بررسی عوامل مؤثر بر دفع پیوند قرنیه در بیماران قوز قرنیه با بکارگیری مدل‌بندی بیزی خطر وایبول دومتغیره بر اساس تابع مفصل کلایتون

رویا بداقلو [۱]، سلیمان خیری [۲]، مرتضی سدهی [۳]، محمدرضا آخوند [۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کراتوکنوس یک بیماری دو طرفه قرنیه است، که یکی از راه‌های درمان آن انجام پیوند است. ممکن است پیوند توسط سیستم ایمنی فرد گیرنده، دفع گردد که این مسأله موجب شکست پیوند خواهد شد. هدف این مطالعه تحلیل بیزی عوامل مؤثر بر دفع پیوند قرنیه دو طرفه بر اساس تابع مفصل است.

روش‌ها: یک نمونه از زمان بقای پیوند دوطرفه کراتوکنوس بررسی شد. از آن‌جایی که بین زمان‌های دفع پیوند قرنیه همبستگی وجود دارد، برای تحلیل داده‌های زمان دفع پیوند قرنیه دو طرفه از مفصل ارشمیدسی کلایتون استفاده شد، به طوری‌که برآورد پارامترها به روش تحلیل بیزی و بر اساس الگوریتم‌های مونت‌کارلوی زنجیر مارکوفی و به کمک نرم‌افزار WinBUGS انجام گرفت. برای مدل‌بندی تابع خطر، مدل خطر وایبول به‌کار گرفته شد.

یافته‌ها: وجود واسکولاریزاسیون قرنیه در زمان دفع پیوند اول و تازگی قرنیه در زمان دفع پیوند دوم تأثیر معنی‌داری بر زمان دفع پیوند داشتند. هم‌چنین سن در زمان انجام پیوند، تأثیر جزیی معنی‌دار در هر دو زمان دفع اول و دوم داشت. میانگین پسین پارامتر همبستگی برای مفصل کلایتون برابر با ۰/۹۸ و ضریب همبستگی تاوکندال بین زمان‌های دفع پیوند اول و دوم قرنیه ۰/۳ به دست آمد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاکی از همبستگی بین زمان‌های دفع پیوند اول و دوم است. افزایش سن به‌صورت جزیی خطر دفع پیوند را بالا می‌برد. نگهداری قرنیه در محلول و هم‌چنین وجود واسکولاریزاسیون قرنیه باعث افزایش خطر دفع پیوند قرنیه می‌شود..

واژه‌های کلیدی: دفع پیوند قرنیه دو طرفه، کراتوکنوس، تحلیل بیزی، مفصل کلایتون، مونت کارلوی زنجیر مارکوفی

ارجاع: بداقلو رویا، خیری سلیمان، سدهی مرتضی، آخوند محمدرضا. **بررسی عوامل مؤثر بر دفع پیوند قرنیه در بیماران قوز قرنیه با بکارگیری مدل‌بندی بیزی خطر وایبول دومتغیره بر اساس تابع مفصل کلایتون.** مجله تحقیقات نظام سلامت ۱۳۹۳؛ ۱۰(۴): ۸۰۵-۷۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۶/۲۹ **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۸/۱۱**

۱. کارشناسی ارشد، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲. دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران (نویسنده مسؤول)

Email: Kheiri@hbi.ir

۳. استادیار، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۴. استادیار، گروه آمار ، دانشکده علوم ریاضی و کامپیوتر، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

مقدمه

قوز قرنیه بیماری نسبتاً شایعی است که یک پدیده غیر التهابی و دوطرفه قرنیه است. در این بیماری، استرومای قرنیه نازک می‌شود و قرنیه حالت مخروطی پیدا می‌کند. نازک‌شدگی قرنیه منجر به ایجاد نزدیک‌بینی، آستیگماتیسم نامنظم و در نتیجه کاهش دید به درجات متفاوت می‌گردد. قوز قرنیه بیماری پیش‌رونده‌ای است و هر دو چشم را گرفتار می‌کند، هرچند در ابتدا ممکن است یک‌چشم گرفتار باشد (۱).

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-10-09]

خوشبختانه بیماری کورکننده نیست ولی شایع‌ترین علت پیوند قرنیه در بیمارستان شهید دکتر لبافی‌نژاد و بعضی دیگر از مراکز جهان است (۲). قوز قرنیه ممکن است مادرزادی باشد ولی معمولاً در دوران بلوغ ظهور می‌یابد و تا دهه سوم و چهارم پیشرفت می‌کند و سپس متوقف می‌گردد. به‌ندرت ممکن است قوز قرنیه در سنین بالا تظاهر نماید (۱).

اگر بیمار بعد از پیوند دارای دید خوبی باشد پیوند را موفق و در صورتی که قرنیه پیوندی کدر شود، شکست پیوند رخ داده است. شکست پیوند به دو صورت اولیه و دیررس است. چنان‌چه قرنیه پیوندی از همان ابتدا کدر شود و دارای شفافیت لازم نباشد، شکست از نوع اولیه است. اگر قرنیه پیوندی به دنبال دوره‌ای از شفافیت دچار کدورت شود، شکست از نوع دیررس است (۱).

مهم‌ترین علت شکست پیوند، دفع پیوند هست. علی‌رغم پیشرفت‌هایی که در زمینه‌ی افزایش موفقیت‌آمیز پیوند قرنیه انجام‌شده است اما هنوز شایع‌ترین علت دفع پیوند، دستگاه ایمنی میزبان و تحت‌تأثیر واکنش‌های ایمنی است (۳).

با توجه به تعداد بالای انجام پیوند قرنیه که باعث ایجاد صرف وقت و هزینه‌های گزاف برای بیماران و پزشکان می‌شود، لذا بررسی و تعیین عوامل مؤثر بر دفع پیوند قرنیه از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. با مطالعه زمان‌های دفع پیوند دوطرفه می‌توان بسیاری از عوامل مخدوش‌گر مشترک در گیرنده پیوند را، تحت کنترل قرار داد و عوامل خطر را با دقت بیشتری تعیین کرد. در مطالعه حاضر زمان بقا، فاصله زمانی از عمل پیوند تا دفع پیوند در نظر گرفته شده است. چنان‌چه تا زمان مطالعه، پیوند دفع نشده باشد زمان از عمل پیوند تا زمان آخرین معاینه به عنوان زمان بقای سانسور شده از نوع راست در نظر گرفته شده است.

به دلیل تأثیر مشترک بسیاری از عوامل ناشناخته و غیرقابل اندازه‌گیری مانند عوامل ژنتیکی و محیطی انتظار می‌رود بین زمان‌های دفع پیوند قرنیه دوطرفه همبستگی وجود داشته باشد، بنابراین نمی‌توان از روش‌های عادی بقا که بر اساس شرط استقلال زمان‌های بقا هستند، استفاده کرد. یکی از روش‌های تحلیل داده‌های مربوط به دفع پیوند قرنیه دوطرفه استفاده از توابع مفصل است.

اخیراً، توابع مفصل تبدیل به یکی از روش‌های پرکاربرد برای مدل‌بندی همبستگی متغیرهای تصادفی وابسته شده است (۵-۴) ، به‌ویژه در حوزه‌ی بیولوژیکی، علوم آماری و علوم مالی. به عنوان مثال در سال ۲۰۰۳ Embrechts و همکاران (۶)، در سال ۲۰۰۵ Trivedi و Zimmer (۷)، در سال ۲۰۰۸ Chiou و Tsay (۸) در زمینه‌ی علوم مالی و در سال ۲۰۰۶ Nelsen (۹) در زمینه‌ی علوم آماری از مفصل استفاده کرده‌اند. هم‌چنین در زمینه‌ی آنالیز بقا نیز مدل‌هایی بر مبنای مفصل در نظر گرفته شده‌اند. به عنوان مثال، Oakes توابع مفصل را جهت مدل‌سازی همبستگی در مدل‌های شکنندگی دومتغیره به‌کار گرفت (۱۰). Shih و Louis برای تحلیل پارامتر همبستگی داده‌های بقای دومتغیره با استفاده از مدل مفصل از روش‌های برآورد پارامتری و نیمه‌پارامتری استفاده کردند (۱۱). توابع مفصل به‌صورت توزیع‌های چند متغیره‌ای که دارای توزیع‌های حاشیه‌ای یکنواخت می‌باشند، تعریف می‌شود. در واقع این توابع، توزیع‌های چند متغیره را به توزیع‌های حاشیه‌ای تک متغیره مرتبط می‌سازند (۱۲). نسبت به سایر روش‌های توزیع توأم، تابع مفصل یک ابزار ساده‌تر در مطالعه ساختار وابستگی است. در کاربرد انعطاف‌پذیرتر است بنابراین، می‌توان یک نوع ساختار وابستگی بر اساس مدل‌های پارامتری، نیمه پارامتری و ناپارامتری از توزیع‌های حاشیه‌ای ساخت (۱۳، ۱۱، ۹، ۴). به‌وسیله مفصل می‌توان توزیع‌های چندمتغیره زیادی را بر اساس تابع توزیع‌های حاشیه‌ای مختلف به دست آورد. روش دیگری که در آنالیز بقا به منظور لحاظ همبستگی بین مشاهدات به‌کار می رود مدل خطر شکنندگی است. از جمله مزایای استفاده از تابع مفصل نسبت به مدل شکنندگی این است که در به‌کارگیری مفصل هر کدام از تابع توزیع‌های حاشیه‌ای یک تابع توزیع بقا را نشان داده و به سادگی قابل دستیابی هستند در حالی‌که در مدل شکنندگی پارامتر همبستگی در تابع بقای حاشیه‌ای وجود داشته و لذا تابع بقای

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-10-09]

حاشیه‌ای صرفا برای موارد خاص و به شکل پیچیده قابل دستیابی است (۱۴).

در زمینه‌ی تحلیل بیزی (Bayesian) داده‌های بقا چندمتغیره که توسط تابع مفصل مدل‌سازی شده‌اند مقالات کمی منتشر شده است. محمدرضا آخوند و همکاران روش بیزی را در تحلیل داده‌های ریسک‌های رقابتی با استفاده از تابع مفصل کلایتون بر روی داده‌های سرطان کولورکتال به کار گرفتند (۱۵). همچنین Romeo و همکاران نیز روش‌های بیزی را در تحلیل داده‌های بقا دومتغیره ریتنوپاتی دیابتی مدل‌سازی شده، با استفاده از توابع مفصل کلایتون، فرانک و پایدار مثبت به کار گرفتند (۴).

هدف از انجام این مطالعه، شناسایی عوامل مؤثر بر دفع پیوند قرنیه دوطرفه بر اساس تابع مفصل به روش استنباط بیزی است.

تابع بقا دومتغیره بر اساس توابع مفصل (C_θ)

در حالت دومتغیره فرض می‌شود متغیرهای تصادفی (T_1, T_2) نشان‌دهنده زمان بقای اول و دوم با توابع بقای حاشیه‌ای (S_1, S_2) و توابع چگالی (f_1, f_2) باشند در این صورت تابع بقا بر اساس مفصل C_θ به‌صورت زیر بیان می‌شود:

$$S(t_1, t_2) = C_\theta\left(S_1(t_1), S_2(t_2)\right) \quad (۱)$$

و تابع چگالی بقا نیز به شکل زیر است: (۲)

$$f(t_1, t_2) = c_\theta\left(S_1(t_1), S_2(t_2)\right) f_1(t_1) f_2(t_2).$$

که در آن $c_\theta(.,.)$ یک تابع چگالی مرتبط با مفصل C_θ است و θ میزان همبستگی زمان‌های بقا را نشان می‌دهد (۱۵، ۱۱، ۵، ۴).

از جمله مهم‌ترین توابع مفصل می‌توان به مفصل ارشمیدسی اشاره کرد که خود دارای خانواده‌هایی مانند کلایتون، فرانک و پایدار مثبت است (۱۷-۱۵). مفصل‌های ارشمیدسی آسان ساخته می‌شوند و قادر به در نظرگرفتن دامنه وسیعی از ساختار وابستگی تنها با یک پارامتر هستند (۱۶) . مفصل ارشمیدسی یک مفصل متقارن و شرکت‌پذیر است (۱۲). در این خانواده از توابع مفصل، تابع بقا دو متغیره به صورت زیر تعریف می‌شود: (۳)

$$S(t_1, t_2) = \varphi_\alpha\left(\varphi_\alpha^{-1}(S_1(t_1)) + \varphi_\alpha^{-1}(S_2(t_2))\right);$$
$$\varphi_\alpha: [0,\infty] \to [0,1], \varphi(0) = 1, \varphi' < 0, \varphi'' > 0$$

که در آن φ برابر با تابع مولد مفصل می‌باشد (۱۱).

در این مطالعه به دلیل سادگی فرم محاسباتی و همچنین وجود همبستگی مثبت بین داده‌های بقای دوطرفه از تابع مفصل ارشمیدسی کلایتون (۱۵، ۷)، برای تشکیل تابع بقا توأم استفاده شد. با استفاده از این تابع مفصل، تابع بقای توأم به‌صورت زیر به دست می‌آید (۴): (۴)

$$S_C(t_1, t_2) = \left(S_1^{-\theta}(t_1) + S_2^{-\theta}(t_2) - 1\right)^{-1/\theta}.$$

برای بررسی میزان همبستگی میان متغیرها می‌توان از ضریب همبستگی تاوکندال که دارای انعطاف بیشتری در تجزیه و تحلیل نسبت به سایر ضرایب همبستگی مانند اسپیرمن است، استفاده کرد (۱۶). ضریب همبستگی تاوکندال در تابع مفصل کلایتون با استفاده از رابطه زیر به دست می‌آید (۶، ۴) : (۵)

$$\tau_\theta(T_1, T_2) = \frac{\theta}{\theta + 2}.$$

تابع درست‌نمایی مدل خطر

برای $i = 1, \ldots, n$، فرض می‌کنیم متغیرهای تصادفی (T_{i1}, T_{i2}) زمان بقای واقعی باشند و زمان‌های سانسور (C_{i1}, C_{i2}) مستقل از هم هستند. در نتیجه $Z_{ij} = \min\{T_{ij}, C_{ij}\}$ زمان بقای مشاهده شده برای فرد iام و $\delta_{ij} = I[Z_{ij} = T_{ij}]$ نشانگر سانسور برای $j = 1,2$ است.

با در نظر گرفتن توزیع وایبول برای زمان‌های بقای حاشیه‌ای $T_j \sim \text{Weibull}(r, \lambda_j)$، متغیرهای کمکی از طریق پارامتر مقیاس به شکل $\lambda_{ij} = \exp(\beta_{0j} + \beta_{ij} X_{ij})$ وارد مدل می‌شوند و تابع درست‌نمایی با در نظر گرفتن فرضیات بالا به صورت زیر به دست می‌آید (۴): (۶)

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-10-09]

$$L(\alpha, \boldsymbol{\gamma_1}, \boldsymbol{\gamma_2} | z_1, z_2, \delta_1, \delta_2) = \prod_{i=1}^{n} (\theta+1)^{\delta_{i1}\delta_{i2}} \left(f_{1\gamma_1}(t_1) S_{1\gamma_1}(t_1)^{-\theta}\right)^{\delta_{i1}} \left(f_{2\gamma_2}(t_2) S_{2\gamma_2}(t_2)^{-\theta}\right)^{\delta_{i2}} \left(S_{1\gamma_1}(t_1)^{-\theta} + S_{2\gamma_2}(t_2)^{-\theta} - 1\right)^{-\delta_{i1}-\delta_{i2}-\frac{1}{\theta}}$$

که $S_{j\gamma_j}(t_j)$ و $f_{j\gamma_j}(t_j)$ به ترتیب توابع بقای حاشیه‌ای و توابع چگالی وایبول و همچنین $\boldsymbol{\gamma_1}$ و $\boldsymbol{\gamma_2}$ به‌عنوان بردار پارامترهای مرتبط با هر یک از این توزیع‌ها برای $j = 1,2$ است.

تحلیل بیزی

استنباط داده‌های بقا نسبت به سایر مدل‌های آماری پیچیده‌تر است. از طرفی، در صورت مدل‌سازی داده‌های بقا توأم با استفاده از تابع مفصل بقا که یک تابع توزیع چند متغیره و در حالت خاص دومتغیره است این پیچیدگی بیشتر شده و استنباط پارامترها در این مدل نسبت به سایر مدل‌های معمول خطر مشکل‌تر می‌شود. یکی از روش‌های برآورد پارامترها در تابع مفصل، استفاده از روش تحلیل بیزی است (۱۶). در روش بیزی اگر اطلاعات اضافی در مورد پارامترها در دسترس نباشد می‌توان از توزیع‌های پیشین ناآگاهی بخش استفاده کرد که این پیشین‌ها اطلاعات اضافی را وارد مدل نمی‌کنند. تابع چگالی توأم پسین پارامترهای مدل از حاصل ضرب تابع درستنمایی و توابع چگالی پیشین به شکل زیر حاصل می‌شود.

$$\pi(\alpha, \gamma_1, \gamma_2 | z_1, z_2, \delta_1, \delta_2) \propto L(\alpha, \gamma_1, \gamma_2 | z_1, z_2, \delta_1, \delta_2) \pi(\alpha, \gamma_1, \gamma_2). \quad (۷)$$

زمانی که توزیع پسین به‌دست‌آمده دارای ابعاد زیاد و همچنین پیچیدگی زیادی باشد امکان محاسبه توزیع‌های پسین پارامترهای مدل به روش مستقیم وجود ندارد، بنابراین می‌توان با استفاده از روش‌های شبیه‌سازی مونت کارلوی زنجیر مارکوفی (Markov Chain Monte Carlo) برای هر حجم نمونه دلخواه، استنباط دقیقی از پارامترها ارایه داد. در این روش با نمونه‌گیری‌های متوالی از توزیع شرطی کامل هر یک از پارامترها، با استفاده از یک الگوریتم مناسب مانند الگوریتم گیبز، متروپلیس و غیره، زنجیرهای مارکوفی تشکیل می‌شود که در صورت همگرایی آن‌ها، می‌توان مقادیر شبیه‌سازی شده را نمونه‌هایی از توزیع پسین پارامترها دانست و بر اساس آن استنباط در خصوص پارامترهای مدل را انجام داد (۱۹-۱۸) . از آن‌جایی‌که پارامترهای مدل بر اساس توزیع پسین پارامترها که از طریق نمونه‌های MCMC قابل دسترسی است، برآورد می‌شوند. لذا بررسی همگرایی (Convergence diagnostics) زنجیرها مهم است، زیرا در صورت همگرا بودن زنجیرها (به توزیع حدی خود گراییده باشند) می‌توان نمونه‌های تولیدشده را نمونه‌هایی از توزیع‌های حاشیه‌ای پسین پارامترها دانست (۲۰) ؛ که در مطالعه حاضر برای بررسی همگرایی زنجیره‌های مارکوفی، از معیار همگرایی گلمن- روبین (Gelman_Rubin) استفاده شد. اساس این روش مقایسه رفتار چند زنجیر تولیدشده موازی با نقاط آغازین متفاوت و پراکنده بر اساس آنالیز واریانس است. در صورتی که بر اساس معیار گلمن- روبین برآورد پارامترها کمتر از ۱/۲ باشد زنجیرها به خوبی همگرا شده‌اند (۱۸) .

در این مطالعه برای مقایسه بیزی مدل‌ها بر اساس نمونه‌های شبیه‌سازی شده از معیار اطلاع انحرافی (Deviance Information Criterion) استفاده شد. بر اساس این معیار، مدلی که دارای کمترین مقدار اطلاع انحرافی باشد به‌عنوان بهترین مدل انتخاب می‌گردد. این معیار برای هر اندازه نمونه به‌راحتی برای روش‌های MCMC قابل محاسبه است (۲۱).

روش‌ها

همان‌طور که اشاره شد، دفع پیوند یکی از مهم‌ترین دلایل شکست پیوند قرنیه هست. در این مطالعه به‌عنوان مثالی کاربردی، تحلیل یک نمونه از داده‌های بقای دومتغیره مربوط به زمان‌های دفع پیوند قرنیه دوطرفه توسط تابع مفصل کلایتون انجام گرفت. این داده‌ها از یک مطالعه توصیفی- تحلیلی گذشته‌نگر مربوط به پرونده‌های ۱۱۹ بیمار جمع‌آوری شده، که مبتلا به بیماری قوز قرنیه بودند و طی ۱۵ سال در

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-10-09]

بیمارستان‌های لبافی نژاد و حضرت رسول (ص) تهران تحت عمل پیوند قرنیه دوطرفه قرارگرفته بودند (۲۲).

اطلاعات به‌دست‌آمده در این مطالعه برای بیماران شامل جنس و سن بیمار در زمان پیوند اول و دوم و برای قرنیه‌ها شامل تازه بودن و یا نگهداری شدن قرنیه پیوندی در محلول، واسکولاریزاسیون، آلرژی شدید چشمی، زمان اولین دفع پیوند (زمان بقا) و یا زمان آخرین معاینه (زمان بقا سانسور شده) بود. زمان از عمل پیوند تا دفع پیوند به عنوان متغیر پاسخ و سایر متغیرها به عنوان متغیرهای مستقل منظور و وارد مدل خطر شدند.

از آن‌جایی‌که بین زمان‌های دفع پیوند قرنیه دوطرفه همبستگی مثبت وجود دارد، در این مطالعه تابع مفصل کلایتون در نظرگرفته شد. با توجه به اینکه برای زمان‌های بقا توزیع وایبول در نظر گرفته شده است، با جای‌گذاری تابع بقا حاشیه‌ای وایبول هر یک از زمان‌های بقا در رابطه (۴) ، تابع بقای توأم بر اساس مفصل ارشمیدسی کلایتون برابر خواهد بود با:

$$S_C(T_1,T_2)=\left(\left(e^{-\lambda_1 t_1^r}\right)^{-\theta}+\left(e^{-\lambda_2 t_2^r}\right)^{-\theta}-1\right)^{-1/\theta}.$$

که پارامتر مقیاس به شکل زیر با متغیرهای مستقل مرتبط گردیده است:

$$\lambda_j=\exp(\beta_{0j}+\beta_{1j}\text{سن}+\beta_2\text{جنس}+\beta_{3j}\text{تازگی}+\beta_{4j}\text{آلرژی}+\beta_{5j}\text{واسکولاریزاسیون})$$
$$;j=1,2.$$

در این مطالعه به منظور برازش مدل بهتر بر روی داده‌های دفع پیوند قرنیه دوطرفه، علاوه بر مدل‌بندی تابع مفصل کلایتون بر روی داده‌های بقای دو متغیره تحلیل بر روی مدل دو متغیره وایبول نیز انجام گرفت.

جهت انجام استنباط بیزی لازم است برای تک‌تک پارامترهای مدل از توزیع‌های پیشین مناسب استفاده گردد. با توجه به این‌که اطلاع پیشین آگاهی بخشی در خصوص این پارامترها وجود ندارد، در نتیجه توزیع پیشین ناآگاهی بخش هر کدام از پارامترهای رگرسیون به صورت $\beta_{ij}\sim N(0,1000)$، برای پارامتر r توزیع وایبول برابر با $r\sim Gamma(1,0.001)$، و برای پارامتر همبستگی کلایتون $\theta\sim Gamma(1,0.001)$ از توزیع پیشین ناآگاهی بخش استفاده شد. جهت به دست آوردن نمونه‌های پسین پارامترها از الگوریتم متروپلیس استفاده گردید که توسط نرم‌افزار WinBUGS14 اجرا شد. هم‌چنین برای اطمینان از همگرایی زنجیره‌های مارکوف بر اساس معیار تشخیص همگرایی گلمن- روبین، سه زنجیر موازی با نقاط آغازین متفاوت برای هر یک از پارامترها در نظر گرفته شد و بررسی همگرایی به کمک برنامه BOA در نرم‌افزار R3.0.0 انجام گرفت. شبیه‌سازی‌ها برای هر دو مدل با استفاده از زنجیره‌هایی به طول ۲۰۰۰۰ و ۵۰۰۰ مشاهده اول به‌عنوان دوره داغیدن صورت گرفت. هم‌چنین به‌منظور کاهش خودهمبستگی نمونه‌ها، از هر ۵ نمونه یک نمونه انتخاب شده است. در نهایت خلاصه‌های آماری مدل خطر، شامل میانگین، میانه، انحراف معیار و بازه باورمند (Credible interval) ۹۵ درصد که همان فاصله اطمینان بیزی می‌باشد بر اساس نمونه‌های تولیدی شبیه‌سازی شده برای تک تک پارامترهای مدل محاسبه شدند.

یافته‌ها

از ۱۱۹ بیمار مورد بررسی، ۴۷ مورد زن (۳۹/۵ درصد) و ۷۲ مورد مرد (۶۰/۵ درصد) بودند. بازه سنی بیماران در زمان پیوند چشم اول، بین ۱۱ تا ۵۱ سالگی با میانگین سنی ۹/۰۷±۲۵/۵ سال و در زمان پیوند چشم دوم، بین ۱۲ تا ۵۸ سالگی با میانگین سنی ۹/۶۴±۲۸/۸ سال بوده است. در ۲۳۸ چشم پیوند شده ۵۴ مورد دفع (۲۲/۷ درصد) وجود داشت که از این تعداد ۱۸ مورد (یک سوم) مربوط به دفع دوطرفه و ۳۶ مورد (دو سوم) مربوط به دفع یک‌طرفه بوده است. زمان دفع پیوند در دامنه ۱/۱ تا ۹۵ ماه با میانگین ۱۳/۵ و میانه ۶/۹ ماه بوده است. توصیف بیشتر داده ها در جدول ۱ ارائه شده است. خلاصه‌های آماری پسین پارامترهای مدل دومتغیره بقا بدون به کارگیری مفصل و با به کارگیری تابع مفصل کلایتون،

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-10-09]

شامل برآوردهای نقطه‌ای (میانگین، میانه انحراف معیار) و بازه باورمند (چندک ۲/۵ و چندک ۹۷/۵) پارامترها، بر اساس ۲۰ هزار نمونه به ترتیب در جدول ۲ و ۳ آمده است. ستون آخر این دو جدول مربوط به مقادیر آماره گلمن– روبین است. با توجه به مقادیر برآورد شده این آماره، همگرایی زنجیرهای مارکوف تولیدشده برای همه پارامترها در دو مدل تأیید می‌شود.

با توجه به فواصل باورمند موجود در جدول ۲ و ۳، وجود واسکولاریزاسیون قرنیه در زمان دفع پیوند اول و تازگی قرنیه در زمان دفع پیوند دوم تأثیر معنی‌داری داشته‌اند. هم‌چنین سن در زمان انجام پیوند، تأثیر جزیی معنی‌دار در هر دو زمان دفع اول و دوم داشته است. بنابراین افزایش سن در زمان پیوند به‌صورت جزیی باعث افزایش خطر دفع پیوند می‌شود.

برآورد میانگین پارامتر همبستگی تتا در جدول ۳ (پارامتر مفصل) برابر ۰/۹۸۵ شد. هم‌چنین میزان ضریب همبستگی تاوکندال برای زمان‌های بقای اول و دوم برابر با ۰/۳ برآورد شد.

معیار اطلاع انحرافی (DIC) برای مدل دو متغیره وایبول معمولی برابر با ۶۳۴/۹ و برای مدل دو متغیره وایبول با به‌کارگیری تابع مفصل کلایتون برابر با ۶۳۳/۸ به‌دست آمد. این نتیجه نشان از برازش بهتر مدل دو متغیره بقا بر اساس تابع مفصل کلایتون است.

جدول ۱. نتایج توصیف داده های دفع پیوند قرنیه در بیماران کراتوکنوس

متغیر		فراوانی	درصد
تازگی قرنیه پیوندی	در زمان پیوند اول	۴۸	۴۰/۳۴
	در زمان پیوند دوم	۴۴	۳۶/۹۷
وجود آلرژی شدید چشمی	در زمان پیوند اول	۷	۵/۸۸
	در زمان پیوند دوم	۳	۲/۵۲
وجود واسکولاریزاسیون	در زمان پیوند اول	۸	۶/۷۲
	در زمان پیوند دوم	۴	۳/۳۶
دفع پیوند	در زمان پیوند اول	۳۱	۲۶
	در زمان پیوند دوم	۲۳	۱۹/۳

جدول۲: خلاصه‌های آماری پسین پارامترهای مدل خطر دو متغیره وایبول

پارامترها	میانگین	میانه	انحراف معیار	چندک ۲/۵درصد	چندک ۹۷/۵درصد	معیارهمگرایی گلمن_ روبین
پارامتر شکل r	۰/۶۲۹	۰/۰۷۴	۰/۶۲۶	۰/۴۹۲۸	۰/۷۸۲	۱/۰۰۲۷
مقدار ثابت زمان اول	-۴/۳۷۳	۰/۷۵	-۴/۳۵۲	-۵/۸۸۲	-۲/۹۵۴	۱/۰۰۰۷
مقدار ثابت زمان دوم	-۳/۶۴	۰/۷۶۹	-۳/۶۳۱	-۵/۱۶۴	-۲/۱۲۷	۱/۰۰۱۴
*سن در زمان پیوند اول	۰/۰۲۱	۰/۰۲۱	۰/۰۲۱	-۰/۰۲۲	۰/۰۶۱	۱/۰۰۰۷
*سن در زمان پیوند دوم	۰/۰۲۱	۰/۰۲۱	۰/۰۲۲	-۰/۰۲۲	۰/۰۶۱	۱/۰۰۰۶
جنس	-۰/۲۴۱	۰/۲۸۸	-۰/۲۴۱	-۰/۸۰۵	۰/۳۲۱	۱/۰۰۰۲
تازگی قرنیه در زمان پیوند اول	-۰/۰۷۶	۰/۳۸۸	-۰/۰۷۹	-۰/۸۳۳	۰/۶۹۳	۱/۰۰۰۴
*تازگی قرنیه در زمان پیوند دوم	-۰/۹۵۸	۰/۴۴۳	-۰/۹۵۷	-۱/۸۵۰	-۰/۱۰۴	۱/۰۰۰۲
آلرژی چشم در زمان پیوند اول	۰/۲۰۲	۰/۷۴۷	۰/۲۴۹	-۱/۴۰۱	۱/۵۴۷	۱/۰۰۰۲
آلرژی چشم در زمان پیوند دوم	۱/۰۸۹	۰/۸۶۷	۱/۱۷۰	-۰/۸۱۷	۲/۵۵۵	۱/۰۰۰۱
*واسکولاریزاسیون در زمان پیوند اول	۱/۷۶۵	۰/۵۴۴	۱/۷۸۶	۰/۶۵۶	۲/۷۸۹	۱/۰۰۰۰۹
واسکولاریزاسیون در زمان پیوند دوم	-۰/۰۴۱	۱/۳۲۰	۰/۱۶۴۹	-۳/۱۹۲	۱/۹۵۲	۱/۰۰۰۱

***براساس فاصله باورمند ۹۵ درصد ضریب متغیرهای ستاره‌دار صفر را دربر ندارند و لذا معنی‌دار هستند، البته سن به صورت جزیی معنی‌دار است.**

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-10-09]

جدول۳: خلاصه‌های آماری پسین پارامترهای مدل خطر وایبول دومتغیره بر اساس تابع مفصل کلایتون

پارامترها	میانگین	میانه	انحراف معیار	چندک ۲/۵درصد	چندک ۹۷/۵درصد	معیارهمگرایی گلمن_ روبین
پارامتر همبستگی تتا	۰/۹۸۵	۰/۸۷۱	۰/۶۵۷	۰/۰۷۷	۲/۵۵۴	۱/۰۰۰۱
پارامتر شکل r	۰/۶۱۷	۰/۶۱۵	۰/۰۷۳	۰/۴۸۰	۰/۷۶۶	۱/۰۰۰۳
مقدار ثابت زمان اول	-۴/۵۶۳	-۴/۵۵۷	۰/۷۱۲	-۵/۹۶۸	-۳/۱۹۶	۱/۰۰۰۹
مقدار ثابت زمان دوم	-۳/۶۹۰	-۳/۶۷۳	۰/۷۷۱	-۵/۲۴۵	-۲/۲۲۹	۱/۰۰۰۳
*سن در زمان پیوند اول	۰/۰۲۶	۰/۰۲۶	۰/۰۲۱	-۰/۰۱۴	۰/۰۶۶	۱/۰۰۰۳
*سن در زمان پیوند دوم	۰/۰۲۵	۰/۰۲۵	۰/۰۲۱	-۰/۰۱۷	۰/۰۶۴	۱/۰۰۰۸
تازگی قرنیه در زمان پیوند اول	-۰/۰۲۹	-۰/۰۳۰	۰/۳۷۳	-۰/۷۴۴	۰/۷۲۳	۱/۰۰۰۵
*تازگی قرنیه در زمان پیوند دوم	-۰/۹۸۸	-۰/۹۸۶	۰/۴۲۳	-۱/۸۳۸	-۰/۱۷۲	۱/۰۰۰۶
جنس بیمار	-۰/۲۱۱	-۰/۲۱۶	۰/۳۱۱	-۰/۸۲۳	۰/۴۱۲	۱/۰۰۰۵
آلرژی چشم در زمان پیوند اول	۰/۱۶۲	۰/۲۱۵	۰/۷۳۷	-۱/۴۳۰	۱/۴۷۸	۰/۹۹۹۹
آلرژی چشم در زمان پیوند دوم	۱/۱۲۸	۱/۲۱۰	۰/۸۲۳	-۰/۶۹۴	۲/۵۰۹	۱/۰۰۰۱
*واسکولاریزاسیون در زمان پیوند اول	۱/۹۵۰	۱/۹۶۸	۰/۵۳۹	۰/۸۳۶	۲/۹۵۶	۱/۰۰۰۳
واسکولاریزاسیون در زمان پیوند دوم	-۰/۴۴۴	-۰/۲۶۸	۱/۳۱۸	-۳/۵۶۵	۱/۵۸۶	۱/۰۰۰۱
ضریب همبستگی تاوکندال	۰/۳۰۱	۰/۳۰۳	۰/۱۳۸	۰/۰۳۷	۰/۵۶۱	۱/۰۰۰۱

بحث

از آن‌جایی‌که پیوند قرنیه یکی از شایع‌ترین علت پیوند عضوی در انسان است و با توجه به‌صرف وقت و هزینه‌های بالا توسط پزشکان و بیماران بررسی علل مؤثر بر دفع پیوند بسیار مهم است. همچنین، به دلیل وجود برخی عوامل ناشناخته محیطی و ژنتیکی که برای پیوندهای دوطرفه در گیرنده پیوند مشترک است، بین زمان‌های دفع پیوند همبستگی وجود دارد. با بررسی زمان‌های دفع در پیوندهای دوطرفه می‌توان این عوامل ناشناخته را تحت کنترل قرار داد و عوامل خطر را با دقت بیشتری تعیین نمود.

در این مطالعه، یک مدل خطر دومتغیره بقا به کمک تابع مفصل تحلیل شد. بدین منظور برای مدل‌بندی تابع خطر از مدل خطر وایبول استفاده شد، همچنین تابع مفصل ارشمیدسی کلایتون جهت در نظر گرفتن همبستگی بین زمان‌های بقای اول و دوم به کار رفت. علاوه بر این، تحلیل بر روی مدل دومتغیره وایبول بدون استفاده از مفصل نیز انجام گرفت تا بر اساس معیار اطلاع انحرافی مدل بهتر را بر روی داده‌های دفع پیوند قرنیه دوطرفه برازش دهیم. تحلیل مدل‌ها به روش بیزی و بر اساس الگوریتم مونت کارلوی زنجیره‌ی مارکوف و به کمک نرم‌افزار WinBUGS14 انجام گرفت.

باتوجه به معیار اطلاع انحرافی به‌کارگیری تابع مفصل کلایتون در مدل دومتغیره وایبول منجر به برازش بهتر بر روی داده‌های دفع پیوند قرنیه گردید. بر اساس نتایج حاصل از هر دو مدل دومتغیره بقا، وجود واسکولاریزاسیون قرنیه، نگهداری قرنیه در محلول و هم‌چنین سن بالا باعث افزایش خطر دفع پیوند قرنیه می‌گردد، که این افزایش خطر دفع باعث کاهش ماندگاری پیوند می‌شود.

در این مطالعه واسکولارزاسیون قرنیه عامل مؤثری در دفع پیوند قرنیه است، به طوری که که در مطالعه کریمیان، Price ، Panda ، Anshu و همکاران آن‌ها نیز واسکولاریزاسیون قرنیه عامل مهمی در دفع پیوند قرنیه است (۲۶-۲۳). در مطالعه Price و همکاران (۲۴) متغیر واسکولاریزاسیون در سطح معنی‌داری ۰/۰۰۱ معنی‌دار شد. هم‌چنین در مطالعه Panda و همکاران (۲۵) که به بررسی عوامل دفع پیوند پرداختند، نرخ دفع پیوند در افراد با واسکولاریزاسیون شدید ۶۵ درصد بود. در مطالعه Kelly و همکاران (۲۷) که با استفاده از

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-10-09]

مدل خطر متناسب کاکس عوامل مؤثر بر دفع پیوند قرنیه بررسی شد، متغیر واسکولاریزاسیون قرنیه در سطح معنی‌داری ۰/۰۱ متغیر معنی‌داری در دفع پیوند گردید.

هم‌چنین در این مطالعه، نگهداری قرنیه در محلول عامل مؤثری بر دفع پیوند گردید، در صورتی‌که در مطالعه زارع و همکاران (۲۸) که پیوند لایه‌ای قدامی عمیق قرنیه را با استفاده از قرنیه‌های منجمد در مقایسه با قرنیه‌های تازه در بیماران مبتلا به قوز قرنیه انجام دادند، میانگین بهترین دید اصلاح شده در دو گروه، در ماه ۳ و ۶ تفاوت معنی‌داری نداشت. البته کاهش درجه کدورت در عرض ۳ ماه، تنها در گروه قرنیه تازه از نظر آماری معنی‌دار بود.

در مطالعه حاضر، سن بالای گیرنده در زمان پیوند باعث افزایش جزیی خطر دفع پیوند می‌گردد. در مطالعه Kelly و همکاران (۲۷) نیز متغیر سن در سطح معنی‌داری ۰/۰۱ متغیر معنی‌داری بود، در حالی‌که در مطالعه کریمیان و همکاران (۲۳) سن بیماران در هنگام پیوند تأثیری در دفع پیوند نداشته‌اند. این نتایج می‌تواند به علت نوع پیوند و دامنه سنی بیماران باشد. میانگین سنی در مطالعه حاضر، در زمان پیوند اول ۹/۰۷±۲۵/۵ و در زمان پیوند دوم ۹/۶۴±۲۸/۸ سال بود. در مطالعه زارع و همکاران (۲) که علل مختلف پیوند قرنیه را بررسی کردند، میانگین سنی در زمان پیوند برای بیماران مبتلا به قوز قرنیه ۱/۶±۲۹/۸ سال بود. به‌طورکلی قوز قرنیه در سنین کمتر از ۲۵ سال شایع‌ترین علت پیوند قرنیه است (۲۹). در این مطالعه از کودکان زیر ۱۲ سال و افراد مسن بالاتر از ۶۵ سال که در معرض دفع پیوند بیشتری است، استفاده نشده است. اما در مطالعه‌ای که توسط ساری محمدعلی و همکاران (۳۰) انجام گرفته است قوز قرنیه جزء بهترین نتایج پیوند قرنیه برای کودکان زیر ۱۲ سال بوده است.

متغیرهای جنس و هم‌چنین آلرژی چشمی در هیچ‌یک از زمان‌های دفع پیوند تأثیری نداشتند. در مطالعه زارع و همکاران (۲) که علل مختلف پیوند قرنیه را بررسی کردند. تفاوت معنی‌داری بین فراوانی دو جنس، در پیوند قرنیه ناشی از بیماری قوز قرنیه وجود داشت، به‌طوری‌که از مجموع ۱۰۳۸ مورد پیوند، ۲۳۴ مورد مرد (۲۱/۶۱ درصد) و ۱۶۳ مورد زن (۱۵/۰۵ درصد) مربوط به بیماران مبتلا به قوز قرنیه بودند.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، جهت بررسی همبستگی بین زمان‌های بقا دوطرفه از تابع مفصل کلایتون استفاده شد. با توجه به نتایج به دست‌آمده میانگین پارامتر مفصل تتا برابر با ۰/۹۸ با فاصله باورمند (۲/۵۵۴ ، ۰/۰۷۷) برآورد شد. هم‌چنین میزان ضریب همبستگی تاوکندال با توجه به مقدار برآورد شده تتا برای زمان‌های بقای اول و دوم برابر با ۰/۳ شد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت بین زمان‌های دفع پیوند قرنیه همبستگی وجود دارد.

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده در این مطالعه، پیشنهاد می‌شود پیوند قرنیه مربوط به بیماری قوز قرنیه در سنین کمتر از ۲۵ سال انجام شود. هم‌چنین بهتر است از قرنیه‌های تازه‌تر جهت پیوند استفاده شود.

علاوه بر مدل در نظر گرفته در این تحقیق، به‌منظور بررسی داده‌های دفع پیوند می‌توان از مدل‌های شکنندگی، کاکس و لگ نرمال نیز استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه کارشناسی‌ارشد نویسنده اول می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی این دانشگاه که بستر لازم را برای انجام این تحقیق فراهم کردند و هم‌چنین از راهنمایی‌های دکتر رومئو استاد دانشگاه سانتیاگو تشکر و قدردانی می‌گردد.

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-10-09]

References

1. Keratoconus. Javadi MA. Bina J Ophthalmol 2000; 4:330-40. [In Persian]
2. Zare M, Javadi MA, Einolahi B, Baradaran-Rafie AR, Azimzadeh-Arani A, Esfandiari H. Indications for corneal transplantation at Labbafinejad medical center:2007-2009 Bina J Ophthalmol 2011; 16 (4): 306-311. [In Persian].
3. Khodadust AA. The allograft rejection reaction: The leading cause of late failure of clinical corneal grafts. In: Porter R, Knight J, editors. Corneal graft failure. Amesterdam: Associated Scientific Publishers; 1973.P.151-67. [In Persian].
4. Romeo JS, Tanaka NI and Pedroso-de-Lima AC. Bivariate survival modeling: a Bayesian approach based on copulas. J Lifetime data analysis 2006; 12(2): 205-22.
5. Louzada F, Suzuki AK, Cancho VG, Prince FL and Pereira GA. The long-term bivariate FGM copula model: An application to a Brazilian HIV data. J Data science 2012; 10: 511- 35.
6. Embrechts P, Lindskog F, McNeil A. Modelling dependence with copulas and applications to risk management. Handbook of heavy tailed distributions in finance 2003; 8(1): 329-84.
7. Trivedi PK, Zimmer DM. Copula modeling: An introduction for practitioners. Netherland: Now Publishers Inc; 2005.P. 1.
8. Chiou SC, Tsay RS. A copula-based approach to option pricing and risk assessment. J Data Science. 2008; 6(3): 273-301.
9. Nelsen RB. Definitions and basic properties. In: An introduction to copulas. USA; Springer International Publishing: 2006.
10. Oakes D. Bivariate survival models induced by frailitie. J of the American Statistical Association. 1989; 84: 487 - 93.
11. Shih J and Louis T. Inferences on the Association Parameter in Copula Models far Bivariate Survival Data. J Biometrics 1995; 51(4): 1384-99.
12. Genest C, Mackay J. The joy of copulas: Bivariate distributions with uniform marginals. J The American Statistician. 1986; 40(4): 280-3.
13. Goethals k, Janssen P and Duchateau. Frailty models and copulas: similarities and differences. J of applied statistics. 2008; 35(9): 1071 - 9.
14. Schweizer B, Wolff EF. On nonparametric measures of dependence for random variables. J annals of statistics. 1981; (4)9: 879-85.
15. Akhond MR, Kazem Nejad A, Haji Zadeh A, Fatemi R, Ganbari Motlag A. Factors affecting survival of patients with colorectal cancer using copula functions. J Iran Epidemiology Specialized Magazine. 2010; 6(4): 40-9. [In Persian].
16. Dos Santos Silva R, Lopes HF. Copula, marginal distributions and model selection: a Bayesian note. J Statistics and Computing. 2008; 18(3): 313-20.
17. Smith MD. Modelling sample selection using Archimedean copulas. The Econometrics J 2003; 6(1): 99-123.
18. Gilks WR, Richardson S, Spiegelhalter DJ. Markov Chain Monte Carlo in practice. London: Chapman and Hall; 1996.
19. Neal R. Slice sampling. J Annal of statistics 2003; 31: 705-67.
20. Cowles MK, Carlin BP. Markov Chain Monte Carlo convergence diagnostics: A comparative review. J of the American Statistical Association 1996; 91: 883-904.
21. Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, Van Der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit. J the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology) 2002; 64(4): 583-639.

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-10-09]

22. Kheiri S, Meshkani MR, Faghihzadeh S. A Correlated frailty model for analysing risk factors in bilateral corneal graft rejection for keratoconus: a Bayesian approach. J Statistics in medicine 2005; 24: 2681-93. [In Persian].
23. karimian F, Javadi MA, Jafarinasan MR, Hoseini M and Anisian A. Prevalence and factors associated with corneal graft rejection at Labbafinejad medical center. Bina J Ophthalmol 2002; 1: 3-15. [In Persian].
24. Price MO, Thompson RW, Price FW. Risk factors for various causes of failure in initial corenal grafts. Arch Ophthalmol 2003; 121(8): 1087-92.
25. Panda A,Vanathi M, Kumar A, Dash Y and Priya S. Corneal graft rejection. J Surv Ophthalmology. Elsevier 2007; 52(4): 375-96.
26. Anshu A, Price MO, Price FW. Risk of Corneal Transplant Rejection Significantly Reduced with Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. J Ophthalmology. Elsevier 2012; 119:536-40.
27. Kelly TL, Williams KA, Coster DJ. Corneal transplantation for keratoconus. Arch Ophthalmol 2011; 129(6): 691-7.
28. Zare M, Feizi S, Ghiasian L. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty Using Frozen versus Fresh Corneas in Patients with Keratoconus. Bina J Ophthalmol. 2013; 19 (1): 26-30. [In Persian].
29. Davari MH, Heidari B, Shirzadeh E and Shakhs Emampour F. Evaluation of indication and related causes of keratoplasty during 2 years in Emam Reza and Vali-e- Asr hospitals of Birjand. J Birjand University of Medical. 2007;14(1): 49-54. [In Persian].
30. Sari Mohammadli M, Javadi MA, karimian F, Jafarinasan MR, Faramarzi A, Einollahi B, et al. Results of Pediatric Penetrating Keratoplasty in Labafinejad Medical Center: 2001-2012. Bina J Ophthalmol. 2013; 19 (1): 19-25. [In Persian].

.

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-10-09]

Investigate Factors Affecting Corneal Graft Rejection in Keratoconus Using Bayesian Analysis of Bivariate Weibull Hazard Function Based on Clayton Copula

Roya Bodaghlu [1], Soleiman Kheiri [2], Morteza Sedehi [3], Mohammad Reza Akhoond [4]

Original Article

Abstract

Background: Keratoconus is a bilateral corneal disease, which one way to cure it is to transplant. The transplantation may be rejected by recipient's immune system, which leads to failure of the graft. This study aimed to analysis the factors affecting bilateral corneal graft rejection based on copula function.

Methods: A sample of bilateral graft rejection times was assessed. Since correlation exists between the times of corneal graft rejection, Clayton Archimedean copula was used. The parameters estimation was performed using Bayesian analysis based on Markov Chain Monte Carlo methods by WinBUGS. For modeling hazard function, Weibull hazard model was used.

Findings: Corneal vascularization in the first graft and corneal freshness in the second graft had a significant impact on graft rejection time. The age at transplantation had also a significant partial effect on both the first and the second rejection. The correlation parameter of Clayton copula was estimated as 0.98, so Kendall's tau correlation coefficients between the first and the second corneal graft rejection time obtained as 0.3.

Conclusion: Results indicate a correlation between the first and the second transplant rejection time. Aging increases partially the graft rejection risk. Maintenance of corneal in solution and also presence of corneal vascularization increase the risk of corneal graft rejection.

Key Words: Bilateral Corneal Graft Rejection, Keratoconus, Bayesian Analysis, Clayton Copula, Markov Chain Monte Carlo

Citation: Bodaghlu R, Kheiri S, Sedehi M, Akhoond MR. **Investigate Factors Affecting Corneal Graft Rejection in Keratoconus Using Bayesian Analysis of Bivariate Weibull Hazard Function Based on Clayton Copula.** J Health Syst Res 2014; 10(4): 795-805

Received date: 20.09.2014 **Accept date: 02.11.2014**

1. MSc in Biostatistics, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
2. Associated Professor of Biostatistics, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran (Corresponding Author): Email: Kheiri@hbi.ir
3. Assistant Professor of Biostatistics, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
4. Assistant Professor, Mathematical Sciences and Computer Faculty, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

[Downloaded from hsr.mui.ac.ir on 2026-10-09]