



تعیین عوامل مؤثر بر دفع پیوند کلیه با استفاده از رگرسین کاکس، در بیماران دریافت‌کننده پیوند مجدد در بیمارستان امام خمینی 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

^۱گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

^۲گروه ارولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۳گروه آمار، دانشگاه علامه طباطبائی

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 رگرسین 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 رگرسینی 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، پیشگوی کننده‌های 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 سرکوب‌کننده ایمنی

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

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

مقدمه

در سراسر جهان تعداد بیماران نیازمند پیوند کلیه روزبه‌روز در حال افزایش می‌باشد به‌گونه‌ای 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. به‌طوری‌که در کودکان دریافت‌کننده پیوند از دهنده غیرزنده بقاء شش‌ساله 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 طی ۱۰ 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 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،

شناسایی بیماران پر خطر ضروری بوده تا با شناسایی این عوامل اثرات آنها محدود شده و بقاء دراز مدت پیوند بهبود یابد. همچنین از آنجایی که عواملی چون تعداد دفعات پیوند و نیز سن بیمار در بقاء پیوند مؤثر می باشد 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 روش کار

این مطالعه مقطعی، به صورت گذشته نگر با بررسی پرونده پزشکی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی ارومیه جهت عمل پیوند کلیه انجام گردید. در این مطالعه کلیه بیمارانی که عمل پیوند مجدد در طی سالهای ۱۳۶۷ الی ۱۳۸۷ داشته اند مورد بررسی قرار گرفته اند. هدف از این مطالعه بررسی عوامل مؤثر بر دفع پیوند مجدد کلیه در بیماران مراجعه کننده به مرکز درمانی امام خمینی شهر ارومیه می باشد. 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 نداشته اند، می باشد. 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 می باشد.

خصوصیات جمعیت شناختی و بالینی بیماران و متغیرهای مربوط به قبل از عمل پیوند بر اساس سیستم مرکز پیوند آکسفورد جمع آوری 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 بیماری های قبلی، تزریق خون، نوع داروهای سرکوب کننده ایمنی، کراتینین و لیپیدهای خون شامل: کلسترول، تری گلیسیرید و لیپوپروتین با تراکم پایین (LDL) سه و شش ماه بعد از عمل پیوند و طول مدت دیالیز قبل از پیوند می باشد. جهت تحلیل اطلاعات از نرم افزار آماری STATA نسخه ۸ و SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL) نسخه ۱۶ استفاده گردید. در تحلیل داده ها از روش های آماری از جمله کاپلان مایر^۱، آزمون لگ-رتبه ای^۲ و مدل رگرسیونی کاکس^۳ استفاده گردید. در تحلیل داده های این مطالعه سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

یافته ها

از بین تعداد کل بیماران دریافت کننده پیوند کلیه در بیمارستان امام خمینی شهر ارومیه در طی سال های 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 نموده اند؛ به طوری که ۱۲ درصد بیماران (۶ مورد) رد حاد، ۶ درصد (۳ مورد) رد حاد شدید و ۸۲ درصد (۴۱ مورد) رد مزمن داشته اند. در آخرین ویزیت از ۵۰ بیمار تحت مطالعه ۱۴ درصد (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 دریافت کننده کلیه در پیوند اول $30/9 \pm 9/5$ و در پیوند دوم $39/2 \pm 10/2$ سال بود. میانگین شاخص توده بدنی (BMI) در پیوند اول و دوم به ترتیب ۲۱/۲۹ و

¹ Kaplan-Meier

² Log rank

³ Cox-Regression

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 انحراف معیار سن دهندگان در پیوند اول $26/8 \pm 28/6$ و در پیوند دوم $2/5 \pm 27/56$ سال بود. در این مطالعه تمامی پیوندها از دریافت کننده شخص زنده بوده و هیچ پیوندی از جسد دریافت نگردیده بود. در پیوند اول وجود نسبت فامیلی بین دریافت کننده 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 حالی که 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 جدول ۱ ارائه گردیده است.

۲۲/۹۶ با انحراف معیار به ترتیب ۲/۸۲ و ۳/۸۳ بود. میانگین و انحراف معیار طول مدت زمان دیالیز در بیماران، قبل از پیوند اول $93/7 \pm 9/85$ و در پیوند دوم $22/16 \pm 22/16$ ماه محاسبه گردید. از نظر گروه خونی، ۱۵ نفر (۳۰ درصد) گروه خونی A (۱۳ نفر با RH مثبت و ۲ نفر با RH منفی)، ۱۵ نفر (۳۰ درصد) گروه خونی B (۱۴ نفر با RH مثبت و ۱ نفر با RH منفی)، ۷ نفر (۱۴ درصد) گروه خونی AB (همگی با RH مثبت) و ۱۳ نفر (۲۶ درصد) گروه خونی 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) گلوومرولونفریت و ۵ مورد (۱۰/۲ درصد) دیابت و بقیه موارد به ترتیب رفلاکس نfroپاتی، کلیه پلی کیستیک، پیلونفریت مزمن و سنگ کلیه داشته اند. 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

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

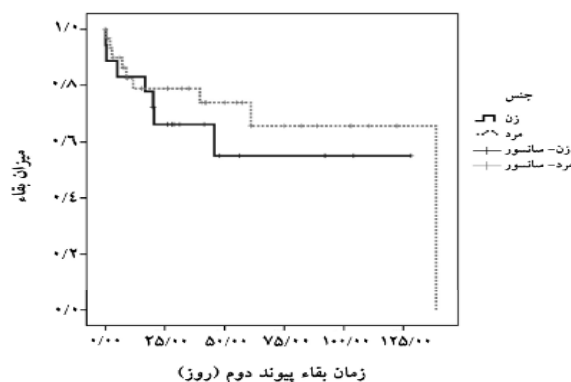
پیوند اول		پیوند دوم	
۳ ماه پس از پیوند	۶ ماه پس از پیوند	۳ ماه پس از پیوند	۶ ماه پس از پیوند
Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
کراتینین (mg/dl)	$2/02 \pm 2/67$	$1/7 \pm 1/48$	$2/07 \pm 2/47$
کلسترول (mg/dl)	$233/1 \pm 49/86$	$208/4 \pm 35/51$	$219/4 \pm 53/78$
تری گلیسرید (mg/dl)	$156/3 \pm 45/1$	$149/8 \pm 42/88$	$156/8 \pm 37/89$
LDL (mg/dl)	$189/4 \pm 155/2$	$171/3 \pm 140/07$	$160/5 \pm 40/61$

پردنیزولون (دسته اول دارویی) و تنها ۴ مورد (۸/۲ درصد) دسته دارویی سیکلوسپرین، سل سبت و پردنیزولون (دسته دوم دارویی) دریافت

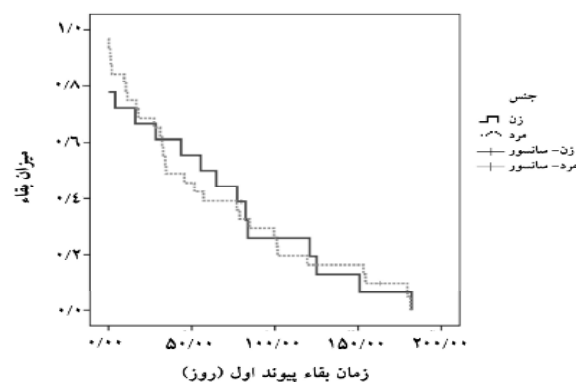
از نظر مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی، در پیوند اول اکثر بیماران (۴۵ مورد معادل ۹۱/۸ درصد) دسته دارویی آزاتیوپرین، سیکلوسپرین و

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 بقای پیوند اول در سال اول، دوم، سوم و پنجم به ترتیب ۷۴ درصد، ۶۶ درصد، ۵۳ درصد و ۴۱ درصد و در پیوند دوم میزان بقا در طی این

سال‌ها به ترتیب ۸۱ درصد، ۷۴ درصد، ۷۰ درصد و ۶۱ درصد بودند. میانه زمان بقا در پیوند اول ۴۵/۶۷ و در پیوند دوم ۱۳۸/۷ ماه برآورد گردیده است. میانگین و انحراف معیار زمان بقا در پیوند اول $63/7 \pm 18/37$ ماه (مردان $62/95$ و زنان $64/45$ ماه) و در پیوند دوم برابر با $93/85 \pm 9/56$ ماه (مردان $99/25$ و زنان $79/3$ ماه) برآورد گردیده است. طول مدت زمان بقا پیوند بین دو جنس در هر دو پیوند تفاوت آماری معنی‌داری نداشته است. در نمودار ۱، تابع بقای پیوند به تفکیک جنس برای پیوند اول و دوم به ترتیب نمایش داده شده است.



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

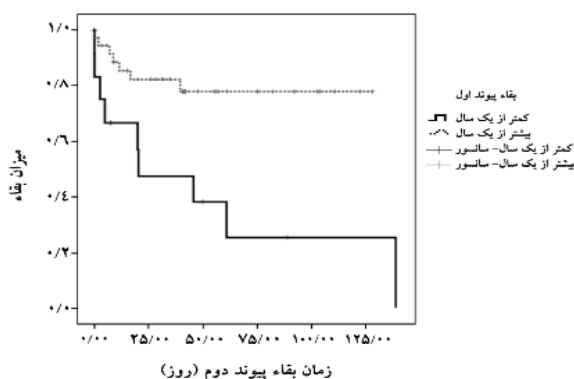


در پیوند اول ۱۶ درصد و در پیوند دوم ۱۰ درصد دهندگان کلیه زن بودند که بر اساس آزمون کاپلان-مایر میزان بقای پیوند به تفکیک جنس‌دهنده کلیه، تفاوت آماری معنی‌داری در هر دو پیوند نداشتند. متوسط زمان بقای پیوند در افراد دریافت‌کننده خون قبل از پیوند دوم ۹۰/۲۴ ماه و در افرادی که تزریق خون نداشتند ۵۶/۳۲ ماه بود که با وجود بقای طولانی‌تر در دریافت‌کنندگان خون، این اختلاف معنی‌دار نبود ($P=0/783$). از آنجاییکه در پیوند اول تنها ۷ نفر (۱۶ درصد) تزریق خون داشته‌اند میزان بقای مربوط به تزریق خون در پیوند اول محاسبه نشد.

در هر دو پیوند زمان بقا با دریافت داروهای سرکوب‌کننده ایمنی ارتباط معنی‌داری نشان داد. ارزش P این ارتباط در پیوند اول ۰/۰۰۴ و در پیوند دوم ۰/۰۳ بود. به‌طوری‌که متوسط زمان بقا 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 بقا در پیوند دوم در بیماران دریافت‌کننده داروهای سرکوب‌کننده ایمنی دسته دوم بیشتر بوده است. در پیوند اول با وجود ارتباط معنی‌دار بین نوع داروی مصرفی و زمان بقا، به علت حجم نمونه کم بیماران

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 ($P=0/08$).

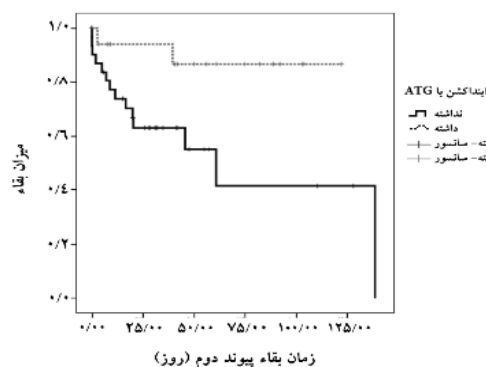
از آنجایی که سابقه رد پیوند عامل خطر برای رد مجدد پیوند می‌باشد، به منظور بررسی اثر طول مدت بقاء پیوند اول بر روی زمان بقاء پیوند دوم، افراد را بر حسب اینکه در سال اول، پیوند اول خود را دفع کرده باشند یا نه، به دو گروه تقسیم‌بندی شدند. بدین ترتیب بقاء پیوند دوم در دو گروه به ترتیب ۵۱/۸۷ و ۱۰۲/۸۹ ماه بوده و بر اساس آزمون لگ-رنک بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده گردید ($P=0/003$)، 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.



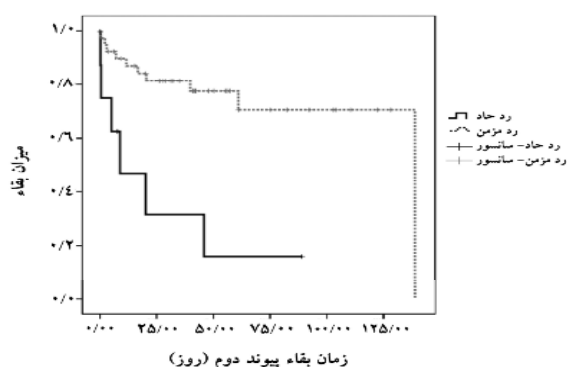
نمودار ۴) میزان بقاء پیوند دوم بر حسب طول مدت بقاء پیوند اول (کمتر و بیش از ۱ سال)

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

دریافت کننده داروهای دسته دوم (۴ نفر)، نتیجه آزمون از اعتبار چندانی برخوردار نیست. متوسط زمان بقاء پیوند دوم در بیمارانی که با آنتی تیموسیت گلوبولین (ATG) اینداکشن شده‌اند برابر با ۱۰۹/۲۳ ماه بوده و نسبت به زمان بقاء بیمارانی که اینداکشن نداشته‌اند (۷۲/۶۵ ماه) طولانی‌تر است ($P=0/021$). نمودار ۲ میزان بقاء پیوند دوم بر حسب اینداکشن با ATG را نمایش می‌دهد.



نمودار ۲) میزان بقاء پیوند دوم به تفکیک داشتن و نداشتن اینداکشن 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 ($P<0/001$). 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

است، به طوری که با افزایش یک واحد کراتینین در ماه‌های سوم و ششم خطر رد پیوند مجدد به ترتیب ۱۵ و ۲۴ برابر می‌گردد (جدول ۳).

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

عامل	ضریب	خطای معیار	نسبت خطر	ارزش P
نوع داروی دریافتی ^۱	۱/۰۵۸	۰/۵۲۲	۲/۸۸۰	* ۰/۰۴۳
کراتینین ۳ ماه	۲/۸۳۶	۱/۱۳۸	۱۵/۴۲۵	* ۰/۰۱۶
کراتینین ۶ ماه	۳/۱۹۸	۱/۰۸۹	۲۴/۴۸۳	** ۰/۰۰۴
نسبت فامیلی با دهنده ^۲	۲/۸۴۳	۱/۲۰۶	۱۷/۱۷۵	* ۰/۰۱۸

^۱ دسته اول دارویی نسبت به دسته دوم

^۲ 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 به ترتیب 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. به طوری که در این بیماران نیز میزان بقاء پیوند در سال اول و پنجم به ترتیب 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 امام خمینی ارومیه انجام شده بود میزان بقای یک، پنج و ده ساله بیماران به ترتیب ۹۱ درصد، ۷۸

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

به منظور 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، به طوری که 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 ^۱	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 ^۲	۱/۹۲۴	۰/۷۶۱	۶/۸۴۸	* ۰/۰۱۱

^۱ اول دارویی نسبت به دسته دوم دارویی

^۲ 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

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 به ترتیب 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. از آنجایی که 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 به طوری که سن بالا به ویژه بالاتر از ۶۰ سال را عامل مؤثری بر رد پیوند می‌دانند (۱۸). در حالی که در مطالعه‌ی حاضر به دلیل 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 مطالعه‌ی

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. از آنجایی که بی‌تأثیر بودن عامل جنسیت در هر دو پیوند مشابه بوده است، می‌توان چنین نتیجه گرفت که جنسیت به عنوان 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 راثو (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 به دلیل 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، در حالی که 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

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 ($P=0/04$) 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 سرکوب‌کننده ایمنی (سیکلوسپرین، سل سبت و پردنیزولون) موجب بقاء طولانی‌تر در بیماران می‌شود که این یافته مشابه نتایج دیگر مطالعات بوده بنابراین مصرف سل سبت در سال‌های اخیر جایگزین آزاتیوپرین گردیده است (۲۳-۲۵).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که اگرچه LDL 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 لیپوپروتئین‌ها 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 لیپوپروتئین‌ها 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 مطالعه‌ای 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 پیشگویی‌کننده مستقلی جهت بقاء پیوند می‌باشد. از آنجا که میزان کراتینین و نوع داروهای سرکوب‌کننده ایمنی (سل سبت، سیکلوسپرین

طبیعتاً کاستی‌هایی از این نظر 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.

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. از آنجایی که 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

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 August 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

- 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 Int* 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.