

# رابطه مقدار کراتینین خون در طول درمان دیالیز با بقاء بیماران مبتلا به بیماری کلیوی با استفاده از مدل توام طولی و بقا

مهین طاطاری<sup>۱</sup>، مهدی رهگذر<sup>۲</sup>، سعید امیرخانلو<sup>۳</sup>، سمانه حسین زاده<sup>۴\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه آمارزیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه آمارزیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

<sup>۳</sup> استادیار، متخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

<sup>۴</sup> استادیار، گروه آمارزیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول: سمانه حسین زاده، استادیار، گروه آمارزیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران. ایمیل:

sa.hosseinzadeh@uswr.ac.ir

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۲/۰۸

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۴/۱۴

## چکیده

**مقدمه:** نارسایی مزمن کلیه به عملکرد غیرقابل برگشت کلیه اطلاق می‌شود که به تدریج به مرحله نهایی بیماری کلیوی پیشرفت می‌کند. این مطالعه با هدف تعیین رابطه تغییر مقدار کراتینین خون در طول زمان بر بقا بیماران مبتلا به بیماری کلیوی با استفاده از مدل توام طولی و بقا انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه توصیفی-طولی، اطلاعات ۱۱۲ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه مراجعه‌کننده به یکی از مراکز آموزشی-درمانی شهرستان گنبد کاووس جهت درمان با همودیالیز از ابتدای سال ۱۳۹۱ تا پایان اسفند سال ۱۳۹۳، به صورت تمام شماری، از پرونده بیماران جمع آوری گردید. متغیرهای کراتینین خون به صورت طولی و بقای بیماران (فاصله زمانی بین شروع مطالعه تا زمان فوت بیمار یا زمان انتهای مطالعه) به عنوان پاسخ در نظر گرفته شدند. داده‌ها با استفاده از مدل توام طولی و بقا جهت تعیین عوامل مؤثر بر بقا بیماران آنالیز و نتایج آن با دو مدل مستقل طولی و بقا مقایسه گردید. تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار آماری R ۳,۱,۳ انجام و سطح معنی‌داری آزمون ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در مدل توام، وضعیت تأهل، مقدار اولیه هموگلوبین، هموگلوبین در طول دوره پیگیری، اوره خون و فسفر در طول زمان رابطه معنادار آماری با بقا بیماران داشتند. متغیرهای جنس، سن، وضعیت تأهل، ابتلا به دیابت، مدت درمان با دیالیز، مقدار اولیه کراتینین رابطه معنادار آماری با تغییرات کراتینین در طول زمان داشتند. بین دو مدل بقا و پاسخ طولی کراتینین ارتباط وجود داشت، به طوری که به ازای یک واحد کاهش در مقدار کراتینین، خطر رخداد مرگ ۳۴ درصد افزایش می‌یافت.

**نتیجه گیری:** مقدار خطای استاندارد ضرایب در مدل توام کمتر از مدل‌های بقا و طولی بود که نشان دهنده کارآر بودن مدل توام نسبت به آن مدل‌ها بود. استفاده از مدل توام برای پاسخ‌های دوحالتی همبسته در زمینه‌های پزشکی و سلامت عمومی توصیه می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** مدل توام طولی و بقا، کراتینین، همودیالیز کلیوی، نارسایی مزمن کلیه

تمامی حقوق نشر برای انجمن علمی پرستاری ایران محفوظ است.

## مقدمه

حدود ۸ درصد افزایش می‌یابد (۱). در صورت عدم درمان این بیماری، مرگ اتفاق می‌افتد (۴). همودیالیز شایع‌ترین درمان است که تا حدودی علائم بیماری را کاهش داده و سبب بهبود شیوه زندگی بیماران می‌شود (۵) ولی کیفیت زندگی و طول عمر بیماران در چنین وضعیتی پایین‌تر از افراد عادی برآورد شده است (۶). نرخ بقای بیماران دیالیزی هنوز هم به طور قابل توجهی کم است و عوامل زیادی در این مهم نقش دارند (۷)، طوریکه در مطالعات میانگین امید به زندگی بیماران همودیالیزی

نارسایی کلیوی به آسیب موقتی یا دائمی کلیه‌ها اطلاق می‌گردد که منجر به از دست دادن عملکرد طبیعی کلیه‌ها می‌شود (۱). هنگامی که صدمه کلیوی به حدی برسد که نیاز به درمان جایگزین کلیه (دیالیز یا پیوند کلیه) داشته باشد، بیمار به سمت بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESRD: End Stage Renal Disease) پیش می‌رود (۲). شیوع مرحله نهایی بیماری کلیوی افزایش معناداری در کشورهای در حال توسعه داشته است (۳). میزان شیوع نارسایی کلیه در جهان سالانه

و اثر تغییرات این دو متغیر را بر بقای بیماران مطالعه کردند (۱۳). برخی مطالعات، عوامل مؤثر بر بقای بیماران کلیوی را بررسی نموده‌اند و عواملی مانند سن (۶، ۱۴-۱۷)، آلبومین و کلسترول بد (LDL) (۱۴)، پتاسیم و سدیم خون (۱۵)، دیابت، فشارخون، جنس، هموگلوبین، اوره و کراتینین (۶، ۱۶)، مصرف سیگار (۱۸)، انجام دیالیز خونی یا صفاقی (۱۶، ۱۹)، کفایت دیالیز، وضعیت تغذیه، مدت درمان با دیالیز (۱۶)، جنس، اندازه بدن و سطح کراتینین سرم (۱۷) را از عوامل مرتبط با بقا معرفی نموده‌اند.

در بسیاری از مطالعات طولی در حیطه علوم پزشکی، اطلاعات در زمینه مارکرهای زیستی (داده طولی) و برخی مشخصات بیماری در طول دوره پیگیری به همراه بقای نمونه‌های مورد بررسی جمع‌آوری می‌گردد. در تحلیل اینگونه داده‌ها هدف می‌تواند تحلیل اثر عوامل مؤثر بر داده‌های طولی، بقا یا هر دو باشد. گاهی نیز ممکن است توجه اصلی بر ارتباط بین فرایند داده‌های طولی و فرایند بقا باشد. به عبارت دیگر، فرایند داده‌های طولی و فرایند بقا بایکدیگر همبستگی دارند. در صورت وجود همبستگی بین این دو فرایند، برازش مدل برای داده طولی و بقا بدون در نظر گرفتن همبستگی آنها ممکن است به نتایج ناکارآمد و اریب منجر شود. یکی از روش‌های وارد کردن همبستگی، برازش مدل‌های توام بر داده‌های طولی و بقا است که نتایج معتبر و کارآمدی که منجر به کاهش برآورد خطای استاندارد می‌شود، ارائه می‌دهد، لذا کارایی مدل افزایش می‌یابد (۲۰). بنابراین، با برآورد پارامترهای دقیق‌تر، استنباط‌های معتبر مربوط به اثر متغیرهای کمکی بر فرایندهای طولی و بقا می‌تواند به دست آید. مرور خوب و مفیدی بر مدل‌های مشترک و پیدایش و نحوه آنالیز این مدل‌ها توسط Tsiatis and Davidian ارائه شده است (۲۱). با توجه به اینکه بررسی طولی کراتینین و اثر تغییرات آن به طور همزمان بر بقا در بیماران همودیالیزی انجام نشده است، این مطالعه با هدف تعیین رابطه مقدار کراتینین خون در طول درمان دیالیز با بقا بیماران مبتلا به بیماری کلیوی با استفاده از مدل توام طولی و بقا انجام شد.

## روش کار

این یک مطالعه توصیفی-طولی است که در آن جامعه پژوهش بیماران مبتلا به بیماری کلیوی تحت دیالیز بودند. نمونه پژوهش بیماران همودیالیز مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید مطهری گنبد کاووس طی سال‌های ۹۳-۱۳۹۱ بود. پرونده تمامی این بیماران به صورت تمام شماری بررسی گردید. شرایط ورود بیماران در این طرح داشتن حداقل سه ماه دیالیز و سن بالای ۱۸ سال، انجام دیالیز سه بار در هفته و در هر جلسه ۴ ساعت بود. در صورت ناقص بودن پرونده، بیمار موردنظر در مطالعه وارد نگردید. در کل ۱۷۲ پرونده در این سال‌ها وجود داشت که به علت ناقص بودن برخی از آنها، اطلاعات ۱۱۲ بیمار از پرونده استخراج و مورد استفاده قرار گرفت. همه این بیماران اطلاعات ثبت شده از پرونده بیماران شامل جنسیت، سن، وضعیت تأهل، محل سکونت (شهر/روستا)، سابقه ابتلا به بیماری دیابت، سابقه ابتلا به پرفشاری خون، مقدار اولیه کراتینین (قبل از اولین دیالیز) و مقدار اولیه هموگلوبین (قبل از اولین دیالیز)، مقادیر کراتینین، هموگلوبین، هماتوکریت، اوره و فسفر خون در طی زمان (در طی مدت پیگیری) به صورت هر سه ماه یکبار بود. برای مدل بقا در این مطالعه فاصله زمانی بین زمان اولین دیالیز بیمار تا زمان فوت بیمار (در صورت فوت) و در صورت عدم فوت

را کمتر از سه سال برآورد کرده‌اند (۸). Korevear و همکاران در سال ۲۰۰۱ با پیگیری سه ساله بعد از دیالیز انجام شده، مشاهده کردند که میانگین بقا برای کسانی که دیالیز را به موقع شروع کرده بودند نسبت به کسانی که با تأخیر شروع کرده بودند، ۲/۵ ماه بیشتر بوده است (۹). برای تشخیص زودتر بیماری و شروع به موقع دیالیز یک خط مشی منطبق بر شواهد و مدارک علمی باید استفاده شود، لذا شناخت مارکر زیستی برای شناخت آسیب کلیه، تعیین زمان شروع به موقع دیالیز، تأخیر در مرگ و در کل مدیریت بیماران دیالیزی لازم است (۱۰، ۱۱). باید توجه داشت که در بیماران دیالیزی رفتارها و الگوها بر خلاف جامعه عام است؛ به عنوان مثال برخلاف عموم مردم که مارکرهایی مثل پرخوری، افزایش کم تا متوسط کراتینین با افزایش خطر بیماری‌های قلبی همراه است، در این بیماران کاهش شاخص توده بدنی، وزن در قبال قد، فشارخون، کلسترول و غلظت کراتینین با افزایش پیامدهای بد و حتی مرگ رابطه زیادی دارد. این به معنی این نیست که پاتولوژی این بیماران متفاوت است، بلکه نشان دهنده وجود عوامل زمینه‌ای و نهفته‌ای است که باعث آشکار شدن این رابطه عکس می‌شود (۱۲). مارکرهای زیستی که در زمان حال استفاده می‌شوند شامل سطح کراتینین و اوره، میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR: Glomerular Filtration Rate) معادله بر اساس سطح کراتینین خون، سن و جنس است) می‌باشند (۱۰، ۱۱). از قوی‌ترین پیش‌بینی‌کننده‌های بقا نیز سطوح اوره، اسید اوریک و کراتینین سرم هستند (۶، ۷، ۱۳). در بیماران دیالیزی سطح کراتینین نشانه‌ای از توده عضلانی، سوء هاضمه یا درجه‌ای از کارایی دیالیز است و همچنین نشان داده شده است که رابطه منفی با میزان مرگ دارد (۶، ۷، ۱۲). در چند سال اخیر، مطالعات نشان داده‌اند که مقدار کراتینین تخمین زده شده یا میزان فیلتراسیون گلومرولی در زمان شروع دیالیز با بقای بیماران در ارتباط است. این ارتباط هم در مدل‌های تعدیل نشده (بدون در نظر گرفتن متغیرهای مستقل دیگر در مدل) و هم در مدل‌های تعدیل شده (با در نظر گرفتن متغیرهای مستقل دیگر در مدل مثل سن و بیماری‌های همراه) غیرقابل نادیده گرفتن است (۱۱). کلانتر زاده و همکاران در مطالعه خود ۱۰۸۹۶ بیمار با دیالیز صفاقی را در نظر گرفته و پیگیری کرده و نشان دادند که طی سه ماهه اول بعد از ورود به مطالعه، سطح کراتینین سرم برای ۶۵ درصد بیماران پایا و ثابت بود، برای ۲۴ درصد به مقدار بیشتر از یک واحد افزایش و برای ۱۱ درصد به میزان یک واحد کاهش یافت. نرخ مرگ بیماران با کراتینین اولیه زیر ۴ و ۴-۵/۹ در مقایسه با بیماران با کراتینین اولیه ۹-۸ mg/dl، به ترتیب ۳۶ درصد و ۱۹ درصد بیشتر بود. در بیماران با کاهش کراتینین، ۱۶ درصد خطر مرگ نسبت به بیمارانی که وضعیت ثابتی داشتند، بیشتر بود ولی در گروه با افزایش کراتینین، نرخ مرگ تغییری نکرد. در کل نشان دادند که سطح کراتینین کم با افزایش مرگ در بیماران با دیالیز صفاقی ارتباط دارد. همچنین کاهش سطح کراتینین سرم خون در سه ماهه اول بدون توجه به مقدار اولیه کراتینین، با افزایش خطر مرگ در ارتباط است. یافته‌های آن‌ها نشان داده است که سطح کراتینین یک مارکر زیستی (surrogate) معتبر است (۱۲). Glodwasse و همکاران نرخ تغییر سطح آلبومین و کراتینین را در شش ماه اول شروع دیالیز در گروهی مشتمل بر ۱۹۵ بیمار همودیالیزی بررسی کردند. همچنین عوامل مؤثر مثل سن و جنس را بر تغییرات سطح آلبومین و کراتینین

زمان پیگیری به ترتیب ۲۱ و ۲۰/۶۶ ماه بود. برای ۲۴ بیمار (۲۱/۴ درصد) پیشامد مرگ رخ داده بود. جهت تعیین وجود پراکندگی در مقدار کراتینین به دلیل همبستگی درون فردی شاخص همبستگی درون رده‌ای (ICC: Intra Class Correlation) محاسبه شد که برابر ۰/۶۸ در سه بار اندازه گیری بود. این مقدار نشان می‌دهد که ۶۸ درصد پراکندگی مشاهدات بین افراد به خاطر همبستگی بین اندازه‌های تکراری درون افراد بوده و قابل توجه بود. نتیجه برازش مدل توام (مدل I) شامل برآورد و خطای معیار ضرایب مدل، نسبت مخاطرات و P-value در **جدول ۱** ارائه شده است. مقدار طولی هموگلوبین به صورت متغیر تصادفی برای پارامتر مشترک در مدل تعریف گردید.

نتایج مدل توام در بخش زیر مدل طولی (آمیخته) برای پاسخ طولی کراتینین نشان داد که متغیرهای جنس، سن، وضعیت تأهل، محل سکونت، سابقه دیابت، مدت درمان با دیالیز، مقدار اولیه کراتینین، مقادیر اوره خون و فسفر در طول مدت درمان با دیالیز بر تغییرات مقدار کراتینین اثر معنی‌داری داشتند ( $P < 0/05$ ). رابطه سن بر تغییرات کراتینین معکوس است. میانگین تغییرات کراتینین در مردان کمتر از زنان است و در افرادی که سابقه دیابت دارند بیشتر از افراد غیر دیابتی است. مقدار اولیه هموگلوبین، مقادیر طولی هموگلوبین، هماتوکریت، پرفشاری خون تأثیر معناداری بر تغییر میزان کراتینین نداشتند ( $P > 0/05$ ). زیر مدل بقا مربوط به مدل I نشان داد که مقدار اولیه هموگلوبین، وضعیت تأهل، هموگلوبین، اوره خون و فسفر اثر معناداری بر بقای بیماران داشتند ( $P < 0/05$ ) و متغیرهای جنس، سن، محل سکونت، دیابت، پرفشاری خون، مقدار اولیه کراتینین و هماتوکریت اثر معنادار آماری در وقوع رخداد مرگ نداشتند ( $P > 0/05$ ). همچنین این مدل نشان داد که بین تغییرات کراتینین و بقا ارتباط معنی دار و معکوسی وجود دارد ( $P < 0/05$ ) به این معنی که به ازای یک واحد افزایش در مقدار اولیه کراتینین در طول درمان با دیالیز خطر رخداد مرگ ۱/۳۴ بیشتر شده است (**جدول ۱**).

بیمار، تا آخرین زمان مراجعه بیمار به بیمارستان ثبت گردید. اطلاعات ثبت شده از پرونده بیماران به صورت محرمانه و بدون ذکر نام و نام خانوادگی بیمار و با کسب اجازه از رئیس بیمارستان مربوطه صورت گرفت. نتایج فقط به صورت میانگین و درصد کل جامعه بیان شده است.

در این مطالعه جهت تعیین عوامل مؤثر بر تغییرات کراتینین در طول مدت زمان درمان با دیالیز و عوامل مؤثر بر بقا بیماران همودیالیزی از مدل توام استفاده گردید. مدل توام در این پژوهش، شامل دو مدل اثرات آمیخته (Mixed Effect Model) و مدل مخاطرات متناسب کاکس (Cox Proportional Hazard Model) برای پاسخ بقا با پارامتر مشترک (Shared Parameter) بین این دو مدل بود. لگاریتم درستمایی برای مدل توام با استفاده از الگوریتم EM (Maximization Expectation) تقریب زده شد (**۱۰**). داده‌ها با سه مدل آنالیز شدند. این مدل‌ها شامل مدل توام (مدل I)، مدل مستقل اثر آمیخته برای پاسخ طولی کراتینین (مدل II) و مدل مخاطرات متناسب کاکس برای پاسخ بقا (مدل III) که به ترتیب با بسته‌های JM، nlme و survival در نرم‌افزار R.۳.۱.۳ برازش شدند. سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

این مطالعه شامل اطلاعات مربوط به ۱۱۲ بیمار همودیالیزی طی سال‌های ۹۳-۱۳۹۱ بود. در مجموع ۴۶۲ مشاهده از اندازه‌های تکراری ثبت شد. از ۱۱۲ بیمار، ۶۹ (۶۱/۱ درصد) نفر را مردان و ۴۴ (۳۸/۹ درصد) نفر را زنان تشکیل می‌دادند و ۱۱ (۹/۷ درصد) نفر مجرد و ۱۰۲ (۹۰/۳ درصد) نفر متأهل بودند. ۴۶ (۴۰/۷ درصد) نفر از این بیماران در روستا و ۶۷ (۵۹/۳ درصد) نفر در شهر زندگی می‌کردند. ۴۶ درصد (۵۲ نفر) بیماران دارای سابقه ابتلا به بیماری دیابت و ۳۶/۳ درصد دارای سابقه پرفشاری خون بودند. محدوده سنی بیماران ۸۴-۱۸ سال با متوسط سن بیماران  $15/1 \pm 56/3$  سال بود. نیمی از آن‌ها دارای سن ۵۸ سال و کمتر بودند. در این مطالعه میانه و متوسط مدت

**جدول ۱:** نتیجه برازش مدل توام طولی و بقا

تغییرهای مستقل (سطح اصلی)		زیر مدل طولی (پاسخ: کراتینین خون در طول زمان)		زیر مدل بقا	
	برآورد ضریب مدل (SE ضریب)	P-value	برآورد ضریب مدل (SE ضریب)	P-value	HR
جنس (مرد)	-۰/۸۵ (۰/۳۷)	۰/۰۲۲۴*	-۰/۵۲ (۰/۴۲)	۰/۲۱۰۸	۰/۵۹
سن	-۰/۰۶ (۰/۰۱)	<۰/۰۰۱*	-۰/۰۰۲ (۰/۰۱)	۰/۸۴۹۷	۱
تأهل (متأهل)	-۲/۲۵ (۰/۵۱)	<۰/۰۰۱*	-۱/۱۲ (۰/۴۸)	۰/۱۹۱*	۰/۳۳
محل سکونت (شهر)	-۱/۱۵ (۰/۴۱)	۰/۰۰۴۷*	۰/۰۲ (۰/۴۱)	۰/۹۶۶۹	۱/۰۲
ابتلا به دیابت (بله)	۱/۱۷ (۰/۲۳)	<۰/۰۰۱*	۰/۲۱ (۰/۳۶)	۰/۵۵۵۳	۱/۲۴
ابتلا به فشارخون (بله)	۰/۴۸ (۶۱)	۰/۴۳۳۲	۰/۳۶ (۰/۳۶)	۰/۳۱۶۳	۱/۴۴
مدت درمان با دیالیز	-۰/۰۴۸۷ (۰/۰۲)	۰/۰۰۱۶*	-	-	-
کراتینین (اولیه)	۰/۲۶۸۰ (۰/۰۴)	<۰/۰۰۱*	-۰/۰۴ (۰/۱۱)	۰/۷۱۰۴	۰/۹۶
هموگلوبین (اولیه)	-۰/۰۱ (۰/۲۴)	۰/۹۶۱۲	۰/۳۰ (۰/۱۵)	۰/۴۹۶*	۱/۳۴
هموگلوبین (طولی)	۰/۱۲ (۰/۱۱)	۰/۲۷۵۹	-۰/۲۱ (۰/۱۰)	۰/۳۴۶*	۰/۸۱
هماتوکریت (طولی)	-۰/۰۳ (۰/۰۴)	۰/۴۶۴۷	-۰/۰۷ (۰/۰۴)	۰/۷۲۶	۰/۹۳
اوره خون (طولی)	۰/۰۲ (۰/۰۰۲)	<۰/۰۰۱*	-۰/۰۲ (۰/۰۰۶)	۰/۱۶۳*	۰/۹۸
فسفر (طولی)	۰/۶۹ (۰/۰۸)	<۰/۰۰۱*	۰/۶۹ (۰/۰۸)	<۰/۰۰۱*	۱/۹۹

\* معنی دار در سطح ۰/۰۵

جدول ۲: مقایسه خطای استاندارد ضرایب در مدل توام (مدل I) با مدل‌های مستقل طولی (مدل II) و بقا (مدل III)

متغیرهای مستقل	طولی			بقا
	مدل توام (مدل I)	مدل طولی (مدل II)	مدل توام (مدل I)	
جنس	۰/۳۷۲۰	۰/۳۱۰۲	۰/۳۷۲۰	مدل بقا (مدل III)
سن	۰/۰۰۹۳	۰/۰۱۱۸	۰/۰۰۹۳	۰/۴۹۹۹
تأهل	۰/۵۱۱۸	۰/۶۰۲۳	۰/۵۱۱۸	۰/۰۱۶۶
محل سکونت	۰/۴۰۴۸	۰/۳۰۲۱	۰/۴۰۴۸	۰/۸۲۷۹
ابتلا دیابت	۰/۲۲۵۵	۰/۳۴۸۰	۰/۲۲۵۵	۰/۴۷۰۳
ابتلا به فشارخون	۰/۶۱۴۷	۰/۲۶۲۵	۰/۶۱۴۷	۰/۴۰۰۷
مدت درمان دیالیز	۰/۰۱۵۱	۰/۰۱۷۱	-	۰/۴۱۳۳
کراتینین (اولیه)	۰/۰۳۷۶	۰/۰۶۴۹	۰/۰۳۷۶	-
هموگلوبین (اولیه)	۰/۲۴۰۳	۰/۱۰۰۹	۰/۲۴۰۳	۰/۱۱۱۲
هموگلوبین	۰/۱۰۵۳	۰/۰۹۴۱	۰/۱۰۵۳	۰/۱۸۱۲
هماتوکریت	۰/۰۳۸۴	۰/۰۳۴۲	۰/۰۳۸۴	۰/۳۹۸۱
اوره خون	۰/۰۰۲۳	۰/۰۰۲۲	۰/۰۰۲۳	۰/۱۵۵۶
فسفر	۰/۰۷۶۸	۰/۰۷۳۵	۰/۰۷۶۸	۰/۰۰۷۶

جدول ۳: روند تغییر مقدار میانگین کراتینین خون در بیماران در طول مدت درمان با دیالیز (فاصله اطمینان ۹۵٪)

مدت درمان با دیالیز (ماه)	بیماران فوت شده	بیماران زنده
شروع دیالیز	۶/۵ (۶-۷/۱)	۷/۴ (۶/۹-۷/۹)
۳	۷/۲ (۵/۶-۸/۹)	۸ (۷/۴-۸/۶)
۶	۷/۲ (۵-۹/۳)	۸/۵ (۷/۸-۹/۲)
۹	۱۰/۵ (۸-۱۳/۲)	۸/۳ (۷/۶-۹/۱)
۱۲	۵/۹	۸/۷ (۷/۸-۹/۶)
۱۵	۸/۴ (۷/۹-۸/۹)	۷/۸ (۷/۸-۹/۵)
۲۱	۷/۶	۸/۲ (۷/۲-۹/۱)

(مدت شروع دیالیز تا زمان مرگ یا آخرین زمان پیگیری) بررسی شده است. در این مطالعه بیشتر بودن سطح کراتینین در افراد زنده به طور شهودی نسبت به افراد فوت شده دیده شد. همچنین در این مطالعه مشاهده شد که کراتینین در طول مدت پیگیری روند صعودی داشته است. روند تغییرات در مقدار کراتینین در مطالعات متعددی بررسی شده است. Goldwass و همکاران با پیگیری یک گروه پایا به مدت چهار سال مشاهده کردند که کاهش کوچک ولی معنی دار در مقدار آلومین (g/dl/month)  $-۰/۰۰۵$  و کراتینین (mg/dl/month)  $-۰/۰۶۵$  وجود داشته است، این نرخ کاهش در مدت دو سال نیز مشاهده شده است. همچنین نشان دادند که در یک سال اول میانگین کراتینین اولیه در افراد زنده بیشتر از افراد فوت شده بود (۱۳). Parker و همکاران گزارش کردند که میانگین کراتینین در شش ماهه اول همودیالیز به میزان ۰/۹ mg/dl افزایش یافته است (۲۲). برخی معتقدند که مقدار برآورد شده آلومین و کراتینین بیش از واقعیت هستند چون افراد با مقدار آلومین و کراتینین کم، احتمال بیشتری دارند که فوت کنند، لذا از دست دادن این افراد باعث افزایش میانگین‌ها می‌شود ولی Parker و همکاران نشان دادند که در زیرگروه‌های افراد جور شده در زمان‌های مختلف باز هم کراتینین و آلومین افزایش می‌یابد. علت افزایش در کراتینین می‌تواند کاهش واضح در عملکرد کلیه و یا افزایش در دریافت کراتینین و پروتئین باشد ولی هنوز علت

با مقایسه انحراف استاندارد‌های ضرایب در مدل توام (مدل I) با دو مدل مستقل آمیخته و بقا (مدل‌های II, III) در جدول ۲ مشاهده شد که مقدار خطای استاندارد متغیرهای مستقل در مدل توام (مدل I) در اکثر موارد (۵۸٪) کوچک‌تر بود که نشان‌دهنده کارایی بیشتر مدل توام (مدل I) نسبت به مدل‌های مستقل (مدل‌ها II و III) است، (کارایی به معنی کاهش خطای استاندارد در مدل نسبت به مدل‌های دیگر است). فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای میانگین کراتینین خون در مدت درمان دیالیز به تفکیک بیماران فوت شده و زنده (سانسور شده) در طول مدت درمان در جدول ۳ ارائه شده است. میانگین‌ها نشان می‌دهند که مقدار کراتینین خون در بیماران فوت شده به جز در ماه ۹، کمتر است (در زمان ۱۲ و ۲۱ ماه تعداد افراد فوت شده یک نفر بوده است لذا فاصله اطمینان محاسبه نگردید).

### بحث

در این مطالعه از مدل توام داده‌های پیوسته طولی و بقا (زمان رخداد حادثه موردنظر) که اغلب در مطالعات طولی با هم مشاهده می‌شوند و در برخی موارد با هم‌دیگر مرتبط هستند استفاده شده است. این مدل برای اطلاعات بیماران کلیوی که در مرحله نهایی بیماری بوده و طول عمرشان به دستگاه دیالیز بسته است به کار گرفته شده است. در این مدل اثر تغییرات کراتینین خون در طول مدت پیگیری بر بقا بیمار

این مقدار به ۲۰-۸ درصد می‌رسد (۱۱). Holmar و همکاران از مدل کاکس و لجستیک برای بررسی بقای سه ساله بیماران استفاده کردند. آن‌ها نشان دادند که بالا بودن اسید اوریک به طور معنی داری با بقای کم بیماران در ارتباط است. آن‌ها رابطه‌ای بین سطح کراتینین با بقا نیافتند. آن‌ها بیان کردند که بقای بیماران با مجموعه‌ای از عوامل بایستی بررسی شود (۷). Lowrie and Lew نشان دادند که سطح کراتینین رابطه معکوس با خطر مرگ دارد (۲۴). Averam و همکاران نیز نشان دادند که میانگین کراتینین اولیه در آن‌هایی که مدت دیالیز طولانی‌تری دارند بیشتر است (۲۵). در مطالعه دیگری برای بیماران مبتلا به بیماری حاد کلیوی نشان دادند که سطح کراتینین خون در ابتدای بیماری با مرگ رابطه معکوس داشت (۲۶). کلاترزاده و همکاران یک عواملی که نقش محافظتی در بیماران در مرحله نهایی بیماران کلیوی دارد را سطح کراتینین بالا معرفی کرده‌اند (۱۲). علت این رابطه معکوس بین علت و معلول در بیماران کلیوی به طور واضح مشخص نیست. شاید یکی از این علل، طول عمر (بقا) باشد چون تعداد کمی از بیماران با بیماری کلیوی مزمن به مدت طولانی زنده می‌مانند و به مرحله نهایی بیماری کلیوی می‌رسند. دوم تمایز بین علل مرگ مختلف و وجود مرگ رقابتی در مدل بقا است. سوم می‌تواند وجود سندرم سوء تغذیه-التهاب (malnutrition-inflammation) باشد. سوءتغذیه پروتئین-انرژی و هم التهاب یا هر دوی آن‌ها در بیماران دیالیزی زیادتر از افراد عام است و در نتیجه ممکن است این سندروم مثل وزن کم در برابر قه، کلسترول پایین یا کراتینین کم از عوامل خطر برای پیامد بد در بیماران دیالیزی است. این رابطه عکس به مدیریت متفاوت در بیماران دیالیزی دارد و شاید لازم است استانداردهای جدید یا اهداف جدید با توجه به این عوامل خطر در نظر گرفته شود (۱۲). مقدار کراتینین اولیه در مدل توام، در بخش بقا بر خطر مرگ اثر معنی داری نداشت ولی در بخش مدل طولی اثر مثبت معنی داری بر سطح کراتینین طولی داشت. به عبارت دیگر، مقدار اولیه کراتینین در شروع بیماری بر طول عمر بیمار اثر مستقیم ندارد بلکه بر تغییرات کراتینین در طول درمان اثر مستقیم دارد. هر چه این مقدار بیشتر باشد سطح کراتینین هم در طول پیگیری بیشتر خواهد بود. Glodwasse و همکاران ملاحظه کردند که کراتینین سرم و کراتینین اولیه با هم ارتباط داشتند طوری که در بیمارانی که کراتینین اولیه بیشتری داشتند، نرخ افزایش در کراتینین بعد از آغاز دیالیز سریع‌تر بوده است و در طی زمان این ارتباط قوی‌تر شده است. سطح کراتینین در افراد جوانتر، غیردیالیزی‌ها و سیاه پوستان بیشتر بود (۱۳).

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه رابطه تغییرات سطح کراتینین خون بر طول عمر (بقا) بیماران همودیالیزی بعد از شروع دیالیز با استفاده از مدل توام طولی و بقا بررسی شد. مطالعات نشان داده‌اند که این دو فرآیند به هم وابسته هستند یعنی تغییرات کراتینین با طول عمر بیماران همودیالیزی پس از شروع دیالیز رابطه دارند. لذا ورود این همبستگی در مدل باعث اصلاح برآوردها و اعتبار نتایج می‌گردد. برازش مدل نشان داد که عواملی مانند هموگلوبین، اوره و فسفر بر بقا اثر معنی‌داری داشتند. از عوامل مؤثر بر تغییرات سطح کراتینین در خون می‌توان به جنس، سن، دیابت، مدت درمان با دیالیز، سطح کراتینین اولیه، اوره و فسفر خون اشاره نمود. همچنین بین کراتینین طولی

افزایش در آلبومین مشخص نیست (۲۲). در مطالعه حاضر افزایش مقدار اولیه هموگلوبین و فسفر باعث افزایش میزان خطر مرگ در بیماران همودیالیزی شده است. به طوری که به ازای یک واحد افزایش در مقدار اولیه هموگلوبین و فسفر خطر رخداد مرگ به ترتیب ۱/۳۴ و ۱/۹۹ برابر شده است. McCrink و همکاران که تغییرات هموگلوبین بر بقا بیماران همودیالیزی با استفاده از مدل توام بررسی نموده‌اند، مشاهده کردند که بیماران با سطح هموگلوبین بالا میزان بقای بیشتری دارند (۳). مدرسه و همکاران نیز با استفاده از مدل بقای کاکس تعمیم یافته نشان دادند که هموگلوبین، اوره و کراتینین بر خطر رخداد مرگ اثر مستقیم معناداری داشته است (۶).

در مدل برازش شده، خطر وقوع مرگ در بیماران با سابقه ابتلا به دیابت نسبت به افراد غیر دیابتی ۱/۲۴ برابر و در بیماران با سابقه ابتلا به پرفشاری خون نسبت به افراد غیر فشارخون ۱/۴۴ برابر بود. گرچه اثر این عوامل بر بقا معنی‌دار نشد. در زیرمدل طولی مربوط به مدل توام متغیرهای سن، جنس و دیابت بر سطح کراتینین اثر معنی‌داری داشتند رابطه سن بر تغییرات کراتینین معکوس است. میانگین تغییرات کراتینین در مردان کمتر از زنان است و در افرادی که سابقه دیابت دارند بیشتر از افراد غیر دیابتی است، ولی در زیرمدل بقا اثر معنی‌داری نداشتند. رابطه جنس، فشارخون و دیابت در مطالعات و با مدل‌های دیگر بررسی شده است. نعمتی و همکاران متغیرهای اندازه توده بدن، سن و جنس را به عنوان عوامل مؤثر بر بقای بیماران کلیوی معرفی نمودند (۱۷). در مطالعه زارع و همکاران بر بیماران دیالیز صفاقی با استفاده از مدل کاکس تعمیم یافته نشان دادند که متغیرهای سن، پتاسیم و سدیم با خطر مرگ ارتباط دارد (۱۴). در مطالعه مدرسه و همکاران متغیرهای جنس، سن، دیابت و فشارخون سیستمیک بر خطر مرگ اثر معنی‌داری داشتند (۶). اخلاقی و همکاران یک کوهورت گذشته نگر از بیماران با نارسایی مزمن کلیه را در نظر گرفته و مرگ به هردلیلی را به عنوان شکست در نظر گرفتند. آن‌ها از مدل شقایافته برای بقای بلند مدت استفاده نموده‌اند. عوامل سن، آلبومین و تری گلیسیرید بر بقای بلندمدت و قند خون ناشتا (FBS) و کلسترول خوب (HDL) و کلسمیم بر بقای کوتاه مدت اثر داشته‌اند (۲۳). البته باید توجه داشت که مدل‌های برازش شده در این مطالعات با مطالعه حاضر متفاوت بوده است. در مدل مقاله حاضر، اثر متغیرهای سن، جنس و سابقه دیابت بر کراتینین معنی‌دار بوده و با معنی‌دار بودن رابطه کراتینین بر بقا، رابطه این متغیرها به طور غیرمستقیم و از طریق کراتینین بر بقا معنی‌دار شده است ولی اثر مستقیم آنها بر بقا معنی‌دار نشده است.

نتایج مدل توام در این مطالعه نشان داد که رابطه تغییرات کراتینین با خطر مرگ یک رابطه معکوس و معنی‌دار است. مطالعات دیگری نیز این رابطه را تأیید کرده‌اند. Krediet and Dekker نشان داده است که افزایش میزان فیلتراسیون گلوبولینی با افزایش مرگ ارتباط دارد (لازم به ذکر است که سطح کراتینین با شاخص عملکرد کلیه رابطه عکس دارد). با افزایش  $5 \text{ ml/min/1.73m}^2$  در مقدار میزان فیلتراسیون گلوبولینی اولیه قبل از شروع دیالیز مرتبط با ۴۰ درصد افزایش در نرخ مرگ تعدیل نشده برای یک دوره پیگیری با میانه ۲۱/۹ ماه است. این ارتباط در مدل‌های تعدیل شده برای سن، داشتن بیماری‌های همراه دیگر باز هم مشاهده شده است. اگر مدل تعدیل شود

### سپاسگزاری

مقاله حاضر بخشی از یافته‌های پایان نامه کارشناسی ارشد در دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی می‌باشد. این طرح با کسب کد اخلاقی به شماره IR.USWR.REC.1391.155 در دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی اجرا شده است. از ریاست و مسئولین و کارکنان محترم بیمارستان، همچنین کلیه بیماران بخش همودیالیز بیمارستان و اداره امور تحصیلات تکمیلی دانشگاه تشکر و قدردانی می‌گردد.

و بقا رابطه معکوس و معنی داری وجود داشت. در بررسی عملکرد دیالیز و به صورت عملی، هرچه کراتینین کمتر باشد یعنی دیالیز به خوبی انجام شده است و این با رابطه عکس سطح کراتینین و بقا در تناقض است. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به ناقص بودن پرونده بیماران از نظر نتایج آزمایش خون بیماران اشاره نمود که باعث شد تعدادی از بیماران از مطالعه حذف شوند و تغییرات سه ماهه کراتینین به جای ماهانه بررسی گردد. پیشنهاد می‌شود این مدل برای تعداد نمونه بیشتر و در مراکز دیگر دیالیز برآزش شود.

### References

1. Tol A, Esmail Shahmirzade S, Moradian Sorkhkoulaei M, Azam K. [Determination of quality of life of dialysis and kidney transplant patients compared to healthy people]. *J Res Health Syst.* 2012;7(6):1170-7.
2. Hassani P, Otaghi M, Zagheri Tafreshi M, Nikbakht Nasrabadi A. [Challenge in acceptance of hemodialysis: A part of a Grounded Theory]. *J Res Dev Nurs Midwifery.* 2013;10(2):26-34.
3. McCrink L, Marshall A, Cairns K, Fogarty D, Casula A. Joint modelling of longitudinal and survival data: A comparison of joint and independent models. 58th World Statistical Congress; Dublin: International Statistical Institutes; 2011. p. 4971-6.
4. Hadian B, Anbary K, Heidary R. [Epidemiology of chronic and end stage kidney failure and its risk factors in dialysis patients Lorestan Province]. *Lorestan Univ Med Sci J.* 2014;3(16):44-51.
5. Pashaii Sabet F, Nikbakht Nasrabadi A, Karami Kabir N. [Life with hemodialysis unit: A phenomenological study]. *Iranian J Crit Care Nurs.* 2011;4(2):59-66.
6. Madreseh E, Mahmoudi M, Hosseini M, Zeraati H, Najafi I. [The application of joint model for longitudinal and survival data in peritoneal dialysis patients]. *Sci J Sch Public Health Instit Public Health Res.* 2014;11(4):49-64.
7. Luman M, Fernström A, Uhlin F, Fridolin I, Holmar J. Estimation of dialysis patients' survival through combined approach of small molecule uremic markers. *The Estonian Academy Science; Estonia*2014. p. 227.
8. Stokes JB. Consequences of frequent hemodialysis: comparison to conventional hemodialysis and transplantation. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2011;122:124-36. [PMID: 21686215](#)
9. Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, Jager KJ, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet.* 2001;358(9287):1046-50. [DOI: 10.1016/S0140-6736\(01\)06180-3](#) [PMID: 11589934](#)
10. Endre ZH, Pickering JW. Biomarkers and creatinine in AKI: the trough of disillusionment or the slope of enlightenment? *Kidney Int.* 2013;84(4):644-7. [DOI: 10.1038/ki.2013.168](#) [PMID: 24080874](#)
11. Krediet RT, Dekker FW. Dialysis: Can plasma creatinine levels guide initiation of dialysis? *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(10):563-4. [DOI: 10.1038/nrneph.2010.109](#) [PMID: 20871635](#)
12. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63(3):793-808. [DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00803.x](#) [PMID: 12631061](#)
13. Goldwasser P, Kaldas AI, Barth RH. Rise in serum albumin and creatinine in the first half year on hemodialysis. *Kidney Int.* 1999;56(6):2260-8. [DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00768.x](#) [PMID: 10594804](#)
14. Zare A, Mahmoodi M. [Investigating influential factors in CAPD patient survivals using extended Cox Model in Iran]. *Tehran Tehran University of Medical Science;* 2008.
15. Baumgarten M, Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation. *Am Fam Physician.* 2011;84(10):1138-48. [PMID: 22085668](#)
16. Beladi Mousavi SS, Hayati F, Valavi E, Rekabi F, Mousavi MB. Comparison of survival in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis versus peritoneal dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(2):392-7. [PMID: 25758900](#)
17. Nemati E, Taghipour M. Factors associated with survival of kidney allografts. *Iran J Kidney Dis.* 2014;8(3):166-8. [PMID: 24878936](#)
18. Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE, Yim S, Alamir A, Henry ML, et al. Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clin Transplant.* 1999;13(4):336-41. [PMID: 10485376](#)
19. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2851-60. [PMID: 14569095](#)
20. Wu L, Liu W, Yi GY, Huang Y. Analysis of longitudinal and survival data: joint modeling, inference methods, and issues. *J Probability Stat.* 2011;2012.
21. Tsiatis AA, Davidian M. Joint modeling of longitudinal and time-to-event data: an overview. *Stat Sinica.* 2004:809-34.
22. Parker TF, 3rd, Wingard RL, Husni L, Ikizler TA, Parker RA, Hakim RM. Effect of the membrane

- biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1996;49(2):551-6. [PMID: 8821843](#)
23. Akhlaghi A, Hosseini M, Mahmoodi M, Shamsipour M, Najafi I. [A comparison between Weibull, Gama, Log -Normal and Log -Logistic Mixture Cure models in survival analysis of patients undergoing (continuous ambulatory peritoneal dialysis) CAPD]. *Iranian J Epidemiol.* 2012;8(2):29-38.
24. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis.* 1990;15(5):458-82. [PMID: 2333868](#)
25. Avram MM, Bonomini LV, Sreedhara R, Mittman N. Predictive value of nutritional markers (albumin, creatinine, cholesterol, and hematocrit) for patients on dialysis for up to 30 years. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(6):910-7. [PMID: 8957046](#)
26. de Souza SP, Matos RS, Barros LL, Rocha PN. Inverse association between serum creatinine and mortality in acute kidney injury. *J Bras Nefrol.* 2014;36(4):469-75. [DOI: 10.5935/ 0101- 2800. 20140067](#) [PMID: 25517275](#)

# The Relationship between Blood Creatinine Levels and Survival of Patients with Kidney Disease Using Joint Longitudinal and Survival Model

Mahin Tatari <sup>1</sup>, Mahdi Rahgozar <sup>2</sup>, Saeed Amir Khanloo <sup>3</sup>, Samaneh Hosseinzadeh <sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup> MSc, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Nephrologist Expert, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

<sup>4</sup> Assistant Professor, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

\* **Corresponding author:** Samaneh Hosseinzadeh, Assistant Professor, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran. E-mail: sa.hosseinzadeh@uswr.ac.ir

**Received:** 04 Jul 2016

**Accepted:** 28 Apr 2017

## Abstract

**Introduction:** Chronic kidney disease (CKD) is an irreversible kidney function that can lead to the end stage of the renal disease. The aim of this study is to determine the relationship between blood Creatinine levels and survival of patients with kidney disease using joint longitudinal and survival model.

**Methods:** In this descriptive-longitudinal study, demographic and disease information of 112 patients with chronic renal failure that referred to a Medical-educational center in Gonbad-e Kavus for hemodialysis purposes between 2012 and 2014. Longitudinal creatinine levels and survival (i.e. the time interval between the beginning of the study until death or the end of the patients' study) are considered as response variables. Data is analyzed by Joint model for assessing effective factors on survival and the result is compared with survival and longitudinal models. The models are fitted by R 3-1-3 and the significant level is considered as 0.05.

**Results:** In joint model, factors such as marital status, initial amount of hemoglobin, hemoglobin, blood urea and phosphorus had statistically significant relationship with survival patients' survival. In addition, the risk of death and sex, age, marital status, diabetes, duration of dialysis, initial amount of creatinine had statistically significant relationship with creatinine level. Moreover, results demonstrate a correlation between the survival and longitudinal creatinine models. In other words, a unit decrease in creatinine level leads to 0.34 increase in risk of death.

**Conclusions:** This study shows that the standard error of coefficients in the joint model is less than longitudinal and survival models. The use of joint model is recommended for binary correlated responses in the medicine and public health fields.

**Keywords:** Longitudinal and Survival Joint Model, Creatinine, Renal Dialysis, Chronic Kidney Failure