

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

رویا بدقلو^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 ارضمیدسی کلایتون استفاده شد، به طوری که برآورد پارامترها به روش تحلیل بیزی و بر اساس الگوریتم‌های مونت کارلوی زنجیر مارکوفی و به کمک نرم‌افزار WinBUGS انجام گرفت. برای مدل‌بندی تابع خطر، مدل خطر وایبول به کار 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 جزئی معنی‌دار در هر دو زمان دفع اول و دوم داشت. میانگین پسن پارامتر همبستگی برای مفصل کلایتون برابر با ۰/۹۸ و ضریب همبستگی تاو کندال 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 جزئی 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: بدقلو، 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): ۷۹۵-۸۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۸/۱۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۶/۲۹

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

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).

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.

روش‌های تحلیل داده‌های مربوط به دفع پیوند قرینه دوطرفه استفاده از توابع مفصل است.

اخیراً، توابع مفصل تبدیل به یکی از روش‌های پرکاربرد برای مدل‌بندی همبستگی متغیرهای تصادفی وابسته شده است (۴-۵)، 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 Tsay و Chiou (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 می‌رود 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 حالی که در مدل شکنندگی پارامتر همبستگی در تابع بقای حاشیه‌ای وجود داشته و لذا تابع بقای

خوشبختانه بیماری کورکننده نیست ولی شایع‌ترین علت پیوند قرینه در بیمارستان شهید دکتر لبافی‌نژاد و بعضی دیگر از مراکز جهان است (۲). قوز قرینه 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 قرینه در سنین بالا تظاهر نماید (۱).

اگر بیمار بعد از پیوند دارای دید خوبی باشد پیوند را موفق و در صورتی که قرینه پیوندی کدر شود، شکست پیوند رخ داده است. شکست پیوند به دو صورت اولیه و دیررس است. چنانچه قرینه پیوندی از همان ابتدا کدر شود و دارای شفافیت لازم نباشد، شکست از نوع اولیه است. اگر قرینه 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 قرینه انجام شده است اما هنوز شایع‌ترین علت دفع پیوند، دستگاه ایمنی میزبان و تحت‌تأثیر واکنش‌های ایمنی است (۳).

با توجه به تعداد بالای انجام پیوند قرینه که باعث ایجاد صرف وقت و هزینه‌های گزاف برای بیماران و پزشکان می‌شود، لذا بررسی و تعیین عوامل مؤثر بر دفع پیوند قرینه 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 قرینه دوطرفه همبستگی وجود داشته باشد، بنابراین نمی‌توان از روش‌های عادی بقا که بر اساس شرط استقلال زمان‌های بقا هستند، استفاده کرد. یکی از

ارشمیدسی یک مفصل متقارن و شرکت‌پذیر است (۱۲). در این خانواده از توابع مفصل، تابع بقا دو متغیره به صورت زیر تعریف می‌شود: (۳)

$$S(t_1, t_2) = \varphi_{\alpha} \left(\varphi_{\alpha}^{-1}(S_1(t_1)) + \varphi_{\alpha}^{-1}(S_2(t_2)) \right);$$

$$\varphi_{\alpha}: [0, \infty] \rightarrow [0, 1], \varphi(0) = 1, \varphi' < 0, \varphi'' > 0$$

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 به صورت زیر به دست می‌آید (۴): (۴)

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

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 (۴، ۶۱): (۵)

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

تابع درست‌نمایی مدل خطر

برای $i = 1, \dots, n$ ، 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 i ام 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)

حاشیه‌ای صرفاً 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} به صورت زیر بیان می‌شود:

$$S(t_1, t_2) = C_{\theta}(S_1(t_1), S_2(t_2)) \quad (۱)$$

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

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

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

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

هر یک از پارامترها، با استفاده از یک الگوریتم مناسب مانند الگوریتم گیبز، متروپلیس و غیره، زنجیره‌های 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 (۱۸-۱۹). از آنجایی که پارامترهای مدل بر اساس توزیع پسین پارامترها که از طریق نمونه‌های MCMC قابل دسترسی است، برآورد می‌شوند. لذا بررسی همگرایی (Convergence diagnostics) زنجیره‌ها مهم است، زیرا در صورت همگرا بودن زنجیره‌ها (به توزیع حدی خود گرایده 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 گلن-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 گلن-روبین برآورد پارامترها کمتر از ۱/۲ باشد زنجیره‌ها 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 قرینه هست. در این مطالعه به‌عنوان مثالی کاربردی، تحلیل یک نمونه از داده‌های بقای دومتغیره مربوط به زمان‌های دفع پیوند قرینه 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 قرینه بودند و طی ۱۵ سال در

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

که $f_{j\gamma_j}(t_j)$ و $S_{j\gamma_j}(t_j)$ به ترتیب توابع بقای حاشیه‌ای و توابع چگالی وایبول و هم‌چنین γ_1 و γ_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 در دستنمایی و توابع چگالی پیشین به شکل زیر حاصل می‌شود.

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

(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

بیمارستان‌های لبافی نژاد و حضرت رسول (ص) تهران تحت عمل پیوند قرنیه دوطرفه قرار گرفته 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 آنجایی که بین زمان‌های دفع پیوند قرنیه دوطرفه همبستگی مثبت وجود دارد، در این مطالعه تابع مفصل کلایتون در نظر گرفته 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:

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

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

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

$j = 1, 2.$

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 این که اطلاع پیشین آگاهی بخشی در خصوص این پارامترها وجود ندارد، در نتیجه توزیع پیشین ناآگاهی بخش هر کدام از پارامترهای رگرسیون به صورت

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 $25/5 \pm 9/07$ سال و در زمان پیوند چشم دوم، بین ۱۲ تا ۵۸ سالگی با میانگین سنی $28/8 \pm 9/64$ 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 داده‌ها در جدول ۱ ارائه شده است. خلاصه‌های آماری پسین پارامترهای مدل دو متغیره بقا بدون به کارگیری مفصل و با به کارگیری تابع مفصل کلایتون،

دفع اول و دوم داشته است. بنابراین افزایش سن در زمان پیوند به صورت جزئی باعث افزایش خطر دفع پیوند می‌شود. برآورد میانگین پارامتر همبستگی تتا در جدول ۳ (پارامتر مفصل) برابر $0/9885$ شد. همچنین میزان ضریب همبستگی تاوکندال برای زمان‌های بقای اول و دوم برابر با $0/3$ برآورد شد. معیار اطلاع انحرافی (DIC) برای مدل دو متغیره وایبول معمولی برابر با $634/9$ و برای مدل دو متغیره وایبول به کارگیری تابع مفصل کلایتون برابر با $633/8$ به دست آمد. این نتیجه نشان از برآزش بهتر مدل دو متغیره بقا بر اساس تابع مفصل کلایتون است.

شامل برآوردهای نقطه‌ای (میانگین، میانه انحراف معیار) و بازه باورمند (چندک $2/5$ و چندک $97/5$) پارامترها، بر اساس 20 هزار نمونه به ترتیب در جدول ۲ و ۳ آمده است. ستون آخر این دو جدول مربوط به مقادیر آماره گلن-روبین است. با توجه به مقادیر برآورد شده این آماره، همگرایی زنجیره‌های 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 جزئی معنی‌دار در هر دو زمان

جدول ۱. نتایج توصیف داده‌های دفع پیوند قرنیه در بیماران کراتوکونوس

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

جدول ۲: خلاصه‌های آماری پسین پارامترهای مدل خطر دو متغیره وایبول

پارامترها	میانگین	میانه	انحراف معیار	چندک $2/5$	چندک $97/5$	معیار همگرایی گلن-روبین
پارامتر شکل ۲	$0/629$	$0/074$	$0/626$	$0/4928$	$0/782$	$1/0027$
مقدار ثابت زمان اول	$-4/373$	$0/75$	$-4/352$	$-5/882$	$-2/954$	$1/0007$
مقدار ثابت زمان دوم	$-3/64$	$0/769$	$-3/631$	$-5/164$	$-2/127$	$1/0014$
*سن در زمان پیوند اول	$0/021$	$0/021$	$0/021$	$-0/022$	$0/061$	$1/0007$
*سن در زمان پیوند دوم	$0/021$	$0/021$	$0/022$	$-0/022$	$0/061$	$1/0006$
جنس	$-0/241$	$0/288$	$-0/241$	$-0/805$	$0/321$	$1/0002$
تازگی قرنیه در زمان پیوند اول	$-0/076$	$0/388$	$-0/079$	$-0/833$	$0/693$	$1/0004$
*تازگی قرنیه در زمان پیوند دوم	$-0/958$	$0/443$	$-0/957$	$-1/850$	$-0/104$	$1/0002$
آلرژی چشم در زمان پیوند اول	$0/202$	$0/747$	$0/249$	$-1/401$	$1/547$	$1/0002$
آلرژی چشم در زمان پیوند دوم	$1/089$	$0/867$	$1/170$	$-0/817$	$2/555$	$1/0001$
*واسکولاریزاسیون در زمان پیوند اول	$1/765$	$0/544$	$1/786$	$0/656$	$2/789$	$1/0009$
واسکولاریزاسیون در زمان پیوند دوم	$-0/041$	$1/320$	$0/1649$	$-3/192$	$1/952$	$1/0001$

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

جدول ۳: خلاصه‌های آماری پسین پارامترهای مدل خطر و ایبول دومتغیره بر اساس تابع مفصل کلایتون

پارامترها	میانگین	میان	انحراف معیار	چندک ۵/۹۷ درصد	چندک ۵/۹۷ درصد	معیار همگرایی گلمن_رویین
پارامتر همبستگی تتا	۰/۹۸۵	۰/۸۷۱	۰/۶۵۷	۰/۰۷۷	۲/۵۵۴	۱/۰۰۰۱
پارامتر شکل I	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 تاو کندال	۰/۳۰۱	۰/۳۰۳	۰/۱۳۸	۰/۰۳۷	۰/۵۶۱	۱/۰۰۰۱

بحث

از آنجایی که پیوند قرنیه یکی از شایع‌ترین علت پیوند عضوی در انسان است و با توجه به صرف 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 و ایبول 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 و ایبول 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. با توجه به معیار اطلاع انحرافی به‌کارگیری تابع مفصل کلایتون در مدل دومتغیره و ایبول 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 باعث کاهش ماندگاری پیوند می‌شود.

در این مطالعه واسکولاریزاسیون قرنیه عامل مؤثری در دفع پیوند قرنیه است، به طوری 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

همکاران (۲) که علل مختلف پیوند قرنيه را بررسی کردند. تفاوت معنی‌داری بین فراوانی دو جنس، در پیوند قرنيه ناشی از بیماری قوز قرنيه وجود داشت، به طوری که از مجموع ۱۰۳۸ مورد پیوند، ۲۳۴ مورد مرد (۲۱/۶۱ درصد) و ۱۶۳ مورد زن (۱۵/۰۵ درصد) مربوط به بیماران مبتلا به قوز قرنيه بودند.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، جهت بررسی همبستگی بین زمان‌های بقا دوطرفه از تابع مفصل کلایتون استفاده شد. با توجه به نتایج به دست آمده میانگین پارامتر مفصل تا برابر با $0/98$ با فاصله باورمند (۲/۵۵۴)، $0/077$ برآورد شد. همچنین میزان ضریب همبستگی تاوکنندال با توجه به مقدار برآورد شده تا برای زمان‌های بقای اول و دوم برابر با $0/3$ شد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت بین زمان‌های دفع پیوند قرنيه همبستگی وجود دارد.

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

علاوه بر مدل در نظر گرفته در این تحقیق، به منظور 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. بدین وسیله 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.

مدل خطر متناسب کاکس عوامل مؤثر بر دفع پیوند قرنيه بررسی شد، متغیر واسکولاریزاسیون قرنيه در سطح معنی‌داری $0/01$ متغیر معنی‌داری در دفع پیوند گردید.

همچنین در این مطالعه، نگهداری قرنيه در محلول عامل مؤثری بر دفع پیوند گردید، در صورتی که در مطالعه زارع و همکاران (۲۸) که پیوند لایه‌ای قدامی عمیق قرنيه را با استفاده از قرنيه‌های منجمد در مقایسه با قرنيه‌های تازه در بیماران مبتلا به قوز قرنيه 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 قرنيه تازه از نظر آماری معنی‌دار بود.

در مطالعه حاضر، سن بالای گیرنده در زمان پیوند باعث افزایش جزئی خطر دفع پیوند می‌گردد. در مطالعه Kelly و همکاران (۲۷) نیز متغیر سن در سطح معنی‌داری $0/01$ متغیر معنی‌داری بود، در حالی که 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 $25/5 \pm 9/07$ و در زمان پیوند دوم $28/8 \pm 9/64$ سال بود. در مطالعه زارع و همکاران (۲) که علل مختلف پیوند قرنيه را بررسی کردند، میانگین سنی در زمان پیوند برای بیماران مبتلا به قوز قرنيه $29/8 \pm 1/6$ سال بود. به طور کلی قوز قرنيه در سنین کمتر از ۲۵ سال شایع‌ترین علت پیوند قرنيه 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 قرنيه جزء بهترین نتایج پیوند قرنيه 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

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. Amsterdam: 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 frailtie. 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.

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].

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

Roya Bodaghlu¹, Soleiman Kheiri², Morteza Sedehi³, Mohammad Reza Akhoond⁴

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