

## طبقه‌بندی بالینی درگیری کلیوی در لوپوس اریتماتوز منتشر

دکتر اصغر حاجی‌عباسی (فوق تخصص روماتولوژی)

دانشگاه علوم پزشکی گیلان

### چکیده

**مقدمه:** نوع درگیری کلیوی در لوپوس اریتماتوز منتشر یکی از عوامل مهم تعیین کننده پیش‌آگهی در این بیماران می‌باشد. تعیین صحیح و زودرس نوع درگیری در انتخاب درمان مناسب برای این بیماران ضروری است. صحیح‌ترین روش مشخص نمودن نوع ضایعه کلیوی بررسی پاتولوژیک نسج کلیه می‌باشد. انجام این روش از یکطرف به علت تهاجمی بودن و از طرف دیگر به علت عدم دسترس بودن انکانات کامل آن (از نظر پاتولوژیست مجرب، وسایل و غیره ...) برای کلیه پزشکان امکان‌پذیر نیست. مطالعه زیر جهت بدست آوردن معیارهای کلینیکی و پاراکلینیکی مناسب برای تعیین نوع درگیری کلیوی بدون انجام بیوپسی انجام گردیده است.

**مواد و روشها:** از میان بیماران لوپوسی، بیمارانی که بیوپسی کلیه شده بودند تعیین و از میان آنها پرونده‌هایی که از نظر اطلاعات بالینی و پاراکلینیکی قبل از انجام بیوپسی کلیه کامل بودند، انتخاب گردیدند. برای این عده یک فرم کامپیوتری شامل ۳۸ پارامتر کلینیکی و پاراکلینیکی (شامل درگیری ارگان‌های مازور، علائم اداری، علائم خونی، میزان کراتینین و تست‌های ایمونولوژیک) ایجاد گردید. با بررسی آماری (Classification and Regression Tree (CART سعی در بدست آوردن یک الگوریتم مناسب بر اساس علائم بالینی و پاراکلینیکی برای تعیین نوع درگیری کلیوی شد. بدین منظور بیماران از نظر پاتولوژی کلیه (بر اساس میکروسکوپ نوری) به دو دسته:

۱- با درگیری کلیوی نوع منتشر (type 4)

۲- غیر منتشر (non type 4)

تقسیم شدند. نصف بیماران هر دسته برای ساختن درخت تشخیصی و نصف دیگر برای اعتبارسنجی این درخت بکار رفتند. **یافته‌ها:** از میان ۱۲۰۰ بیمار لوپوسی، تعداد ۲۰۸ بیمار لوپوسی علاوه بر بیوپسی کلیه، دارای پارامترهای مورد نظر برای انجام مطالعه فوق بودند که ۱۱۰ بیمار مبتلا به درگیری کلیوی نوع منتشر و ۹۸ بیمار مبتلا به درگیری نوع غیرمنتشر بودند. از بین آنها بصورت تصادفی ۵۵ بیمار در دسته اول و ۴۹ بیمار در دسته دوم قرار گرفتند. حساسیت، اختصاصی بودن و دقت هر یک از پارامترهای فوق در هر گروه تعیین گردید. پارامتری که بالاترین دقت را داشت بعنوان علامت مجزا کننده مشخص شده و بیماران هر دو گروه بر اساس مثبت یا منفی بودن معیار فوق تقسیم‌بندی شدند. به همین ترتیب با بررسی پارامترهای باقیمانده، دیگر شاخه‌های درخت تشخیصی تعیین گردید.

**نتیجه گیری و توصیه‌ها:** بر این اساس سه الگوریتم شناخته شد که ساده‌ترین و مناسب‌ترین آنها دارای حساسیت ۷۵٪ و اختصاصی بودن ۷۸٪ و صحت ۷۶٪ بود.

## Classification and Regression Tree (CART) یک

روش جدید برای کلاسیفیکاسیون بیماری و یا معیار تشخیصی می‌باشد که در سال‌های اخیر به طور روزافزون در روماتولوژی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در CART هر معیار از ارزش ویژه برای تشخیص برخوردار است و در یک فرد ممکن است با ۲ یا ۳ معیار، بیماری تشخیص داده شود.

از آنجایی که انجام بیوپسی کلیه به علت تهاجمی بودن و عدم دسترسی امکانات کامل آن (از جمله پاتولوژیست مجرب) برای همه پزشکان امکان‌پذیر نیست. این مطالعه به منظور تشخیص زودرس و تعیین نوع درگیری کلیوی بر اساس یافته‌های بالینی و پارالینیک (بدون انجام بیوپسی) انجام شده است.

## مواد و روش‌ها

از بین ۱۲۰۰ بیمار مبتلا به SLE که مراجعه نموده‌اند، پرونده بیمارانی که بیوپسی کلیه شده‌اند مورد بررسی قرار گرفت. برای این بیماران یک فرم کامپیوتری شامل ۳۸ پارامتر تعیین گردید که این پارامترها شامل درگیری ارگان‌های مازور و علائم اداری و هماتولوژیک و کراتینین و آزمایشات ایمونولوژیک بود. از میان ۱۲۰۰ بیمار لوپوسی، در پرونده ۲۰۸ بیمار علاوه بر گزارش بیوپسی کلیه، اطلاعات مربوط به ۳۸ پارامتر دیگر نیز بطور کامل وجود داشت که این افراد وارد مطالعه گردیدند. بیماران براساس گزارش پاتولوژی میکروسکوپ نوری به دو دسته منتشر (type 4) و غیر منتشر (non type 4) تقسیم شدند که در بین بیماران انتخاب شده ۱۱۰ نفر مبتلا به درگیری منتشر و ۹۸ نفر مبتلا به سایر انواع نفريت لوپوس بودند. با توجه به اهمیت درگیری فرم منتشر سعی در بدست آوردن معیاری برای تشخیص این نوع درگیری به عمل آمد و بنابراین انواع non type 4 به عنوان کنترل در نظر گرفته شدند.

با بررسی آماری Classification and regression tree (CART) سعی در بدست آوردن یک الگوریتم مناسب

## مقدمه

یکی از مهم‌ترین ارگان‌هایی که در جریان بیماری سیستمیک لوپوس می‌تواند گرفتار شود، کلیه است. درگیری کلیه در این بیماری شایع بوده بطوری‌که اگر همه بیماران لوپوسی را بیوپسی نماییم، در حدود ۹۰ درصد آنها یک درگیری خفیف مزائیزال را نشان می‌دهند گرچه اکثر این بیماران از نظر کلینیکال هیچ علامتی ندارند (۱).

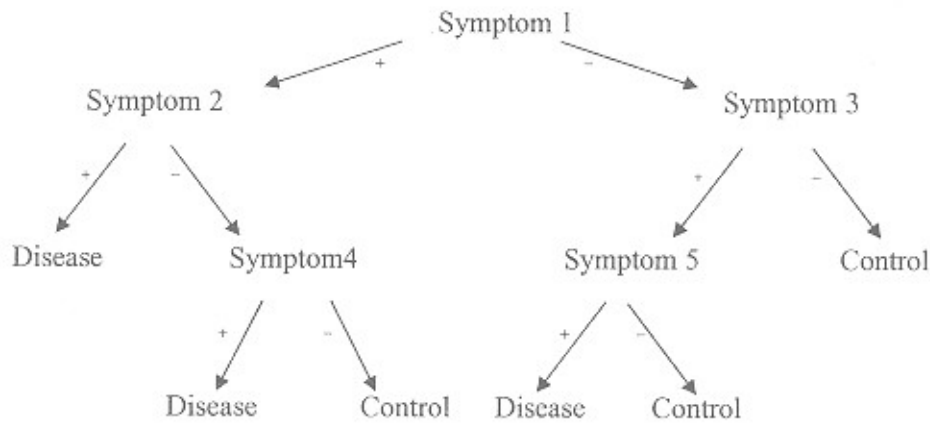
نوع درگیری کلیوی در SLE یکی از عوامل مهم تعیین کننده پیش‌آگهی در این بیماران است و یکی از مهم‌ترین عوامل کاهش مرگ و میر و بهبود پروگنوز SLE در طی چهل سال اخیر ناشی از تشخیص صحیح و زودرس درگیری کلیوی SLE و درمان مناسب آن می‌باشد.

صحیح‌ترین روش مشخص نمودن نوع ضایعه کلیوی انجام بیوپسی کلیه می‌باشد که بر طبق تقسیم‌بندی WHO ضایعات کلیوی براساس درگیری گلوبولینی به نوع ۱ (Normal kidney)، نوع ۲ (Mesangial GN)، نوع ۳ (Focal proliferative GN)، نوع ۴ (Diffuse proliferative GN)، نوع ۵ (Membranous GN) و نوع ۶ (Sclerosing GN) تقسیم می‌شود. شایع‌ترین فرم درگیری کلیه در لوپوس نوع منتشر است که در صورت عدم درمان بدترین پیش‌آگهی را دارد (۲).

در سال‌های اخیر، روش‌های مناسب برای طبقه‌بندی مشکلات، گسترش یافته است که شامل تکنیک‌های جدیدی مانند شبکه‌های هوشمند عصبی (neural network) و درخت‌های تشخیص و تصمیم‌گیری (decision tree) می‌باشد (۳). پژوهشگران در اغلب موارد برای پایه‌گذاری قواعد (راه‌نما) تشخیصی، پروگنوستیک و تعیین گروه‌های پرخطر در تجزیه و تحلیل بالینی و اپیدمیولوژیک، استفاده از روش‌های درختی را به مدل‌های رگرسیونی شناخته شده ترجیح می‌دهند (۴) ضمن آنکه بیشتر مطالعات گزارش شده، حاکی از اختلاف بسیار ناچیز بین کارایی روش‌های مدل لجستیک و روش‌های درختی در کلاسیفیکاسیون‌های مورد استفاده در پزشکی است (۵،۶،۷).

کلیه شد یک فرم سانه درخت تشخیص در زیر آورده شده است.

براساس علائم بالینی و پاراکلینیکی برای تعیین نوع درگیری



حساسیت (sensitivity)، اختصاصی بودن (specificity) و دقت (accuracy) هر پارامتر در Learning sample محاسبه گردید. (non type 4= Control group= CG, type 4= Diffuse group= DG)

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{DG having the parameter}}{\text{Total diffuse patients}} \times 100$$

$$\text{Specificity} = \frac{\text{CG not having the parameter}}{\text{Total control patients}} \times 100$$

$$\text{Accuracy} = \frac{\text{DG having the parameter} + \text{CG not having the parameter}}{\text{Total DG} + \text{Total CG}} \times 100$$

سپس رایانه علامتی که بالاترین دقت را داشت بعنوان discriminator انتخاب کرد و بر اساس آن CG و DG هر کدام به دو دسته انتخاب شدند:

آنهایی که این پارامتر را دارا هستند و آنهایی که این پارامتر را ندارند و با این محاسبه دو شاخه اول درخت تشخیص بدست آمد. در هر subgroup حساسیت و اختصاصی بودن و دقت پارامترهای باقی مانده محاسبه گردید و باز هم پارامتری که بالاترین accuracy را داشت به عنوان

اگر بیمار نشانه ۱ (symptom 1) را داشته باشد به نشانه ۲ نگاه می‌کنیم و اگر آن نیز مثبت باشد تشخیص بیماری داده می‌شود اگر نشانه ۲ را نداشته باشد به نشانه ۴ نگاه می‌کنیم که اگر مثبت باشد بیماری را تشخیص می‌دهیم و اگر منفی باشد در گروه کنترل قرار می‌گیرد.

حالا به طرف راست درخت تشخیص نگاه می‌کنیم اگر بیمار نشانه ۱ را نداشته و نشانه ۳ را نیز نداشته باشد، در گروه کنترل قرار می‌گیرد و اگر نشانه ۳ و ۵ مثبت باشند، تشخیص بیماری داده می‌شود.

در این مطالعه بیماران هر گروه به دو دسته Learning sample و Validation sample تقسیم شدند. روش انتخاب بیماران در هر گروه بطور یک در میان بود. بنابراین در گروه type 4 ۵۵ نفر به عنوان Learning sample و ۵۵ نفر به عنوان Validation sample در نظر گرفته شدند و در گروه non type 4 ۴۹ نفر به عنوان Learning sample و ۴۹ نفر به عنوان Validation sample بکار رفتند. Learning sample برای ساختن درخت تشخیصی و Validation sample برای Cross validation نتایج بکار رفت.

discriminator، سه درخت تشخیصی ساخته شد سپس درخت‌های تشخیصی هرس شده و یک درخت با بالاترین accuracy بدست آمد.

حساسیت این درخت تشخیصی ۷۵٪، اختصاصی بودن آن ۷۸٪ و دقت آن ۷۶٪ می‌باشد. Cross validation دارای حساسیت ۶۵٪ و اختصاصی بودن ۷۶٪ و دقت ۷۰٪ می‌باشد. مقایسه نتایج تفاوت معنی‌داری را بین Learning sample و Validation sample نشان نمی‌دهد.

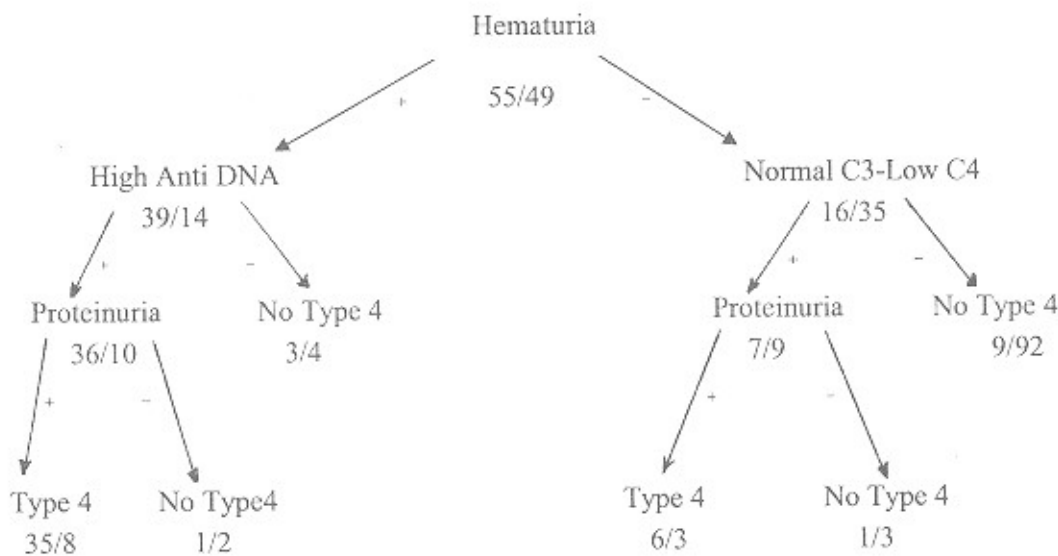
نتیجه در درخت تشخیصی زیر نشان داده شده است.

discriminator انتخاب گردید و شاخه‌های بعدی درخت تشخیص بدست آمد.

اگر شاخه نهایی اکثر بیماران diffuse و تعداد بسیار کم کنترل را شامل می‌شد، به عنوان type 4 و اگر اغلب بیماران کنترل و تعداد کم بیماران diffuse در آن شاخه قرار می‌گرفت، به عنوان non type 4 تلقی می‌شدند.

## یافته‌ها

پس از محاسبه حساسیت، اختصاصی بودن و دقت درخت‌های تشخیصی مختلف با متدهای گوناگون برای first



## بحث

در سال‌های اخیر مدل‌های طبقه‌بندی درختی کاربرد روزافزون در شاخه‌های مختلف پزشکی از جمله روماتولوژی پیدا نموده است. این روش‌ها در تشخیص و طبقه‌بندی بیماری‌ها، تعیین پیش‌آگهی و انتخاب روش‌های درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در مطالعه‌های که دکتر Gloulet و

همکارانش از روش درختی (CART) برای تعیین پیش‌آگهی دراز مدت نفریت لوپوسی استفاده نمودند، ارزش این روش در پیش‌آگهی بیماران با فرضیه بر هم واکنش فعالیت بیماری با تخریب ارگانی تطابق داشت (۸).

در مطالعه‌ای که دکتر غریب‌دوست و همکارانش به منظور استفاده از یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی در ارزیابی بالینی گلوبولونفریت پرولیفراتیو منتشر انجام دادند، پروتئینوری و هم‌چوری به ترتیب با ۹۵/۴ و ۷۹/۶ درصد بالاترین حساسیت

حالت عمومی بد بیمار، وجود یک کلیه و عدم مهارت قادر به انجام بیوپسی نمی‌باشیم، برای تشخیص نوع منتشر درگیری کلیه با اطمینان نسبتاً قابل قبولی مورد استفاده قرار بگیرد. پیشنهاد می‌شود مطالعه آینده‌نگری صورت گیرد که در آن پارامترهای بیشتری در رابطه با درخت تشخیصی مورد بررسی قرار گیرد.

(Sensitivity) و کراتینین بالا و فشار خون بالا به ترتیب با ۸/۹۱ و ۷۸/۵ درصد بالاترین ویژگی را در تشخیص گلوبولونفریت پرولیفراتیو منتشر داشتند (۹).

در مطالعه ما با استفاده از پارامترهای هم‌چواری، سطح آنتی‌بادی ضد DNA، سطح سرمی C3 و C4 و پروتئینوری درخت تشخیصی ساخته شد که ۷۶٪ دقت دارد. این درخت تشخیصی می‌تواند در مواردی که در بیماران لوپوس به دلیل

## منابع

۱. اکبریان محمود و همکاران. لوپوس اریتماتوسیس‌میک. مرکز تحقیقات روماتولوژی، ۱۳۸۰، ص ۱۷۸.

2. Edworthy SM. Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in: Ruddy S, Harris ED, Seledge CB. Kelley's textbook of rheumatology. Sixth edition. 2001; 1113.

3. Rudolfer SM, Pdaliouras G, Peers IS. A comparison of logistic regression to decision tree induction in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. Computers and Biomedical Research 1999; 32: 391-414.

4. Marshall RJ. The use of classification and regression trees in clinical epidemiology. Journal of Clinical Epidemiology 2001; 54: 603-609.

5. Werneck GL, De Carvalho DM, Barroso DE, et al. Classification trees and logistic regression applied to prognostic studies. A comparison using

meningococcal disease as an example. J Trop Pediatr 1999; 45: 248-251.

6. Selker HP, Griffith JL, Sanjay P, et al. A comparison of performance of mathematical predictive methods for medical diagnosis. Identifying acute cardiac ischaemia among emergency department patients. J Invest Med 1999; 43: 468-476.

7. Long WJ, Griffith JL, Selker HP, et al. A comparison of logistic regression to decision tree induction in a medical domain. Comp Biomed Res 1993; 26: 74-76.

8. Goulet JR, Muckenzie T, Levinton C, et al. The longterm prognosis of lupus nephritis. The impact of disease activity. J Rheumatol 1993; 20(1): 59-65.

۹. غریب‌دوست فرهاد، جمشیدی احمدرضا، اکبریان محمود و همکاران. ارزیابی بالینی گلوبولونفریت پرولیفراتیو منتشر با استفاده از یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی در لوپوس. کتابچه خلاصه مقالات ششمین کنگره بازآموزی جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران. ۱۳۷۴، ص ۳-۹۲.