر اساس مقدار اهمیت مرتب می‌کند. مقدار بزرگ و مثبت، نشان‌دهنده متغیری با توانایی پیش‌بینی بالا است. مقدار منفی یا نزدیک صفر نشان‌دهنده بی‌اهمیتی و تاثیر کم متغیر در پیش‌بینی بقاست. برای تقسیم در هر گره از سه قاعده لگ–رتبه، تصادفی و نمره لگ–رتبه استفاده شد.

با به‌کارگیری قاعده لگ–رتبه، متغیرهای وضعیت کراتنین با مقدار ۰/۰۲۹، سن گیرنده پیوند با مقدار ۰/۰۲۷، شرایط بیمار در زمان ترخیص با مقدار ۰/۰۲۳، داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بدن با مقدار ۰/۰۲۱، علت ابتلا به مرحله نهایی بیماری کلیه با مقدار ۰/۰۱۷ و مقدار هموگلوبین خون با مقدار ۰/۰۱۶ در بین متغیرهای موجود دارای اهمیت بیش‌تری

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-25]

تشخیص داده شدند. ترییب اهمیت متغیرها بعد از رشد ۸۰ درخت ثابت شد. مقدار خطای پیش‌بینی برای معیار تقسیم لگ-رتبه برابر ۲۹/۷۴٪ به‌دست آمد.

با استفاده از قاعده تقسیم نمره لگ- رتبه، بر اساس مقدار اهمیت متغیر، متغیرهای داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بدن با مقدار ۰/۰۲۸، سن گیرنده پیوند با مقدار ۰/۰۲۵، شرایط بیمار در زمان ترخیص ۰/۰۲۲، میزان هموگلوبین افراد در زمان ترخیص با مقدار ۰/۰۲۱۵، وضعیت آخرین کراتنین با مقدار ۰/۰۱۸ بر اساس مقدار اهمیت متغیر مرتب شدند. با افزایش تعداد درخت نرخ خطا در دامنه کاهش می‌یابد. این روند از تعداد ۹۰ درخت به بالا ثابت است. مقدار خطای پیش‌بینی برای معیار تقسیم نمره لگ- رتبه برابر ۳۳/۳۶٪ به‌دست آمد.

با به‌کارگیری قاعده تقسیم تصادفی، متغیرهای میزان کراتنین زمان ترخیص با مقدار ۰/۰۳۵، شرایط بیمار در زمان ترخیص با مقدار ۰/۰۲۴، سن گیرنده پیوند با مقدار ۰/۰۱۹، میزان هموگلوبین افراد در زمان ترخیص با مقدار ۰/۰۱۸، داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بدن با مقدار ۰/۰۱۷، وضعیت آخرین کراتنین با مقدار ۰/۰۱۶ در بین متغیرها اهمیت بیش‌تری دارند و بر اساس مقدار اهمیت متغیرها مرتب شده‌اند. با افزایش تعداد درخت نرخ خطا در دامنه ۰/۴۰ و ۰/۳۶ متغیر بوده است. مقدار خطای پیش‌بینی برای این قاعده ۳۶/۰۴٪ به‌دست آمد. نتایج هر سه قاعده تقسیم نشان می‌دهد که پنج متغیر تاثیرگذار انتخاب شده در هر یک از سه روش تقسیم، مشترک بوده و تنها ترتیب اهمیت آن‌ها متفاوت است و علاوه بر پنج متغیر مشترک تاثیرگذار بر اساس سه روش، متغیر علت ابتلا به مرحله نهایی بیماری کلیه در روش لگ- رتبه نیز مهم تشخیص داده شده است.

در بررسی کارایی و مقایسه مدل‌ها با استفاده از شاخص خطای پیش‌بینی جدول ۴ ارایه شده است.

نتایج جدول ۴ نشان می‌دهد که قاعده تصادفی برای تقسیم گره‌ها با مقدار خطای پیش‌بینی ۰/۳۶ بیش‌ترین میزان خطا را دارد. هر چند قاعده‌های نمره لگ- رتبه و قاعده لگ- رتبه اختلاف چندانی باهم ندارند اما عملکرد معیار لگ-رتبه کمی بهتر است.

جدول ۵ نشان می‌دهد نمره بریر بین زمان‌های ۰ تا ۱۸ سال در مدل RSF مبتنی بر معیار تقسیم لگ-رتبه نسبت به مدل کاکس و هم‌چنین روش کاپلان‌مایر دارای میزان خطا کم‌تر و قدرت پیش‌بینی بهتری است. با توجه به این‌که روش RSF یک روش با مفروضات کم‌تر است. بنابراین بر اساس مدل انتخابی، پنج متغیر تاثیرگذار بر اساس روش RSF به‌ترتیب اهمیت عبارت از وضعیت کراتنین، سن گیرنده پیوند، شرایط بیمار در زمان ترخیص، داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بدن، علت انتقال به مرحله نهایی بیماری و مقدار هموگلوبین خون است.

جدول ۱. ویژگی‌های بیماران پیوندی در بیماران پیوند کلیه استان همدان

متغیر	زیر گروه‌ها	تعداد(درصد)
جنس دهنده پیوند	مرد	۳۷۳ (۸۱/۳۰)
	زن	۸۶ (۱۸/۳۰)
جنس گیرنده پیوند	مرد	۲۳۳ (۵۰/۸۰)
	زن	۲۲۶ (۴۹/۲۰)
گروه خونی دهنده پیوند	O	۱۶۲ (۳۵/۳۰)
	A	۲۰۶ (۴۴/۹۰)
	B	۸۶ (۱۸/۷۰)
	AB	۵ (۱/۱۰)
گروه خونی گیرنده پیوند	O	۱۲۳ (۲۶/۸۰)
	A	۲۲۶ (۴۹/۲۰)
	B	۸۸ (۱۹/۲۰)
	AB	۲۲ (۴/۸۰)
استفاده از داروهای مهارکننده ایمنی	ایموران،پریدنیزولونسیکلوسپورین	۳۰۹ (۶۷/۷۰)
	سلسپت،پریدنیزولون، سیکلوسپورین	۱۵۰ (۳۲/۳۰)
رابطه خویشاوندی دهنده با گیرنده	ندارد	۴۴۱(۹۶/۱۰)
	دارد	۱۸(۳/۹۰)
سمت کلیه اهدا شده	راست	۳۳(۷/۲۰)
	چپ	۴۲۶(۹۲/۸۰)
شرایط بیمار در زمان ترخیص	بدون عارضه	۴۳۵(۹۴/۸۰)
	رد حاد پیوند	۲۱(۴/۶۰)
	رد فوق حاد پیوند	۳(۰/۷۰)
علت ابتلا به مرحله نهایی بیماری کلیه	دیابت	۱۱(۲/۴۰)
	پر فشار خون	۸۲ (۱۷/۹۰)

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-25]

متغیر	زیر گروه‌ها	تعداد(درصد)
	گلومرونفریت	۴۸(۱۰/۵۰)
	کلیه پلی کیستیک	۸ (۱/۷۰)
	اختلالات ادراری	۱۰۵(۲۲/۹۰)
	مادرزادی	۵ (۱/۱)
	ناشناخته	۱۶۴(۳۵/۷۰)
	سایر	۳۶ (۷/۸۰)
سن گیرنده پیوند (سال)	میانگین(انحراف معیار)	۳۷/۴۶ (۱۲)
سن دهنده پیوند (سال)	میانگین(انحراف معیار)	۲۷/۹۴ (۵/۰۳)
کراتنین (میلی‌گرم/دسی لیتر)	میانگین(انحراف معیار)	۱/۳۵(۰/۷۱)
طول دوره دیالیز تا پیوند کلیه(روز)	میانگین(انحراف معیرا)	۲۹۵/۲۳(۲۰۰/۳۹)
مدت بستری در بیمارستان (روز)	میانگین(انحراف معیار)	۲۷/۲۳(۸/۷۴)
زمان اسکیمی سرد (دقیقه)	میانگین(انحراف معیار)	۳۶/۹۳(۴/۸)
میزان هموگلوبین گیرنده (میلی‌گرم/دسی لیتر)	میانگین(انحراف معیار)	۱۰/۲۸(۱/۵۸)

جدول ۲. نرخ عدم رد برگشت ناپذیر پیوند کلیه در بیماران استان همدان

زمان	تعداد بیماران	احتمال بقا	فاصله اطمینان ۹۵٪	
			حد پایین	حد بالا
۱ ساله	۳۹۷	۰/۹۶۴	۰/۹۴۷	۰/۹۸۲
۵ ساله	۲۷۴	۰/۹۱۶	۰/۸۸۸	۰/۹۴۵
۱۰ ساله	۱۲۸	۰/۸۵۳	۰/۸۱۱	۰/۸۹۷
۱۵ ساله	۲۴	۰/۷۴۹	۰/۶۶۰	۰/۸۵۱

جدول۳. عوامل خطر رد پیوند بیماران پیوند کلیه استان همدان براساس رگرسیون کاکس

متغیر	زیر گروه‌ها	نسبت خطر (فاصله اطمینان ۹۵درصدی)	مقدار احتمال
استفاده از داروهای مهارکننده ایمنی	ایموران،پریدنیزولونسیکلوسپورین	۱	-
	سلسپت،پریدنیزولون، سیکلوسپورین	۴/۰۶ (۱۱/۶۹ ، ۱/۴۱)	۰/۰۰۹
سن گیرنده پیوند	-	۰/۹۳ (۰/۹۷ ، ۰/۹۱)	۰/۰۰۸
شرایط بیمار قبل از پیوند	بدون عارضه	۱	-
	رد حاد پیوند	۴/۹۳ (۸/۵۱ ، ۲/۳۷)	۰/۰۰۱
	رد فوق حاد پیوند	۴۷/۹۹ (۴۲/۴۸ ، ۵/۴۸)	۰/۰۰۲

جدول ۴. مقدار خطای پیش‌بینی مدل‌های RSF در بیماران پیوند کلیه استان همدان

قاعده تقسیم	میزان خطا
لگ-رتبه	3۰/۲۹
لگ-رتبه نمره	۰/329
تصادفی	۰/358

جدول۵. نمره بری‌یر ۱۸ساله مدل‌های کاکس، RSF و روش کاپلان-مایر در بیماران پیوند کلیه استان همدان

مدل	Kaplan-Meier	Cox	RSF
نمره بریر	۰/۱۱۳	۰/۰۹۳	۰/۰۸۳

بحث و نتیجه‌گیری

با پیشرفت روش‌های جراحی، امروزه میزان بقای پیوند در مقایسه با دهه‌های گذشته افزایش داشته است. بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، میزان بقای ۱، ۵، ۱۰، ۱۵ ساله به ترتیب ۹۶/۴۰٪، ۹۱/۶۰٪، ۸۵/۳۰٪، ۷۴/۹۰٪ به‌دست آمد. در مطالعه‌ای که توسط اشرفی و همکاران در اصفهان انجام شد، میزان بقای یک ساله ۹۶٪ گزارش شده است [۲۱]. که از بقای یک ساله مطالعه حاضر بیش‌تر است. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که بین جنسیت فرد گیرنده و دهنده پیوند با میزان بقای پیوند ارتباط معناداری وجود ندارد [۲۲-۲۴]، مطالعه حاضر نیز شاهد دیگری بر این قضیه است. مدت زمان تحت دیالیز قبل از پیوند کلیه از عواملی بود که با میزان بقای کلیه ارتباط معناداری نداشت و در برخی مطالعات انجام شده این متغیر از جمله متغیرهای موثر در میزان بقا به شمار می‌رود [۲۳،۲۵]. از جمله متغیرهایی که در این مطالعه رابطه معناداری با میزان بقای پیوند نداشتند، مدت زمان بستری در بیمارستان بعد از پیوند، نوع دهنده کلیه (فامیل و غیر فامیل)، سمت کلیه اهدا شده (راست و چپ) و مقدار کراتنین در زمان ترخیص می‌باشد. عوامل تشخیصی و فردی می‌توانند بر بقای پیوند تاثیرگذار باشد. با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، چند عامل فردی و دموگرافیکی اثرات قابل توجهی در رد پیوند دارند. از بین متغیرهایی که در قاعده تقسیم لگ-رتبه، نمره لگ-رتبه و تصادفی به عنوان پیشگوهای مهم شناسایی شده بودند، متغیرهای سن گیرنده پیوند، شرایط بیمار در زمان ترخیص و استفاده از داروهای مهارکننده ایمنی در مدل رگرسیون کاکس نیز معنی‌دار شده بودند. متغیرهای اسکیمی سرد کلیه پیوندی، وضعیت آخرین کراتنین، میزان هموگلوبین گیرنده و علت ابتلا به مرحله نهایی بیماری کلیه که ریسک فاکتور مهمی در

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-25]

بیماران کلیوی است توسط مدل کاکس به عنوان متغیر معنی‌دار تشخیص داده نشد اما در قاعده نمره لگ- رتبه متغیرهای با اهمیت شناسایی شدند. در قاعده تصادفی متغیرهای سن دهنده پیوند، میزان هموگلوبین گیرنده، وضعیت آخرین کراتنین، میزان اسکیمی سرد کلیه پیوندی و مدت زمان دیالیز قبل از پیوند و علت ابتلا به مرحله نهایی بیماری که ریسک فاکتورهای مهمی در بیماران کلیوی است توسط مدل کاکس به عنوان متغیر معنی‌دار تشخیص داده نشد اما در این قاعده متغیر با اهمیتی شناسایی شد. متغیرهایی که در قاعده تقسیم تصادفی به عنوان پیشگوهای مهم شناسایی شدند توسط مدل کاکس به عنوان متغیر معنی‌دار تشخیص داده نشدند. متغیرهای سن گیرنده پیوند، شرایط بیمار در زمان ترخیص، میزان هموگلوبین گیرنده، وضعیت آخرین کراتنین در قاعده‌های لگ- رتبه، نمره لگ- رتبه و تصادفی متغیرهای مهم شناسایی شدند. در دهه‌های اخیر با پیشرفت درمان‌های دارویی سرکوبگر ایمنی، میزان بقای پیوند و بقای بیمار افزایش پیدا کرده است. یافته‌های بررسی حاضر نشان می‌دهد که سن گیرنده پیوند از عوامل موثر بر میزان بقای پیوند کلیه می‌باشد، نتایج مشابهی از جمله تاثیر سن، جنس اهداکنندگان و دریافت‌کنندگان در بقای پیوند کلیه [۲۶-۲۹] وجود دارد. در مجموع بر اساس نتایج به دست آمده در این مطالعه و مقایسه با مطالعات مشابه، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که بقای پیوند بیماران تحت پیوند کلیه در این مرکز تقریباً مشابه با گزارش‌های سایر مراکز بزرگ پیوند در دنیا می‌باشد. واضح است که تناقض بین یافته‌های مطالعات مختلف وجود دارد. این تغییرات را می‌توان به عوامل مختلف، از جمله هم‌زمان نبودن انجام مطالعه، متفاوت بودن ویژگی‌های فردی و وضعیت بالینی بیماران نسبت داد. هم‌چنین یکسان نبودن تجربه‌های مراکز پیوندی و پزشکان نیز می‌تواند به عنوان علت دیگری برای وجود اختلاف در بقای پیوند مطرح باشد. با این حال، از یافته‌های مهم در مطالعه حاضر این بود که میزان بقای بیماران پیوند کلیه در طول زمان از شروع مطالعه در سال ۱۳۷۳ تا پایان مطالعه در سال ۱۳۹۰ کاهش یافته است.

در بررسی کارایی مدل‌ها در این مطالعه شاخص پیش‌بینی برای همه مدل‌ها به‌دست آمد. برای همه قاعده‌های تقسیم مدل RSF، مقدار خطای پیش‌بینی در فاصله ۰/۲۹ و ۰/۳۶ به‌دست آمده و با توجه به فاصله از مقدار ۰/۵، نشان‌دهنده عمل‌کرد و کارایی مشابه مدل‌ها نسبت به هم است. در بین قاعده‌های تقسیم کم‌ترین مقدار خطای پیش‌بینی یعنی بهترین کارایی، مربوط به روش لگ-رتبه می‌باشد که برابر ۰/۲۹ بود. بنابراین همه قاعده‌های تقسیم از اعتبار لازم برای پیش‌بینی برخوردار هستند. مدل RSF با قاعده تقسیم لگ- رتبه که دارای میزان خطای کم‌تری است با مدل کاکس با استفاده از نمره بری‌یر مقایسه شد. بین زمان‌های ۰ تا ۱۸ سال مقدار خطای پیش‌بینی در مدل کاکس برابر ۰/۰۹۳ است که نسبت به مدل RSF با میزان خطای ۰/۰۸۳، دارای میزان خطا بیش‌تر و در نتیجه کارایی کم‌تری است.

نتایج مطالعه میا و همکاران که با هدف ارزیابی کارایی مدل‌های RSF و کاکس برای شناسایی پیشگوهای مهم و اثرات غیرخطی متغیرها بر بقای بیماران با آریتمی قلبی انجام شده بود نشان داد که مدل RSF کارایی بالایی نسبت به مدل کاکس دارد که با نتایج این مطالعه همخوانی دارد [۸]. پانگ و همکاران از مدل RSF برای انتخاب ژن در داده‌های با بعد بالا استفاده کردند. از قاعده تقسیم لگ-رتبه استفاده کردند [۳۰]. پروسپر و همکاران برای برآورد زمان شکست در بیماران آلوده به ایدز از مدل رگرسیون کاکس و مدل RSF استفاده کردند. آن‌ها از قاعده تقسیم لگ-رتبه برای مدل RSF استفاده کردند و نشان دادند که مدل RSF نسبت به مدل رگرسیون کاکس عمل‌کرد بهتری دارد [۳۱]. نتایج مطالعه داتما و همکاران که برای بررسی متغیرهای اثرگذار در بیماران با سرطان سر و گردن با ۸ متغیر پیشگو از مدل‌های رگرسیون کاکس و RSF استفاده کردند، نشان داد که مدل کاکس به‌طور نسبی کاراتر از مدل RSF می‌باشد اگر چه میزان کارایی بسیار جزئی بیش‌تر از RSF بود هم‌چنین نشان دادند که قاعده تقسیم Log-rank کارایی بهتری نسبت به قاعده تقسیم‌های دیگر دارد [۳۲]. ایمران کورت و همکاران برای بررسی متغیرهای اثرگذار بر بیماران سرطان سینه از روش RSF استفاده کردند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که قاعده تقسیم لگ-رتبه نسبت به سایر قاعده تقسیم کارایی بهتری داشت. هم‌چنین برای تعیین عوامل خطرساز بر بقای بیماران، مدل رگرسیون کاکس کارایی بهتری از مدل RSF داشت [۳۳].

از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به محدود بودن تعداد مطالعات مشابه برای این نوع از بیماران، تعداد موارد کم در رد پیوند در داده‌های این مطالعه (کم‌تر از ۱۲٪) و ثبت ناقص اطلاعات متغیرهای بیماران در پروند پزشکی آن‌ها اشاره کرد.

در حال حاضر مناسب‌ترین روش درمان برای بیماران مبتلا به مرحله پیشرفته بیماری کلیوی، پیوند کلیه می‌باشد و بیمارانی که پیوند کلیه دریافت می‌کنند بقای بیش‌تر و کیفیت زندگی بهتری در مقایسه با بیمارانی که تحت درمان دیالیز می‌باشند دارند. بر اساس نتایج، سن گیرنده پیوند، شرایط بیمار در زمان ترخیص، استفاده از داروهای مهارکننده ایمنی از

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-25]

عوامل موثر بر بقای پیوند کلیه از دهنده زنده می‌باشند. این عوامل در مدل کاکس و RSF به عنوان متغیرهای تاثیرگذار شناسایی شدند. مدل ناپارامتری RSF همواره به‌خوبی مدل‌های مرسوم است، به‌خصوص حالتی که بین متغیرهای پیشگو، هم‌بستگی وجود دارد و داده‌ها با حجم زیاد و بعد بالا هستند، سرعت و کارایی بهتری دارد و مشکلات محاسباتی که در روش‌های مرسوم وجود دارد را به‌خوبی برطرف می‌کند. این مدل برای تحقیقات پزشکی که امروزه با حجم و بعد عظیمی از داده‌ها مواجه است، مناسب است. از خصوصیات دیگر این مدل پیچیدگی کم و تفسیر ساده آن است.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی در تاریخ ۹۳/۴/۳۱ به شماره طرح ۹۳۰۴۳۱۲۲۷۰ همدان می‌باشد که بدین‌وسیله از زحمات معاونت محترم تحقیقات و فناوری قدردانی و تشکر می‌گردد.

منابع

[1] Mahdavi-Mazdeh M, Heidari- Rouchi A, Aghighi M, Rajolani H. Organ and tissue transplantation in Iran. Saudi J Kidney Dis Transpl 2008; 19: 127-131.

[2] Mahdavi- Mazdeh M, Heidary Rouchi A, Norouzi S, Aghighi M, Rajolani H, Ahrabi S. Renal replacement therapy in Iran. Urol J 2007; 4: 66-70.

[3] Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. Kidney Int 2000; 58: 1311-1317.

[4] Shrestha BM, Haylor JL. Factors influencing long- term outcomes following renal transplantation: a review. J Nepal Med Assoc 2007; 46: 136-142.

[5] Kleinbaum DG. Survival Analysis, a Self- Learning Text. Biometrical J 1998; 40: 107-108.

[6] Cox D. Regression models and life-tables. J Royal Stat Soc 1972; 34: 187-220.

[7] Breiman L. Random forests. Machine learn 2001; 45: 5-32.

[8] Miao F, Cai YP, Zhang YT, Li CY. Is random survival forest an alternative to cox proportional model on predicting cardiovascular disease? 6th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering; 2015: Springer.

[9] Meng J, Li P, Zhang Q, Yang Z, Fu S. A four-long non-coding RNA signature in predicting breast cancer survival. J Exp Clin Cancer Res 2014; 33: 84.

[10] Kawaguchi A, Yajima N, Tsuchiya N, Homma J, Sano M, Natsumeda M, et al. Gene expression signature- based prognostic risk score in patients with glioblastoma. Cancer Sci 2013; 104: 1205-1210.

[11] Friedel G, Fritz P, Goletz S, Kristen R, Brinkmann F, Dierkesmann R, et al. Postoperative survival of lung cancer patients: are there predictors beyond TNM? Anticancer Res 2013; 33: 1609-1619.

[12] Datema FR, Moya A, Krause P, Bäck T, Willmes L, Langeveld T, et al. Novel head and neck cancer survival analysis approach: Random survival forests versus cox proportional hazards regression. Head Neck 2012; 34: 50-58.

[13] Kälin M, Cima I, Schiess R, Fankhauser N, Powles T, Wild P, et al. Novel prognostic markers in the serum of patients with castration-resistant prostate cancer derived from quantitative analysis of the Pten conditional knockout mouse proteome. Eur Urol 2011; 60: 1235-1243.

[14] Noori S, Nourijelyani K, Mohammad K, Niknam M, Mahmoudi M, Andonian L, et al. Random forests analysis: A modern statistical method for screening in high-dimensional studies and its application in a population-based genetic association study. 2012; 3: 93-101. (Persian).

[15] Datema FR, Moya A, Krause P, Bäck T, Willmes L, Langeveld T, et al. Novel head and neck cancer survival analysis approach: Random survival forests versus cox proportional hazards regression. Head Neck 2012; 34: 50-58.

[16] Prosperi MC, Di Giambenedetto S, Fanti I, Meini G, Bruzzone B, Callegaro A, et al. A prognostic model for estimating the time to virologic failure in HIV-1 infected patients undergoing a new combination antiretroviral therapy regimen. BMC Med Inform Decis Mak 2011; 11: 2-9.

[17] Mónaco DC, Dilernia DA, Fiore-Gartland A, Yu T, Prince JL, Dennis KK, et al. Balance between transmitted HLA preadapted and nonassociated polymorphisms is a major determinant of HIV-1 disease progression. J Exp Med 2016; 213: 2049-2063.

[18] shwaran H, Kogalur UB. Random survival forests for R. R News. 2007; 7: 25-31..

[19] Brier GW. Verification of forecasts expressed in terms of probability. Monthly Weather Rev 1950; 78: 1-3.

[20] Gerds T, Schumacher M. Consistent estimation of the expected brier score in general survival models with right-censored event times. Biometrical J 2006; 48: 1029-1040.

[21] Ashrafi M, Hamidi Beheshti MGh, Shahidi Sh, Ashrafi F. Application of artificial neural network to predict graft survival after kidney transplantation: Reports of 22 years follow up of 316 patients in Isfahan. Tehran Univ Med J 2009; 67: 353-359. (Persian).

[22] Courtney AE, Mc Namee PT, Maxwell AP.The evolution of renal transplantationin clinical practice: for better, for worse? Q J M 2008; 101: 967-978.

[23] Briganti EM, Wolfe R, Russ GR, Evis JM, Walker RG, Mc Nell JJ. Graft loss following renal transplantation in Australia: Is there a center effect? Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1099-1104.

[24] Feyssa E, Jones-Burton Ch, Ellison G, Philosophe B, Howel Ch. Racial/Ethnic disparity in kidney transplantation outcomes: influence of donor and recipient characteristics. J Natl Med Assoc 2009; 101: 111-115.

[25] Mange KC, Joffe M, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long term dialysis on the subsequent survival of renal transplans from living donor. N Engl J Med 2001; 344: 726-731.

[26] Almasi Hashiani A, Rajaeefard A, Hassanzadeh J, Salahi H. Survival analysis of renal transplantation and its relationship with age and sex. Koomesh 2010; 11: 302-307 (Persian).

[27] Kwon OJ, Kwak JY, Kanga CM. The impact of gender and age matching for long-term graft survival in living donor renal transplantation. Transplant Proc 2005; 37: 726-728.

[28] Głyda M, Włodarczyk Z, Czapiewski W. Results of renal transplantation from expanded criteria deceased donors – a single-center experience. Ann Transplant 2012; 17: 35-42.

[29] Tetaz R, Trocmé C, Roustit M, Pinel N, Bayle F, Toussaint B, Zaoui P. Predictive diagnostic of chronic allograft dysfunction usingurinary proteomics analysis. Ann Transplant 2012; 17: 52-60.

[30] Pang H, George SL, Hui K, Tong T. Gene selection using iterative feature elimination random forests for survival outcomes. IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform 2012; 9: 1422-1431.

[31] Prosperi MC, Di Giambenedetto S, Fanti I, Meini G, Bruzzone B, Callegaro A, et al. A prognostic model for estimating the time to virologic failure in HIV-1 infected patients undergoing a new combination antiretroviral therapy regimen. BMC Med Inform Decision Mak 2011; 11: 40.

[32] Datema FR, Moya A, Krause P, Bäck T, Willmes L, Langeveld T, et al. Novel head and neck cancer survival analysis approach: Random survival forests versus cox proportional hazards regression. Head Neck 2012; 34: 50-58.

[33] Omurlu IK, Ture M, Tokatli F. The comparisons of random survival forests and Cox regression analysis with simulation and an application related to breast cancer. Expert Systems with Applications 2009; 36: 8582-8588..

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-25]

Determining affected factors on survival of kidney transplant in living donor patients using a random survival forest

Ghodratollah Roshanaei (Ph.D)[1], Tahereh Omidi (M.Sc Student)[2], Javad Faradmal (Ph.D)[*1], Maliheh Safari (Ph.D Student)[2], Jalal Poorolajal (Ph.D)[3]

1 - Associate professor, Modeling of Noncommunicable diseases Research Center, Department of Biostatistics & Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

2 - Student of Biostatistics, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

3 - Associate professor, Research Center for Health Sciences, Department of Biostatistics & Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

* Corresponding author. +98 8138380090 javad.faradmal@umsha.ac.ir

Received: 28 Sep 2016; Accepted: 7 Feb 2018

Introduction*:* The common method for estimating survival indices is the Cox model. In the data with high volume, different order of interaction in the model is predictable. In that case, performance of the Cox model is not properly. Correspondingly, random survival forest (RSF) model is an alternative to the Cox model in this situation. The aim of this study is to determine factors that affected survival of patients with kidney transplant using RSF.

Materials and Methods*:* This historical cohort study carried on 459 kidney transplant recipients of living donor during of 1993- 2011 in Hamadan (Iran). Time between kidney transplant and irreversible transplant rejection was considered as a response. Modeling of determinants of survival was performed using Cox and RSF models and they were compared.

Results: The survival rate of 5, 10 and 15 years were 91.6%, 85.3% and 74.9% respectively. Important variables selected based on various criteria in RSF were age of transplant recipient, the patient's condition at discharge, hemoglobin of receptor, the last Creatinine and the use of immunosuppressive drugs (inhibitors drug) in RSF model. Age of recipient, the patient's condition at discharge and the use of immunosuppressive drugs in the Cox model were significant.

Conclusion: Age of recipient, the patient's condition at discharge and the use of immunosuppressive drugs are determined as risk factors in Cox regression while the RSF method with less limited assumptions is able to determine risk factors of survival rate more precisely.

Keywords*:* kidney Transplantation, Living Donors, Proportional hazard model, Random Survival Forest.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-25]