

مدل سازی داده‌های بقا طولانی مدت با استفاده از تابع مفصل کلایتون بر روی داده‌های پیوند قرنيه دو طرفه

مرضیه روزبهانی^۱ محمدرضا آخوند^۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۲/۱۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۷/۱۰

چکیده:

یکی از شایعترین علل پیوند قرنيه در ایران قوز قرنيه است. قوز قرنيه یک پدیده غیر التهابی است که معمولاً قرنيه هر دو چشم را گرفتار می‌کند. از آنجایی که در پیوند قرنيه ممکن است نسبتی از افراد عضو پیوندی را دفع نکنند و به‌عنوان افراد مصون یا شفایافته در نظر گرفته می‌شوند. در این صورت برای در نظر گرفتن این نسبت از مدل شفایافته استفاده می‌شود. با توجه به این که زمان‌های بقا دفع پیوند مربوط به دو چشم با هم همبستگی دارند. بنا بر این برای در نظر گرفتن وابستگی میان زمان‌های دفع پیوند از تابع مفصل استفاده شد. هدف این مطالعه بررسی عوامل مؤثر بر دفع پیوند قرينه با استفاده از مدل شفایافته به‌کمک تابع مفصل است. برای برآورد پارامترها از روش بیزی و بر اساس الگوریتم مونته‌کارلوی زنجیره مارکوفی و به‌کمک نرم‌افزار اوپن باگر انجام گرفت.

واژه‌های کلیدی: تابع مفصل، مدل شفایافته، پیوند قرنيه دو طرفه، کراکتوس

۱ مقدمه

نژادها و در هر دو جنس دیده می‌شود. در صورت پیشرفت بیماری، استفاده از عینک و لنزهای تماسی باعث افزایش دید نمی‌شود در این مرحله باید پیوند قرنيه صورت گیرد. اگر بیمار بعد از پیوند دارای دید خوبی باشد پیوند را موفق و شکست پیوند وقتی رخ می‌دهد که تصویر واضحی بر روی شبکیه تشکیل نشود [۱]. مهم‌ترین علت شکست پیوند، دفع پیوند است که ناشی از دستگاه ایمنی میزبان و تحت تأثیر واکنش‌های ایمنی است [۲].

با مطالعه عوامل مؤثر بر روی دفع پیوند قرنيه می‌توان بسیاری از عوامل محیطی، ژنتیکی و ... که باعث دفع پیوند می‌شوند را کنترل کرد یا خطر دفع پیوند را کاهش داد.

با توجه به تأثیر مشترک بسیاری از عوامل ناشناخته و غیر قابل اندازه‌گیری محیطی و ژنتیکی در گیرنده، انتظار می‌رود که زمان‌های بقا پیوند برای دو چشم در یک فرد نمی‌توانند مستقل

پیوند قرنيه یکی از متداول‌ترین جراحی‌های پیوند اعضا می‌باشد که در سال‌های اخیر پیشرفت زیادی کرده است. یکی از شایع‌ترین علل پیوند قرنيه در ایران قوز قرنيه است. قوز قرنيه یک پدیده غیر التهابی است که معمولاً قرنيه هر دو چشم را گرفتار می‌کند. در این بیماری قرنيه نازک شده و حالت مخروطی پیدا می‌کند. نازک شدن و تغییر حالت قرنيه از حالت کروی به مخروطی منجر به ایجاد نزدیک‌بینی - آستیگماتیسم نامنظم و در نتیجه کاهش دید می‌شود. قوز قرنيه بیماری پیشرونده است که معمولاً در دوران بلوغ ظهور می‌کند و تا دهه سوم و چهارم پیشرفت کرده بعداً متوقف می‌شود. این بیماری ابتدا در یک چشم شروع می‌شود ولی معمولاً بعد از مدتی چشم دیگر هم گرفتار می‌شود هر چند که شدت آن در یک چشم با چشم دیگر متفاوت است. قوز قرنيه بیماری نسبتاً شایعی است که در تمام

^۱، دانشجوی دکترای آمار، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

^۲ هیأت علمی گروه آمار، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

در نظر گرفته شوند. به همین دلیل برای در نظر گرفتن همبستگی میان زمان‌های بقا از توابع مفصل استفاده شد. مطالعه توابع مفصل و کاربرد آن در سایر علوم از جمله پزشکی، صنعتی، مالی و ... پدیده نسبتاً جدید است. اولین دایره المعارفی که شامل کلمه مفصل بود، در سال ۱۹۹۷ منتشر شد. کتاب‌های [۳، ۴] و مقالات [۵، ۶، ۷] که در این زمینه نوشته شده است می‌توان، اشاره نمود.

با توجه به این‌که داده‌های بقا چندمتغیره به هم وابسته هستند برای در نظر گرفتن ساختار وابستگی میان زمان‌های بقا روش‌های مختلفی وجود دارد که رایج ترین نوع آن مدل‌های شکنندگی است یک یا چند اثر تصادفی به منظور نشان دادن وابستگی میان مشاهدات وارد مدل شده و زمان‌های بقا به شرط اثر تصادفی مستقل از هم فرض می‌شوند. این مدل اولین بار توسط وایپل و دیگران [۸] مطرح شد.

یکی دیگر از روش‌ها استفاده از تابع مفصل است که در سال‌های اخیر به عنوان ابزار مناسب برای مدل‌بندی داده‌های چندمتغیره به کار می‌روند. توابع مفصل، توابعی هستند که تابع توزیع چندمتغیره را به توابع توزیع حاشیه‌ای آنها که دارای توزیع یکنواخت روی بازه [۰، ۱] هستند پیوند می‌دهند.

از جمله محققانی که از تابع مفصل به منظور مدل‌بندی داده‌های بقا استفاده کردند می‌توان به [۹، ۱۰، ۱۱] اشاره کرد. [۱۲] روش‌های بیزی را برای تحلیل داده‌های بقا دومتغیره با استفاده از توابع مفصل را مطرح کرده‌اند.

داده‌های بقا طولانی مدت دومتغیره را بر اساس تابع مفصل فارلی - گامبل - مرگنسترن بررسی کردند که این مدل در حضور داده‌های سانسور شده و متغیرهای کمکی در نسبت شفایافتگی ارائه شده است. آنها برای برآورد پارامترها از روش بیزی به کمک شبیه‌سازی مونت کارلوی زنجیر مارکوفی استفاده کردند.

در تحلیل بقا به طور کلی فرض می‌شود که همه افراد در معرض خطر هستند و پیشامد مورد نظر را تا پایان مطالعه تجربه می‌کنند. اگر قسمتی از جامعه پیشامد مورد علاقه را تجربه نکنند این گونه افراد تحت عنوان افراد با بقا طولانی مدت یا شفایافته شناخته می‌شوند. مدل‌های شفایافته به دو دسته کلی شفایافته آمیخته و

غیر آمیخته تقسیم می‌شوند.

هدف از این مطالعه مدل‌سازی داده‌های بقا طولانی مدت (شفایافته) آمیخته با استفاده از تابع مفصل کلایتون به روش بیزی است

۲ مدل‌های آماری

۱.۲ مدل شفایافته غیر آمیخته

مدل‌های شفایافته غیر آمیخته اولین بار توسط یاکولو [۱۴] ارائه گردید. در تحلیل داده‌های بقا فرض بر این است که با گذشت زمان همه افراد پیشامد مورد نظر را تجربه می‌کنند و در نتیجه تابع خطر تجمعی که منفی لگاریتم تابع بقا است، تا بی‌نهایت افزایش می‌یابد، در صورتی که با حضور افراد شفایافته با افزایش زمان تابع بقا صفر نشده و در نتیجه تابع خطر تجمعی نیز تا بی‌نهایت افزایش نخواهد یافت. به این ترتیب برای محدود کردن تابع خطر تجمعی از حاصل ضرب یک پارامتر در تابع توزیع تجمعی استفاده می‌شود که افزایش زمان موجب کراندار شدن تابع خطر تجمعی در مدل‌های شفایافته ناآمیخته می‌گردد. در مدل شفایافته ناآمیخته تابع بقا برای جامعه به فرم زیر نوشته می‌شود.

$$S(t) = \exp(-\theta(1 - S_0(t)))$$

در این مدل $p = \exp(-\theta)$ نسبت شفایافتگی است. $S_0(t)$ تابع بقای افراد در معرض خطر است که معمولاً توزیع‌های گمپرتز، نمایی و وایپل برای آن در نظر گرفته می‌شود. رابطه بالا را می‌توان به شکل زیر نوشت [۱۵].

$$S(t) = \exp(-\theta) + (1 - \exp(-\theta)) S^*(t).$$

در رابطه بالا $S^*(t)$ تابع بقا برای افراد در معرض خطر است که به صورت زیر بیان می‌شود:

$$S^*(t) = \frac{\exp(-\theta(1 - S_0(t))) - \exp(-\theta)}{1 - \exp(-\theta)}.$$

۲.۲ مدل شفایافته آمیخته

در مدل‌های شفایافته آمیخته، فرض بر این است که جامعه به صورت ناهمگن از دو زیر جامعه، افراد در معرض خطر و افراد مصون تشکیل شده است. در این مدل‌ها هر فرد با احتمال p مصون یا شفایافته و با احتمال $1-p$ در معرض خطر برای تجربه پیشامد مورد نظر است. فرض کنید Y_i $i = 1, \dots, n$ متغیر تصادفی برنولی باشد، اگر $Y_i = 1$ باشد، نشان‌دهنده این است که فرد i -ام در نهایت پیشامد مورد نظر را تجربه می‌کند (شفایافته) و در صورتی که $Y_i = 0$ باشد فرد پیشامد مورد نظر را هرگز تجربه نمی‌کند (شفایافته) است. در نتیجه احتمال این که فرد i -ام شفایافته باشد برابر با $P(Y_i = 1) = 1-p$ در نظر گرفته می‌شود. T_i متغیر زمان مشاهده شده یا سانسور شده برای فرد i -ام و همچنین هنگامی که $Y_i = 0$ باشد، اگر متغیر زمان به سمت بی‌نهایت میل کند تابع بقا شرطی متناظر با داشتن $Y_i = 0$ برای تمام مقادیر متناهی از T_i برابر یک است. در نتیجه تابع بقا غیر شرطی برای جامعه آمیخته را می‌توان به صورت زیر بیان نمود:

$$S_i(t_i) = p_i + (1 - p_i) S_0(t_i)$$

که $S_0(t)$ تابع بقا برای افراد در معرض خطر می‌باشد که می‌تواند دارای توزیع‌های پارامتری مانند نمایی، وایبل، لوژستیک و... باشد [۱۶]. از بین مدل‌های پارامتری، مدل وایبل از عمومیت بیشتری نسبت به سایر مدل‌ها برخوردار است، بر خلاف مدل نمایی تابع مخاطره در طول زمان ثابت نیست و دارای یک پارامتر اضافه به نام پارامتر شکل است که انعطاف‌پذیری این مدل را زیاده‌تر می‌کند، از طرفی پیچیدگی‌های سایر مدل‌های پارامتری در برآورد پارامترها را ندارد [۱۷]

هدف اصلی در مدل‌های شفایافته آمیخته برآورد نسبت افراد شفایافته یا ایمن (کسانی که پیشامد مورد نظر را اصلاً تجربه نمی‌کنند)، برآورد تابع بقا برای آن نسبت از افرادی که در معرض پیشامد مورد نظر هستند (افراد مستعد) و نیز فاکتورهایی که بر این دو مورد اثرگذار است می‌باشد. در این نوع از مدل‌ها قادر به تشخیص این که یک فرد در مطالعه ایمن هست یا نه نیستیم و تنها می‌توان احتمال شفایافتن در یک جامعه مشخص را از

طریق روش‌های ماکسیم درست‌نمایی برآورد کرد [۱۸].

۳ مدل‌سازی داده‌های بقا دومتغیره طولانی مدت با استفاده از تابع مفصل

فرض کنید C_ϕ تابع بقا توأم با تابع چگالی c_ϕ بر روی بازه $[0, 1]^2$ برای تمام $\phi \in R$ باشد. بنا بر این (T_1, T_2) زمان‌های بقا دومتغیره که $f_{pop_j}(t_j)$ و $S_{pop_j}(t_j)$ به ترتیب توابع بقا حاشیه‌ای طولانی مدت و چگالی حاشیه‌ای طولانی مدت از T_j $j = 1, 2$ و ϕ معیاری از وابستگی بین T_1 و T_2 هستند. بنا بر این تابع بقا توأم و چگالی توأم از (T_1, T_2) به صورت زیر به دست می‌آید:

$$S_{pop}(t_1, t_2) = C_\phi(S_{pop_1}(t_1), S_{pop_2}(t_2)), t_1, t_2 > 0$$

$$f_{pop}(t_1, t_2) =$$

$$c_\phi(S_{pop_1}(t_1), S_{pop_2}(t_2)) f_{pop_1}(t_1) f_{pop_2}(t_2), t_1, t_2 > 0$$

توزیع‌های حاشیه‌ای و ساختار همبستگی به طور جداگانه قابل مشاهده هستند و ساختار وابستگی توسط مفصل نشان داده می‌شود. توزیع‌های حاشیه‌ای از T_j $j = 1, 2$ دارای مدل شفایافته آمیخته هستند. با استفاده از تابع مفصل کلایتون تابع بقای توأم به صورت زیر است:

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

پارامتر وابستگی $\alpha \in (0, \infty)$ زمانی که α به سمت صفر میل می‌کند حاشیه‌ها مستقل خواهند شد. با استفاده از ضریب همبستگی تاوکندال می‌توان ضریب همبستگی بین متغیرها را بهتر درک کرد که در تابع مفصل کلایتون از فرمول زیر به دست می‌آید:

$$\tau_\alpha = \frac{\alpha}{\alpha+1}$$

۱.۳ تابع درست‌نمایی مدل‌های شفایافته با استفاده از تابع مفصل

برای $i = 1, \dots, n$ فرض کنید (T_{i1}, T_{i2}) زمان‌های بقا دومتغیره و (C_{i1}, C_{i2}) زمان‌های سانسور شدن از هم مستقل هستند.

به دست می‌آید.

$$\pi(\alpha, \gamma_1, \gamma_2 | t_1, t_2, \delta_1, \delta_2) \propto L(\alpha, \gamma_1, \gamma_2 | t_1, t_2, \delta_1, \delta_2) \pi(\alpha, \gamma_1, \gamma_2)$$

به‌خاطر پیچیدگی و ابعاد زیاد توزیع توأم پسین به دست آمده، امکان محاسبه توزیع پسین پارامترهای مدل به روش تحلیلی وجود ندارد. برای تقریب پسین پارامترها از روش مونت کارلو زنجیر مارکوفی استفاده می‌گردد. در این روش نمونه‌های تصادفی از توزیع پسین با استفاده از الگوریتم متروپولیس هستینگ تولید می‌شود و بر اساس این نمونه‌ها استنباط در مورد پارامترها انجام می‌گیرد.

۵ روش‌ها

همان‌طور که در ابتدا گفته شد، یکی از مهم‌ترین دلایل شکست پیوند قرنیه دفع آن توسط سیستم ایمنی گیرنده است. با توجه به این‌که افرادی در مطالعه وجود دارند که عضو پیوندی را هرگز دفع نمی‌کنند و مصون از خطر دفع پیوند هستند لازم است از مدلی استفاده شود که این افراد را در نظر گیرد. برای مدل سازی چنین داده‌هایی از مدل‌های شفاف‌افته استفاده می‌گردد. روش‌های مختلفی برای مدل‌سازی چنین داده‌هایی مورد استفاده قرار می‌گیرد که می‌توان از جمله آنها روش مدل‌های آمیخته و غیرآمیخته را نام برد. با توجه به این‌که بیماری کراتوکنوس یک بیماری دوطرفه است و هر دو چشم را درگیر می‌کند لازم است تا این وابستگی میان زمان‌های دفع پیوند در هر دو چشم در مدل لحاظ گردد. یکی از راه‌های وارد کردن همبستگی میان زمان‌های دفع پیوند هر دو چشم استفاده از توابع مفصل می‌باشد. در مطالعه حاضر با استفاده از مفصل ارشمیدسی کلایتون، میزان همبستگی زمان‌های دفع پیوند بین دو چشم بررسی شد و همچنین عوامل مؤثر بر زمان دفع پیوند قرنیه ناشی از بیماری قوز قرنیه تعیین گردید. داده‌های مربوط به زمان‌های دفع پیوند قرنیه از یک مطالعه توصیفی-تحلیلی گذشته‌نگر مربوط به پرونده‌های ۱۱۹ بیمار جمع‌آوری گردیده است که مبتلا به

مقادیر مشاهده شده واقعی توسط $\delta_{ij} = t_{ij} = \min(T_{ij}, C_{ij})$ و $I(t_{ij} = T_{ij})$ نشان داده می‌شوند. با فرض این‌که $S_1(t_1)$ و $S_2(t_2)$ توابع بقا حاشیه‌ای طولانی مدت از T_{i1} و T_{i2} باشد. متغیرهای کمکی از طریق پارامتر مقیاس در توزیع وایبل وارد مدل می‌شوند.

$\lambda_{ij} = \exp(\beta_{0j} + \beta_{ij}x_{ij})$, $i = 1, \dots, n, j = 1, 2$ درست‌نمایی با استفاده از تابع مفصل کلایتون به‌صورت زیر به دست می‌آید:

$$L = \prod_{i=1}^n (\alpha + 1)^{\delta_{i1}\delta_{i2}} \left(f_1(t_{i1}) S_1(t_{i1})^{-\alpha-1} \right)^{\delta_{i1}} \left(f_2(t_{i2}) S_2(t_{i2})^{-\alpha-1} \right)^{\delta_{i2}} \left(S_1(t_{i1})^{-\alpha} + S_2(t_{i2})^{-\alpha} - 1 \right)^{-\delta_{i1}-\delta_{i2}-\frac{1}{\alpha}}$$

که با در نظر گرفتن توزیع وایبل آمیخته برای حاشیه‌ها $T_j \sim \text{weibull}(r_j, \lambda_j)$ که تابع چگالی و بقا حاشیه‌ای آن به فرم زیر است:

$$f_j(t_j) = (1 - p_j) \exp(-\lambda_j t_j^{r_j}) \lambda_j r_j t_j^{r_j-1}$$

$$S_j(t_j) = p_j + (1 - p_j) \exp(-\lambda_j t_j^{r_j})$$

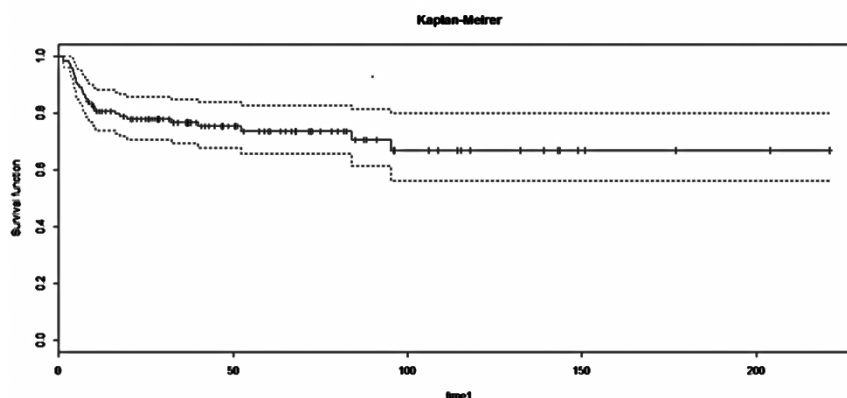
۴ تحلیل بیزی

پس از مدل‌سازی داده‌های بقا طولانی مدت می‌توان از روش‌های مختلفی برای برآورد پارامترها استفاده نمود، که از جمله آنها می‌توان روش‌های بیزی را نام برد. از مزیت‌های روش بیزی نسبت به روش کلاسیک این است که در صورتی‌که اطلاعات اضافی در مورد پارامترها در اختیار باشد می‌توان آن را از طریق توزیع پیشین وارد مدل نمود و در صورتی‌که چنین اطلاعاتی وجود نداشته باشد از توزیع پیشین ناآگاهی بخش که هیچ‌گونه اطلاعات اضافی وارد مدل نمی‌کنند، می‌توان استفاده کرد. در این روش استنباط در باره پارامترهای مدل بر مبنای توزیع پسین آنها صورت می‌گیرد که ترکیبی است از داده‌های مشاهده شده و توزیع پیشین پارامترهای مجهول موجود در مدل به‌صورت زیر

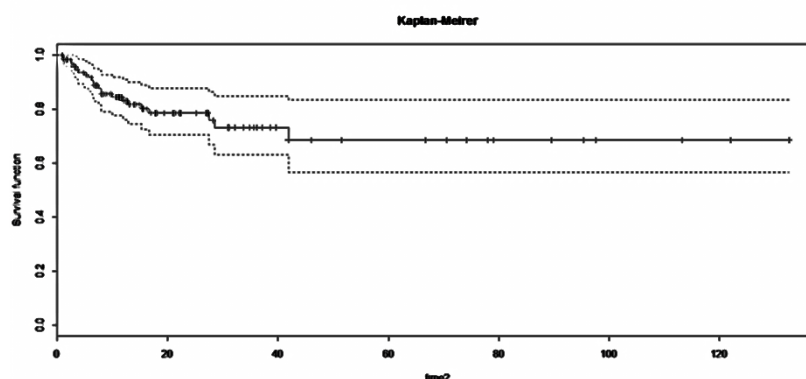
این که ضرایب رگرسیونی مقادیری در بازه $(-\infty, \infty)$ را اختیار می کنند از توزیع های پیشین نرمال با میانگین صفر و واریانس ۱۰۰۰ برای آنها استفاده گردید. پارامتر شکل در توزیع وایبل مقادیر مثبت را می گیرند در نتیجه توزیع پیشین گاما $r \sim \text{Gamma}(1, 0.01)$ برای پارامتر وابستگی تابع مفصل کلایتون از توزیع پیشین گاما $\alpha \sim \text{Gamma}(1, 0.01)$ و برای پارامتر نسبت شفایافتگی از توزیع پیشین بتا $p_j \sim \text{Beta}(1, 1)$ استفاده شد. سطح معنی داری پارامترها ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. تمام شبیه سازی با استفاده از زنجیره هایی به طول ۵۰ هزار با در نظر گرفتن ۱۰ هزار مشاهده اول به عنوان دوره داغیدن انجام گرفت. همچنین برای بهبود خود همبستگی از هر ۵ مشاهده تولید شده به کمک الگوریتم متروپلیس-هستینگ یک مشاهده انتخاب شد. همه تحلیل ها در نرم افزار OpenBugs صورت گرفت.

بیماری قوز قرنیه بودند و طی سال های ۱۳۸۰ - ۱۳۶۵ در بیمارستان های لبافی نژاد و حضرت رسول (ص) تحت عمل پیوند قرنیه دوطرفه قرار گرفته اند. اطلاعات به دست آمده در این مطالعه، برای بیماران شامل جنس (زن و مرد) و سن بیمار در زمان پیوند اول و دوم و برای قرنیه ها شامل قطر قرنیه دهنده، قطر بستر گیرنده، تازه بودن یا نگهداشته شدن قرنیه پیوندی در محلول، ورم ملتحمه بهاره (آلرژی شدید چشمی)، واسکولاریزیشن و پیوند مجدد است. یکی از روش های متداول و ساده برای شناسایی وجود افراد مصون، رسم نمودار کاپلان-مایر است. در صورت وجود افراد مصون این نمودار تا قبل از رسیدن به نقطه صفر به صورت خط افقی در می آید. همان طور که در شکل ۱ و ۲ مشاهده می شود در این داده ها وجود افراد مصون تایید می شود.

برای اجرای تحلیل بیزی بر روی داده ها لازم است تا توزیع های پیشین مناسب برای پارامترها انتخاب شود، با توجه به



شکل ۱. نمودار کاپلان مایر برای دفع پیوند قرنیه دو طرفه برای زمان اول



شکل ۲. نمودار کاپلان مایر برای دفع پیوند قرنیه دو طرفه برای زمان دوم

۶ تحلیل داده‌ها

درصد) واسکولاریزاسیون قرنیه و در ۸ مورد (۳/۳ درصد) پیوند مجدد گزارش شده بود. خلاصه‌های آماری پسین پارامترهای مدل دومتغیره شفایافته با استفاده از تابع مفصل کلایتون که شامل میانگین، انحراف معیار و بازه باورمند پارامترها در جدول ۱ آمده است.

با توجه به بازه‌های باورمند ۹۵ درصد (چندک ۲/۵ درصد و ۹۷/۶ درصد) پارامترهای مدل رگرسیونی، مشاهده می‌شود پارامتر واسکولاریزیشن که دارای فاصله اطمینان (۲/۴۰۲، ۰/۳۲۰) بر روی زمان دفع پیوند تأثیرگذار است.

افزایش میزان واسکولاریزیشن باعث افزایش خطر دفع پیوند قرنیه و کاهش بقای پیوند می‌شود. بنا بر این افرادی که واسکولاریزیشن دارند نسبت به افرادی که واسکولاریزیشن ندارند خطر دفع پیوند افزایش می‌یابد.

برآورد میانگین پارامتر همبستگی تابع مفصل کلایتون برابر ۰/۴۷۲ شد. نسبت شفایافتگی برای زمان‌های بقا اول و دوم به ترتیب برابر ۰/۴۶۰ و ۰/۶۵۱ برآورد شد. همچنین فواصل اطمینان ۹۵ درصد برای نسبت شفایافتگی زمان‌های بقا اول و دوم به ترتیب (۰/۱۴۸، ۰/۶۶۸) و (۰/۳۴۵، ۰/۷۹۹) به دست آمد.

از بین ۱۱۹ بیماری که اطلاعات آنان ثبت شده است ۴۷ نفر (۵/۳۹ درصد) زن و ۷۲ نفر (۵/۶۰ درصد) مرد بوده‌اند. سن بیماران در زمان پیوند چشم اول در دامنه ۱۱ تا ۵۱ سالگی با میانگین ۵/۲۵ سال و در زمان پیوند دوم در دامنه ۱۲ تا ۵۸ سالگی با میانگین ۸/۲۸ سال بوده است. فاصله زمانی بین پیوند چشم اول و دوم در دامنه ۸/۳ تا ۲۰۴ ماه با میانگین ۶/۴۴ ماه و میانه ۲/۳۴ ماه بوده و تنها ۷ درصد از پیوندها در فاصله زمانی کمتر از یک سال انجام گرفته است. در بین ۲۳۸ پیوند انجام شده در ۵۴ مورد (۷/۲۲ درصد) دفع پیوند رخ داده است، که از این بین ۳۱ مورد مربوط به چشم اول و ۲۳ مورد مربوط به چشم دوم بوده است. همچنین ۱۸ مورد از دفع‌ها (۳/۳۳) مربوط به دفع دو طرفه و ۳۶ مورد (۷/۶۶ درصد) مربوط به دفع یک طرفه بوده است.

اندازه قطر پیوند برای دهنده در دامنه ۲۵/۸ تا ۵/۸ میلی‌متر با میانه ۸ میلی‌متر و بستر پیوند برای گیرنده در دامنه ۷ تا ۲۵/۸ میلی‌متر با میانه ۵/۷ میلی‌متر بوده است. ۷/۳۸ درصد از قرنیه‌های پیوندی تازه و بقیه در محلول نگهداری شده بودند. در ۱۰ مورد (۲/۴ درصد) آلرژی شدید چشمی، در ۱۱ مورد (۶/۴ درصد)

جدول ۱. خلاصه‌های آماری پسین مدل بقا دومتغیره بر اساس تابع مفصل کلایتون به داده‌های پیوند قوز قرنیه دو طرفه

متغیر	میانگین پسین	انحراف استاندارد	بازه باورمند ۹۵ درصد	نسبت خطر
جنس	-۰/۰۱۷۴	۰/۳۸۵	(-۰/۷۷۴، ۰/۷۳۴)	۰/۹۸۲
سن	۰/۰۲۴۸	۰/۰۲۳۳	(-۰/۲۰۴، ۰/۰۶۹۹)	۱/۰۲۵
تازگی قرنیه	-۰/۰۶۷۸	۰/۴۰۸	(-۱/۴۶۹، ۰/۱۳۵)	۰/۵۰۷
آلرژی شدید چشمی	۱/۳۱۶	۰/۶۸۲	(-۰/۰۸۹، ۲/۵۸۲)	۳/۸۹۶
واسکولاریزیشن	۱/۲۵۳	۰/۶۰۶	(۰/۳۲۰، ۲/۴۰۲)	۳/۵
نسبت شفایافتگی برای زمان اول	۰/۴۶۰	۰/۱۳۴	(۰/۱۴۸، ۰/۶۶۸)	
نسبت شفایافتگی برای زمان دوم	۰/۶۵۱	۰/۱۱۴	(۰/۳۴۵، ۰/۷۹۹)	
پارامتر شکل برای زمان اول	۰/۸۵۲	۰/۱۴۴	(۰/۵۸۳، ۱/۱۴۴)	
پارامتر شکل برای زمان دوم	۱/۰۰۸	۰/۱۸۶	(۰/۶۲۴، ۱/۳۵۶)	
مقدار ثابت	-۳/۷۹۱	۰/۹۳۶	(-۵/۶۶، -۲/۰۳۴)	
پارامتر وابستگی	۰/۴۷۲	۰/۴۰۷	(۰/۰۱۷، ۱/۵۳۴)	

بحث و نتیجه‌گیری

در پیوند قرنیه شناسایی عوامل خطر بر دفع پیوند قرنیه بسیار مهم است. از آنجایی که در پیوند قرنیه درصد بالایی از افراد قرنیه پیوندی را دفع نمی‌کنند، در نتیجه در این نوع داده‌ها درصد افراد سانسور شده قابل توجه است بنا بر این از روش‌های متداول تحلیل بقا برای این نوع داده استفاده نمی‌شود به همین دلیل در این مطالعه از مدل‌های شفایافته استفاده شد. با توجه به این‌که عوامل خطر ناشناخته محیطی و ژنتیکی می‌توانند در اعضای جفتی بدن مانند چشم تأثیر بگذارند، بنا بر این انتظار می‌رود بین زمان‌های دفع پیوند قرنیه چشم اول و چشم دوم همبستگی وجود داشته باشد. در این مطالعه، مدل بقا دومتغیره با نسبت شفایافته با استفاده از تابع مفصل به داده‌ها برازش داده شد. برای توزیع حاشیه‌ها از توزیع وایبل آمیخته استفاده شد. از آنجا که زمان‌های بقا دومتغیره به هم وابسته هستند، برای در نظر گرفتن وابستگی میان زمان‌های بقا اول و دوم از تابع مفصل ارشمیدسی کلایتون استفاده شد. برای برآورد پارامترها از روش بیزی و بر اساس الگوریتم مونته‌کارلوی زنجیره مارکوفی و به کمک نرم‌افزار OpenBugs انجام گرفت.

در این مطالعه وجود واسکولاریشن قرنیه عامل مؤثری در دفع پیوند قرنیه است، به‌طوری‌که در مطالعه کریمیان [۱۸]، خیری و دیگران [۱۹]، پزایز و دیگران [۲۰]، پندا و دیگران [۲۱] جونز [۲۲]، شجاع [۲۳]، اینوو [۲۴] نیز افزایش میزان واسکولاریزاسیون موجب افزایش خطر دفع گردید. در مطالعه کیلی و دیگران [۲۵] نیز که با استفاده از مدل خطر متناسب کاکس به بررسی عوامل مؤثر بر دفع پیوند قرنیه پرداختند واسکولاریزاسیون قرنیه اثر معنی‌داری در دفع پیوند قرنیه داشت. در مطالعه حاضر سن گیرنده بر روی دفع پیوند معنی‌دار نبود در مطالعه خیری [۱۹] سن گیرنده در زمان انجام پیوند عامل مؤثری بوده است به این صورت که بالا بودن سن در زمان انجام پیوند باعث افزایش خطر دفع می‌شد. در مطالعه ماسچ و دیگران [۲۶] که بر روی دفع پیوند با علل مختلف انجام شد سن پایین گیرنده عامل مؤثری در دفع پیوند بوده است در حالی که در مطالعه کریمیان و دیگران [۱۸] که بر روی دفع پیوند با علل مختلف

انجام شد، سن گیرنده اثر معنی‌داری در دفع پیوند نداشته است. در مطالعه حاضر تازگی قرنیه نیز بر روی دفع پیوند اثر معنی‌دار نداشت در صورتی که در مطالعه زارع و دیگران [۲۷] 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 سه ماه، تنها در گروه قرنیه تازه از نظر آماری معنی‌دار بود. متغیرهای جنس و آلرژی چشمی نیز در زمان دفع پیوند مؤثر نبودند. در مطالعه زارع و دیگران [۲۷] که علل مختلف پیوند قرنیه 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 (۲۱/۶ درصد) و ۱۶۳ مورد زن (۱۵/۵ درصد) مربوط به بیماران مبتلا به قوز قرنیه بودند. در مطالعه خیری و دیگران [۱۸] نیز جنس و آلرژی چشمی از عوامل معنی‌داری نبودند.

در تحلیل بقا در صورت وجود نسبتی از افراد با مدت زمان بقای بیشتر نسبت به سایرین استفاده از مدل‌های بقای استاندارد مناسب نمی‌باشد، به‌خاطر این‌که در این نوع مدل‌ها فرض بر این است که تمام افراد در مطالعه پیشامد مورد نظر برای آن‌ها رخ می‌دهد و یک جامعه همگن در نظر می‌گیرند. در صورتی که در مدل‌های شفایافته با یک جامعه ناهمگن از افراد شفایافته و در معرض خطر مواجه هستیم. بنا بر این برای مدل‌بندی این داده‌ها از مدل‌های شفایافته مناسب می‌باشد. از طرفی وابستگی که میان زمان‌های بقا دومتغیره وجود دارد را با استفاده از تابع مفصل کلایتون مدل‌بندی کردیم. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده میانگین پسین پارامتر همبستگی تابع مفصل برابر با ۰/۴۷۲ برآورده شد. نسبت شفایافتگی برای زمان‌های بقا اول و دوم به‌ترتیب ۰/۴۶۰ و ۰/۶۵۱ برآورد شد. علاوه بر مدل در نظر گرفته شده، می‌توان برای در نظر گرفتن وابستگی میان داده‌های بقا چندمتغیره به جای تابع مفصل از مدل شکنندگی استفاده کرد و نتایج را با هم مقایسه کرد.

سپاس‌گزاری

چمران اهواز قدردانی می‌نمایم.

مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد نویسنده اول می‌باشد که بدینوسیله از حمایت‌های معنوی دانشگاه شهید

مراجع

- [1] Javadi, M. A. (2000). KERATOCONUS (A MAJOR REVIEW).
- [2] Khodadoust, A. A. (1973). The allograft rejection reaction: the leading cause of late failure of clinical corneal grafts. *Corneal Graft Failure*, **15**, 151-167.
- [3] Cherubini, U., Luciano, E., and Vecchiato, W. (2004). *Copula Methods in Finance*. John Wiley and Sons.
- [4] Nelsen, R. B. (2007). *An Introduction to Copulas*. Springer Science and Business Media.
- [5] Trivedi, P. K., and Zimmer, D. M. (2007). Copula modeling: an introduction for practitioners. *Foundations and Trends in Econometrics*, **1(1)**, 1-111.
- [6] Chiou, S. C., and Tsay, R. S. (2008). A copula-based approach to option pricing and risk assessment. *Journal of Data Science*, **6(3)**, 273-301.
- [7] Zhang, S., Zhang, Y., Chaloner, K., and Stapleton, J. T. (2010). A copula model for bivariate hybrid censored survival data with application to the MACS study. *Lifetime Data Analysis*, **16(2)**, 231-249.
- [8] Vaupel, J. W., Manton, K. G., and Stallard, E. (1979). The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography*, **16(3)**, 439-454.
- [9] Shih, J. H., and Louis, T. A. (1995). Inferences on the association parameter in copula models for bivariate survival data. *Biometrics*, 1384-1399.
- [10] Aslanidou, H., Dey, D. K., and Sinha, D. (1998). Bayesian analysis of multivariate survival data using Monte Carlo methods. *Canadian Journal of Statistics*, **26(1)**, 33-48.
- [11] Oakes, D. (1989). Bivariate survival models induced by frailties. *Journal of the American Statistical Association*, **84(406)**, 487-493.
- [12] Romeo, J. S., Tanaka, N. I., and Pedroso-de-Lima, A. C. (2006). Bivariate survival modeling: a Bayesian approach based on copulas. *Lifetime Data Analysis*, **12(2)**, 205-222.

- [13] Louzada, F., Suzuki, A. K., and Cancho, V. G. (2013). The FGM long-term bivariate survival copula model: modeling, Bayesian estimation, and case influence diagnostics. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, **42**(4), 673-691.
- [14] Yakovlev, A. Y., and Tsodikov, A. D. (1996). *Stochastic Models of Tumor Latency and their Biostatistical Applications*. New Jersey: World Scientific, River Edge.
- [15] Suzuki, A. K., Louzada, F., and Cancho, V. G. (2013). On estimation and influence diagnostics for a bivariate promotion lifetime model based on the fgm copula: A fully Bayesian computation. *TEMA (São Carlos)*, **14**(3), 441-461.
- [16] Maller, R. A., and Zhou, X. (1996). *Analysis with Long-Term Survivors*. Wiley, New York.
- [17] Kleinbaum, D. G. (1998). Survival analysis, a self-learning text. *Biometrical Journal: Journal of Mathematical Methods in Biosciences*, **40**(1), 107-108.
- [18] karimian, F., Javadi, M. A., Jafarinasan, M. R., Hoseini, M., and Anisian, A. (2002). Prevalence and factors associated with corneal graft rejection at Labbafinejad medical center. *Journal of Ophthalmic*, **1**, 3-15.
- [19] Kheiri, S., Meshkani, M. R., and Faghihzadeh, S. (2005). A correlated frailty model for analysing risk factors in bilateral corneal graft rejection for Keratoconus: a Bayesian approach. *Statistics in Medicine*, **24**(17), 2681-2693.
- [20] Price, M. O., Thompson, R. W., and Price, F. W. (2003). Risk factors for various causes of failure in initial corneal grafts. *Archives of Ophthalmology*, **121**(8), 1087-1092.
- [21] Panda, A., Vanathi, M., Kumar, A., Dash, Y., and Priya, S. (2007). Corneal graft rejection. *Survey of Ophthalmology*, **52**(4), 375-396.
- [22] Jonas, J. B., Rank, R. M., and Budde, W. M. (2002). Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty. *American Journal of Ophthalmology*, **133**(4), 437-443.
- [23] Shoja, M. R., and Besharati, M. R. (2006). Indications and outcome of penetrating keratoplasmy in Yazd.
- [24] Inoue, K., Amano, S., Oshika, T., and Tsuru, T. (2001). Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, **79**(3), 251-255.
- [25] Kelly, T. L., Williams, K. A., and Coster, D. J. (2011). Corneal transplantation for keratoconus: a registry study. *Archives of Ophthalmology*, **129**(6), 691-697.
- [26] Musch, D. C., and Meyer, R. F. (1989). Risk of endothelial rejection after bilateral penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, **96**(8), 1139-1143.

- [27] Zare, M., Feizi, S., and Ghiasian, L. (2013). Deep Anterior Lamellar Keratoplasty Using Frozen versus Fresh Corneas in Patients with Keratoconus.