

## مدل سازی توام داده‌های بقا و طولی و کاربرد آن در بررسی عوامل موثر بر آسیب حاد کلیوی

زهرا صدقی فرد: دانشجوی کارشناسی ارشد گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. z.sedghifard@gmail.com

\*دکتر فرید زایری: دانشیار و متخصص آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول). fzayeri@gmail.com

دکتر احمد رضا باغستانی: استادیار و متخصص آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. baghestani.ar@gmail.com

راضیه اولاد دیلمقانیان: دانشجوی کارشناسی ارشد گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. rdilmaghanian@smbu.ac.ir

دکتر رضا صفیاریان: استادیار متخصص جراحی عمومی و فوق تخصص جراحی قلب و عروق بخش جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران. r.safarian@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۸/۲۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۲/۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات پزشکی داده‌های بقا به همراه اندازه‌های مکرر جمع‌آوری می‌شوند. وقتی هر دوی این خروجی‌ها از یک فرد مشخص ثبت شده و متغیر بقا به نشانگر زیستی طولی وابسته باشد، استفاده از مدل توام بقا و طولی توصیه می‌شود. **روش کار:** در این مطالعه گذشته نگر، ۸۴ بیمار که تحت جراحی بای پس عروق کرونری قرار گرفته و طی سال‌های ۸۰ تا ۸۸، پس از جراحی در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان جماران تهران، بستری بودند، برای مطالعه انتخاب شدند. رویداد مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی (کاهش ۲۵٪ از مقدار اولیه GFR) به عنوان رویداد تحلیل بقا و اندازه‌گیری‌های مکرر حجم ادرار تا رسیدن به این رویداد، داده‌های طولی مطالعه را تشکیل دادند. **یافته‌ها:** نتایج به‌دست آمده در این مطالعه نشان داد که سن بالاتر ( $HR=1/112$ )، جنسیت مرد ( $HR=4/307$ )، تعداد بیشتر رگ‌های جراحی شده ( $HR=1/874$ ) در کاهش مقدار GFR و بروز مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی موثر بوده‌اند. **نتیجه‌گیری:** در این مطالعه این نتیجه حاصل شد که کاهش حجم ادرار می‌تواند نشانگر پزشکی مناسبی برای بروز مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی باشد. همچنین با توجه به این که مدل توام وابستگی بین دو پاسخ طولی و بقا را در نظر می‌گیرد، نتایج دقیق‌تری نسبت به مدل‌های رایج به‌دست می‌دهد.

**کلیدواژه‌ها:** مدل سازی توام بقا و طولی، جراحی بای پس عروق کرونری، آسیب حاد کلیوی

### مقدمه

عمل جراحی بای پس عروق کرونری (CABG - Coronary Artery Bypass Grafting) جراحی است که به منظور از بین بردن درد سینه‌ای و کاهش خطر مرگ به سبب بیماری‌های عروق کرونری انجام می‌شود. همچنین این جراحی به منظور از بین بردن گرفتگی‌های رگ‌های کرونری نیز انجام می‌شود (۱). خون دریافتی به ماهیچه قلب به سبب بسته شدن عروق کرونری قلب کاهش می‌یابد. رگ‌ها یا عروق از هر جای دیگر بدن بیمار به رگ‌های کرونری پیوند زده می‌شود تا گرفتگی‌هایی که به سبب تجمع چربی در عروق شده است را بای پس کنند و سبب بهبود در تامین

خون برای گردش خون کرونری در ماهیچه‌های

قلبی شود (۲).

جراحی CABG پیامدهای کوتاه‌مدت و طولانی مدت بسیاری را در بردارد. اختلال در عملکرد کلیه یکی از عوارض این جراحی است که در بخش مراقبت‌های ویژه بسیار شایع می‌باشد (۳). این عارضه به خوبی می‌تواند نرخ مرگ و میر داخل بیمارستان یا مرگ و میر ۹۰ روزه (۴) یا مشکلات پس از جراحی را افزایش دهد (۵). همچنین ثابت شده است که عواملی مانند سن بالا، اختلالات کلیوی پیش از جراحی و دیابت می‌توانند بر بروز اختلالات کلیوی پس از جراحی موثر باشند.

مطابق طبقه‌بندی RIFLE (Risk Injury)

طولی می‌باشد. بنابراین، مدل توام با در نظر گرفتن وابستگی میان دو پاسخ سبب می‌شود که با برآورد دقیق تر پارامترها، استنباط‌های معتبرتری به منظور تشخیص اثر متغیرهای کمکی بر فرآیندهای طولی و بقا به دست آید (۹).

برای تحلیل چنین داده‌هایی روش‌های مختلفی وجود دارد. یکی از این روش‌ها افزودن اثرات تصادفی مشترک است که همبستگی میان این دو نوع متغیر پاسخ را در نظر می‌گیرد و در این پژوهش از این روش استفاده شده است.

### روش کار

در این مطالعه اسنادی گذشته نگر، ۸۴ بیمار که تحت جراحی بای پس عروق کرونری قرار گرفته و طی سال‌های ۸۰ تا ۸۸، پس از جراحی در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان جماران تهران، بستری بودند، برای مطالعه انتخاب شدند. از آنجا که وجود سابقه بیماری کلیوی می‌تواند بر بروز مشکلات کلیوی پس از جراحی موثر باشد، بیمارانی که سابقه اختلالات کلیوی نداشتند و در بدو ورود به بخش مراقبت‌های ویژه، مقدار نرخ فیلتراسیون گلومرولی (Glomerular Filtration Rate-GFR) آن‌ها بیشتر از ۶۰ میلی‌لیتر بر دقیقه در هر ۱/۷۳ مترمربع بودند، برای مطالعه کاندید شدند.

در این مطالعه، هر بیمار تا زمانی پیگیری شد که وارد مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی نشده باشد. بنابراین، رویداد کاهش ۲۵٪ از مقدار اولیه GFR به عنوان پیامد اصلی (رویداد تحلیل بقا) و اندازه‌گیری‌های مکرر حجم ادرار تا رسیدن به این رویداد، داده طولی مطالعه را تشکیل می‌دهند. پس از بستری، حجم ادرار و مقدار GFR بیماران به‌طور منظم اندازه‌گیری شد. سن، جنس، وزن، تعداد رگ‌های جراحی شده و وضعیت دیابت بیماران نیز ثبت شد. به‌علاوه، داروهای تجویز شده برای بیماران نیز با دوز تجویزی مشخص شد. در صورتی که بیمار برای بروز عفونت ریسک بالایی داشته باشد، یک آمینوگلیکوزید مانند جنتامایسین تجویز خواهد شد. نرخ تجویزی جنتامایسین ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم می‌باشد.

Failure Loss End Stage Renal Disease) برای مرحله ریسک حاد کلیوی، زمانی که میزان فیلتراسیون گلومرولی (Glomerular Filtration Rate- GFR) بیش از ۲۵٪ از مقدار اولیه خود کاهش یابد، بیمار در مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی قرار می‌گیرد. مقدار اولیه برای GFR اولین اندازه‌گیری پس از ورود به ICU در نظر گرفته شد که معمولاً در ساعت اولیه انجام گرفته است. به‌عنوان نشانگر دیگر، اگر حجم ادرار خروجی فرد برای بیشتر از ۶ ساعت در سطحی کمتر از ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ساعت قرار گیرد، بیمار در مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی قرار می‌گیرد (۶). با وجود آن که نشانگر میزان حجم ادرار به تنهایی می‌تواند گمراه‌کننده باشد (۷ و ۸)، از توجه بیشتری برای پزشکان برخوردار است، زیرا به دفعات زیادی در طول روز اندازه‌گیری و مشاهده شده و برای تشخیص سریع اختلال در عملکرد کلیه بسیار کاربرد دارد (۶). بنابراین، مشاهده همزمان حجم ادرار خروجی و مقدار GFR اطلاعات دقیق‌تری را از عملکرد کلیه بیمار به دست می‌دهد. بررسی همزمان مقدار GFR و حجم ادرار نیازمند روش‌های آماری پیچیده‌تری تحت عنوان مدل سازی توام داده‌های بقا و طولی است.

در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات پزشکی اغلب بیش از یک خروجی برای هر فرد جمع‌آوری می‌شود. به‌این صورت که علاوه بر متغیر پاسخ اصلی که هدف اصلی مطالعه بررسی آن است، متغیرهای پاسخ دوم و حتی سوم نیز در طول مطالعه ثبت می‌شوند. این داده‌ها، اغلب داده‌های بقا و اندازه‌های مکرر هستند که به‌صورت همزمان جمع‌آوری می‌شوند. روش‌های متفاوتی در دهه‌های گذشته به‌منظور تحلیل این داده‌ها به‌طور مجزا ارائه شده است، اما زمانی که هر دوی این خروجی‌ها از یک فرد مشخص ثبت شده باشند و متغیر بقا به نشانگر زیستی طولی وابسته باشد، مدل‌های جداگانه کلاسیک به دلیل اینکه نمی‌توانند وابستگی این دو نوع متغیر پاسخ را در نظر بگیرند، منجر به برآوردهای اریب و نتایج نامعتبری خواهند شد (۹)، روش مناسب برای رفع این مشکل، استفاده از مدل‌های توام بقا و

وابستگی بین  $W_{2i}$  و  $W_{1i}$  رخ خواهد داد. در این روش، مدل توام از پیوند خوردن زیرمدل‌های (۱) و (۲) با در نظر گرفتن روابط (۳) و (۴) به دست خواهد آمد (۱۰).

$$W_{1i}(t) = U_{1i} + U_{2i}t \quad (۳)$$

$$W_{2i}(t) = r_1 U_{1i} + r_2 U_{2i} + r_3 (U_{1i} + U_{2i}t) \quad (۴)$$

پارامترهای  $r_1$  و  $r_2$  و  $r_3$  در رابطه (۴)، وابستگی بین دو زیر مدل بقا و طولی را به ترتیب از طریق عرض از مبدهای تصادفی، شیب‌های تصادفی و مقادیر طولی برازش یافته در زمان رخداد  $W_{1i}(t)$  در نظر می‌گیرد. با استفاده از نرم‌افزار (nlmixed) SAS (proc) مدل توام برازش شد.

#### یافته‌ها

همان‌طور که پیشتر توضیح داده شد، رویداد بقا را قرار گرفتن بیمار در مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی پس از جراحی CABG در نظر گرفته‌ایم. پیشگوهایی که می‌خواهیم اثر آن‌ها در مدل بررسی شوند عبارت هستند از: سن، جنس، تعداد رگ‌های جراحی شده، وضعیت دیابتی بودن، وزن و مصرف جنتامایسن پس از جراحی. تعداد ۸۴ بیمار پس از جراحی پیگیری شدند که ۲۸ نفر (۳۱٪) از آن‌ها رویداد موردنظر (کاهش ۲۵٪ در مقدار GFR از مقدار اولیه) را تجربه کرده‌اند. میانگین (انحراف معیار) سنی بیماران مورد مطالعه ۵۸/۵۸ (۱۰/۳۳) سال بود که جوان‌ترین آن‌ها ۳۴ و کهنسال‌ترین آن‌ها ۷۹ سال سن داشتند. میانگین (انحراف معیار) وزن بیماران مورد مطالعه ۷۵/۳۰ (۱۲/۴۳) کیلوگرم بود. میانگین زمان بقا برای گروهی که رویداد موردنظر را تجربه کردند، ۱۸/۱۶ ساعت بود، در حالی که افراد سانسور شده که تا انتهای مطالعه رویداد را تجربه نکردند به طور میانگین ۳۹/۳۸ ساعت پیگیری شدند. بیشتر رویدادها در بازه زمانی (۱۳/۵-۱۹/۸) ساعت پس از جراحی اتفاق افتاد. کمترین و بیشترین حجم ادرار برای هر فرد به ترتیب ۰/۵ و ۱۶ میلی‌لیتر بر ساعت بوده است. متغیرهای مستقل در جدول ۱ توصیف شده‌اند.

برای مدل‌بندی همزمان چنین داده‌هایی، اغلب فرض می‌شود که داده‌های طولی از یک مدل اثرات آمیخته خطی و داده‌های بقا از مدل‌های پارامتری یا نیمه‌پارامتری پیروی می‌کنند.

مدل‌های اثرات آمیخته خطی به‌طور وسیعی برای داده‌های طولی پیوسته استفاده می‌شود. یک مجموعه از اندازه‌گیری‌های  $y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{ini}$  برای فرد  $i$ ام در زمان‌های  $t_{i1}, t_{i2}, \dots, t_{ini}$  را در نظر بگیرید، یک مدل اثرات آمیخته خطی عموماً به‌صورت زیر مدل‌بندی می‌شود:

$$y_{ij} = \mu_i(t_{ij}) + W_{1i}(t_{ij}) + \varepsilon_{ij} \quad (۱)$$

که  $\mu_i(t) = X_{it}^T(t)\beta_1$  میانگین مقادیر اندازه‌گیری شده افراد مختلف در موقعیت  $i$ ام آن‌ها،  $W_{1i}(t) = U_{1i} + U_{2i}t$  اثرات تصادفی فردنگر را وارد مدل کرده، و  $\varepsilon_{ij} \sim MV..(0, R_i)$ ،  $R_i = \sigma^2 I_{n_i}$  است. بردار اثرات ثابت،  $\beta_1$  بردار اثرات تصادفی است که متناظر با  $(U_{1i}, U_{2i})$ ، عرض از مبدا و شیب تصادفی برای فرد  $i$ ام است،  $X_{1i}$  و ماتریس متغیرهای کمکی هستند.

همان‌طور که گفته شد رویداد مورد نظر، کاهش ۲۵٪ مقدار GFR از مقدار اولیه آن است. برای مدل‌بندی داده‌های بقا از مدل پارامتری نمایی استفاده شد. خطر رخداد برای فرد  $i$ ام در زمان  $t$  بر اساس مدل نمایی به‌صورت زیر خواهد شد:

$$h_i(t) = \mu_i(t) = \exp(X_{2i}^T(t)\beta_2 + W_{2i}(t)) \quad (۲)$$

در اینجا نیز  $W_{2i}(t) = d_{2i}^T U_i$  اثرات تصادفی فردنگر را در نظر می‌گیرد که  $U_i \sim MV(0, G)$  بردار اثرات تصادفی،  $\beta_2$  بردار اثرات ثابت، و  $X_{2i}^T$  و  $d_{2i}^T$  ماتریس متغیرهای کمکی هستند.

برای مدل‌بندی توام داده‌های طولی و داده‌های بقا روش‌های متفاوتی وجود دارد که در این مطالعه از روش اثرات تصادفی مشترک استفاده شده است. در روش اثرات تصادفی مشترک وابستگی بین دو فرایند طولی و بقا از طریق

جدول ۱- توصیف متغیرهای مستقل

متغیر جنسیت	طبقه	تعداد (درصد)
تعداد رگ‌های جراحی شده	مرد	۵۶ (۶۶/۶۶)
	زن	۲۸ (۳۳/۳۳)
	۱	۵ (۵/۹۵)
	۲	۱۴ (۱۶/۳۷)
دیابت	۳	۴۲ (۵۰/۰۰)
	۴	۲۳ (۲۷/۶۷)
جنتامایسین	غیر دیابتی	۶۲ (۷۳/۵۱)
	دیابتی	۲۲ (۲۶/۴۸)
	مصرف نشده	۵۵ (۶۵/۷۷)
	مصرف شده	۲۹ (۳۴/۲۲)

داده‌های طولی نتایج درج شده در جدول ۲ حاصل شد.

$$\begin{aligned}
 \text{Urine}_i = & \beta_1 + \beta_2 \times \text{Time}_i + \beta_3 \times \text{Age}_i \\
 & + \beta_4 \times \text{Sex}_i + \beta_5 \\
 & \times \text{Diabetes}_i + \beta_6 \\
 & \times \text{Gentamicin}_i + \beta_7 \\
 & \times \text{Weight}_i + \beta_8 \times \text{Day}_i \\
 & + \beta_9 \times \text{Surgery} + u_{1i} \\
 & + u_{2i} \times \text{Time}_i + \varepsilon_i
 \end{aligned}$$

از برازش مدل بقا در جدول ۲ نتیجه شد که سن ( $p = 0/003$ )، جنس ( $p = 0/007$ )، تعداد رگ‌های جراحی شده ( $p = 0/034$ ) در بروز مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی موثر هستند. مصرف جنتامایسین در بروز مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی تاثیری نداشته، همچنین دیابتی‌ها از ریسک بیشتری برای اختلالات کلیوی پس از جراحی برخوردار نیستند. از برازش این مدل نتیجه شد که مردان ریسک آسیب حاد کلیوی را  $9/276$  برابر زنان تجربه کردند. به ازای افزایش هر یک رگ بای پس شده، خطر ریسک آسیب حاد کلیوی  $6/751$  برابر می‌شود، همچنین به ازای افزایش هر یک سال به سن بیمار، خطر مرحله ریسک آسیب کلیوی  $1/102$  برابر شده است. از برازش مدل طولی مشاهده می‌شود که حجم

ابتدا داده‌های بقا و طولی به‌طور جداگانه و بدون در نظر گرفتن وابستگی میان دو پاسخ تحلیل شدند تا امکان مقایسه نتایج با یافته‌های حاصل از مدل توام طولی و بقا حاصل شود. مدل پارامتری نمایی برای داده‌های بقا به‌صورت زیر برازش داده شد؛ همان‌طور که گفته شد کاهش  $25\%$  در مقدار GFR به‌عنوان رویداد بقا در نظر گرفته شد.

$$\begin{aligned}
 h_i(t) = \log(\mu_i) = & \beta_1 + \beta_2 \times \text{Age}_i + \beta_3 \\
 & \times \text{Sex}_i + \beta_4 \times \text{Diabetes}_i \\
 & + \beta_5 \text{Surgery} + \beta_6 \\
 & \times \text{Gentamicin}_i \\
 & + \beta_7 \times \text{Weight}_i
 \end{aligned}$$

همچنین مدل اثرات آمیخته خطی برای داده‌های طولی به‌صورت زیر برازش داده شد، به‌طوری که متغیر پاسخ، میزان ادرار خروجی فرد در زمان‌های پیگیری و متغیرهای پیشگو، سن، جنس، وزن، وضعیت دیابت بیمار، مصرف جنتامایسین و تعداد رگ‌های جراحی شده می‌باشد. متغیر دوحالتی زمان ادرار (روز یا شب) را نیز به منظور حصول برآوردهای دقیق‌تر و توجیه حجم بیشتر ادرار در طول روز وارد مدل می‌کنیم.

در نهایت با برازش مدل پارامتری نمایی برای داده‌های بقا و مدل اثرات آمیخته خطی برای

جدول ۲- نتایج حاصل از برازش جداگانه مدل‌های طولی و بقا

مدل	متغیر	طبقه	برآورد	خطای معیار	مقدار احتمال	نسبت خطر		
بقا	سن	-	-/۰۰۹۵	۰/۰۳۵	۰/۰۰۳	۱/۱۰۲		
		-	۱/۹۰۹	۶/۰۹۴	۰/۰۳۴	۶/۷۵۱		
	تعداد رگ‌های جراحی شده جنسیت	-	-	-	-	-	-	
		مرد	زن (طبقه مرجع)	۲/۲۲۷	۷/۵۹۹	۰/۰۰۷	۹/۲۷۶	
	جنتامایسین	مصرف شده	مصرف نشده (طبقه مرجع)	-/۳۷۱	۱/۳۳۰	۰/۶۸۳	۱/۴۵۴	
		-	-	-	-	-	-	
	وزن	-	-	-/۰۴۹	۰/۰۳۴	۰/۰۹۷	۱/۰۵۴	
		دیابت	دیابتی	-/۳۰۰	۱/۰۵۳	۰/۷۰۰	۱/۳۵۰	
	طولی	وزن	-	-	-	-	-	
			-	-	-	-	-	
		سن	-	-	-/۰۱۱	۰/۰۰۶	۰/۰۶۴	-
			-	-	-	-	-	-
جنسیت		مرد	زن (طبقه مرجع)	-/۳۱۹	۰/۱۳۵	۰/۰۱۸	-	
		-	-	-	-	-	-	
جنتامایسین		مصرف شده	مصرف نشده (طبقه مرجع)	-/۲۶۹	۰/۱۳۸	۰/۰۵۱	-	
		-	-	-	-	-	-	
دیابت		دیابتی	غیردیابتی (طبقه مرجع)	-/۲۲۷	۰/۱۴۵	۰/۱۱۶	-	
		-	-	-	-	-	-	
زمان ادرار		روز	شب (طبقه مرجع)	-/۷۵۵	۰/۱۰۵	<۰/۰۰۱	-	
		-	-	-	-	-	-	
تعداد رگ‌های جراحی شده	-	-	-/۲۰۶	۰/۰۷۹	۰/۰۰۹	-		
	-	-	-	-	-	-		

نظر گرفتن وابستگی بین دو پیامد طولی و بقا از مدل توام استفاده شد.

همان‌طور که توضیح داده شد، با در نظر گرفتن حجم ادرار به عنوان خروجی مطالعه طولی و مدل اثرات آمیخته خطی برای این داده‌ها، و مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی به عنوان رویداد تحلیل بقا و مدل نمایی برای این داده‌ها، مدل توام طولی و بقا به صورت زیر برازش داده شد، و نتایج درج شده در جدول ۳ حاصل شد.

همان‌طور که ذکر شد برای در نظر گرفتن ارتباط و وابستگی بین دو پاسخ طولی و بقا روش‌های متفاوتی وجود دارد که یکی از آن‌ها افزودن اثرات تصادفی مشترک است.  $u_{1i}$  در مدل

ادرار خروجی پس از جراحی، در طول زمان روند کاهشی داشته است ( $p < ۰/۰۰۱$ ). همچنین، حجم ادرار خروجی در روز بیشتر از شب‌ها بوده است ( $p < ۰/۰۰۱$ ). میزان ادرار بعد از جراحی در زنان و مردان به طور معناداری متفاوت بوده ( $p = ۰/۰۱۸$ ). با افزایش تعداد رگ‌های جراحی شده، حجم ادرار روند افزایشی معناداری داشته است ( $p = ۰/۰۰۹$ )، و با افزایش سن، و مصرف جنتامایسین حجم ادرار روند کاهشی داشته است ولی این کاهش در حجم ادرار معنادار نبوده است. دیابتی بودن و وزن بیمار نیز در حجم ادرار خروجی پس از جراحی تاثیر معناداری نداشته‌اند.

در مرحله آخر به منظور تحلیل بهتر داده‌ها و در

$$Urine_i = \beta_1 + \beta_2 \times Time_i + \beta_3 \times Age_i + \beta_4 \times Sex_i + \beta_5 \times Diabetes_i + \beta_6 \times Gentamicin_i \\ + \beta_7 \times Weight_i + \beta_8 \times Day_i + \beta_9 \times Surgery + u_{1i} + \varepsilon_i$$

$$h_i(t) = \log(\mu_i)$$

$$= \beta_1 + \beta_2 \times Age_i + \beta_3 \times Sex_i + \beta_4 \times Diabetes_i + \beta_5 \times Surgery + \beta_6 \times Gentamicin_i \\ + \beta_7 \times Weight_i + r_1 u_{1i}$$

دارد، یعنی با افزایش حجم ادرار احتمال بروز مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی کاهش می‌یابد. همچنین با توجه نسبت خطر برآورد شده (۰/۵۷۸) می‌توان گفت که به ازای یک واحد افزایش در حجم ادرار، ریسک آسیب حاد کلیوی حدود ۴۲٪ کاهش می‌یابد.

### بحث و نتیجه‌گیری

نشانگر میزان حجم ادرار از اهمیت بیشتری برای پزشکان در تشخیص آسیب‌های کلیوی برخوردار است، زیرا به دفعات زیادی در طول روز اندازه‌گیری و مشاهده شده و برای تشخیص سریع اختلال در عملکرد کلیه بسیار کاربرد دارد (۵). از طرفی این نشانگر به تنهایی می‌تواند گمراه‌کننده باشد (۷و۶)، به طوری که بسیاری از محققین، پزشکان را از استفاده این معیار به تنهایی برحذر داشته‌اند. دلیل این نگرانی این است که این معیار می‌تواند در حضور سازگاری‌های فیزیولوژیکی کلیوی ضعیف عمل کند (۸و۷). با وجود اینکه عبارت کاهش حجم ادرار به طور وسیعی به عنوان نشانگر زیستی برای آسیب حاد کلیوی شناخته شده است، هیچ نسبت خطری برای این کاهش تعریف نشده و تنها افت مقدار آن از یک نقطه ثابت (۵/۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر ساعت) هشدار داده شده است، و به دلیل آنکه نشانگر حجم ادرار به تنهایی در تشخیص آسیب‌های کلیوی می‌تواند گمراه‌کننده باشد از نشانگر دیگری به نام GFR نیز در تشخیص آسیب‌های کلیوی استفاده می‌شود. بنابراین مشاهده همزمان حجم ادرار خروجی و مقدار GFR اطلاعات دقیق‌تری از عملکرد کلیه بیمار را به دست می‌دهد. برای یافتن میزان خطر ابتلا به اختلال عملکرد کلیوی در بیماران بستری در ICU پس از جراحی CABG، اندازه‌های مکرر

بقای بالا در واقع اثر عرض از مبدا تصادفی به کار رفته در مدل طولی است که در مدل بقا نیز ظاهر شده، یعنی ارتباط دو پاسخ طولی و بقا از طریق عرض از مبدهای تصادفی می‌باشد و  $r_1$  پارامتر وابستگی دو مدل طولی و بقا می‌باشد که باید برآورد شود.

در بخش تحلیل بقا، تعداد رگ‌ها ( $p=0/009$ )، جنس ( $p=0/042$ )، سن ( $p=0/001$ ) در سطح ۰/۰۵ معنادار شناخته شده است. مردان بیمار ۴/۳۰۷ برابر مستعدتر از زنان برای تجربه مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی هستند. همچنین به ازای یک سال افزایش سن، مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی ۱/۱۱۲ برابر شده است. افزایش هر یک رگ جراحی شده نیز می‌تواند نرخ بروز ۲۵٪ کاهش در مقدار GFR را ۱/۸۷۴ برابر می‌کند. مصرف جنتامایسین و دیابتی بودن و وزن بیمار تأثیری در میزان ریسک آسیب حاد کلیوی نداشته است.

در بخش تحلیل طولی، میزان حجم ادرار پس از جراحی به طور معناداری کاهش یافته است ( $p<0/001$ ). همان‌طور که مشاهده می‌شود میزان ادرار بیماران در طول روز بیشتر از شب است ( $p<0/001$ ). مصرف جنتامایسین حجم ادرار را پس از جراحی کاهش داده است ( $p=0/011$ ). همچنین حجم ادرار پس از جراحی در زنان و مردان به طور معناداری متفاوت بوده است ( $p=0/022$ ) و وزن و دیابتی بودن و سن بیمار در حجم ادرار خروجی پس از جراحی تأثیر معناداری نداشته‌اند.

پارامتر ارتباطی که شاخصی برای نوع و میزان ارتباط دو پاسخ طولی و بقاست، منفی برآورد شده است. با توجه به منفی بودن آن می‌توان گفت که بین دو پاسخ طولی و بقا ارتباط معکوسی وجود

جدول ۳- نتایج حاصل از برازش مدل توام بقا و طولی

مدل	متغیر	طبقه	برآورد	خطای معیار	مقدار احتمال	نسبت خطر
بقا	سن	-	۰/۱۰۶	۰/۰۳۷	۰/۰۰۱	۱/۱۱۲
	تعداد رگ‌های جراحی شده جنسیت	-	۰/۶۲۸	۰/۲۴۰	۰/۰۰۹	۱/۸۷۴
مرد زن (طبقه مرجع)			۱/۴۶۰	۳/۰۸۸	-	۴/۳۰۷
			-	-	-	-
جنتامایسین					۰/۱۷۵	
	مصرف شده مصرف نشده (طبقه مرجع)		۱/۰۳۲	۲/۱۳۵	-	۲/۸۰۷
وزن دیابت		-	۰/۰۲۹	۰/۰۲۵	۰/۲۳۱	۱/۰۲۹
					۰/۳۶۴	
دیابتی غیردیابتی (طبقه مرجع)			۰/۵۴۸	۱/۰۴۴	-	۱/۷۳۰
			-	-	۰/۰۴۲	-
پارامتر ارتباطی		-	-۰/۵۴۸	۰/۲۷۵	-	-۰/۵۷۸
طولی	زمان	-	-۰/۱۶۳	۰/۰۰۹	<۰/۰۰۱	
	وزن	-	-۰/۰۰۱	۰/۰۰۵	۰/۷۸۸	
سن جنسیت		-	-۰/۰۱۲	۰/۰۰۴	۰/۰۶۲	
			۰/۳۹۱			
مرد زن (طبقه مرجع)			-	۰/۱۵۱	۰/۰۲۲	
				-	-	
جنتامایسین			-۰/۳۶۲			
	مصرف شده مصرف نشده (طبقه مرجع)		-	۰/۱۳۸	۰/۰۱۱	
دیابت			-۰/۲۶۴			
	دیابتی غیردیابتی (طبقه مرجع)		-	۰/۱۵۵	۰/۰۹۲	
زمان ادرار روز شب (طبقه مرجع)			۰/۷۵۴			
			-	۰/۱۰۶	<۰/۰۰۱	

به دست آمده است تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارد. در مطالعه آنتونس و همکارانش مقدار نسبت بخت  $1/0.3$  گزارش شده است (۱۱). در مطالعه مشابه دیگری اسکوان و همکارانش نسبت بخت را به ازای افزایش یک سال سن  $1/0.5$  برآورد کرده‌اند (۱۲). همچنین، استالوود و همکارانش نسبت بخت را  $1/0.6$  و رودریگس و همکارانش این نسبت را  $1/0.5$  برآورد کرده و به نتایج مشابهی دست یافتند (۱۳ و ۱۴). یافته‌های ما نشان داد که به ازای افزایش هر

خروجی ادرار و رویداد مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی (کاهش ۲۵٪ از مقدار اولیه GFR) را به طور توام مدل‌بندی کردیم. نتایج نشان داد که جنس مرد، سن بالاتر و تعداد رگ‌های جراحی شده موجب افزایش احتمال رویداد ریسک آسیب حاد کلیوی شد. مطابق نتایج، انتظار داریم که به ازای هر سال بالا رفتن سن خطر این رویداد ( $HR = 1/1.12$ ) برابر شود. نتایج برگرفته شده از مدل توام از نتایجی که با مدل رگرسیون لجستیک در مطالعات دیگر

افزایش دهد. به دلیل آنکه در این مطالعه، مدل توام به منظور بهبود مدل بقا با وارد کردن اثر تصادفی حاصل از مدل بندی داده های طولی حجم ادرار به مدل، برازش یافته است، لذا نتایج آن می-بایست با نتایج مدل مجزای بقا مقایسه شود. با مقایسه مقادیر خطاهای معیار درج شده در دو جدول ۲ و ۳ می توان نتیجه گرفت که مقادیر خطای استاندارد پارامترها در مدل توام کمتر است و این امر نشان دهنده برآوردهای دقیق تر مدل توام نسبت به مدل بقای مجزا می باشد. این افزایش دقت در مدل توام به دلیل در نظر گرفتن وابستگی بین دو پاسخ طولی و بقا می باشد که در مدل مجزا این وابستگی نادیده گرفته می شود (۱۰).

کلیه مطالعات قبلی ذکر شده، به صورت مقطعی و مورد-شاهدی مورد بررسی قرار گرفته و شاخص هایی مانند نسبت بخت (OR) گزارش شده اند، یکی از نقاط قوت این مطالعه، در نظر گرفتن دو پاسخ طولی و بقا به صورت همزمان و گزارش نسبت خطر (HR) برای بیماران مورد بررسی است، که برای بررسی همزمان دو پاسخ از روش های پیشرفته تر آماری به نام مدل سازی توام استفاده شد.

در این پژوهش محدودیت هایی نیز وجود داشت، با توجه به اینکه این مطالعه یک مطالعه اسنادی گذشته نگر بود، داده های گمشده و ثبت نشده در اطلاعات بیماران زیاد بود. همچنین مطالعه انجام شده مشابه مطالعه ما وجود نداشت و مقایسه مستقیم شاخص های شدت اثر این مطالعه با شاخص های شدت اثر مطالعات قبلی امکان پذیر نبود.

در نهایت نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان داد که سن بالاتر، جنسیت مرد و تعداد بیشتر رگ های جراحی شده در کاهش مقدار GFR و بروز مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی موثر است. همچنین دریافت جنتامایسین به دلیل عفونت شدید، می تواند بیمار را در معرض آسیب حاد کلیوی قرار دهد. یافته های مطالعه حاضر نشان داد که کاهش میزان ادرار خروجی می تواند نشانگر پزشکی مناسبی برای بروز آسیب حاد

یک رگ جراحی شده خطر تجربه مرحله آسیب حاد کلیوی ۱/۸۷۴ برابر می شود. به طور مشابه، اسکوان و همکارانش تعداد رگ های بای پس شده را به عنوان یک عامل خطر شناسایی کردند که می تواند خطر بروز آسیب حاد کلیوی را به ازای هر رگ، ۱/۵ برابر کند (۱۲).

در این مطالعه این نتیجه حاصل شد که ابتلا به دیابت در میزان ریسک آسیب حاد کلیوی تأثیری نداشته است. در بسیاری از مطالعاتی که به شناخت عوامل خطر برای اختلالات عملکرد کلیه پس از CABG پرداخته اند، دیابت به عنوان یک عامل خطر مورد بررسی قرار گرفته است، اما در بسیاری از آن ها نتیجه شده است که دیابت یک عامل خطر نیست (۱۶-۱۴).

اگرچه در برخی از مطالعات احتمال بروز آسیب حاد کلیوی برای هر دو جنس یکسان گزارش شده است (۱۶، ۱۴ و ۱۷). اما در مطالعه حاضر مردان بیش از ۴ برابر زنان برای تجربه ریسک آسیب کلیوی مستعد بودند. تاکار و همکارانش احتمال بروز آسیب حاد کلیوی برای مردان را دو برابر زنان دانسته اند (۱۸).

در مطالعه حاضر، برای بیمارانی که خطر بالایی برای بروز عفونت داشتند، یک آمینوگلوکوزید مانند جنتامایسین تجویز شد. نتایج نشان داد که گروهی که جنتامایسین دریافت کرده اند، نسبت به سایرین از خطر بیشتری برای کاهش مقدار GFR و تجربه مرحله ریسک آسیب حاد کلیوی برخوردار نیستند.

در بسیاری از مطالعات بقا، نشانگر پزشکی خاصی برای نمایش میزان پیشرفت بیماری و همچنین میزان نزدیک شدن به رویداد مورد بررسی وجود دارد. به طور مثال میزان پیشرفت بیماری AIDS، از طریق تعداد سلول های CD4 مشخص می شود و یا میزان پیشرفت سرطان را با اندازه تومور موجود در بدن بیمار می توان سنجید و آن را به عنوان یک نشانگر پزشکی برای رویداد مرگ به علت سرطان در نظر گرفت.

اولین هدف در مدل سازی توام بررسی آن بود که اضافه شدن نشانگر پزشکی در تحلیل، تا چه حد می تواند دقت برآورد پارامترهای تابع بقا را



10. Guo X, Bradley G, Carlin P. Separate and joint modeling of longitudinal and event time data using standard computer packages. *The American Statistical Institute*, 2004;58(1):1-9.

11. Eagle KA, Robert A, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: Executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 1999;100:1464-80.

12. Schwann NM, Horrow JC, Strong MD, Chamchad D, Guerraty A, Wechsler AS. Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of clinically evident renal dysfunction after multivessel myocardial revascularization? *Anesth Analg* 2004;99:959-64.

13. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008;73:538-46.

14. Landoni G, Bove T, Crivellari M, Poli D, Fochi O, Marchetti C, et al. Acute renal failure after isolated CABG surgery: six years of experience. *Minerva Anesthesiol* 2007;73(11):559-65.

15. Rodrigues AJ, Evora PR, Bassetto S, Alves Junior L, Scorzoni Filho A, Araujo WF, et al. Risk factors for acute renal failure after heart surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009;24(4):441-6.

16. Safai N, Ardalan MR, Etemadi J. Acute renal failure after cardiac surgery. *Acta Med Iran* 2008;46(4):329-32.

17. Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int* 2000;57(6):2594-602.

18. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared J, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:162-8.

کلیوی باشد.

### تقدیر و تشکر

مقاله حاضر بخشی از نتایج پایان نامه کارشناسی ارشد رشته آمار زیستی در دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در زمینه تحلیل داده‌های طولی و بقا را دربردارد. نویسندگان مقاله به این وسیله از مساعدت کلیه همکاران در دانشکده پیراپزشکی تشکر و قدردانی می‌نمایند.

### منابع

1. Bharadwaj CP LC. Coronary artery revascularisation: Past, Present and Future. *MJAFI*. 2008;64:154-7.
2. Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Wikipedia; 2008 [cited 2013].
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Clin* 2004;8:R204-R12.
4. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WCS, et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *Q J Med* 2002;95:579-83.
5. Karkouti K WD, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: Focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009;119:495-502.
6. Brochard L AF, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, Laghi F, et al. An official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF statement: Prevention and management of acute renal failure in the ICU patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1128-55.
7. Legrand M, Payen D. Understanding urine output in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011;1-13.
8. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, Cal M, Corradi V, et al. For the North East Italian Prospective Hospital Renal outcome survey on acute kidney injury (NEiPHROS-AKI) investigators.: targeting the problem with the RIFLE criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:418-25.
9. McCrink L, Marshall AH, Cairns K. Joint Modelling of Longitudinal and Survival Data: A Comparison of Joint and Independent Models. 58th ISI World Statistics Congress; The International Statistical Institute, Ireland 2011. p. 68.

## Joint modelling of longitudinal and time-to-event data and its application in acute kidney injury

**Zahra Sedghifard**, MSc student of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [z.sedghifard@gmail.com](mailto:z.sedghifard@gmail.com)

\***Farid Zayeri**, PhD. of Biostatistics. Associate Professor of Biostatistics group, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\*Corresponding author). [fzayeri@gmail.com](mailto:fzayeri@gmail.com)

**Ahmadreza Baghestani**, PhD/MD of Biostatistics. Assistant Professor of Biostatistics group, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [baghestani.ar@gmail.com](mailto:baghestani.ar@gmail.com)

**Razieh Olad Dimaghanian**, MSc student of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [rdilmaghanian@sbmu.ac.ir](mailto:rdilmaghanian@sbmu.ac.ir)

**Reza Saffarian**, PhD/MD General Surgery and Cardiovascular Surgery, Assistant Professor of Surgery group, Faculty of Medical Sciences, Baqiatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [r.saffarian@gmail.com](mailto:r.saffarian@gmail.com)

### Abstract

**Background:** In many clinical trials and medical studies, the survival and longitudinal data are collected simultaneously. When these two outcomes are measured from each subject and the survival variable depends on a longitudinal biomarker, using joint modelling of survival and longitudinal outcomes is a proper choice for analyzing the available data.

**Methods:** In this retrospective archival study, 84 patients with coronary artery bypass surgery admitted in the intensive care unit of Jamaran Hospital in Tehran were randomly selected during 2001-2008. We defined the survival event as the 25% decline in GFR from baseline and the repeated measurements of urinary output from ICU admission to time of event as the longitudinal biomarker.

**Results:** The study showed that older age (HR=1.112), male sex (HR= 4.307), and number of bypassed grafts (HR=1.874) were significant effective factors on reducing the amount of GFR and risk stage of acute kidney injury event.

**Conclusion:** In this study, it was concluded that decreasing urinary output can be considered as an informative medical biomarker for acute kidney injury. Moreover, joint modeling of longitudinal and survival data which considers the relationship between these two outcomes, is an efficient approach for analyzing these kinds of datasets.

**Keywords:** Joint modelling survival and longitudinal data, Coronary artery bypass grafting, Acute kidney injury.