فصلنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال سیزدهم، شماره ۳، صفحه ۲۰۰ - ۱۹۰ (پاییز ۱۳۸۹)

تعیین عوامل مؤثر بر دفع پیوند کلیه با استفاده از رگرسیون کاکس، در بیماران دریافت‌کننده پیوند مجدد در بیمارستان امام‌خمینی شهر ارومیه طی سال‌های ۸۷-۱۳۶۷

رحیم طهماسبی[۱]، انوشیروان کاظم نژاد[۱*]، علی تقی زاده افشاری[۲]، فرزاد اسکندری[۳]، سقراط فقیه زاده[۱]

[۱]گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
[۲]گروه ارولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
[۳]گروه آمار، دانشگاه علامه طباطبایی

چکیده

زمینه: هدف این مطالعه بررسی عوامل مؤثر بر دفع پیوند مجدد کلیه در بیماران مراجعه‌کننده به مرکز درمانی امام‌خمینی شهر ارومیه می‌باشد.

مواد و روش‌ها: تمامی بیماران دریافت‌کننده پیوند مجدد کلیه طی سال‌های ۱۳۶۷ الی ۱۳۸۷ این مرکز (۵۰ بیمار) مورد بررسی قرار گرفتند. برای این منظور دو متغیر زمان به عنوان متغیر پاسخ در اختیار داشتیم که یکی طول فاصله زمانی پیوند اول تا زمان دفع و نیاز به دیالیز مجدد و دیگری طول فاصله زمانی از تاریخ پیوند دوم تا زمان دفع پیوند مجدد و یا زمان آخرین ویزیت بود. خصوصیات جمعیت‌شناختی و بالینی بیماران، نیاز به تزریق خون، نوع داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، کراتینین و لیپیدهای سرم سه و شش ماه بعد از پیوند، توسط پرسشنامه فردی جمع‌آوری و اطلاعات به روش کاپلان مایر با استفاده از آزمون لگ‌رنک و رگرسیون کاکس تحلیل گردیدند.

یافته‌ها: در این مطالعه میزان بقاء در سال‌های اول، دوم، سوم و پنجم در پیوند اول به‌ترتیب ۷۴ درصد، ۶۶ درصد، ۵۳ درصد و ۴۱ درصد و در پیوند دوم به ترتیب ۸۱ درصد، ۷۴ درصد، ۷۰ درصد و ۶۱ درصد بود. در پیوند اول ۶ درصد بیماران رد حاد شدید، ۱۲ درصد رد حاد و ۸۲ درصد رد مزمن داشته‌اند. در مدل رگرسیونی کاکس، در پیوند اول کراتینین، فشارخون و نوع داروهای سرکوب‌کننده ایمنی و در پیوند دوم کراتینین، نوع داروهای سرکوب‌کننده ایمنی و داشتن ارتباط فامیلی با شخص دهنده پیوند، پیشگویی‌کننده‌های رد پیوند بودند.

نتیجه‌گیری: کراتینین سرم در ماه سوم و ششم بعد از پیوند و مصرف داروهای سرکوب‌کننده ایمنی از مؤثرترین عوامل در بقاء طولانی‌تر بیماران در هر دو پیوند بوده‌اند.

واژگان کلیدی: پیوند مجدد کلیه، رد پیوند، میزان بقاء، دهنده پیوند، داروهای سرکوب کننده ایمنی

دریافت مقاله: ۸۸/۹/۲۲- پذیرش مقاله: ۸۸/۱۰/۱۴

* تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، ساختمان شماره ۱، گروه آمار زیستی

Email :Kazem_an@modares.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-11-17]

مقدمه

در سراسر جهان تعداد بیماران نیازمند پیوند کلیه روزبه‌روز در حال افزایش می‌باشد به‌گونه ای که در ایالات متحده آمریکا سالانه ۷ تا ۸ درصد به این بیماران افزوده می‌شود (۱). از طرفی یکی از مهم‌ترین مشکلات بر سر راه پیوند اعضاء که سر منشاء بسیاری از چالش‌های اخلاقی مطرح در سراسر جهان می‌باشد، محدود بودن منابع عضو پیوندی از جمله کلیه است (۲). اگرچه پیوند کلیه نسبت به دیالیز موجب کیفیت زندگی بهتر در اکثر بیماران می‌شود، بهبود در بقاء دراز مدت بیماران قطعی نیست (۳).

با پیشرفت‌های ایجاد شده در انطباق ایمنولوژیک بافت‌ها، شیوه‌های جراحی، مراقبت‌های قبل از عمل و استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، بقاء کوتاه‌مدت (یکساله) بیماران به میزان چشمگیری بهبود یافته است. به‌طوری‌که در بالغین دریافت‌کننده پیوند از دهنده غیرزنده، میزان بقاء یک‌ساله از ۷۵/۷ درصد در سال ۱۹۸۸ به ۸۷/۷ درصد در سال ۱۹۹۶ رسید و این مقادیر در دریافت‌کنندگان از دهنده زنده به ترتیب ۸۸/۸ درصد و ۹۳/۹ درصد گزارش گردید که نشان‌دهنده بهبود در بقاء کوتاه‌مدت بوده است. با این وجود بهبود قابل توجهی در بقاء دراز مدت پیوند ایجاد نشده است (۱).

در پاره‌ای از مطالعات مشخص گردیده که بقاء شش‌ساله پیوند به شدت کاهش می‌یابد. به‌طوری که در کودکان دریافت‌کننده پیوند از دهنده غیرزنده بقاء شش ساله ۵۶ درصد و در دریافت‌کنندگان از دهنده زنده این مقدار ۷۳ درصد می‌باشد. در بالغین میزان بقاء دراز مدت در سال دوم بعد از پیوند در گیرندگان از دهنده غیر زنده ۷۳ درصد و در گیرندگان از دهنده زنده ۷۲ درصد گزارش شده است. در واقع، تنها کلیه پیوند شده در ۵۰ درصد بالغین طی۱۰ سال بعد از عمل جراحی عملکرد مطلوب خود را حفظ خواهد کرد (۴).

نارسایی پیوند به علت دفع مزمن یکی از شایع‌ترین دلایل نیاز به پیوند مجدد کلیه و عامل مؤثری در کاهش بقاء دراز مدت بیماران محسوب می‌شود (۵). شناسایی عوامل مؤثر بر دفع مزمن کلیه عامل مؤثر و قابل پیشگیری جهت جلوگیری از نیاز مجدد به پیوند کلیه بوده و از طرفی موجب افزایش بقاء دراز مدت بیماران خواهد شد. دفع مزمن پیوند منشاء چند عاملی دارد به عبارتی عوامل ایمنولوژیک (تطابق سیستم HLA) و عوامل غیرایمنولوژیک در آن دخیل می‌باشد (۶). به‌علاوه عوامل غیرایمنولوژیک دفع مزمن را می‌توان به دو دسته عوامل مربوط به دهنده و عوامل مربوط به گیرنده تقسیم نمود. عوامل غیرایمنولوژیک مربوط به دهنده کلیه شامل نوع دهنده (زنده یا جسد)، سن (بیش از ۵۰ سال) و نژاد دهنده می‌باشد. عوامل غیرایمنولوژیک گیرنده شامل وضعیت همودینامیک گیرنده، سن (سن بالای ۵۵ سال)، جنسیت (زنان در مقابل مردان)، نژاد (۷) و شاخص توده بدنی گیرنده (۸)، همچنین بیماری اولیه منجر شونده به اختلال کلیه (دیابت) (۷)، نوع دیالیز (همودیالیز نسبت به دیالیز صفاقی) و تعداد دفعات پیوند (۹) است.

علاوه بر دفع مزمن کلیه، دفع حاد در اولین سال بعد از عمل، پیشگویی کننده کاهش بقاء دراز مدت پیوند کلیه می‌باشد (۱). در برخی از مطالعات، تأخیر در عملکرد کلیه نیز به‌عنوان عاملی جهت کاهش در بقاء دراز مدت پیوند کلیه گزارش شده است (۳). با توجه به اهمیت بقاء پیوند برای جلوگیری از پیوند مجدد،

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-11-17]

شناسایی بیماران پر خطر ضروری بوده تا با شناسایی این عوامل اثرات آنها محدود شده و بقاء دراز مدت پیوند بهبود یابد. همچنین ازآنجایی‌که عواملی چون تعداد دفعات پیوند و نیز سن بیمار در بقاء پیوند مؤثر می‌باشد محقق لازم دید تا با انتخاب بیماران با دفع پیوند مجدد و لحاظ نمودن این دو عامل، عوامل مؤثر بر بقاء دراز مدت پیوند را مورد بررسی قرار دهد.

مواد و روش‌کار

این مطالعه مقطعی، به‌صورت گذشته‌نگر با بررسی پرونده پزشکی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام‌خمینی ارومیه جهت عمل پیوند کلیه انجام گردید. در این مطالعه کلیه بیمارانی که عمل پیوند مجدد در طی سال‌های ۱۳۶۷ الی ۱۳۸۷ داشته‌اند مورد بررسی قرار گرفته‌اند. هدف از این مطالعه بررسی عوامل مؤثر بر دفع پیوند مجدد کلیه در بیماران مراجعه‌کننده به مرکز درمانی امام‌خمینی شهر ارومیه می‌باشد. برای این منظور دو متغیر زمان به عنوان متغیر پاسخ در اختیار داریم که یکی طول فاصله زمانی پیوند اول تا زمان دفع و نیاز به دیالیز مجدد و دیگری طول فاصله زمانی از تاریخ پیوند دوم تا زمان دفع پیوند مجدد و یا زمان آخرین ویزیت برای بیمارانی که تا آن زمان دفع پیوند مجدد نداشته‌اند، می‌باشد. برای بیمارانی که تا آخرین ویزیت از نظر عملکرد کلیه در وضعیت مناسبی بوده و نیاز به دیالیز نداشته باشند طول فاصله زمانی از تاریخ پیوند تا تاریخ آخرین ویزیت به عنوان زمان سانسور در نظر گرفته شده است. زمان بقاء کلیه پیوندی، از زمان پیوند تا دفع عضو پیوندی و نیاز بیمار به دیالیز می‌باشد.

خصوصیات جمعیت‌شناختی و بالینی بیماران و متغیرهای مربوط به قبل از عمل پیوند بر اساس سیستم مرکز پیوند آکسفورد جمع‌آوری شد. این اطلاعات شامل سن، جنس، قد و وزن در هنگام انجام پیوند، گروه خونی و RH گیرنده، نسبت فامیلی با دهنده پیوند، جنس دهنده، علت نیاز به پیوند، سابقه بیماری‌های قبلی، تزریق خون، نوع داروهای سرکوب کننده ایمنی، کراتینین و لیپیدهای خون شامل: کلسترول، تری‌گلیسیرید و لیپوپروتین با تراکم پایین (LDL) سه و شش ماه بعد از عمل پیوند و طول مدت دیالیز قبل از پیوند می‌باشد. جهت تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار آماری STATA نسخه ۸ و SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL) نسخه ۱۶ استفاده گردید. در تحلیل داده‌ها از روش‌های آماری از جمله کاپلان مایر[1]، آزمون لگ- رتبه ای[2] و مدل رگرسیونی کاکس[3] استفاده گردید. در تحلیل داده‌های این مطالعه سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

از بین تعداد کل بیماران دریافت‌کننده پیوند کلیه در بیمارستان امام‌خمینی شهر ارومیه در طی سال‌های ۱۳۶۷ الی ۱۳۸۷ تعداد ۵۰ بیمار با نسبت جنسی ۱/۷۸ (۱۸ زن و ۳۲ مرد) پیوند کلیه آنها دفع شده و پیوند مجدد دریافت نموده‌اند؛ به طوری‌که ۱۲درصد بیماران (۶ مورد) رد حاد، ۶ درصد (۳ مورد) رد حاد شدید و ۸۲ درصد (۴۱ مورد) رد مزمن داشته‌اند. در آخرین ویزیت از ۵۰ بیمار تحت مطالعه ۱۴درصد (۷ مورد) فوت کرده بودند، ۲۰ درصد (۱۰ مورد) دیالیزی شده بودند و ۶۶ درصد (۳۳ مورد) عملکرد کلیه پیوندی مناسبی داشتند.

میانگین و انحراف معیار سن بیماران دریافت‌کننده کلیه در پیوند اول ۹/۵±۳۰/۹ و در پیوند دوم ۱۰/۲±۳۹/۲ سال بود. میانگین شاخص توده بدنی (BMI) در پیوند اول و دوم به‌ترتیب ۲۱/۲۹ و

[1] Kaplan-Meier
[2] Log rank
[3] Cox-Regression

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-11-17]

۲۲/۹۶ با انحراف‌معیار به ترتیب ۲/۸۲ و ۳/۸۳ بود. میانگین و انحراف معیار طول مدت زمان دیالیز در بیماران، قبل از پیوند اول ۹/۸۵±۷/۹۳ و در پیوند دوم ۲۲/۱۶±۱۶/۲۲ ماه محاسبه گردید. از نظر گروه خونی، ۱۵ نفر (۳۰درصد) گروه‌خونی A (۱۳ نفر با RH مثبت و ۲ نفر با RH منفی)، ۱۵ نفر (۳۰ درصد) گروه‌خونی B (۱۴ نفر با RH مثبت و ۱ نفر با RH منفی)، ۷ نفر (۱۴درصد) گروه خونی AB (همگی با RH مثبت) و ۱۳ نفر (۲۶ درصد) گروه‌خونی O (۹ نفر با RH مثبت و ۴ نفر با RH منفی) داشتند. از نظر ابتلاء به بیماری اولیه، در ۳۵ مورد (۷۱/۴ درصد) گلومرولونفریت و ۵ مورد (۱۰/۲ درصد) دیابت و بقیه موارد به ترتیب رفلاکس نفروپاتی، کلیه پلی‌کیستیک، پیلونفریت مزمن و سنگ کلیه داشته‌اند. پرفشاری خون در ۹۰ درصد بیماران (۴۵ مورد) مشاهده گردید. هیچکدام از بیماران قبل از پیوند، اسپلنکتومی نداشته و نفرکتومی دو طرفه تنها در یک مورد قبل از پیوند دوم انجام شده بود. تزریق خون قبل از پیوند اول در ۴۲ مورد (۸۴ درصد) و در پیوند دوم در ۲۵ مورد (۵۰ درصد) دیده شده است. تنها ۸ بیمار (۱۶ درصد) سابقه مصرف دخانیات داشتند.

نسبت جنسی دهندگان کلیه در پیوند اول ۵/۲۵ (۸ زن و ۴۲ مرد) و در پیوند دوم ۹ (۵ زن و ۴۵ مرد) بود. میانگین و انحراف‌معیار سن دهندگان در پیوند اول ۲۸/۶±۸/۲۶ و در پیوند دوم ۲۷/۵۶±۵/۲ سال بود. در این مطالعه تمامی پیوندها از دریافت‌کننده شخص زنده بوده و هیچ پیوندی از جسد دریافت نگردیده بود. در پیوند اول وجود نسبت فامیلی بین دریافت‌کننده پیوند با شخص دهنده در ۴ مورد (۸ درصد) مشاهده شد؛ ۲ مورد از برادر و از مادر و خواهر هر کدام ۱ مورد بودند. در حالی‌که در پیوند دوم ۹ مورد (۱۸ درصد) دارای نسبت فامیلی که ۲ مورد از مادر، ۲ مورد از پدر، ۳ بیمار از خواهر، ۲ مورد از برادر و یک مورد نامشخص بوده است. اطلاعات مربوط به انواع لیپیدهای سرم و میزان کراتینین خون بیماران در ماه سوم و ششم پس از پیوند به تفکیک برای پیوند اول و دوم در جدول۱ ارائه گردیده است.

جدول ۱) میزان کراتینین و انواع لیپیدهای سرم در ۳ و ۶ ماه پس از دریافت پیوند به تفکیک پیوند اول و دوم

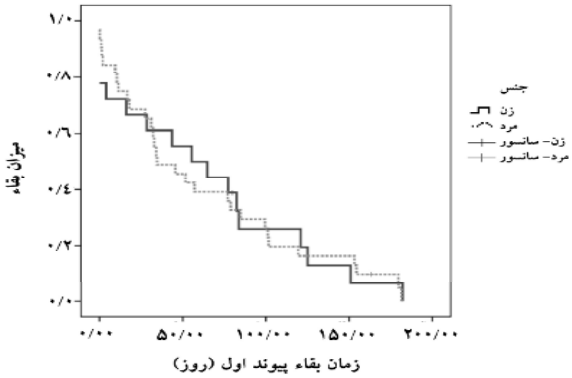
	پیوند اول		پیوند دوم	
	۳ ماه پس از پیوند Mean ± SD	۶ ماه پس از پیوند Mean ± SD	۳ ماه پس از پیوند Mean ± SD	۶ ماه پس از پیوند Mean ± SD
کراتینین (mg/dl)	۲/۰۲±۲/۶۷	۱/۷±۱/۴۸	۲/۰۷±۲/۴۷	۱/۵۸±۱/۳۷
کلسترول (mg/dl)	۲۳۳/۱±۴۹/۸۶	۲۰۸/۴±۳۵/۵۱	۲۰۷/۴±۵۴/۴۴	۲۱۹/۴±۵۳/۷۸
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۵۶/۳±۴۵/۱	۱۴۹/۸±۴۲/۸۸	۲۲۸±۴۹/۷۶	۱۵۶/۸±۳۷/۸۹
LDL (mg/dl)	۱۸۹/۴±۱۵۵/۲	۱۷۱/۳±۱۴۰/۰۷	۱۶۰/۵±۴۰/۶۱	۱۷۲/۸±۱۳۵/۱۶

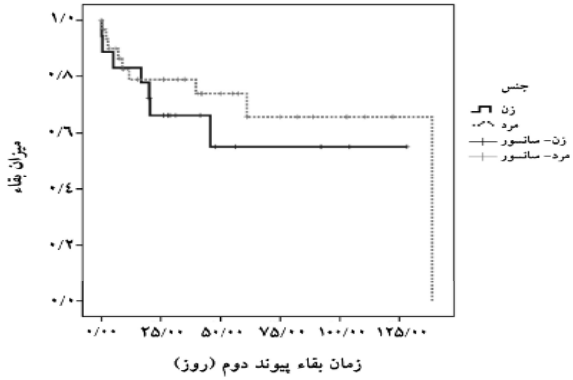
از نظر مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی، در پیوند اول اکثر بیماران (۴۵ مورد معادل ۹۱/۸ درصد) دسته دارویی آزاتیوپرین، سیکلوسپرین و پردنیزولون (دسته اول دارویی) و تنها ۴ مورد (۸/۲ درصد) دسته دارویی سیکلوسپرین، سل‌سپت و پردنیزولون (دسته دوم دارویی) دریافت

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-11-17]

داشته‌اند. درحالی‌که در پیوند دوم ۱۴ مورد (۲۸/۶ درصد) دسته اول دارویی و ۳۵ مورد (۷۱/۴ درصد) دسته دوم دارویی دریافت داشته‌اند. علت نیاز به پیوند کلیه دوم در ۴۱ مورد (۸۲ درصد) دفع مزمن پیوند اول، در ۳ مورد (۶ درصد) دفع شدید حاد و در ۶ مورد (۱۲ درصد) دفع حاد پیوند اول گزارش گردیده بود. در نهایت تأخیر در عملکرد کلیه پیوندی در پیوند اول ۳ مورد و در پیوند دوم تنها یک مورد مشاهده شده بود.

میزان بقاء پیوند اول در سال اول، دوم، سوم و پنجم به‌ترتیب ۷۴ درصد، ۶۶ درصد، ۵۳ درصد و ۴۱ درصد و در پیوند دوم میزان بقاء در طی این سال‌ها به ترتیب ۸۱ درصد، ۷۴ درصد، ۷۰ درصد و ۶۱ درصد بودند. میانه زمان بقاء در پیوند اول ۴۵/۶۷ و در پیوند دوم ۱۳۸/۷ ماه برآورد گردیده است. میانگین و انحراف‌معیار زمان بقاء در پیوند اول ۸/۳۷±۶۳/۷ ماه (مردان ۶۲/۹۵ و زنان ۶۴/۴۵ ماه) و در پیوند دوم برابر با ۹/۵۶±۹۳/۸۵ ماه (مردان ۹۹/۲۵ و زنان ۷۹/۳ ماه) برآورد گردیده است. طول مدت زمان بقاء پیوند بین دو جنس در هر دو پیوند تفاوت آماری معنی‌داری نداشته است. در نمودار ۱، تابع بقاء پیوند به تفکیک جنس برای پیوند اول و دوم به‌ترتیب نمایش داده شده است.





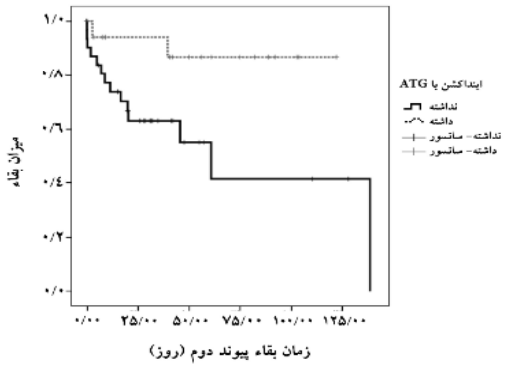
نمودار ۱) میزان بقاء پیوند اول و دوم به تفکیک جنسیت

در پیوند اول ۱۶ درصد و در پیوند دوم ۱۰ درصد دهندگان کلیه زن بودند که بر اساس آزمون کاپلان‌مایر میزان بقاء پیوند به تفکیک جنس‌دهنده کلیه، تفاوت آماری معنی‌داری در هر دو پیوند نداشتند. متوسط زمان بقاء پیوند در افراد دریافت کننده خون قبل از پیوند دوم ۹۰/۲۴ ماه و در افرادی که تزریق خون نداشتند ۵۶/۳۲ ماه بود که با وجود بقاء طولانی‌تر در دریافت کنندگان خون، این اختلاف معنی‌دار نبود (P=۰/۷۸۳). از آنجاییکه در پیوند اول تنها ۷ نفر (۱۶ درصد) تزریق خون داشته‌اند میزان بقاء مربوط به تزریق خون در پیوند اول محاسبه نشد.

در هر دو پیوند زمان بقاء با دریافت داروهای سرکوب کننده ایمنی ارتباط معنی‌داری نشان داد. ارزش P این ارتباط در پیوند اول ۰/۰۰۴ و در پیوند دوم ۰/۰۳ بود. به‌طوری‌که متوسط زمان بقاء در پیوند دوم در بیمارانی که دسته دارویی اول دریافت داشته‌اند برابر با ۵۹/۵۴ ماه و در بیماران با دسته دارویی دوم ۱۰۹/۱۵ ماه بوده است. بنابراین زمان بقاء در پیوند دوم در بیماران دریافت‌کننده داروهای سرکوب کننده ایمنی دسته دوم بیشتر بوده است. در پیوند اول با وجود ارتباط معنی‌دار بین نوع داروی مصرفی و زمان بقاء، به علت حجم نمونه کم بیماران

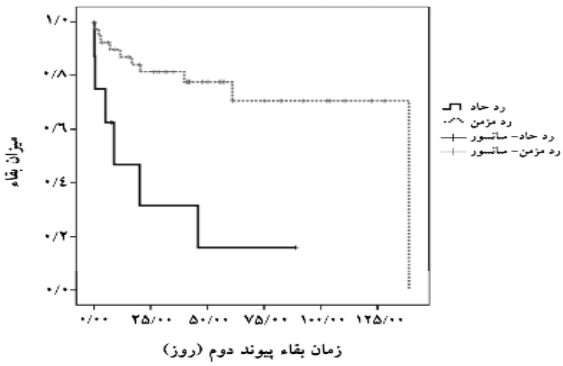
[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-11-17]

دریافت کننده داروهای دسته دوم (۴ نفر)، نتیجه آزمون از اعتبار چندانی برخوردار نیست.متوسط زمان بقاء پیوند دوم در بیمارانی که با آنتی‌تیموسیت گلوبولین (ATG) ایندکشن شده‌اند برابر با ۱۰۹/۲۳ ماه بوده و نسبت به زمان بقاء بیمارانی که ایندکشن نداشته‌اند (۷۲/۶۵ ماه) طولانی‌تر است (P=۰/۰۲۱). نمودار ۲ میزان بقاء پیوند دوم بر حسب ایندکشن با ATG را نمایش می‌دهد.



نمودار ۲) میزان بقاء پیوند دوم به تفکیک داشتن و نداشتن ایندکشن با ATG

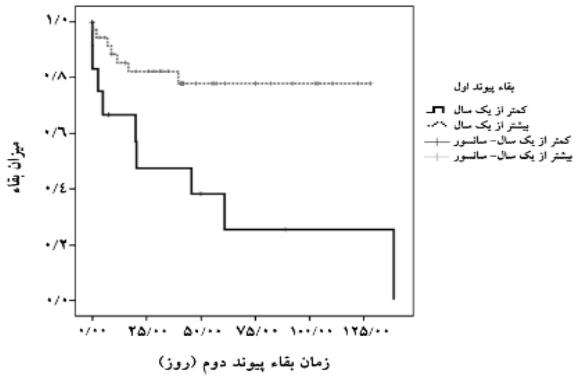
متوسط زمان بقاء پیوند دوم در بیمارانی که سابقه رد مزمن پیوند داشته‌اند برابر با ۱۰۵/۳۶ ماه بوده و طولانی‌تر است نسبت به زمان بقاء (۲۶/۲۶ ماه) بیمارانی که رد حاد پیوند داشته‌اند (P<۰/۰۰۱). نمودار ۳ مقایسه زمان بقاء به تفکیک علت رد پیوند قبلی را نمایش می‌دهد.



نمودار ۳) میزان بقاء پیوند دوم به تفکیک علت رد پیوند اول

در این مطالعه ارتباط معنی‌دار بین زمان بقاء پیوند و عوامل دیگر نظیر ابتلا به بیماری اولیه و جنس دهنده پیوند وجود نداشته و در مورد داشتن رابطه خویشاوندی با دهنده پیوند، علی‌رغم وجود زمان بقاء طولانی‌تر در پیوند اول در بیماران با رابطه خویشاوندی (۱۳۵/۷ ماه در مقابل ۱۰۸/۹ ماه)، به دلیل تعداد کم دهندگان با نسبت فامیلی (۹ مورد) این رابطه از نظر آماری معنی‌دار نشد. همچنین در پیوند دوم نیز علی‌رغم تعداد کم دهندگان خویشاوند، داشتن رابطه خویشاوندی در سطح خطای ۱۰ درصد دارای ارتباط معنی‌دار بود (P=۰/۰۸).

ازآنجایی‌که سابقه رد پیوند عامل خطر برای رد مجدد پیوند می‌باشد، به‌منظور بررسی اثر طول مدت بقاء پیوند اول بر روی زمان بقاء پیوند دوم، افراد را بر حسب اینکه در سال اول، پیوند اول خود را دفع کرده باشند یا نه، به دو گروه تقسیم‌بندی شدند. بدین‌ترتیب بقاء پیوند دوم در دو گروه به ترتیب ۵۱/۸۷ و ۱۰۲/۸۹ ماه بوده و بر اساس آزمون لگ-رنک بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده گردید (P=۰/۰۰۳)، به‌طوری که بقاء کمتر از ۱ سال در پیوند اول عامل خطری برای بقاء در پیوند دوم می‌باشد. نمودار ۴ تابع بقاء پیوند دوم به تفکیک دو گروه بقاء کمتر از ۱ سال و بیشتر از ۱ سال در پیوند اول را نمایش می‌دهد.



نمودار ۴) میزان بقاء پیوند دوم بر حسب طول مدت بقاء پیوند اول (کمتر و بیش از ۱ سال)

بر اساس نتایج تحلیل تک متغیره در پیوند اول، میزان کراتینین ماه سوم و ششم و LDL ماه ششم بعد از

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-11-17]

پیوند، فشار خون و نوع داروی دریافتی به‌عنوان عوامل خطر بوده‌اند درحالی‌که میزان کلسترول و تری‌گلیسرید ۶ ماهه اول در رد پیوند مؤثر نبوده است و در پیوند دوم، سابقه رد حاد پیوند اول، ایندکشن با ATG، میزان کراتینین ماه سوم و ششم، نوع داروی دریافتی و داشتن ارتباط فامیلی با شخص دهنده پیوند به عنوان عوامل‌خطر شناسایی گردیدند.

به‌منظور تعیین الگویی برای پیشگویی زمان بقاء در الگویی چندمتغیره از رگرسیونی کاکس استفاده گردید. بر اساس این طرح در پیوند اول مهم‌ترین عوامل مؤثر بر زمان بقاء، میزان کراتینین ۳ و ۶ ماه پس از پیوند و LDL ۶ ماهه، سابقه فشارخون و نوع داروی سرکوب‌کننده ایمنی دریافتی شناخته شده‌اند، به‌طوری‌که با افزایش یک واحد کراتینین در ماه‌های سوم و ششم بعد از پیوند خطر رد به ترتیب دو و شش برابر می‌گردد و در مورد LDL خطر به میزان جزیی (۰/۴ درصد) افزایش می‌یابد (جدول ۲).

جدول ۲) ضرایب، خطای معیار، نسبت خطر و رابطه معنی‌داری عوامل مؤثر بر زمان بقاء در پیوند اول کلیه

عامل	ضریب	خطای معیار	نسبت خطر	ارزش P
نوع داروی دریافتی[1]	۱/۶۷۲	۰/۸۴۸	۵/۳۲۳	*۰/۰۴۹
کراتینین ۳ ماه	۰/۸۴۴	۰/۴۲۲	۲/۳۲۵	*۰/۰۴۶
کراتینین ۶ ماه	۱/۸۳۵	۰/۴۵۴	۶/۲۶۵	**۰/۰۰۰
LDL ۶ ماه	۰/۰۰۴	۰/۰۰۱	۱/۰۰۴	**۰/۰۰۳
سابقه فشارخون[2]	۱/۹۲۴	۰/۷۶۱	۶/۸۴۸	*۰/۰۱۱

[1] اول دارویی نسبت به دسته دوم دارویی
[2] داشتن فشار خون بالا نسبت به نداشتن فشار خون بالا
* در سطح معنی داری ۰/۰۵
** در سطح معنی داری ۰/۰۱

در پیوند دوم مهم‌ترین عوامل مؤثر بر زمان بقاء، میزان کراتینین ۳ و ۶ ماه پس از پیوند و نوع داروی سرکوب‌کننده ایمنی دریافتی و داشتن رابطه خویشاوندی با شخص دهنده پیوند شناخته شده است، به‌طوری‌که با افزایش یک واحد کراتینین در ماه‌های سوم و ششم خطر رد پیوند مجدد به‌ترتیب ۱۵ و ۲۴ برابر می‌گردد (جدول ۳).

جدول ۳) ضرایب، خطای معیار، نسبت خطر و رابطه معنی‌داری عوامل موثر بر زمان بقاء در پیوند دوم کلیه

عامل	ضریب	خطای معیار	نسبت خطر	ارزش P
نوع داروی دریافتی[1]	۱/۰۵۸	۰/۵۲۲	۲/۸۸۰	*۰/۰۴۳
کراتینین ۳ ماه	۲/۷۳۶	۱/۱۳۸	۱۵/۴۲۵	*۰/۰۱۶
کراتینین ۶ ماه	۳/۱۹۸	۱/۰۸۹	۲۴/۴۸۳	**۰/۰۰۴
نسبت فامیلی با دهنده[2]	۲/۸۴۳	۱/۲۰۶	۱۷/۱۷۵	*۰/۰۱۸

[1] دسته اول دارویی نسبت به دسته دوم
[2] نداشتن سابقه فامیلی نسبت به داشتن
* در سطح معنی داری ۰/۰۵
** در سطح معنی داری ۰/۰۱

بحث

بر اساس نتایج بدست آمده در این تحقیق، میزان بقاء پیوند اول در سال اول، دوم، سوم و پنجم به ترتیب ۷۴ درصد، ۶۶ درصد، ۵۳ درصد و ۴۱ درصد و در پیوند دوم به‌ترتیب ۸۱ درصد، ۷۴ درصد، ۷۰ درصد و ۶۱ درصد می‌باشد. در مطالعه‌ای که در کرمانشاه انجام شده بود، بقاء پیوند در سال اول، دوم، سوم و پنجم به ترتیب ۸۵/۶ درصد، ۸۰/۳ درصد، ۷۷/۲ درصد و ۶۷/۶ درصد می‌باشد (۱۰)، که نسبتاً مشابه میزان بقاء پیوند دوم مطالعه اخیر می‌باشد. همچنین میزان بقاء کلی پیوند در مطالعه‌ای که در تهران انجام شده بود مشابه نتایج اخیر می‌باشد. به‌طوری‌که در این بیماران نیز میزان بقاء پیوند در سال اول و پنجم به‌ترتیب برابر با ۸۷/۲ درصد و ۶۶/۲ درصد بوده است (۱۱). اما در مطالعه‌ای که بر روی ۷۳۵ بیمار (۷۰۸ مورد پیوند اول و ۲۷ مورد با پیوند مجدد) در فاصله سال‌های ۱۳۶۷ تا ۱۳۷۷ در بیمارستان امام‌خمینی ارومیه انجام شده بود میزان بقای یک، پنج و ده ساله بیماران به‌ترتیب ۹۱ درصد، ۷۸

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-11-17]

درصد و ۶۷ درصد گزارش گردیده است (۱۲) که این مقادیر بالاتر از نتایج مطالعه‌ی اخیر می‌باشد.
همچنین میزان بقاء ۲ ساله از دهنده زنده در سوئد ۷۶ درصد گزارش شده (۱۳) و میزان بقاء پیوند در سال اول، سوم و پنجم در مکزیک به‌ترتیب ۸۷ درصد، ۷۳ درصد و ۶۴ درصد بوده است که مشابه میزان بقاء پیوند دوم در مطالعه کنونی است (۱۴). در نروژ بقای یک‌ساله پیوند ۸۵ درصد بوده است (۱۵) و این میزان در استرالیا ۹۱/۷ درصد گزارش شده است (۱۶) که بسیار بالاتر از میزان بقاء یک‌ساله در پیوند اول و دوم در مطالعه فعلی است. ازآنجایی‌که بیماران در این مطالعه افراد با سابقه رد پیوند بوده‌اند طبیعتاً میزان بقاء در این افراد نسبت به افراد بدون سابقه رد پیوند کوتاه‌تر خواهد بود از طرف دیگر سابقه یک بار رد پیوند کلیه، احتمال رد مجدد پیوند را افزایش خواهد داد (۱۷)، که همین عوامل می‌تواند علت کم‌بودن میزان بقاء محاسبه شده در این مطالعه نسبت به مطالعات دیگر که افراد با یک‌بار پیوند مطالعه شده‌اند، باشد.
سن بیمار در میزان بقاء پیوند اول و دوم در این مطالعه تأثیری نداشته است. این یافته برخلاف نتیجه برخی از مطالعات می‌باشد به‌طوری که سن بالا به ویژه بالاتر از ۶۰ سال را عامل مؤثری بر رد پیوند می‌دانند (۱۸). درحالی‌که در مطالعه‌ی حاضر به‌دلیل دامنه سنی کم بیماران نسبت به مطالعات دیگر علی‌رغم افزایش سن بیماران در پیوند دوم نسبت به پیوند اول (بیش از ۸ سال) میزان بقاء در پیوند دوم افزایش داشته که این یافته تأیید کننده بی‌تأثیر بودن سن بیمار در رد یا عدم رد پیوند می‌باشد، البته این نتیجه مطابق با برخی از مطالعات است (۳).
در این مطالعه ۳۶ درصد بیماران دریافت‌کننده پیوند کلیه زن و ۶۴ درصد مرد بوده‌اند. در مطالعه‌ای مشخص گردید که در زنان سفیدپوست ۲۰ تا ۴۴ ساله میزان پیوند کلیه ۱۲ درصد کمتر از مردان بوده و زنان با دامنه سنی بالاتر میزان کمتری از پیوند کلیه را دریافت می‌کردند که با نتایج مطالعه فعلی همخوانی دارد (۷). همچنین در مطالعه‌ای که در شیراز انجام شده بود میزان پیوند کلیه در زنان مشابه مطالعه‌ی اخیر بوده است (۱۰). در مطالعه‌ی حاضر جنسیت تأثیری بر زمان بقاء نداشته است این یافته بر اساس مطالعه‌ی مروری انجام شده در سال ۲۰۰۴ تأیید می‌شود. ازآنجایی‌که بی‌تأثیر بودن عامل جنسیت در هر دو پیوند مشابه بوده است، می‌توان چنین نتیجه گرفت که جنسیت به‌عنوان عامل تعیین‌کننده در بقاء پیوند نمی‌باشد (۱۸).
از نظر تزریق خون، با وجود بیشتر بودن زمان بقاء در افراد دریافت‌کننده خون، تفاوت آماری معنی‌دار وجود نداشت، که این نتیجه مشابه مطالعه رائو (Rao) و همکاران می‌باشد (۱۹). در این مطالعه از نظر وجود رابطه خویشاوندی بین گیرنده و دهنده پیوند، علی‌رغم مشاهده زمان بقاء طولانی‌تر در گروه دریافت‌کننده پیوند از افراد فامیل که مشابه مطالعات انجام شده در کرمانشاه و تهران بود (۱۰ و ۲۰)، این ارتباط به‌دلیل کم‌بودن اندازه نمونه در پیوند اول معنی‌دار نگردیده است. بنابراین جهت بررسی این عامل در افراد با رد مجدد پیوند، ضروری است از مراکزی که دارای حجم نمونه بالاتری از اینگونه بیماران هستند، استفاده نموده و یا اطلاعات مجموعه‌ای از چند مرکز استفاده گردد.
از نظر تأثیر بیماری‌های اولیه، درحالی‌که بقاء بیماران در دیالیز صفاقی و همودیالیز تا حدودی وابسته به بیماری اولیه می‌باشد، ولی در پیوند کلیه این عامل تأثیر نسبتاً اندکی در بقاء پیوند دارد. حتی در میان بیماران دیابتی که معمولاً کمترین میزان بقاء را در

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-11-17]

دیالیز دارند، بقاء پیوند تنها کمی پایین‌تر از گیرندگان غیردیابتی بوده است. به گونه‌ای که بقاء یک ساله بعد از پیوند در بیماران دیابتی ۹۲ درصد و در افراد غیردیابتی ۹۳ درصد بوده است (۷). همچنین در مطالعه دیگری مشخص گردید که بیماری اولیه کلیه تأثیری بر میزان مرگ و میر بیماران در سال اول پیوند ندارد، ولی در سال‌های بعدی میزان مرگ و میر به صورت معنی‌داری (P=۰/۰۴) در بیماران دیابتی یا نفرواسکلروزیس افزایش می‌یابد (۲۱). البته برای بررسی بیشتر، ضروری است مطالعه‌ای بر روی بیماران دیابتی انجام شود.

در این مطالعه افراد با فشارخون طبیعی بعد از عمل پیوند اول زمان بقاء طولانی‌تری داشته‌اند و در پیوند دوم، افراد با فشارخون طبیعی تا زمان پیگیری سالم و وضعیت مطلوبی داشتند که این نتایج بیانگر زمان بقاء طولانی‌تر در بیماران با فشارخون طبیعی است، که مشابه یافته‌های دیگر مطالعات می‌باشد (۴). البته در پاره‌ای از مطالعات با استفاده از تجزیه و تحلیل چند متغیره، اثر فشارخون بالا در رد پیوند، مستقل از دیگر علت‌ها از جمله نژاد نبوده است (۲۲).

در مطالعه حاضر، در مدل رگرسیونی کاکس، نوع داروهای سرکوب‌کننده ایمنی پیشگویی‌کننده زمان بقاء در پیوند اول و دوم بوده‌اند، به‌طوری‌که مصرف داروهای دسته دوم سرکوب کننده ایمنی (سیکلوسپرین، سل سپت و پردنیزولون) موجب بقاء طولانی‌تر در بیماران می‌شود که این یافته مشابه نتایج دیگر مطالعات بوده بنابراین مصرف سل‌سپت در سال‌های اخیر جایگزین آزاتیوپرین گردیده است (۲۵-۲۳).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که اگرچه LDL در تجزیه و تحلیل تک متغیره به‌عنوان عامل خطر بوده، اما اثرات آن در ماه سوم بعد از عمل مستقل از دیگر عوامل خطر نبوده و در تجزیه و تحلیل چند متغیره تنها LDL ماه ششم بعد از پیوند به‌عنوان عامل خطر شناسایی شده است. همچنین در تجزیه و تحلیل کاکس کلسترول و تری‌گلیسرید به‌عنوان عامل خطر جهت رد پیوند نبوده‌اند. درحالی‌که در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۶ بر روی ۷۰۶ بیمار با رد مزمن کلیه انجام شده بود مشخص گردید که تری‌گلیسرید عامل مهمی در رد پیوند می‌باشد و در تحلیل چندگانه رگرسیون کاکس اثر LDL، مستقل از تری‌گلیسرید نبوده است. از آنجایی‌که متابولیسم لیپوپروتین‌ها در ارتباط تنگاتنگ با هم می‌باشد، می‌توان گفت که LDL در مطالعه فعلی عامل مهم‌تری در رد پیوند می‌باشد. با این وجود از آنجایی‌که میزان LDL در ماه ششم پس از پیوند تنها در رد پیوند اول مؤثر بوده هنوز نمی‌توان ادعا نمود که آیا LDL نقش مستقلی در پیشرفت رد پیوند دارد یا به دلیل ایجاد اثرات مخرب بر دیگر لیپوپروتین‌ها و یا با ایجاد اختلالات متابولیسمی موجب رد پیوند می‌شود. بنابراین پاسخگویی به این سوالات نیازمند تحقیقات بیشتر می‌باشد.

در این مطالعه سطح کراتینین ۳ و ۶ ماهه بعد از پیوند به‌عنوان عامل پیشگویی‌کننده‌ای در رد پیوند اول و دوم در الگو رگرسیونی کاکس بوده است که در مطالعات دیگر نیز این یافته تأیید شده است (۲۶). در مطالعه‌ی اخیر اثر کراتینین در رد یا عدم رد پیوند مستقل از عوامل دیگر از جمله داروهای سرکوب‌کننده ایمنی بوده است. در مطالعات دیگر نیز مشخص شده که سطح کراتینین خون به‌ویژه در سال سوم بعد از عمل با مصرف داروهای سرکوب‌کننده ایمنی مختلف تغییر معنی‌داری نخواهد داشت (۳۰-۲۷). به‌عبارتی سطح کراتینین خون پیشگویی کننده مستقلی جهت بقاء پیوند می‌باشد. ازآنجا که میزان کراتینین و نوع داروهای سرکوب‌کننده ایمنی (سل‌سپت، سیکلوسپرین

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-11-17]

و پردنیزولون) در هر دو پیوند بر میزان بقاء مؤثر بوده، می‌توان ادعا نمود که این دو عامل از مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده بقاء دراز مدت پیوند می‌باشند.

ازآنجایی‌که پیگیری طولانی‌مدت بیماران بعد از پیوند اول جهت بررسی نیاز به پیوند دوم زمان بر می‌باشد، در این مطالعه از بیمارانی که قبلاً پیوند کلیه داشته‌اند استفاده و مطالعه به‌صورت گذشته‌نگر انجام شده که طبیعتاً کاستی‌هایی از این‌نظر خواهد داشت. همچنین به دلیل بررسی بیماران با پیوند مجدد، در فاصله زمانی ۲۰ سال تنها ۵۰ بیمار در دسترس بوده که طبیعتاً حجم نمونه کمی می‌باشد. بدین منظور پژوهشگر برای بررسی جامع‌تر، استفاده از اطلاعات چند مرکز را توصیه می‌نماید.

References:

1.Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. N Engl J Med 2000; 342: 605-12.
2.Zahedi F, Ardeshir Larijani MB. Iranian model of kidney transplantation and approaches to ethical reinforcement. Iranian J of Diabetes and Lipid disorders 2007; 7: 63-75.
3.Woo YM, Jardine AG, Clark AF, et al. Early graft function and patient survival following cadaveric renal transplantation. Kidney Int 1999; 55: 692-9.
4.Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, et al. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. Kidney Int 1996; 49: 518-24.
5.McLaren AJ, Fuggle SV, Welsh KI, et al. Chronic allograft failure in human renal transplantation: a multivariate risk factor analysis. Ann Surg 2000; 232: 98-103.
6.Floege J. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1260-5.
7.USRDS Annual Data Report. Renal Transplantation: Access and Outcomes. Minneapolis: 1999: 101-12.
8.Dudley C, Harden P. Assessment for renal transplantation. In: UKR Renal Association, editors. GUIDELINES CLINICAL PRACTICE. 4th ed. UK 2008.(Accessed in 3 Augest 2010 at http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/AssessmentforRenalTransplantation.aspx).
9.Kalble T, Lucan M, Nicita G, et al. EAU guidelines on renal transplantation. Eur Urol 2005: 47: 156-66.
10.Rezaei M, Kazemnejad A, Raeisi D, Babaei G. Survival analysis of renal transplant in Kermanshah province, Iran. Behbood 2003; 7: 27-41.
11.Ghods AJ. Renal transplantation in Iran. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 222-8.
12.Taghizadeh Afshari A, Makhtoomi Kh. Samadzadeh A, et al. Survival analysis of renal transplantation. 3rd conference of Iranian organ transplantation association, 2002 Sep. 3-6, Tehran, Iran.
13.Medin C, Elinder CG, Hylander B, et al. Survival of patients who have been on a waiting list for renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 701-4.
14.Cueto-Manzano AM, Rojas E, Rosales G, et al. Risk factors for long-term graft loss in kidney transplantation: experience of a Mexican single-center. Rev Invest Clin 2002; 54: 492-6.
15.Voiculescu A, Ivens K, Hetzel GR, et al. Kidney transplantation from related and unrelated living donors in a single German centre. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 418-25.
16.Briganti EM, Wolfe R, Russ GR, et al. Graft loss following renal transplantation in Australia: is there a centre effect?. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1099-104.
17.Golestan B, Hosseini-Moghaddam SM, Nafar M, et al. An Estimation of the Chronic Rejection of Kidney Transplant Using an Eternal Weibull Regression: a Historical Cohort Study. Arch Iranian Med 2009; 12: 341-6.
18.Vergoulas G. Patient And Graft Survival after Renal Transplantation. HIPPOKRATIA 2004; 8: 51-6.
19.Rao KV, Andersen RC, O'Brien TJ. Factors contributing for improved graft survival in recipients of kidney transplants. Kidney Int 1983; 24: 210-21.
20.Einollahi B, Pourfarziani V, Ahmadzad-Asl M, et al. Iranian model of renal allograft

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-11-17]

transplantation in 3028 recipients: survival and risk factors. Transplant Proc 2007; 39: 907-10.
21.Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, et al. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1672-9.
22.Cosio FG, Dillon JJ, Falkenhain ME, et al. Racial differences in renal allograft survival: The role of systemic hypertension. Kidney mt 1995; 47: 1136-41.
23.Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R, et al. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. Transplantation 1999; 68: 1294-7.
24.Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. Transplantation 2000; 69: 2405-9.
25.Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Transplantation 1995; 60: 225-32.
26.Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. Kidney Int 2002; 62: 311-8.
27.Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. Transplantation 2001; 72: 245-50.
28.Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. Transplantation 2004; 77: 252-8.
29.Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, et al. Randomized trial of tacrolimus+ mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. Transplantation 2003; 75: 2048-53.
30.Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. Transplantation 2000; 69: 834-41.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-11-17]