

بررسی میزان بقای ۱، ۵ و ۱۰ ساله بیماران پیوند کلیه و گرافت در خوزستان بین سال های ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۷

پریسا بهبهانی^{۱*}، سیدسیف‌الله بلادی موسوی^۲، حشمت‌اله شهبازیان^۳،
شکوه شایانپور^۴، فاطمه حیاتی^۴

چکیده

زمینه و هدف: پیوند کلیه درمان انتخابی در بیشتر بیماران با بیماری کلیوی مرحله آخر (ESRD) است. این مطالعه با هدف تعیین میزان بقای بیماران و گرافت بعد از پیوند کلیه در طول یک دوره ده ساله در بیماران تحت پیوند کلیه در استان خوزستان انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه کوهورت گذشته نگر، تمام دریافت کنندگان پیوند کلیه شامل ۲۷۵ بیمار بین سال‌های ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۷ در بیمارستان گلستان اهواز وارد مطالعه شدند. از آنالیز کاپلان ماییر برای تعیین میزان بقا و مدل رگرسیون کاکس برای تعیین میزان خطر استفاده شد.

یافته‌ها: میزان بقای یک ساله بیمار و گرافت به ترتیب ۹۵/۸٪ و ۹۷/۶٪، بقای ۵ ساله ۹۰/۴٪ و ۹۶/۳٪ و بقای ۱۰ ساله ۸۸/۲٪ و ۹۲/۵٪ بود. ابتلا به دیابت ارتباط معناداری با میزان بقای بیماران پیوند کلیه داشت ($P=0/0001$) و انجام دیالیز قبل از پیوند با میزان بقای گرافت مرتبط بود ($P=0/025$). میزان بقا مستقل از نوع اهدا کننده و مشخصات دریافت کننده بود و تنها ابتلا به دیابت عامل موثری در پیش بینی میزان بقای بیماران پیوند کلیه می‌باشد ($OR=2/86$ ؛ $CI95\%$: $1/26-50$ ؛ $P=0/012$).

نتیجه‌گیری: میزان بقای ۱، ۵ و ۱۰ ساله بیمار و گرافت در بیماران تحت پیوند کلیه در مرکز پیوند کلیه خوزستان نسبت به میزان بقا در سال‌های گذشته بهبود قابل توجهی را نشان می‌دهد. دیابت پیش‌بینی کننده مهم میزان بقا در دریافت کنندگان پیوند کلیه است که این مساله برای افزایش میزان بقا باید در نظر گرفته شود.

واژگان کلیدی: پیوند کلیه، ریجکت گرافت، میزان بقا، اهواز.

* نویسنده مسئول:

پریسا بهبهانی، گروه داخلی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپوراهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۲۳۸۱۱۱۶۵

Email: parisabehbehani@yahoo.com

مقدمه

های قلبی عروقی نیز مشاهده می شود که باعث افزایش کاربرد این درمان شده است (۹،۱۱).

مطالعات اخیر بهبود قابل توجه در بقای پیوند را در سال اول بعد از پیوند نشان داده اند که دلیل آن پیشرفت های قابل توجه در درمان های ایمونوساپرسیو مانند سیکلوسپورین، tacrolimus, mofetil و در نتیجه کاهش میزان ریجکشن حاد بوده است (۱۲). اما بهبود نتایج بقای پیوند در طولانی مدت مشاهده نشده است. با این وجود مطالعات کمی در زمینه بقای طولانی مدت و شناسایی فاکتورهای تاثیرگذار در آن انجام شده است (۸،۱۲).

اگرچه که ریجکشن حاد مانع اصلی موفقیت کوتاه مدت پیوند است، اما بقای پیوند یک پدیده چندعاملی است (۱۳). در مطالعات مختلف عوامل متعددی بر میزان بقای بعد از پیوند تاثیر داشته اند. بیماری های کاردیوواسکولاری که از قبل وجود داشته اند (۱۰) و نیز بیماران با مدت طولانی تحت درمان دیالیز قبل از پیوند دارای outcomes بعد از پیوند کمتری هستند (۱۱،۱۴). ابتلا به فشار خون و دیابت (۸) و دیالیز بعد از پیوند (۷) نیز از دیگر عوامل موثر در کاهش بقای بعد از پیوند کلیه گزارش شده اند.

بررسی داده های پیوند کلیه می تواند به ارزیابی اثربخشی فعالیت های پیوند و تخمین هزینه های آینده در سیستم های مراقبت از سلامت کمک کند (۷). مطالعات مختلفی برای بررسی میزان بقای پیوند کلیه در مراکز پیوند مختلف در ایران از جمله تهران (۶)، مشهد (۱۵)، شیراز (۱۶)، همدان (۱۷)، اراک (۷) انجام شده است، اما تاکنون هیچ مطالعه ای در مورد میزان بقای بیماران پیوند کلیه در استان خوزستان انجام نشده است. بنابراین، هدف این مطالعه بررسی میزان بقای ۱، ۵ و ۱۰ ساله گرفت و بیماران دریافت کننده پیوند کلیه از سال ۱۳۸۷ تا کنون در مرکز پیوند کلیه در شهرستان اهواز و شناسایی ریسک فاکتورهای پیش بینی کننده میزان بقا می باشد.

بیماری کلیه مراحل انتهایی (ESRD) وضعیت یا شرایط بالینی است که به صورت از دست دادن اندوژنوس غیر قابل بازگشت عملکرد کلیوی تعریف می شود، و بیمار برای حفظ زندگی خود و جلوگیری از تهدید اورمیک به درمان دائمی نیاز دارد (۱،۲). دو میلیون نفر در سرتاسر جهان به ESRD مبتلا هستند و این بیماری باعث ناتوانی ها و مشکلات عملکردی فراوانی برای بیماران می شود (۱،۳). دیابت یکی از علل اصلی ابتلا به ESRD می باشد. دیگر علل رایج ابتلا به ESRD عبارتند از: فشار خون بالا، آترواسکلروز، بیماری های اتوایمیون مانند لوپوس سیستمیک اریتماتوس، بیماری کلیوی پلی کیستیک (PKD)، قرار گرفتن در معرض داروهای سمی مانند برخی آنتی بیوتیک ها، کموتراپی، مواد حاجب رادیولوژیک، تسکین دهنده های درد (۴).

بیماران مبتلا به ESRD برای درمان تنها دو انتخاب دارند: دیالیز کلیه یا پیوند کلیه (۱،۵). پیوند کلیه بهترین درمان موجود برای بیماران ESRD است (۶). براساس گزارشات منتشر شده، شیوع ESRD در ایران ۴۳۵/۸ نفر در میلیون جمعیت است و پیوند کلیه شایع ترین درمان این بیماران می باشد (۴۸/۸٪) (۵،۷).

به طور کلی هدف نهایی پیوند کلیه دستیابی به بقای طولانی مدت و عملکرد مداوم پیوند در فرد دریافت کننده پیوند همانند جمعیت عمومی می باشد (۸). بنابراین، بعد از پیوند، میزان بقای بیمار و گرفت اهمیت دارد و نتایج آن تا حدودی در مراکز مختلف در دنیا متفاوت است. در صورتی که پیوند کلیه موفقیت آمیز باشد، باعث بقای بیشتر، کاهش مورتالیتی و بهبود کیفیت زندگی و استفاده کمتر از سیستم های مراقبت از سلامت در مقایسه با بیماران دیالیزی می گردد (۹-۱۱). میزان بقای بهتر مرتبط با پیوند کلیه در مقایسه با درمان دیالیز در بیماران با سن بالاتر و افراد دارای بیماری های زمینه ای مانند دیابت و بیماری

روش بررسی

بین عمل پیوند تا گزارش مرگ. بقای پیوند عبارت است از فاصله زمانی بین پیوند کلیه تا هرگونه نیاز بازگشت به دیالیز، نیاز به پیوند مجدد و سطوح کراتینین کمتر از $5/6 \text{ mg/dL}$. در نهایت میزان بقای ۱، ۵ و ۱۰ ساله گرافت و بیماران پیوند کلیه در طی دوره مورد مطالعه محاسبه گردید و تاثیر فاکتورهای مختلف در میزان بقا نیز بررسی شد.

تجزیه و تحلیل آماری

به منظور انجام آنالیزهای آماری نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ مورد استفاده قرار گرفت. اطلاعات به دست آمده به وسیله آمار توصیفی شامل میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد فراوانی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای برآورد میزان بقا از آنالیز کاپلان-مایر (Kaplan-Meier) و آزمون Log Rank و جهت کنترل عوامل مخدوش کننده احتمالی از مدل رگرسیون کاکس (COX) استفاده شد. سطح معنی داری در آزمون ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

در این مطالعه ۲۷۵ بیمار پیوند کلیه با میانگین سنی $13/73 \pm 37/22$ سال (محدوده ۸ تا ۷۰ سال) در زمان پیوند و شامل ۱۰۵ زن و ۱۷۰ مرد مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مربوط به مشخصات پایه بیماران پیوند کلیه در جدول ۱ نشان داده شده است. در طول مدت مطالعه ۲۶ بیمار فوت شدند و ۱۹ مورد ریجکت پیوند گزارش شد. در طی مدت پیگیری میانگین مدت زمان بقای بیماران پیوند کلیه ۱۰۷/۱۲ ماه و میانگین بقای گرافت ۱۰۹/۹۶ ماه بود. نتایج میزان بقای بیماران پیوند کلیه و گرافت در طی ۱۰ سال پس از عمل پیوند در شکل ۱ و ۲ نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می شود میزان بقای یک، پنج و ده ساله بیماران پیوند کلیه با استفاده از روش کاپلان-مایر به ترتیب ۹۵/۸٪، ۹۰/۴٪ و ۸۸/۲٪ می باشد. میزان بقای

پژوهش حاضر یک مطالعه کوهورت گذشته نگر (Retrospective cohort) می باشد که بر روی بیماران پیوند کلیه در مرکز پیوند کلیه در خوزستان از سال ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۷ انجام گردید. این مطالعه پس از کسب مجوز و تایید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز (کد اخلاق)، انجام شد. از آنجایی که مطالعه به صورت گذشته نگر و با بررسی پرونده بیماران انجام شد، لذا نیازی به اخذ رضایتنامه کتبی وجود نداشت. اما در تمامی مراحل تحقیق پایبندی به اصول اخلاقی و امانت داری رعایت شد و اطلاعات بیماران تنها در راستای اهداف پژوهش استفاده می شوند و تمامی اطلاعات به صورت محرمانه می باشد.

در این پژوهش نمونه گیری به صورت سرشماری انجام شد و تمام پرونده های پیوند کلیه موجود در مرکز پیوند شهرستان اهواز از سال ۱۳۸۷ تاکنون که حداقل یک سال از عمل پیوند کلیه گذشته بود، انجام پیوند کلیه برای بار اول انجام شده بوده و اطلاعات بیمار شامل مشخصات دموگرافیک، بالینی و outcomes پیوند در پرونده به طور کامل ثبت شده بود شامل ۲۷۵ نفر وارد مطالعه شدند. اطلاعات لازم شامل مشخصات دموگرافیک و داده های آزمایشگاهی از پرونده بیماران استخراج و در چک لیست طراحی شده برای جمع آوری و ثبت گردید. در صورت لزوم جهت تکمیل اطلاعات با بیماران تماس گرفته شد. داده های مورد نیاز شامل جنیست، سن بیمار در زمان دریافت پیوند، گروه خونی و Rh، قد، وزن و BMI، انجام یا عدم انجام دیالیز، نوع دیالیز (همودیالیز / صفاقی)، مدت دیالیز، وضعیت پزشکی بیمار و وجود بیماری زمینه ای در زمان پیوند (هایپرنتشن، دیابت، ADPKD و غیره)، ابتلا به HCV، HBsAg، وجود بیماری های خاص، نوع دهنده پیوند (فرد زنده / مرگ مغزی)، سطوح کراتینین خون بعد از پیوند و در آخرین ویزیت، ریجکت پیوند و مرگ جمع آوری گردید. بقای بیمار عبارت است از فاصله زمانی

نتایج مدل رگرسیون Cox در پیشگویی بقای بیماران پیوند کلیه و گرافت در طی زمان پیگیری به ترتیب در جدول ۴ و ۵ نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می شود از میان متغیرهای مورد بررسی تنها ابتلا به دیابت عامل موثری در میزان بقای بیماران پیوند کلیه می باشد. نسبت خطر مرگ برای افراد دیابتی در مقایسه با افراد غیر دیابتی $2/86$ (OR=)؛ $95\% CI$: $1/260 - 6/506$ ؛ $P=0/012$ بود. نتایج رگرسیون Cox در پیشگویی بقای گرافت نیز نشان داد هیچ یک از متغیرهای سن، جنس، BMI، ابتلا به دیابت و هایپرنتشن تاثیر معنی داری در میزان بقای پیوند کلیه نداشتند ($P>0/05$).

یک، پنج و ده ساله گرافت نیز به ترتیب $97/6\%$ ، $96/3\%$ و $92/5\%$ بوده است.

نتایج مربوط به میزان بقای ده ساله بیماران پیوند کلیه و گرافت براساس متغیرهای مختلف به ترتیب در جداول ۳ و ۲ ارائه شده است. همانطور که مشاهده می شود از میان متغیرهای مورد بررسی ابتلا به دیابت ($P=0/0001$) ارتباط معناداری با میزان بقای بیماران پیوند کلیه داشت و انجام دیالیز قبل از پیوند کلیه ارتباط معناداری با میزان بقای گرافت داشت ($P=0/025$). دیگر متغیرها ارتباط معناداری با میزان بقای بیماران و گرافت نداشتند ($P>0/05$).

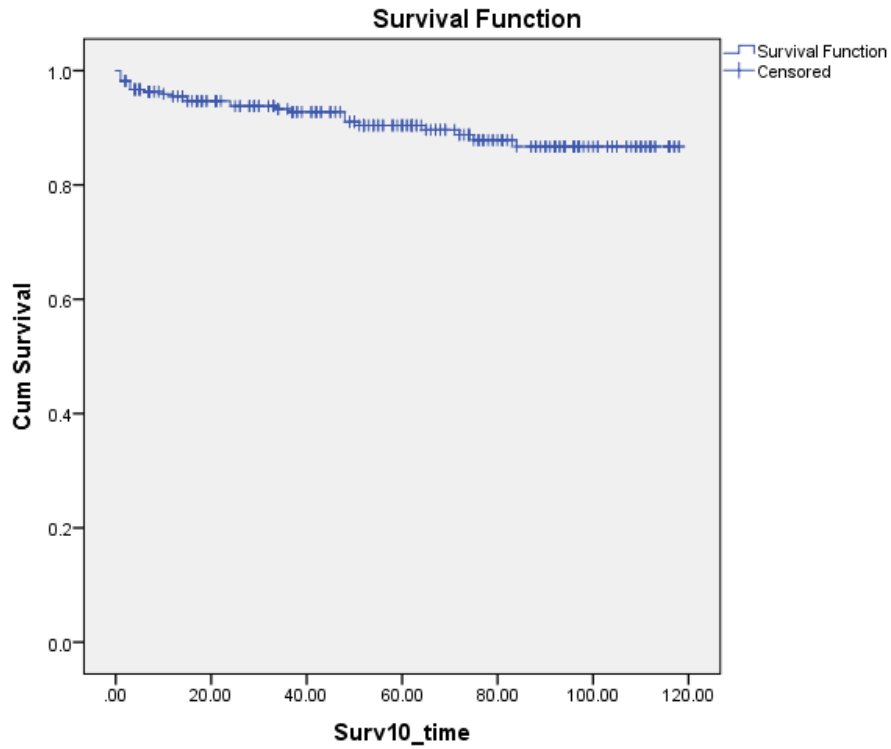
جدول ۱: مشخصات پایه افراد مورد بررسی

متغیر	گروه	تعداد
جنس	زن	۱۰۵ (۳۸/۲)
	مرد	۱۷۰ (۶۱/۸)
سن	> ۲۰ سال	۲۳ (۸/۴)
	۲۰-۲۹ سال	۷۴ (۲۶/۹)
	۳۰-۳۹ سال	۵۷ (۲۰/۷)
	۴۰-۴۹ سال	۶۰ (۲۱/۸)
	≤ ۵۰ سال	۶۱ (۲۲/۱)
قد (cm)		$165/65 \pm 10/05$ (۱۸۵ - ۱۲۰)
وزن (kg)		$65/65 \pm 15/05$ (۱۰۸ - ۲۱)
BMI (kg/cm^2)	میانگین	$23/75 \pm 4/50$ (۴۲/۸۱ - ۱۲/۴۳)
گروه خونی	A	۸۵ (۳۹/۹)
	B	۵۵ (۲۰/۰)
	AB	۱۸ (۶/۵)
	O	۱۱۷ (۴۲/۵)
	+	۱۴ (۵/۱)
RH	-	۲۶۱ (۹۴/۹)
HTN	ندارد	۱۴۱ (۵۱/۳)
	دارد	۱۳۴ (۴۸/۷)
DM	ندارد	۲۲۷ (۸۲/۵)
	دارد	۴۸ (۱۷/۵)
HBsAg	ندارد	۲۷۳ (۹۹/۳)

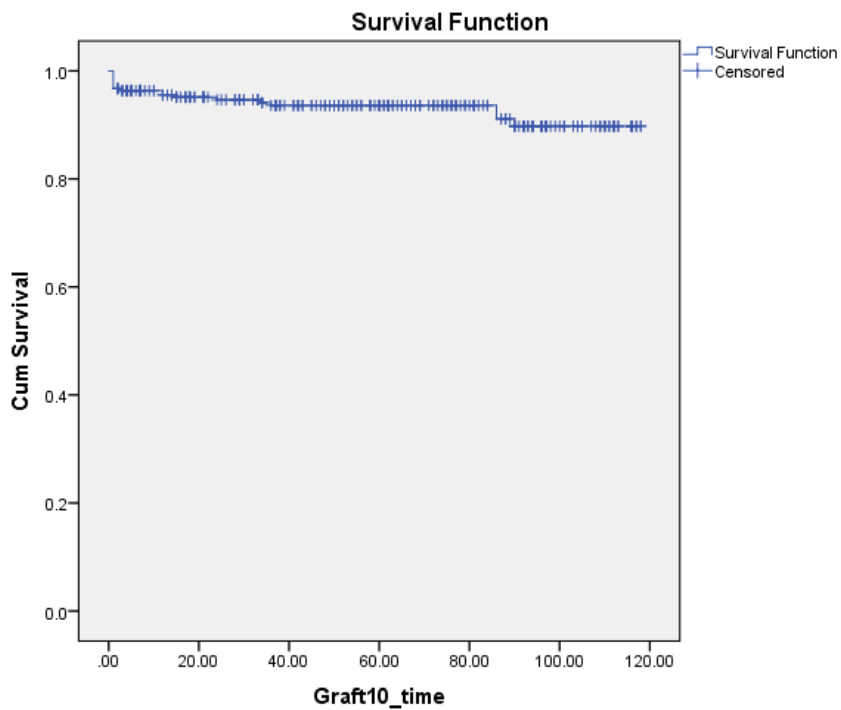
۲ (۰/۷)	دارد	
۲۷۴ (۹۹/۶)	ندارد	HCV
۱ (۰/۴)	دارد	
۵۲ (۱۸/۹)	انجام نشده	دیالیز
۲۲۳ (۸۱/۱)	انجام شده	
۲۱۲ (۹۶/۱)	همودیالیز	نوع دیالیز
۱۱ (۴/۹)	صفاقی	
۲۱/۷۲ ± ۱۹/۴۱ (۲ - ۱۸۰)		مدت دیالیز (ماه)
۱۶۵ (۶۰/۰)	زنده	پیوند از زنده یا مرده
۱۱۰ (۴۰/۰)	مرده	
۰/۸۱ ± ۱/۷۲ (۰/۵ - ۸/۰)		Cr بعد از پیوند (mg/dL)
۱/۱۱ ± ۱/۷۰ (۰/۶ - ۸/۵)		Cr آخرین ویزیت (mg/dL)
۱۲ (۴/۴)	سنگ کلیه	
۱۱ (۴/۰)	پیلونفریت	
۱۷ (۶/۲)	گلوومرولونفریت	
۶ (۲/۲)	بارداری	بیماری خاص
۱ (۰/۴)	کلیه پلی کیستیک	
۵ (۱/۸)	مادرزادی	
۲۲۳ (۸۱/۱)	ناشناخته	
۲۴۹ (۹۰/۵)	زنده	Outcome (بقای بیمار)
۲۶ (۹/۵)	مرده	
۲۵۶ (۹۳/۱)	No	ریجکت (بقای گرافت)
۱۹ (۶/۹)	Yes	

اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار (حداکثر-حداقل) و یا فراوانی (درصد) می باشند.

Abbreviation: BMI: Body mass index; HTN: Hypertension; DM: Diabetes mellitus; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HCV: Hepatitis C Virus; Cr: Creatinine.



شکل ۱: میزان بقای بیماران پیوند کلیه در طی ۱۰ سال پس از پیوند



شکل ۲: میزان بقای گرافت در بیماران پیوند کلیه در طی ۱۰ سال پس از پیوند

جدول ۲: میزان بقای بیماران پیوند کلیه براساس متغیرهای مختلف

*p	میزان بقا (ماه) (Mean± S.E)	تعداد مرگ	گروه	متغیر
۰/۱۲۸	۱۱۰/۰۹ ± ۲/۷۲	۶	زن (۱۰۵ نفر)	جنس
	۱۰۴/۷۴ ± ۲/۷۶	۲۰	مرد (۱۷۰ نفر)	
۰/۰۷۶	۱۰۵/۲۵ ± ۲/۴۳	۲۴	انجام شده (۲۲۳ نفر)	دیالیز
	۱۱۴/۶۴ ± ۲/۳۰	۲	انجام نشده (۵۲ نفر)	
۰/۳۵۶	۱۰۸/۹۲ ± ۲/۶۲	۱۱	ندارد (۱۴۱ نفر)	هایپرتنشن
	۱۰۵/۱۶ ± ۳/۰۸	۱۵	دارد (۱۳۴ نفر)	
۰/۰۰۰۱	۱۱۰/۴۱ ± ۱/۸۷	۱۵	ندارد (۲۲۷ نفر)	دیابت
	۹۰/۶۲ ± ۶/۶۷	۱۱	دارد (۴۸ نفر)	
۰/۳۰۸	۱۰۵/۶۷ ± ۲/۵۶	۲۱	زنده (۱۶۵ نفر)	دهنده پیوند
	۱۱۰/۴۳ ± ۳/۳۹	۵	مرگ مغزی (۱۱۰ نفر)	

* Log Rank

جدول ۳: میزان بقای گرافت در بیماران پیوند کلیه براساس متغیرهای مختلف

*p	میزان بقا (ماه) (Mean± S.E)	تعداد ریجکت	گروه	متغیر
۰/۲۸۱	۱۱۱/۴۱ ± ۲/۴۵	۵	زن (۱۰۵ نفر)	جنس
	۱۰۸/۴۲ ± ۲/۴۴	۱۴	مرد (۱۷۰ نفر)	
۰/۰۲۵	۱۰۹/۹۶ ± ۱/۷۷	۱۹	انجام شده (۲۲۳ نفر)	دیالیز
	-	۰	انجام نشده (۵۲ نفر)	
۰/۹۴۴	۱۰۹/۸۹ ± ۲/۴۷	۱۰	ندارد (۱۴۱ نفر)	هایپرتنشن
	۱۱۰/۱۰ ± ۲/۵۳	۹	دارد (۱۳۴ نفر)	
۰/۰۷۶	۱۱۱/۳۸ ± ۱/۷۷	۱۳	ندارد (۲۲۷ نفر)	دیابت
	۱۰۱/۵۰ ± ۵/۴۸	۶	دارد (۴۸ نفر)	
۰/۶۶۳	۱۰۹/۳۲ ± ۲/۲۶	۱۴	زنده (۱۶۵ نفر)	دهنده پیوند
	۱۱۱/۲۷ ± ۳/۰۱	۵	مرگ مغزی (۱۱۰ نفر)	

* Log Rank

جدول ۴: آنالیز چند متغیره توسط مدل رگرسیون Cox در پیشگویی بقای بیماران پیوند کلیه

95% CI برای نسبت خطر		p-value	Hazard ratio	wald	SE	B	متغیر
Upper limit	Lower limit						
۱/۰۵۷	۰/۹۹۵	۰/۱۰۵	۱/۰۲۱	۲/۶۳۲	۰/۰۱۵	۰/۰۲۵	سن
۴/۲۸۶	۰/۶۵۵	۰/۲۸۱	۱/۶۷۶	۱/۱۶۳	۰/۴۷۹	۰/۵۱۷	جنس
۶/۵۰۶	۱/۲۶۰	۰/۰۱۲	۲/۸۶۳	۶/۳۰۹	۰/۴۱۹	۱/۰۵۲	دیابت
۲/۴۲۱	۰/۴۸۳	۰/۸۴۸	۱/۰۸۲	۰/۰۳۷	۰/۴۱۱	۰/۰۷۹	هایپر تشن
۱۲/۴۹۵	۰/۶۹۱	۰/۱۴۴	۲/۹۳۸	۲/۱۳۰	۰/۷۳۹	۱/۰۷۸	دیالیز
۱/۰۷۷	۰/۸۹۶	۰/۶۹۹	۰/۹۸۲	۰/۱۵۰	۰/۰۴۷	-۰/۰۱۸	شاخص توده بدن

جدول ۵: آنالیز چند متغیره توسط مدل رگرسیون Cox در پیشگویی بقای گرافت

95% CI برای نسبت خطر		p-value	Hazard ratio	wald	SE	B	متغیر
Upper limit	Lower limit						
۱/۰۴۸	۰/۹۷۷	۰/۵۱۹	۱/۰۱۲	۰/۴۱۵	۰/۰۱۸	۰/۰۱۲	سن
۴/۷۲۰	۰/۵۸۷	۰/۳۳۸	۱/۶۶۴	۰/۹۱۷	۰/۵۳۲	۰/۵۰۹	جنس
۲/۷۰۲	۰/۷۲۵	۰/۱۷۷	۲/۰۳۴	۱/۸۲۱	۰/۵۲۶	۰/۷۱۰	دیابت
۲/۰۳۲	۰/۳۱۵	۰/۶۴۰	۰/۸۰۱	۰/۲۱۹	۰/۴۷۵	-۰/۲۲۲	هایپر تشن
۱/۱۱۲	۰/۹۰۱	۰/۹۸۲	۱/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۵۴	۰/۰۰۱	BMI

جدول ۳-۲: میزان فوت بیماران پیوند کلیه و ریجکت گرافت پس از گذشت ۱، ۵ و ۱۰ سال از پیوند کلیه

متغیر	زمان	فراوانی
فوت بیمار	۱ ساله	۱۳
	۵ ساله	۲۳
	۱۰ ساله	۲۶
ریجکت گرافت	۱ ساله	۱۴
	۵ ساله	۱۷
	۱۰ ساله	۱۹

بحث

بقای ۱، ۲ و ۵ ساله گرافت در دو گروه بیماران دیابتی و غیر دیابتی به ترتیب ۹۰٪ به ۹۱/۵٪، ۸۶٪ به ۸۹٪ و ۷۶٪ به ۸۳٪ بود و میزان بقای ۱، ۲ و ۵ ساله بیماران دیابتی و غیر دیابتی به ترتیب ۹۲٪ به ۹۳٪، ۸۸٪ به ۹۱٪ و ۷۶٪ به ۸۴٪ گزارش شد (۲۲). در مطالعه ای دیگر، ساعتچی و همکاران در شهر همدان با بررسی ۴۷۵ بیمار تحت پیوند کلیه از سال ۱۹۹۴ تا ۲۰۱۱، نشان دادند میزان بقای ۱، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۱۸ ساله بیماران پیوند کلیه به ترتیب ۹۷/۱٪، ۹۲/۳٪، ۸۶/۲٪، ۷۷/۶٪ و ۶۰/۳٪ بوده است (۱۷). اما میزان بقا در مطالعه ما بیشتر از این مطالعات بوده است.

در یک مطالعه اخیر توسط رضاپور و همکاران در سال ۲۰۱۷ در مشهد میزان بقای ۱ ساله پیوند ۹۰/۲ درصد بود. بقای پیوند براساس اهدا کنندگان مرده و زنده به ترتیب ۹۰/۸ درصد و ۸۸/۷ درصد بود. هیچ مرگ و میری در طول یک سال اول بعد از پیوند گزارش نشد، و بنابراین میزان بقای بیماران ۱۰۰٪ بود (۲۳). این نتایج نشان می دهد که با گذشت زمان و پیشرفت های مختلف در زمینه عمل پیوند و نیز مراقبت های بعد از پیوند میزان بقای پیوند افزایش یافته است.

نتایج مطالعه Coemans و همکاران در سال ۲۰۱۸ نیز نشان داد میزان بقای طولانی مدت و کوتاه مدت بعد از پیوند کلیه در اروپا بین سال های ۱۹۸۶ تا ۲۰۱۵ به گذشت زمان بطور قابل توجهی بهبود یافته است (۱۳).

در مطالعه ای در سال ۲۰۱۶، در آمریکا میزان بقای ۱ و ۵ ساله بیمار ۹۶/۳ و ۸۹/۶ درصد و بقای ۱ و ۵ ساله گرافت ۹۵/۳ و ۷۸/۵٪ گزارش شد (۲۴). در اروپا، میزان بقای ۱ و ۵ ساله بیمار به ترتیب ۹۷/۳ و ۹۰/۷ درصد و بقای ۱ و ۵ ساله گرافت ۹۳/۲ و ۸۴/۲ درصد گزارش شده است (۲۵). در کانادا بقای ۱ و ۵ ساله گرافت به ترتیب ۹۶/۳ و ۸۶/۱ درصد گزارش شد (۲۶). در استرالیا و نیوزلند نیز میزان بقای ۱ و ۵ ساله بیماران پیوند کلیه ۹۸/۵ و ۹۲/۵٪ و بقای ۱ و ۵ ساله گرافت ۹۶/۵ و ۹۸/۵ درصد

نتایج این مطالعه نشان داد میزان بقای یک ساله بیمار و گرافت به ترتیب ۹۵/۸٪ و ۹۷/۶٪ بود. میزان بقای ۵ ساله بیمار و گرافت به ترتیب ۹۰/۴٪ و ۹۶/۳٪ بود. همچنین میزان بقای ۱۰ ساله بیمار و گرافت به ترتیب ۸۸/۲٪ و ۹۲/۵٪ بود. این نتایج نسبت به یافته های بقای گرافت در مراکز نظیر شیراز که اولین و یکی از بهترین مراکز پیوند کلیه در ایران است و بقای ۱، ۳، ۵، ۷ و ۱۰ ساله گرافت در ۸۴۳ بیمار از دهنده زنده به ترتیب ۹۸/۳، ۹۶/۴، ۹۲/۵، ۹۰/۸، ۸۹/۲ درصد و از دهنده مرگ مغزی به ترتیب ۹۳/۷، ۹۳/۱، ۸۹/۱، ۸۲/۱، ۸۰/۱ درصد گزارش شده است (۱۸، ۱۹). بهتر می باشد. هرچند که در مطالعه ما میزان بقای ۳ و ۷ ساله محاسبه نشد. در مطالعه قانعی و همکاران در تهران نیز میزان بقای کوتاه مدت و دراز مدت گرافت و بیمار در ۳۵۳ بیمار ESRD بررسی شد و نتایج نشان داد میزان بقای یک ماهه گرافت و بیمار ۹۳/۲٪ و ۹۹٪، یک ساله ۸۹٪ و ۹۷/۴٪ و ۵ ساله به ترتیب ۸۲/۵٪ و ۸۹/۱٪ بود (۶) که میزان بقا نسبت به مطالعه حاضر کمتر بود.

در مطالعه جوانروح گیوی و همکاران در سال ۱۳۹۳ در بیمارستان قائم مشهد، میزان بقای پیوند کلیه یک، پنج و ده ساله به ترتیب ۹۹٪، ۹۱٪ و ۸۴٪ برآورد شد (۱۵). میزان بقای یک، پنج و ده ساله پیوند کلیه در مطالعه حسن زاده و همکاران به ترتیب ۹۸/۳٪، ۹۲/۵٪ و ۸۹/۲٪ بوده است (۲۰). در مطالعه شهبازی و همکاران در سال ۲۰۱۵، میزان بقای ۱، ۳، ۵، ۷ و ۱۰ ساله گرافت در بیماران پیوند کلیه در استان مرکزی به ترتیب ۹۹/۱، ۹۷/۷، ۹۴/۴، ۸۵/۷ و ۶۲/۱ درصد بود (۷). براساس گزارش شبکه فراهم آوری اعضای پیوندی در ایران میزان بقای یک ساله پیوند کلیه در ایران ۹۴/۷٪ گزارش شده است (۲۱). که در مقایسه با آن بقای یک ساله پیوند کلیه در مطالعه ما از میانگین کشوری بالاتر است.

در مطالعه ای که شهبازیان و همکاران در سال ۲۰۰۳ در اهواز بر روی ۴۰۰ بیمار پیوند کلیه انجام دادند میزان

داری بین بقای پیوند کلیه براساس نوع دهنده (فرد زنده یا مرده) مشاهده نشد. اما این نتایج با یافته های مطالعه Tang و همکاران (۳۲) متفاوت است. در برخی مطالعات دیگر نیز میزان بقای گرافت و بیماران پیوند کلیه در اهداکنندگان زنده بیشتر از اهداکنندگان مرده گزارش شد (۲۴-۲۷). اما بر اساس مطالعه Rose و همکاران، پیوند کلیه از اهدا کننده مرده با کیفیت بالا می تواند با بقای طولانی مدت گرافت و بیمار همراه باشد (۱۱). عدم ارتباط بین دهنده پیوند با میزان بقا در مطالعه حاضر ممکن است به دلیل حجم پایین نمونه در این مطالعه باشد.

در این مطالعه سن بیمار ارتباطی با میزان بقای گرافت و بیمار نداشت. در مطالعه شهبازیان و همکاران (۷) هیچ رابطه ای بین سن با بقای پیوند کلیه مشاهده نشد. اما در مطالعه جوانروح گیری و همکاران (۱۵) و الماسی حشینی و همکاران در سال ۱۳۸۹ (۳۱) عامل سن دهنده و گیرنده ارتباط معناداری با بقای پیوند کلیه داشت به طوری که میزان بقای پیوند در گروه های سنی بالاتر بیشتر بود. دلیل این امر ساختارهای آناتومیک کوچک در افراد جوان تر می باشد و یا به دلیل وجود مشکلات تکنیکی در عمل پیوند می باشد (۳۱).

بی تاثیر بودن عامل جنسیت در بقای پیوند کلیه در مطالعه ما مشاهده گردید که در اکثر مطالعات این عامل نیز به عنوان یک عامل بی تاثیر در میزان بقا پیوند شناخته شده است که می توان به مطالعات Tang (۳۲) و جوانروح گیوی و همکاران (۱۵) اشاره نمود. در مطالعه انجام شده توسط قانع و همکاران (۶) در تهران، و نیز مطالعات حشینی و همکاران (۱۸) و حسن زاده و همکاران (۱۹) در شیراز بقای پیوند در زنان به طور معنی داری بالاتر از مردان بود. این نتایج با یافته های مطالعه حاضر مطابقت ندارد. اما لازم به ذکر است که در مطالعات گذشته این رابطه بعد از تعدیل اثر دیگر متغیرهای معنادار نبود (۱۸، ۱۹). مطالعه انجام شده توسط ساعتچی و همکاران نیز

گزارش شده است (۲۷). به نظر می رسد میزان بقا در استرالیا و نیوزلند نسبت به سایر مناطق بهتر است و آمریکا کمترین میزان بقا را دارد. میزان بقای یک ساله تقریباً در تمام مناطق مشابه بوده است. اما بقای ۵ ساله در مطالعه ما بهتر از سایر کشورها بوده است. در مطالعه ای در تایوان نیز میزان بقای ۵ ساله گرافت پس از انجام پیوند کلیه ۸۴/۷٪ بود که از میزان بقا در مطالعه حاضر کمتر می باشد (۲۸). یک مطالعه تک مرکزی در ترکیه میزان بقای ۱ ساله گرافت در بیماران با پیوند پیشگیرانه و غیر پیشگیرانه به ترتیب ۹۹/۳٪ و ۹۵/۸٪ بوده است (۲۹). این نتایج مشابه مطالعه حاضر می باشد. در مجموع نتایج مطالعات مختلف نشان می دهد نتایج کوتاه مدت بهتر بوده است و دریافت کنندگان پیوند در طولانی مدت میزان مرگ و میر بالاتری دارند، و لذا انجام مطالعات بیشتر بر روی **outcomes** طولانی مدت ضروری می باشد (۸). همچنین تفاوت های مشاهده شده در نتایج از یک طرف می تواند ناشی از یکسان نبودن مراکز انجام پیوند و همزمان نبودن مطالعات و تغییرات در تکنیک های جراحی پیوند یا داروهای تجویز شده و نوع رژیم ایمنوساپرسیو برای بیماران در طول زمان باشد و از طرف دیگر می تواند ناشی از تجربه غیرمشابه مراکز پیوند کلیه و جراحان پیوند کلیه باشد. همچنین این تناقضات و اختلافات در نتایج می تواند به دلیل طرح مطالعه، مشخصات فردی، و وضعیت بالینی بیمار باشد (۶، ۱۷).

نوع دهنده عضو از جمله عواملی است که می تواند بر روی میزان بقای بیماران پیوند کلیه موثر باشد. اما همانطور که در این مطالعه مشاهده گردید میزان بقای پیوند کلیه در بیمارانی که از دهنده زنده کلیه دریافت کردند با آن هایی که از جسد کلیه را دریافت کردند، تفاوت معناداری نداشت. بعضی مطالعات همانند مطالعات انجام شده توسط الماسی حشینی و همکاران نتایج مطالعه ما را تایید می کنند (۳۰، ۳۱). در مطالعه جوانروح گیوی و همکاران (۱۵) و شهبازیان و همکاران (۷) نیز تفاوت معنی

نقص عملکرد گرافت و بقای گرافت داشت و لذا این فاکتور باید در افراد دریافت کننده پیوند کلیه در نظر گرفته شود (۷). با توجه به نتایج مطالعات مختلف پیوند پیشگیرانه (preemptive) مناسب ترین گزینه درمانی برای ESRD می باشد زیرا بیماران می توانند قبل از بروز عوارض بیماری و اثرات ناتوان کننده دیالیز درمان را دریافت نمایند. پیوند کلیه پیشگیرانه با میزان کمتر ریجکشن حاد، افزایش بقای بیمار و گرافت همراه است (۳۶،۳۷).

نتیجه گیری

براساس نتایج به دست آمده در این مطالعه و مقایسه با مطالعات مشابه در کشور و نیز نتایج گزارش شده از سایر مراکز بزرگ دنیا، می توان نتیجه گیری کرد که میزان بقای کوتاه مدت و طولانی مدت بیمار و گرافت در بیماران تحت پیوند کلیه در مرکز پیوند کلیه خوزستان مناسب بوده و نسبت به میزان بقا در سال های گذشته بهبود قابل توجهی را نشان می دهد. میزان بقا مستقل از نوع اهدا کننده و مشخصات دریافت کننده بود که این مساله نشان دهنده تکامل در مدیریت پیوند کلیه در طی چند دهه گذشته می باشد. مهمترین عامل در تعیین پروگنوز بیمار، ابتلا به دیابت می باشد و انجام دیالیز قبل از پیوند کلیه نیز بر میزان بقای گرافت تاثیرگذار است، که می توان با در نظر گرفتن این عوامل به افزایش میزان بقا پیوند کلیه کمک کرد.

این موضوع را تأیید کرد و نشان داد که رابطه بین ریجکشن گرافت و جنسیت تحت تاثیر دیگر متغیرها قرار دارد (۱۷). در مطالعه حاضر ابتلا به دیابت باعث کاهش قابل توجه بقای بیماران پیوند کلیه در مقایسه با بیماران غیر دیابتی گردید. در دیگر مطالعات نیز سابقه داشتن دیابت بر میزان بقای بیماران تاثیر معناداری داشت (۳۳،۳۴). که این نتایج با یافته های مطالعه حاضر مطابقت دارد. اما در مطالعه جوانروح گیوی و همکاران تفاوت معنی داری بین بقای پیوند کلیه بیماران دیابتی و غیر دیابتی مشاهده نشد (۱۵). همچنین در مطالعه ای که در سال ۱۳۸۹ توسط الماسی حشیانی و همکاران انجام گردید بقای پیوند کلیه در افراد دیابتی و غیر دیابتی تفاوت معناداری را نشان نداد (۳۰).

همچنین در مطالعه حاضر و نیز مطالعه قانعی و همکاران (۶) این مساله تأیید شد که ابتلا به فشار خون تاثیر معناداری در بقای پیوند کلیه ندارد. اما در مطالعه Mange و همکاران (۳۵) در سال ۲۰۰۰ ابتلا به فشار خون باعث کاهش بقای طولانی مدت شده است. اختلاف در نتایج احتمالاً به دلیل تفاوت در مشخصات نمونه مورد بررسی و عدم همزمانی انجام مطالعات می باشد.

در مطالعه حاضر انجام دیالیز قبل از پیوند کلیه ارتباط معناداری با کاهش میزان بقای پیوند داشت اما مدت دیالیز تاثیری در میزان بقای پیوند نداشت. در مطالعه جوانروح گیوی و همکاران (۱۵) نیز دیالیز قبل از پیوند تاثیر معناداری بر بقای پیوند داشت. در مطالعه شهبازی و همکاران نیز دیالیز قبل از پیوند رابطه معناداری با خطر

منابع

- 1-Abbasi MA, Chertow GM, Hall YN. End-stage renal disease. *BMJ Clin Evid.* 2010; 07:2002.
- 2-Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Chronic Kidney Dis.* 2016;23(5):281-286.
- 3-Sise ME, Courtwright AM, Channick RN. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int.* 2013;84(4):682-692.
- 4-Courtney AE, McNamee PT, Maxwell AP. The evolution of renal transplantation in clinical practice: for better, for worse? *QJM.* 2008 Dec;101(12):967-78.
- 5-Mousavi SS, Soleimani A, Mousavi MB. Epidemiology of end-stage renal disease in Iran: A review article. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25:697-702.
- 6-Ghanei E, Nasrolahi A, Razaghi M. Evaluation Short and Long term graft and survival rates in kidney transplanted patients between 1995-2011. *Ann Mil Health Sci Res.* 2012; 9(4) :251-255. [Persian]

- 7-Shahbazi F, Ranjbaran M, Karami-Far S, Soori H, Manesh HJ. Graft survival rate of renal transplantation during a period of 10 years in Iran. *J Res Med Sci*. 2015;20(11):1046-52.
- 8-Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Kandaswamy R, Sutherland DE, Payne WD, Dunn TB, Najarian JS. 2202 kidney transplant recipients with 10 years of graft function: what happens next? *Am J Transplant*. 2008 Nov;8(11):2410-9.
- 9-Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klarenbach S, Gill J. Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011; 11: 2093–2109.
- 10-Kaballo MA, Canney M, O'Kelly P, Williams Y, O'Seaghda CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin Kidney J*. 2017;11(3):389-393.
- 11-Rose C, Gill J, Gill JS. Association of Kidney Transplantation with Survival in Patients with Long Dialysis Exposure. *CJASN*. 2017; 12(12): 2024-2031.
- 12-Moreso F, Hernández D. Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression? *Nefrologia*. 2013; 33(1): 14-26.
- 13-Coemans M, Süsal C, Döhler B, Anglicheau D, Giral M, Bestard O. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney International*. 2018; 94: 964-973.
- 14-Schold JD, Sehgal AR, Srinivas TR, Poggio ED, Navaneethan SD, Kaplan B. Marked variation of the association of ESRD duration before and after wait listing on kidney transplant outcomes. *Am J Transplant*. 2010;10(9):2008-16.
- 15-Javanrouh Givi N, Alimi R, Esmaily H, Shakeri MT, Shamsa A. Assessment of effective factors on renal transplantation survival and estimation of rejection hazard for transplanted in Mashhad Qaem hospital. *J North Khorasan Univ Med Sci*. 2013;5(2):322-329. [Persian]
- 16-Almasi-Hashiani A, Hassan Zaede J, Rajaeefard A, Salahi Ho. The relationship between graft survival rate of renal transplantation and donor source in transplanted patients at the transplantation center of Namazi Hospital of Shiraz. *J Arak Univ Med Sci*. 2011;14:10–7.
- 17-Saatchi M, Poorolajal J, Amirzargar MA, Mahjub H, Esmailnasab N. Long-term survival rate of kidney graft and associated prognostic factors: A retrospective cohort study, 1994-2011. *Ann Transplant*. 2013;18:153–60.
- 18-Hashiani AA, Rajaeefard A, Hasanzadah J, Kakaei F, Behbahan AG, Nikeghbalian S, Salahi H, Bahador A, Salehipur M, Malek-Hoseini SA. Ten-year survival of deceased-donor kidney transplantation: a single-center experience. *Ren Fail*. 2010 May; 32(4): 440-7.
- 19-Hassanzadeh J, Hashiani AA, Rajaeefard A, Salahi H, Khedmati E, Kakaei F, et al. Long-term survival of living donor renal transplants: A single center study. *Indian J Nephrol*. 2010; 20:179–84.
- 20-Hassanzade J, Salahi H, Rajaeefard A, Zeighami B, Almasi Hashiani A. 10-year Graft Survival Analysis of Renal Transplantation and Factors Affecting it in Patients Transplanted from Live Donor in Shiraz Transplant Research Center during 1999-2009. 2010;18(1):28-39. [Persian]
- 21-Iranian network for organ procurement, Available at: www.irantransplant.org. Accessed May, 15, 2009.
- 22-Shahbazian H, Shahbazian H. Short-term and long-term outcomes of kidney transplantation in diabetic and nondiabetic patients. *Urol J*. 2005 Fall;2(4):197-200.
- 23-Rezapour S, Yarmohammadi A, Tavakkoli M. One-year survival rate of renal transplant: factors influencing the outcome. *Transplant Research and Risk Management*. 2017;9 49–56.
- 24-Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. 2014 Annual report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Kidney. *Am J Transplant*. 2016;16(Suppl 2):11-46.
- 25-ERA-EDTA. 2013 Annual Report. Available at: <http://www.era-edta-reg.org>. Accessed April 26, 2016.
- 26-Canadian Organ Replacement Register. Canadian Institute for Health Information. Available at: <https://www.cihi.ca/en/types-of-care/specialized-services/organ-replacements>. Accessed April 26, 2016.
- 27-ANZDATA Registry. 38th Report, Chapter 8: transplantation. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia. Available at: <http://www.anzdata.org.au>. Accessed April 26, 2016.
- 28-Chen PD, Tsai MK, Lee CY, Yang CY, Hu RH, Lee PH, et al. Gender differences in renal transplant graft survival. *J Formos Med Assoc*. 2013;112:783–8.
- 29-Bozkurt B, Kumru AÖ, Dumlu EG, Tokaç M, Koçak H, Süleymanlar G, et al. Patient and graft survival after pre-emptive versus non-pre-emptive kidney transplantation: A single-center experience from turkey. *Transplant Proc*. 2013; 45:932–4.
- 30-Almasi Hashiani A, Rajaeefard A, Hassanzade J, Salahi H, Graft Survival Rate of Renal Transplantation in Diabetic Patients, Namazi Hospital Transplant Center, Shiraz, Iran *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2010; 12(4):92-385.
- 31-Almasi Hashiani A, Rajaeefard A, Hassanzade J, Salahi H. Survival analysis of renal transplantation and its relationship with age and sex. *Koomesh*. 2010;11(4):302-7. [Persian]

- 32-Tang H, Chelamcharla M, Baird BC, Shihab FS, Koford JK, Goldfarb- Rummyantzev AS. Factors affecting kidney-transplant outcome in recipients with lupus nephritis. Clin transplant. 2008;22(3):263-72.
- 33-Vibeke RS, Schwartz S, Feldt-Rasmussen B. Long-term graft and patient survival following renal transplantation in diabetic patients. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. 2006; 40:247-51.
- 34-Sorensen VR, Mathiesen ER, Heaf J, Feldt-Rasmussen B. Improved survival rate in patients with diabetes and end-stage renal disease in Denmark. Diabetologia. 2007;50: 922-9.
- 35-Mange KC, Cizman B, Joffe M Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. JAMA. 2000; 283: 633.
- 36-Innocenti GR, Wadei HM, Prieto M, et al. Preemptive living donor kidney transplantation: do the benefits extend to all recipients? Transplantation. 2007; 83:144-9.
- 37-Davis CL. Preemptive transplantation and the transplant first initiative. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010;19:592-7.

Patient and Graft Survival Rates in 1, 5 and 10 Years after Kidney Transplantation in Khuzestan between 2008-2018

Parisa Behbehani^{1*}, Seyed Seifollah Beladi Mousavi², Shokouh Shayanpour³,
Fatemeh Hayati², Heshmatolah Shahbazian⁴

1-Internal Resident.

2-Associate Professor of Nephrology.

3-Professor of Nephrology.

4-Assistant Professor of Nephrology.

1-Department of Internal, Imam Khomeini Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2,3,4-Department of Nephrology, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

*Corresponding author:

Parisa Behbehani; Department of Internal, Imam Khomeini Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Tel: +989306559791

Email:

parisabehbehani@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Kidney transplantation is a treatment of choice in most of the patients with end-stage of renal disease (ESRD). The objective of the present study was to determine the patient and graft survival rate after kidney transplantation during a period of 10 years among our transplanted patients in Khuzestan Province, Iran.

Subjects and Methods: In this retrospective cohort study, all recipients of kidney transplantation including 275 patients between 2008 and 2018 in Golestan Hospital, Ahvaz were included. Kaplan-Meier method was used to determine the survival rate and Cox regression model to define the hazard ratio.

Results: The one-year patients and graft survival rates were 95.8% and 97.6% respectively, five-year survival rates were 90.4% and 96.3% and ten-year survival rates were 88.2% and 92.5% respectively. The incidence of diabetes was significantly associated with the patient survival rate ($P=0.0001$) and pre-transplant dialysis was associated with graft survival ($P=0.025$). In this study, the survival rate was independent of the type of donor and recipient characteristic, and only diabetes was an effective factor in predicting the survival rate of kidney transplant patients ($OR=2.86$; $CI: 1.26-6.50$; $P=0.012$).

Conclusion: The 1, 5 and 10-year patients and graft survival rates in the kidney transplant center of Khuzestan shows remarkable improvement over the past years. Diabetes is a significant predictor of survival in recipients of kidney transplantation and this issue should be considered in order to increase the survival.

Keywords: Kidney transplantation, Graft rejection, Survival rates, Ahvaz.

► Please cite this paper as:

Behbehani P, Beladi Mousavi SS, Shayanpour Sh, Hayati F, Shahbazian H. Patient and Graft Survival Rates in 1, 5 and 10 Years after Kidney Transplantation in Khuzestan between 2008-2018. *Jundishapur Sci Med J* 2019; 18(5):533-546

Received: Sep 28, 2019

Revised: Dec 25, 2019

Accepted: Dec 26, 2019