

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND
MATEMAATIKA JA STATISTIKA INSTITUUT

Laura Mia Mikk
**Ägeda neerukahjustuse esinemise võrdlus
baaskontsentratsioonidel põhineva ja
mudelipõhise vankomütsiini doseerimise korral**

Matemaatiline statistika

Bakalaureusetöö (9 EAP)

Juhendajad: MSc Merli Koitmäe, MD Hanna Kadri Laas

TARTU 2026

**ÄGEDA NEERUKAHJUSTUSE ESINEMISE VÕRDLUS
BAASKONTSENTRATSIOONIDEL PÕHINEVA JA
MUDELIPÕHISE VANKOMÜTSIINI DOSEERIMISE KORRAL**

Bakalaureusetöö

Laura Mia Mikk

Lühikokkuvõte

Vankomütsiin on antibiootikum, mille kasutamisel võib üheks kõrvaltoimeks olla äge neerukahjustus. Bakalaureusetöö eesmärk oli uurida, kas mudelipõhist vankomütsiini doseerimist saanud kliinilise uuringu patsientidel esines ägedat neerukahjustust vähem kui retrospektiivses uuringus, kus patsiendid said baaskontsentratsioonidel põhinevat vankomütsiini doseerimist. Eesmärgi täitmiseks võrreldi nende kahe uuringu patsiente ning koostati logistiline segamudel, mis võimaldas arvesse võtta korduvmõõtmisi samadel patsientidel. Analüüsi käigus selgus, et antud andmete põhjal ei ole võimalik järeldada statistiliselt olulist erinevust kahe uuringu vahel ägeda neerukahjustuse esinemises. Tulemused viitavad sellele, et mudelipõhise doseerimise võimalikku mõju ägeda neerukahjustuse tekkele tuleks edaspidi hinnata suurema valimi ja täiendavate analüüside põhjal.

CERCS teaduseriala: P160 Statistika, operatsioonianalüüs, programmeerimine, finants- ja kindlustusmatemaatika.

Märksõnad: vankomütsiin, mudelipõhine täppisdoseerimine, logistiline segamudel

COMPARISON OF ACUTE KIDNEY INJURY OCCURRENCE IN TROUGH CONCENTRATION-BASED VERSUS MODEL-INFORMED VANCOMYCIN DOSING

Bachelor thesis

Laura Mia Mikk

Abstract

Vancomycin is an antibiotic that may cause acute kidney injury as an adverse effect. The aim of this bachelor's thesis was to investigate whether patients in a clinical study receiving model-informed vancomycin dosing experienced less acute kidney injury than patients in a retrospective study who received concentration-based vancomycin dosing. To address this objective, the patients from the two studies were compared, and a logistic mixed-effects model was constructed to account for repeated measurements within the same patients. Based on the available data, no statistically significant difference in the occurrence of acute kidney injury was observed between the studies. These findings suggest that the potential effect of model-informed dosing on acute kidney injury should be evaluated further in larger studies with additional analyses.

CERCS research specialisation: P160 Statistics, operations research, programming, financial and actuarial mathematics.

Key Words: vancomycin, model-informed precision dosing, logistic mixed-effects model

Sisukord

Sissejuhatus	5
1 Teoreetiline taust	7
1.1 Vankomütsiin	7
1.2 Äge neerukahjustus	8
1.3 Mudelipõhine doseerimine	9
2 Metoodika	11
2.1 Rühmade keskmiste võrdlus	11
2.1.1 Pidevate tunnuste võrdlus Mann-Whitney testiga . . .	11
2.1.2 Kategooriliste tunnuste võrdlus hii-ruut testi ja Fisheri täpse testiga	12
2.2 Segamudelid	14
2.2.1 Logistiline segamudel	15
2.2.2 Logistilise segamudeli parameetrite hindamine	16
3 Andmed	17
3.1 Andmete eeltöötlus ja filtreerimine	17
3.2 Uuritava tunnuse lisamine	18
3.3 Kirjeldav analüüs	19
3.4 Rühmade võrdlus	23
4 Statistiline analüüs	25

Kokkuvõte	28
Kasutatud allikad	29
Lisa 1. Logistilise segamudeli koostamiseks kasutatud R-i kood	31

Sissejuhatus

Vankomütsiin on antibiootikum, mida kasutatakse raskete bakteriaalsete infektsioonide ravis. Selle kasutamine on seotud mitmete kõrvaltoimetega, millest üks olulisemaid on äge neerukahjustus. Kõrvaltoimete vähendamiseks on oluline patsientidele manustada täpne ravimiannus. (Marsot *et al.*, 2012)

Tavapärase doseerimise korral lähtutakse vankomütsiini baaskontsentratsioonide mõõtmisest. Mudelipõhine täppisdoseerimine võimaldab doosi määramisel lisaks kontsentratsiooni informatsioonile arvesse võtta ka patsiendi andmeid, et ravimiannust individuaalsemalt kohandada sõltuvalt valitud mudelist. Seetõttu võib mudelipõhine doseerimine aidata vähendada ravimiga seotud kõrvaltoimete, sealhulgas ägeda neerukahjustuse riski. (Wicha *et al.*, 2021)

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärk on uurida, kas mudelipõhine vankomütsiini doseerimine vähendab ägeda neerukahjustuse esinemise riski võrreldes tavapärase baaskontsentratsioonidel põhineva doseerimisega. Selleks võrreldakse kahte patsiendirühma: retrospektiivse uuringu patsiente, kelle puhul kasutati tavapäraselt vankomütsiini doseerimist, ning kliinilise uuringu patsiente, kelle puhul rakendati mudelipõhist doseerimist. Selle kontrollimiseks püstitatakse järgnevad hüpoteesid:

H_0 : Ägeda neerukahjustuse esinemine ei erine mudelipõhise doseerimise ja tavadooseerimise vahel.

H_1 : Mudelipõhise doseerimise uuringus esineb ägedat neerukahjustust vähem kui tavadooseerimise uuringus.

Töö koosneb neljast peamisest osast. Esimeses peatükis antakse ülevaade

vankomütsiinist, ägedast neerukahjustusest ja mudelipõhise doseerimise põhimõtetest. Teises peatükis kirjeldatakse töös kasutatud statistilisi meetodeid, sealhulgas rühmade võrdlemiseks kasutatud teste ja logistilist segamudelit. Kolmandas peatükis tutvustatakse kasutatud andmestikke, nende eeltöötlust ning kirjeldavat analüüsi. Neljandas peatükis esitatakse logistilise segamudeli tulemused ning hinnatakse, kas ägeda neerukahjustuse esinemine erineb tavapärase ja mudelipõhise doseerimise uuringute vahel.

Tarkvara R-i koodi parandamisel ning lausete sõnastuse viimistlemisel kasutati abivahendina ChatGPT-d (OpenAI, [2026](#)).

1 Teoreetiline taust

Järgnev peatükk annab ülevaate vankomütsiinist, selle kasutamisest ja võimalikust seosest neerukahjustusega ning mudelipõhise doseerimise olemusest.

1.1 Vankomütsiin

Vankomütsiin on glükopeptiidantibiootikum, mis isoleeriti esmakordselt 1957. aastal seenest *Streptomyces orientalis* (Li, Walker ja De Oliveira, 2022). Donald P. Levine (2006) kirjeldab, kuidas vankomütsiin jäi algselt teiste antibiootikumide varju, mis näisid olevat efektiivsemad ja vähem toksilised. Levine toob välja, et varased vankomütsiini partiid sisaldasid suurel hulgal lisandeid, mis suurendasid kõrvaltoimete esinemist. Aja jooksul paranes nii tootmistehnoloogia kui ka valmistatud ravimi puhtus, mis võimaldas sellel uuesti aktuaalseks tõusta. Tema ajaloolises ülevaates tuuakse välja, et vankomütsiin võeti laialdaselt kasutusele 1970. aastatel, mil hakkasid levima antibiootikum metitsilliinile resistentsed bakterid *Staphylococcus aureus* ja *Clostridium difficile*. Nende bakterite põhjustatud infektsioonide sagenemine muutis vankomütsiini üheks vähestest toimivatest alternatiivsetest ravivõimalustest. (Levine, 2006)

Tänapäeval on vankomütsiin säilitanud olulise rolli raskete infektsioonide ravis. Selle kasutamine on muutunud sihipärasemaks ja kontrollitumaks, et vähendada antibiootikumiresistentsuse teket, kui alternatiivsed ravivõimalused on piiratud (Marsot *et al.*, 2012). Vankomütsiini laialdane kasutamine on toonud kaasa antibiootikumiresistentsete bakteritüvede esinemissageduse suurenemise, mis on põhjustatud geneetilistest mutatsioonidest. Seetõttu on vankomütsiini kasutamine võimalikult piiratud, et säilitada ravimi efektiivsus ka tulevikus (Li, Walker ja De Oliveira, 2022). Ravimi potentsiaalsete kõr-

valtoimete tõttu on oluline annustamise täpne kohandamine ning sageli ka seerumikontsentratsioonide jälgimine, eriti intensiivravis viibivatel patsientidel (Marsot *et al.*, 2012).

1.2 Äge neerukahjustus

Vankomütsiini kasutamisega võivad kaasneda mitmed olulised kõrvaltoimed. Peamiste kõrvaltoimetena kogevad patsiendid nefro- ja ototoksilisust ehk neeru- ja kõrvakahjustusi. Samuti esineb liiga kiire infusiooniga ehk ravimi manustamisega seotud kõrvaltoimeid: flebiiti, nahalöövet, palavikku, neutropeeniat ja trombotsütopeeniat (Marsot *et al.*, 2012).

Vankomütsiin eritub valdavalt neerude kaudu ja enam kui 80% annusest väljutatakse muutumatul kujul uriiniga 24 tunni jooksul, mistõttu neerufunktsiooni muutused mõjutavad otseselt ravimi kliirensit ja kuhjumise riski. Farmakokineetiline varieeruvus vankomütsiini kliirensis on suur ning seda mõjutavad eriti kreatiniini kliirens ja kehakaal, mis selgitab, miks ravi ajal on vajalik annuse individuaalne kohandamine. (Marsot *et al.*, 2012)

Käesoleva töö uurimisküsimuse seisukohalt on vankomütsiinraviga seotud kõrvaltoimetest kõige olulisem äge neerukahjustus ehk *Acute Kidney Injury* (AKI). Ägeda neerukahjustuse hindamisel lähtutakse rahvusvaheliselt kasutatavatest kriteeriumitest, mille on välja töötanud organisatsioon *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO). Nende kriteeriumite põhjal määratakse patsiendile iga päev neerufunktsiooni hindav staadium, vahemikus 0-3, mille suurenemisel saab diagnoosida patsiendil äge neerukahjustus. (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group, 2012)

1.3 Mudelipõhine doseerimine

Ajalooliselt puudusid kindlad tõendid, mis seostaksid vankomütsiini seerumkontsentratsiooni otseselt ravi edukusega, mistõttu on nii doseerimine kui ka ravimonitooring pikka aega olnud ebakindel. Levine rõhutab, et kuigi seerumikonsentratsioonide jälgimine muutus standardseks praktikaks, ei olnud selle seos kliiniliste tulemustega alati selge. Seetõttu jäi püsima küsimus, milline ravijälgimise strateegia oleks tõenduspõhine ja kasulik. (Levine, 2006)

Vankomütsiin on kitsa terapeutilise aknaga ravim, mistõttu võib nii ala- kui ka üledoseerimine mõjutada ravi tulemuslikkust ja ohutust. Lisaks mõjutab vankomütsiini doseerimist suur indiviididevaheline farmakokineetiline varieeruvus. See tähendab, et sama annus võib erinevatel patsientidel viia erinevate ravimikonsentratsioonideni organismis (Marsot *et al.*, 2012). Eriti oluline on see kriitiliselt haigetel patsientidel, kellel võivad ravimi jaotumist ja eritumist mõjutada haiguse raskus, vedelikutasakaalu häired, organfunktsiooni muutused ja erinevad ravisekkumised (Broeker *et al.*, 2019).

Vajadus paremate doseerimisstrateegiate järele on viinud täppisdoseerimise arendamiseni, mille eesmärk on kohandada ravimiannus patsiendi individuaalsete näitajate alusel. Mudelipõhine täppisdoseerimine ehk *model-informed precision dosing* (MIPD) püüab ületada traditsioonilise ravijälgimise piiranguid, kasutades annustamise optimeerimiseks farmakokineetilisi mudeleid ja Bayesi prognoosimist (Wicha *et al.*, 2021). Broeker jt (2019) näitasid, et Bayesi prognoosimine võimaldab hinnata patsiendi individuaalset ravimi vastuvõtlikkust täpsemalt kui tavapärane lähenemine. (Broeker *et al.*, 2019)

Tavapärases doseerimises lähtuti standardsetest annustamisskeemidest ning hiljem kohandati annust verest mõõdetud vankomütsiini kontsentratsiooni väärtuste põhjal. Selline lähenemine ei arvesta sellega, et patsientide organis-

mis võib ravim käituda väga erinevalt, eriti intensiivravi tingimustes. Mudeli-põhise doseerimise puhul kasutatakse lisaks mõõdetud ravimikontsentratsioonidele ka varasematel patsientidel põhinevaid populatsiooni farmakokineetilisi mudeleid. See aitab leida kõige sobivama ravimiannuse patsiendile. Wicha jt (2021) kirjeldavad, et selline lähenemine võimaldab minna üldisest, üks skeem kõigile põhimõttest, individuaalsemale annustamisele. Samas tuuakse selles uuringus välja ka, et sobiva mudeli valik võib olla keeruline, kuna on avaldatud kümneid erineva ennustustäpsusega mudeleid. (Wicha *et al.*, 2021)

Laas jt (2025) artiklis pakutakse selle probleemi lahenduseks mudelivaliku tööriista, mis rühmitab patsiendid tunnuste alusel alarühmadesse ning valib igale rühmale sobivaima mudeli. Uuringu tulemused näitasid, et selline alarühmapõhine lähenemine parandas vankomütsiini kontsentratsioonide prognoositäpsust kuni 12% võrreldes universaalse mudeliga, mis käsitleb kõiki patsiente sarnaselt. Lisaks oli prognoos kõige täpsem siis, kui kasutada oli kaks varasemat mõõdetud kontsentratsiooni, kuid tööriist aitas annustamisotsuseid toetada juba ka varasemas ravietapis. (Laas *et al.*, 2025)

Mudelipõhine doseerimine on oluline seetõttu, et see võimaldab juhtida vankomütsiini ravi edukust täpsemalt kui tavapärane doseerimine, kuna vale doseering suurendab nefrotoksilisuse ehk neerukahjustuse riski. Seetõttu on vajalik uurida, kas patsientidel, kellel rakendatakse mudelipõhist doseerimist, esineb ägedat neerukahjustust vähem kui neil, kellel doseeritakse vankomütsiini tavapärasel viisil.

2 Metoodika

Järgnev peatükk annab ülevaate metoodikast. Töös kasutatakse erinevaid statistilisi meetodeid, et teha järeldusi neerukahjustuse esinemise kohta kahes uuringurühmas. Rühmade võrdlemiseks kasutatakse erinevaid teste, sõltuvalt tunnuse tüübist ja andmete omadustest, samuti kasutatakse seoste ja mõjude uurimiseks segamudeleid.

2.1 Rühmade keskmiste võrdlus

Uuringutes soovitakse sageli hinnata, kas mõne tunnuse mõju või uuritav tulemus erineb rühmade vahel. Sellisel juhul on oluline, et võrreldavad rühmad oleksid teiste tunnuste poolest võimalikult sarnased ning leitud erinevused ei oleks tingitud mõnest segavast tunnusest. Näiteks, kui rühmade tausttunnused, nagu naiste osakaal või kehamassiindeks, erinevad oluliselt, ei ole andmestikud omavahel võrreldavad, kuna valimi patsiendid on juba algselt erinevad, mistõttu võib saadud tulemusi valesti tõlgendada.

Selleks võrreldakse valitud tunnuste jaotusi ning keskmisi väärtusi kasutades statistilisi teste, lisaks uuritakse pidevaid ja kategoorilisi tunnuseid erinevate testidega.

2.1.1 Pidevate tunnuste võrdlus Mann-Whitney testiga

Pidevate tunnuste võrdluseks kasutati Mann-Whitney testi. Alapeatükk põhineb Märt Mölsi koostatud ja Anne Selarti täiendatud loengukonspektil aines „Mitteparameetriline statistika“ (Möls, [2025](#)). Test sobib kahe sõltumatu rühma võrdlemiseks ning erinevus loeti statistiliselt oluliseks, kui leitud p-väärtus oli väiksem kui 0,05.

Mann-Whitney testi näol on tegemist mitteparameetrilise testiga, mis ei eelda kindlat jaotuse kuju ning põhineb andmete järjestamisel. Kontrollitakse hüpoteesi H_1 : võrreldavate rühmade jaotused on erinevad. Sõltumatute valimite korral on Mann-Whitney test samaväärne Wilcoxon astaksummates-tiga, mistõttu esitatakse test sageli Wilcoxon statistiku kaudu. Wilcoxon astaksumma teststatistik avaldub kujul

$$W_s = S_1 + S_2 + \dots + S_n,$$

kus $S_1, S_2, \dots, S_n$ on ühe rühma vaatluste astakud ning n on selle rühma vaatluste arv. Mann-Whitney statistikut W_{xy} saab väljendada Wilcoxon statistiku kaudu kujul

$$W_{xy} = W_s - \frac{n(n+1)}{2},$$

kus n on vaadeldava rühma suurus. Testi olulisuse tõenäosus leitakse, võrreldes saadud teststatistiku väärtust selle jaotusega nullhüpoteesi korral, mis kirjeldab kõiki võimalikke astakute jaotusi rühmade vahel.

2.1.2 Kategooriliste tunnuste võrdlus hii-ruut testi ja Fisheri täpse testiga

Kategooriliste tunnuste võrdlemiseks saab kasutada hii-ruut testi või Fisheri täpset testi. Mõlemad testid sobivad kahe sõltumatu rühma võrdlemiseks. Erinevus loeti statistiliselt oluliseks, kui leitud olulisuse tõenäosus oli väiksem kui 0,05.

Hii-ruut testi kasutatakse juhul, kui sagedustabeli oodatavad sagedused on suuremad kui viis vaatlust. Tegu on testiga, mis põhineb vaadeldud ja ooda-

tud sageduste võrdlusele. Hii-ruut statistik avaldub kujul

$$\chi^2 = \sum_i \sum_j \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}},$$

kus O_{ij} on vaadeldud sagedus ja E_{ij} on oodatud sagedus nullhüpoteesi korral.

Seega saab oodatava sageduse arvutada järgmiselt

$$E_{ij} = \frac{(O_i \cdot O_j)}{O},$$

kus O_i on rea i summaarne väärtus, O_j veeru j summaarne väärtus ja O sageduste kogusumma. Kontrollitakse hüpoteesi H_1 : tunnused on sõltuvad ehk esineb seos. Teststatistiku väärtuse alusel leitakse olulisuse tõenäosus kasutades hii-ruut-jaotuse tabelit. (Sügis *et al.*, 2024)

Juhtudel, kus sagedustabeli oodatavad sagedused on väikesed, kasutatakse Fisheri täpset testi, mis annab usaldusväärsema tulemuse väikeste valimite korral. Testiga kontrollitakse nullhüpoteesi, et tunnused on sõltumatud, ning alternatiivset hüpoteesi, et tunnuste vahel esineb seos.

Fisheri täpne test põhineb hüpergeomeetrilisel jaotusel ning arvutab täpse tõenäosuse kõigi võimalike sagedustabelite kombinatsioonidel nullhüpoteesi kehtides. Üldjuhul leitakse $m \times n$ -sagedustabeli esinemise tõenäosus järgnevalt

$$p_{m \times n} = \frac{(\prod_{i=1}^k n_i!)(\prod_{j=1}^m n_j!)}{n! \prod_{ij} n_{ij}!},$$

kus n on vaatluste koguarv ning n_i ja n_j on rea- ja veerusummad. Olulisuse tõenäosus leitakse nende tabelite tõenäosuste summeerimisel, mis on sama või rohkem äärmuslikud kui vaadeldud tabel. (Kaart, 2012)

2.2 Segamudelid

Bakalaureusetöös kasutati andmete analüüsimiseks segamudeleid. Segamudelid sobivad olukordadesse, kus vaatlused on omavahel sõltuvad, näiteks siis, kui sama indiviidi kohta on tehtud kordusmõõtmisi. Sellisel juhul on ühe ja sama inimese mõõtmised omavahel seotud ning tavalised mudelid, mis eeldavad sõltumatuid vaatlusi, ei ole enam sobivad. Segamudel võimaldab seda sõltuvust arvesse võtta. Lindstrom ja Bates (1990) toovad välja, et segamudelid on kordusmõõtmiste andmete puhul kasulikud just seetõttu, et need võimaldavad arvestada vaatlustevahelist korrelatsiooni ja sobivad ka siis, kui mõõtmiste arv ei ole kõigil inimestel ühesugune. (Lindstrom ja Bates, 1990)

Segamudeli all mõistetakse mudelit, kus on koos fikseeritud mõjud ja juhuslikud mõjud. Fikseeritud mõjud kirjeldavad seda, kuidas seletavad tunnused on seotud funktsioontunnusega kogu uuritavas populatsioonis. Need on mudelis beetakordajad ehk β -parameetrid. Juhuslikud mõjud kirjeldavad indiviidide vahelisi erinevusi. Seega võimaldab segamudel samaaegselt kirjeldada nii üldist seost kogu valimis kui ka indiviidide vahelist varieeruvust. Lineaarse segamudeli üldkuju esitatakse kujul

$$y = X\beta + Zu + e$$

kus y on $n \times 1$ vaatlusvektor, X on $n \times p$ fikseeritud mõjude maatriks, β on $p \times 1$ fikseeritud mõjude vektor. Siin n tähistab vaatluste koguarvu ja p fikseeritud mõjude arvu mudelis. Juhuslikke mõjusid kirjeldab maatriks Zu , kus $Z = [Z_1, \dots, Z_m]$ ja Z_i on $n \times q_i$ i-nda juhuslike efektide maatriks, $u = [u_1^T, \dots, u_m^T]$ on juhuslike mõjude vektor, kus u_i on $q_i \times 1$. Siis juhuslike mõjude koguarv $q = q_1 + \dots + q_m$ ja e on $n \times 1$ juhuslike vigade vektor. (Mändul, 2018)

2.2.1 Logistiline segamudel

Käesolevas töös on uuritav tunnus binaarne, seega kasutatakse logistilist segamudelit. Selle mudeli eesmärk on kirjeldada, kuidas eri tüüpi seletavad tunnused mõjutavad mingi sündmuse esinemise tõenäosust, arvestades samal ajal ka seda, et sama indiviidi mõõtmised on omavahel seotud. Logistilise segamudeli üldkuju esitatakse kujul

$$\text{logit}(\mu_{ij}) = X_{ij}^T \beta + Z_{ij}^T u_i,$$

kus $\mu_{ij} = P(Y_{ij} = 1)$ on sündmuse esinemise tõenäosus i -nda indiviidi j -ndal mõõtmisel, X_{ij} on $p \times 1$ seletavate tunnuste vektor ning Z_{ij} on $q \times 1$ juhuslike mõjude vektor. Parameeter β on $p \times 1$ fikseeritud mõjude vektor ning u_i on $q \times 1$ juhuslike mõjude vektor, mis kirjeldab indiviidide kõrvalekaldeid ehk juhuslikku mõju. Lisaks on juhuslikud mõjud normaalkaotusega ehk $u_i \sim N(0, G)$, kus G on kovariatsioonimaatriks. (Mändul, 2018)

Peamist huvi pakuvad fikseeritud mõjude hinnangud ehk beetakordajad, mis kirjeldavad, kuidas seletavate tunnuste muutumine on seotud uuritava sündmuse esinemise tõenäosusega. Juhuslikud mõjud lisatakse mudelisse analoogselt lineaarse komponendina ning need arvestavad rühmade või indiviidide vahelist varieeruvust, mida fikseeritud tunnused ei selgita. Seega võib juhuslikku efekti tõlgendada kui indiviidispetsiifilist nihet, mis nihutab mudeli lineaarset prognoosikomponenti ning võimaldab igal vaatlusel erineda baas-tasemest.

2.2.2 Logistilise segamudeli parameetrite hindamine

Parameetrite hindamiseks kasutatakse logistilise segamudeli korral maksimaalse tõepära meetodit. Mittelineaarsete ja logistiliste segamudelite puhul ei ole parameetritele üldjuhul võimalik leida lõplikku lahendit (*closed-form solution*), mistõttu kasutatakse nende hindamiseks lähendusmeetodeid. Praktikas kasutatakse selleks iteratsioonidel põhinevaid algoritme. (Lindstrom ja Bates, [1990](#))

Käesolevas töös moodustati logistiline segamudel tarkvaras R funktsiooniga *glmer*, mis kuulub paketti *lme4*. See funktsioon kasutab maksimaalse tõepära põhist lähenemist, kus tõepärafunktsioon hinnatakse kasutades Laplace'i lähendust (Bates *et al.*, [2015](#)). (R Core Team, [2024](#))

3 Andmed

Analüüs põhineb kahe erineva andmestiku võrdlusel: retrospektiivse uuringu andmestikul ja kliinilise uuringu andmestikul. Tegemist on teisese analüüsiga kahe uuringu andmetest, millest ühte kasutati varem vankomütsiini mudelivaliku ja annustamise tööriista arendamiseks (Laas *et al.*, 2025) ning teine koguti prospektiivse kliinilise uuringu ProVanc (EUCT number: 2023-509003-32-00) raames. Enne analüüsi on hea saada ülevaade andmestike olemusest ning põhilistest tunnustest. Järgnevas peatükis kirjeldatakse andmestike ülesehitust ning samme, mille abil viidi andmed analüüsiks sobivale kujule.

Retrospektiivse uuringu andmestik koosneb kahest andmestikust, esimene neist on treeningandmestik, mille andmed olid kogutud tagasivaatavalt ning teine on valideerimisandmestik, mille andmed olid kogutud nii, et arstid teadsid uuringu toimumisest. Kahe andmestiku peale kokku oli kogutud 249 patsiendi andmed, kus kõik uuritavad said tavadoseerimist. Andmed olid kogutud kolme aasta jooksul, alates 2020. aasta märtsist kuni 2023. aasta maini. Kliinilise uuringu andmestik koosneb patsientidest, kes said mudelipõhist vankomütsiini doseerimist. Selles andmestikus oli 59 patsienti ning andmed olid kogutud 2024. aasta märtsist 2025. aasta aprillini.

3.1 Andmete eeltöötlus ja filtreerimine

Andmestike struktuur, tunnuste nimetused ja osaliselt ka kogumispõhimõtted erinesid, seega oli enne võrdlevat analüüsi vajalik andmete ühtlustamine ja filtreerimine.

Kliinilise ja retrospektiivse uuringu andmestikud tuli viia võimalikult sar-

nasele kujule. Selleks uuriti esmalt kliinilise uuringu andmestiku tunnuseid, nende mõõtühikuid, väärtuste esitust ning vastavate tunnuste olemasolu retrospektiivsetes andmestikes.

Kliinilise uuringu andmestikku olid kaasatud ainult intensiivravi osakonnas viibinud patsiendid, seega tuli ka retrospektiivse uuringu andmestikust välja jätta patsiendid, kes ei viibinud kordagi intensiivravi osakonnas ning ka vaatlused pärast osakonnast lahkumist. Lisaks jäeti patsientide korduvate intensiivravi episoodide korral analüüsi ainult esimene intensiivravi periood, et viia see vastavusse kliinilise uuringu andmestikuga. Mõlemast andmestikust jäid välja patsiendid, kes said vankomütsiini püsiinfusioonina, kuna nende raviskeem erines ülejäänud patsientidest ning oleks võinud mõjutada tulemuste võrreldavust.

3.2 Uuritava tunnuse lisamine

Käesolevas töös oli uuritavaks tunnuseks ägeda neerukahjustuse teke. Selle määramiseks kasutati mõlemas andmestikus KDIGO juhendis kirjeldatud kriteeriume. KDIGO järgi loetakse äge neerukahjustus esinenuks juhul, kui seerumi kreatiniini sisaldus suureneb vähemalt $26,5 \mu\text{mol}/L$ 48 tunni jooksul, või suureneb vähemalt 1,5 korda võrreldes lähteväärtusega seitsme päeva jooksul, või kui uriinieritus on alla $0,5 \text{ mL}/\text{kg}/h$ vähemalt 6 tunni vältel. Samuti eristatakse KDIGO alusel neerukahjustuse raskusastmeid 0-3 vastavalt kreatiniini muutusele, uriinierituse vähenemisele ja neeruasendusravi vajadusele. (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group, [2012](#))

Retrospektiivse andmestiku puhul tuli juurde lisada tunnuseid uuritava tunnuse leidmiseks, kuna vajalikud näitajad ei olnud kasutataval kujul olemas.

Esmalt leiti iga patsiendi ja päeva kohta kreatiniini mediaan-, miinimum- ja maksimumväärtus. Lisaks määrati iga patsiendi raviperioodi algus- ja lõppkuupäev, dialüüsi olemasolu, diurees ning kehakaal.

Seejärel moodustati igale vaatlusele võrdlusväärtused, mille põhjal oli võimalik määrata KDIGO kriteeriumite täitumine. Nende põhjal arvutati kreatiniini absoluutne muutus 48 tunni jooksul ning kreatiniini suhteline muutus võrreldes lähteväärtusega. Igale vaatlusele määrati KDIGO raskusaste.

Pärast KDIGO taseme määramist moodustati andmestikesse binaarne tunnus nimega AKI. Selle väärtuseks määrati 1 juhtudel, kui patsiendi KDIGO aste oli suurem kui tema algne KDIGO aste, ehk patsiendi neerufunktsioon oli oluliselt halvenenud. Sama loogikat rakendati ka kliinilises andmestikus.

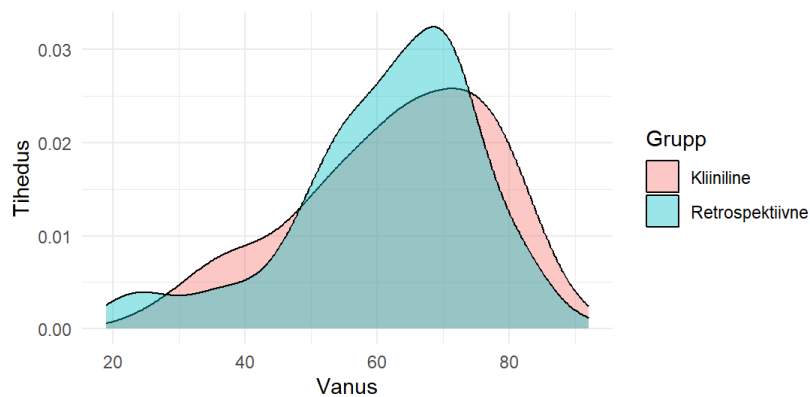
Kuna tegemist oli ajast sõltuvate andmetega, eemaldati mõlemast andmestikust kõik vaatlused, mis järgnesid esimese ägeda neerukahjustuse tekkele. Seega jäeti iga patsiendi puhul alles üksnes need vaatlused, mis eelnesid ägeda neerukahjustuse tekkele, ning ka tekkehetke vaatlus ise.

3.3 Kirjeldav analüüs

Kirjeldava analüüsi eesmärk oli anda ülevaade kliinilise ja retrospektiivse uuringurühma peamistest tausta- ja kliinilistest tunnustest. Analüüsi kaasati tunnused, mis on seotud ägeda neerukahjustuse tekkega ning need valiti tuginedes teadusartiklitele ja juhendajate soovitudele. Peamisteks huvipakkuvateks tunnusteks olid vanus, sugu, kehamassiindeks, mehaanilise ventilatsiooni kasutus, ravikestus, viirusvastase ravi kasutus ja ägeda neerukahjustuse esinemine.

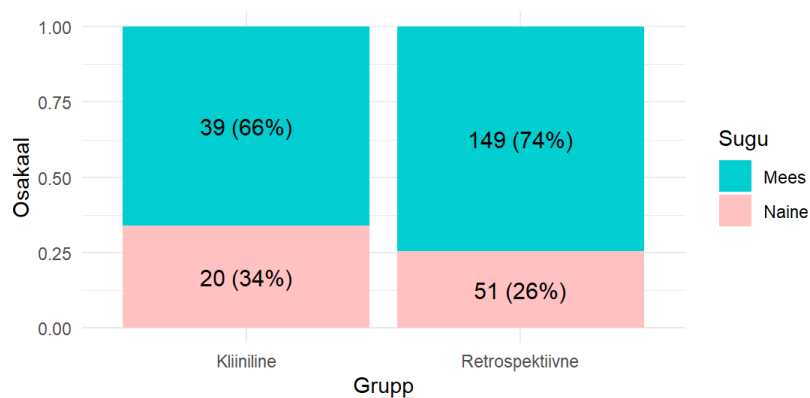
Jooniselt 1 on näha, et kliinilise ja retrospektiivse uuringu vanuse jaotused kattuvad suures osas. Mõlemas uuringus on suurem osa patsientidest vanemas

eas, ligikaudu 50-80 aasta vanuses. Retrospektiivses uuringus on jaotus rohkem koondunud 60-70 aasta vahemikku, kuid üldjoontes oli hajuvus sarnane.



Joonis 1: Vanuse jaotus kliinilises ja retrospektiivses uuringus.

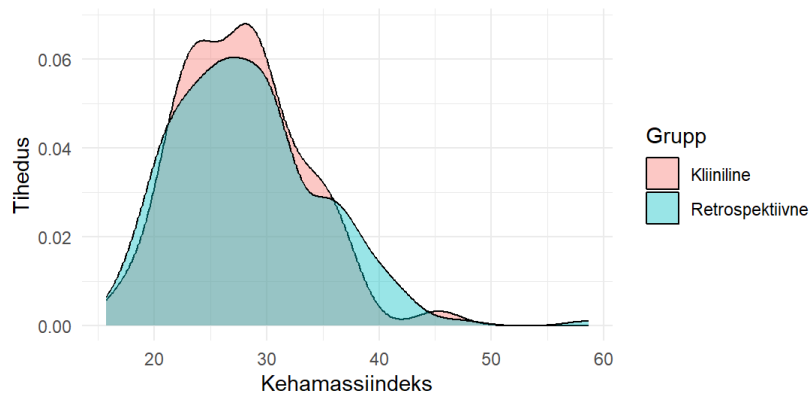
Järgmisena vaadeldi patsientide soolist jaotust. Jooniselt 2 ilmneb, et mõlemas uuringus oli mehi rohkem kui naisi. Kliinilises uuringus moodustasid mehed 66% ja naised 34% patsientidest. Retrospektiivses uuringus oli meeste osakaal mõnevõrra suurem, vastavalt 74%, ning naiste osakaal 26%.



Joonis 2: Soo jaotus kliinilises ja retrospektiivses uuringus.

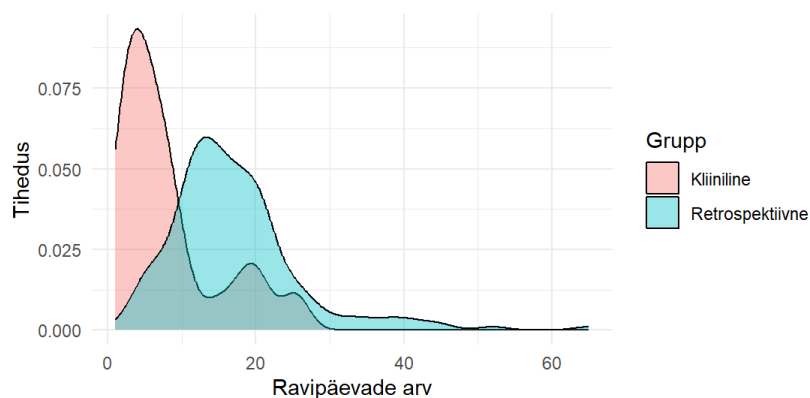
Kehamassiindeksi jaotuse põhjal olid uuringud üldiselt sarnased. Jooniselt 3 on näha, et mõlemas uuringus paiknes suurem osa kehamassiindeksi väärtus-

test vahemikus 20-35. Retrospektiivses uuringus esines üksikuid kõrgemaid väärtusi, mistõttu oli jaotus paremale veidi pikema sabaga.



Joonis 3: Kehamassiindeksi jaotus kliinilises ja retrospektiivses uuringus.

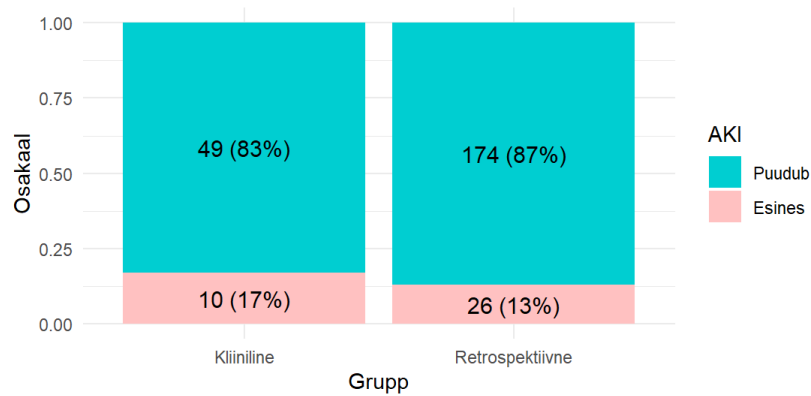
Ravipäevade jaotus erines uuringute vahel märgatavamalt kui vanuse või kehamassiindeksi jaotus. Jooniselt 4 on näha, et kliinilises uuringus oli vankomütsiini ravikestus lühem kui retrospektiivses uuringus, kus oli jaotus nihkunud paremale ning esines rohkem pikema raviperioodiga patsiente.



Joonis 4: Ravipäevade jaotus kliinilises ja retrospektiivses uuringus.

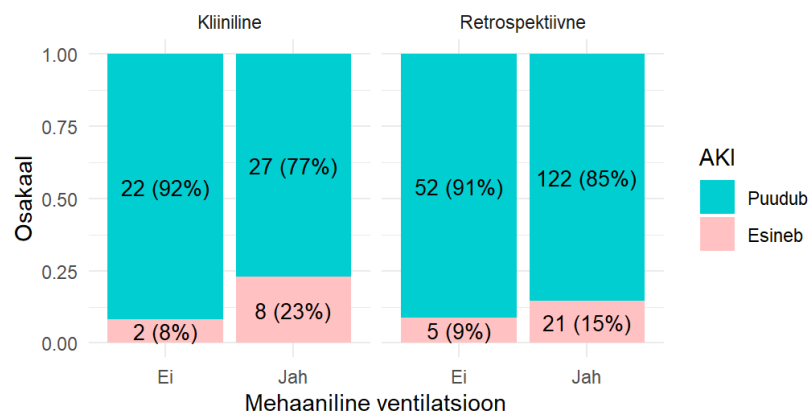
Jooniselt 5 on näha, et äge neerukahjustus esines mõlemas uuringus vähem kui 20% patsientidest. Kliinilises uuringus esines AKI 17% patsientidest ning

retrospektiivses rühmas 13% patsientidest.



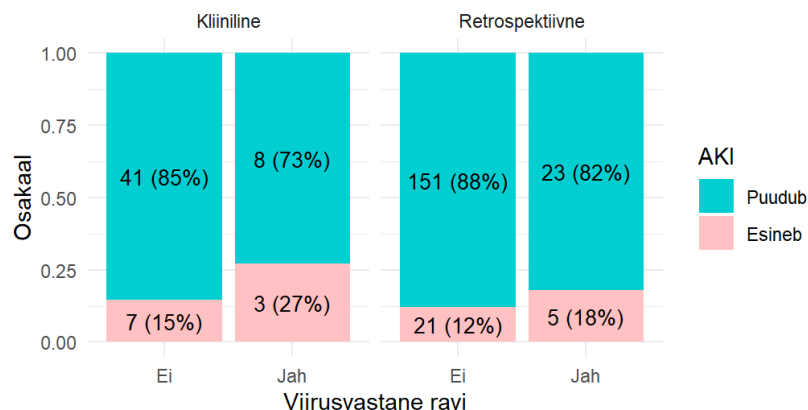
Joonis 5: Ägeda neerukahjustuse (AKI) esinemine kliinilises ja retrospektiivses uuringus.

Lisaks neerukahjustuse esinemisele vaadeldi selle jaotust mehaanilise ventilatsiooni ja viirusvastase ravi kasutamise järgi. Jooniselt 6 on näha, et nii kliinilises kui ka retrospektiivses uuringus oli ägeda neerukahjustusega patsientide osakaal suurem nende patsientide seas, kellel kasutati mehaanilist ventilatsiooni.



Joonis 6: Mehaanilise ventilatsiooni kasutamisel ägeda neerukahjustuse (AKI) esinemine kliinilises ja retrospektiivses uuringus.

Joonisel 7 on näha, et viirusvastase ravi kasutamisel esines neerukahjustust mõlemas uuringus rohkem kui patsientidel, kes seda ravi ei saanud.



Joonis 7: Viirusvastase ravi kasutamisel ägeda neerukahjustuse (AKI) esinemine kliinilises ja retrospektiivses uuringus.

Kliiniline ja retrospektiivne uuring olid vanuse, soo ja kehamassiindeksi jaotuse poolest üldjoontes sarnased. Ägeda neerukahjustuse üldine esinemissagedus oli mõlemas uuringus sarnasel tasemel. Suurem erinevus ilmnis ravipäevade jaotuses, kus retrospektiivses uuringus oli ravikestus pikem ja varieeruvam.

3.4 Rühmade võrdlus

Leitud vastavuste põhjal hinnati, kas retrospektiivse ja kliinilise uuringu andmed on omavahel võrreldavad. Selleks võrreldi kahe andmestiku olulisemate taustatunnuste ja kliiniliste näitajate jaotusi ning keskmisi väärtusi. Selline kontroll oli vajalik, kuna olulised erinevused näiteks vanuse, soo või teiste potentsiaalsete mõjutajate osas võivad raskendada ägeda neerukahjustuse esinemise erinevuste tõlgendamist ning hinnata, kas täheldatud erinevus tuleneb tegelikult doseerimisviisist või muudest taustteguritest.

Võrdluseks koostati tabel, milles esitati valitud tunnuste kirjeldavad statistilised näitajad mõlema andmestiku kohta. Pidevate tunnuste korral esitati mediaan ja standardhälve ning kategooriliste tunnuste korral esinemise osakaal.

Võrdlusesse kaasati järgmised tunnused: sugu, ägeda neerukahjustuse esinemine, mehaanilise ventilatsiooni kasutamine, viirusvastane ravi, algne KDIGO staadium, kehamassiindeks, ravikestus ning vanus. Järgnevas tabelis on toodud välja analüüsi olulisimad tunnused, kus kategoorilistel tunnustel on toodud välja esinemise protsent.

Tabel 1: Kliinilise ja retrospektiivse uuringu patsientide tunnuste võrdlus, kus n näitab uuringu patsientide arvu. Binaarsetel tunnustel on esitatud esinemissagedus ja protsent, pidevate tunnuste korral mediaan $\pm$ standardhälve, p-väärtus näitab uuringute vahelise erinevuse statistilist olulisust.

Tunnus	Kliiniline (n=59)	Retrospektiivne (n=200)	p-väärtus
Sugu (mehi)	39 (66,1%)	149 (74,5%)	0,267
Äge neerukahjustus	10 (16,9%)	26 (13,0%)	0,578
Mehaaniline ventilatsioon	35 (59,3%)	143 (71,5%)	0,107
Viirusvastane ravi	11 (18,6%)	28 (14,0%)	0,503
Algne KDIGO tase 0	38 (64,4%)	135 (67,5%)	0,138
Kehamassiindeks	27,4 $\pm$ 5,2	28,0 $\pm$ 6,4	0,630
Ravikestus	8,0 $\pm$ 7,8	16,9 $\pm$ 10,8	<0,001
Vanus	62,8 $\pm$ 15,6	61,4 $\pm$ 14,5	0,433

Tabelist 1 on näha, et kliinilise ja retrospektiivse uuringu vahel esines oluline erinevus ühel uuritud tunnusel. Ravikestus oli retrospektiivses uuringus oluliselt pikem kui kliinilises uuringus ($p < 0,001$). Soo, vanuse, kehamassiindeksi, mehaanilise ventilatsiooni kasutamise ja viirusvastase ravi osas statistiliselt olulisi erinevusi ei leitud, kõik p -väärtused $> 0,05$. Ägeda neerukahjustuse esinemine oli kliinilises uuringus suurem kui retrospektiivses, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline ($p = 0,578$).

4 Statistiline analüüs

Ägeda neerukahjustuse esinemise analüüsimiseks koostati logistiline segamudel. Selleks liideti kliinilise ja retrospektiivse uuringu andmed ühtseks andmestikuks. Mudeli koostamisel kasutati binaarset vastustunnust AKI, kus 0 - ei esinenud ja 1 - esines. Kuna andmed sisaldasid kordusmõõtmisi sama patsiendi kohta, lisati mudelisse juhuslik mõju patsiendi tasemel, et arvestada vaatlustevahelist sõltuvust.

Esialgu koostati mudel, mis sisaldas kõiki valitud seletavaid tunnuseid: grupp (kliiniline (K) või retrospektiivne (R)), ravikestus, sugu, kehamassiindeks (KMI), mehaanilise ventilatsiooni kasutamine (MehVent) ning viirusvastane ravi (viirusV), lisaks ka patsiendipõhine juhuslik mõju. Mudel esitati kujul:

$$\begin{aligned} \text{logit}(P\{AKI = 1\}) = & \beta_0 + \beta_1 \cdot (\text{grupp}=\text{R}) + \beta_2 \cdot \text{ravipäevad} + \beta_3 \cdot \text{sugu} + \\ & \beta_4 \cdot \text{KMI} + \beta_5 \cdot \text{MehVent} + \beta_6 \cdot \text{viirusV} + u_i, \end{aligned}$$

kus u_i on juhuslik mõju i -nda patsiendi jaoks, β_n on n -nda argumendi kordaja ja β_0 vabaliige. Mudel koostati tarkvaras R, kasutades paketi *lme4* funktsiooni *glmer*. Selle koostamiseks ja tulemuste väljastamiseks kasutatud R-i kood on välja toodud lisas 1.

Mudelis kasutati binaarseid tunnuseid indikaatortunnustena, kus uuringugrupi puhul oli võrdlustasemeks kliiniline uuringurühm, soo puhul mees, mehaanilise ventilatsiooni puhul ventilatsiooni puudumine ning viirusvastase ravi puhul ravi puudumine. Saadud mudeli parameetrid on toodud tabelis 2.

Tabel 2: Logistilise segamudeli parameetrite tabel, koos šansside suhte, selle usaldusintervalli ja mudelist saadud p-väärtusega.

Tunnus	Šansside suhe	95% usaldusintervall	p-väärtus
Vabaliige	0,004	(0,001 - 0,026)	<0,001
Grupp(R)	0,713	(0,318 - 1,597)	0,411
Ravipäevad	0,997	(0,966 - 1,03)	0,878
Sugu naine (Jah/Ei)	1,898	(0,938 - 3,839)	0,075
MehVent(Jah/Ei)	2,008	(0,952 - 4,238)	0,067
KMI	1,044	(0,988 - 1,103)	0,123
ViirusV(Jah/Ei)	1,875	(0,791 - 4,446)	0,153

Mudeli tunnuste olulisuse hindamiseks kasutati olulisuse nivood 0,05. Tabelist 2 on näha, et kahe uuringu vahel ei leitud ägeda neerukahjustuse esinemise šansis statistiliselt olulist erinevust ($p = 0,411$). Retrospektiivse uuringu šansside suhe võrreldes kliinilise uuringuga oli 0,713, mis viitab väiksemale neerukahjustuse esinemise šansile retrospektiivses uuringus, kuid 95% usaldusintervall 0,318 - 1,597 sisaldab väärtust 1. Seega ei saa mudeli põhjal järeldada, et esinemise šanss erineks oluliselt kahe uuringu vahel.

Samuti ravipäevade arv ei olnud ägeda neerukahjustuse esinemisega seotud ($p = 0,878$) ning selle šansside suhe oli ligikaudu 1. Kehamassiindeksi puhul oli šansside suhe 1,044, mis tähendaks, et selle ühe ühiku suurenemisel suureneb ägeda neerukahjustuse tekkimise šanss ligikaudu 4,4%, kuid seos ei olnud statistiliselt oluline ($p = 0,123$). Naistel oli neerukahjustuse šanss hinnanguliselt 89,8% suurem kui meestel, kuid seos ei olnud 0,05 olulisuse nivool statistiliselt oluline ($p = 0,075$). Mehaanilise ventilatsiooni korral oli ägeda neerukahjustuse tekkimise šanss ligikaudu kaks korda suurem kui ventilatsioonita patsientidel, kuid ka see seos jäi mitteoluliseks ($p = 0,067$). Viirusvastase ravi kasutamine ei olnud samuti neerukahjustuse esinemisega statistiliselt oluliselt seotud ($p = 0,153$).

Pärast täismudeli hindamist lihtsustati mudelit järk-järgult, eemaldades mudelist suurimate p -väärtustega tunnuseid. Uurimisgrupp jäeti kõikidesse mudelitesse, kuna see oli töö peamine huvipakkuv tunnus. Mudelite võrdlemisel jälgiti lisaks p -väärtustele ka Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC), mille väiksem väärtus viitab mudeli paremale sobivusele andmetega. Täismudeli AIC oli 357,0. Ravipäevade eemaldamisel vähenes AIC väärtus 355,1-le, viirusvastase ravi eemaldamisel 354,9-le ning kehamassiindeksi eemaldamisel 354,5-le. Lõplik lihtsustatud mudel sisaldas tunnuseid grupp, sugu ja mehaaniline ventilatsioon ning patsienditasandi juhuslikku mõju. Selle mudeli AIC oli 354,5, mis oli täismudeli AIC väärtusega võrreldes vaid veidi väiksem.

Lihtsustatud mudelis jäi uurimisgrupi hinnang täismudeliga sarnaseks. Retrospektiivse grupi kordaja oli -0,367 ning šansside suhe 0,693, kuid seos ei olnud statistiliselt oluline ($p = 0,331$). Lisaks jäid tunnused sugu ja mehaaniline ventilatsioon samuti ebaoluliseks olulisuse nivool 0,05, vastavalt $p = 0,067$ ja $p = 0,0502$. Seega ei muutunud mudeli lihtsustamise käigus põhi-järeldus, et ägeda neerukahjustuse esinemise šansil ei ole statistiliselt olulist erinevust kliinilise ja retrospektiivse grupi vahel.

Mudelite hindamisel tuli välja, et patsientide vaheline juhuslik varieeruvus ehk dispersioon oli nullilähedane. Sellegipoolest jäeti juhuslik mõju mudelisse, kuna andmestik sisaldas kordusmõõtmisi sama patsiendi kohta ning seetõttu tuli arvestada patsiendisiseste vaatluste sõltuvusega.

Kokkuvõte

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärk oli uurida, kas mudelipõhine vankomütsiini doseerimine vähendab ägeda neerukahjustuse esinemise riski võrreldes tavapärase doseerimisega. Selleks võrreldi kahe uuringu patsiente: retrospektiivse uuringu patsiente, kelle puhul kasutati tavapärast vankomütsiini doseerimist, ning kliinilise uuringu patsiente, kelle puhul rakendati mudelipõhist doseerimist.

Analüüsiks ühendati kliinilise ja retrospektiivse uuringu andmed ühtseks andmestikuks ning moodustati binaarne tunnus ägeda neerukahjustuse esinemise kohta. Uuringute esmaseks võrdlemiseks kasutati kirjeldavat statistikat ning sobivaid statistilisi teste. Ägeda neerukahjustuse esinemise seose hindamiseks koostati logistiline segamudel, kuhu lisati patsienditasandi juhuslik mõju, et arvestada sama patsiendi kordusmõõtmistega.

Koostatud mudeli põhjal ei leitud statistiliselt olulist erinevust ägeda neerukahjustuse esinemise šansis kliinilise ja retrospektiivse uuringu vahel. Kui teadusartiklite põhjal võis eeldada, et mudelipõhise doseerimise uuringus võiks ägedat neerukahjustust esineda vähem, ei leidnud see mudelis kinnitust. Seetõttu jäädi nullhüpoteesi juurde ning käesolevate andmete põhjal ei saa väita, et tavapärane ja mudelipõhine vankomütsiini doseerimine erineksid ägeda neerukahjustuse tekke seisukohalt.

Töö tulemuste tõlgendamisel tuleb arvestada, et uuringute suurused olid erinevad ning ägeda neerukahjustusega patsiente oli mõlemas uuringus vähe. See võis vähendada võimalust tuvastada statistiliselt olulisi seoseid. Edasistes uuringutes tuleks kasutada suuremat ja rühmade vahel tasakaalustatumat valimit, et hinnata mudelipõhise doseerimise mõju ägeda neerukahjustuse tekkele täpsemalt.

Kasutatud allikad

- Bates, D., M. Mächler, B. Bolker ja S. Walker (2015). “Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4”. *Journal of Statistical Software* 67.1, lk. 1–48. DOI: [10.18637/jss.v067.i01](https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01).
- Broeker, A., M. Nardecchia, K. P. Klinker, H. Derendorf, R. O. Day, D. J. Marriott, J. E. Carland, S. L. Stocker ja S. G. Wicha (2019). “Towards precision dosing of vancomycin: A systematic evaluation of pharmacometric models for Bayesian forecasting”. *Clinical Microbiology and Infection* 25.10, 1286.e1–1286.e7. DOI: [10.1016/j.cmi.2019.02.029](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.029).
- Kaart, T. (2012). *Binaarsete tunnuste analüüsimeetodid*. Õpiobjekt. Eesti Maaülikool. URL: http://www.eau.ee/~ktanel/bin_tunnuste_analyys/pt27.php.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012). “KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury”. *Kidney International Supplements* 2.1, lk. 1–138. DOI: [10.1038/kisup.2012.1](https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1).
- Laas, H. K., T. Metsvaht, K. Tamme, J. Karjagin, K. Naber, A. Afanasjev, C. Tiivel, I. Lutsar ja H. Soeorg (2025). “Subgroup-based model selection to improve the prediction of vancomycin concentrations”. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 69.9, e00174–25. DOI: [10.1128/aac.00174-25](https://doi.org/10.1128/aac.00174-25).
- Levine, D. P. (2006). “Vancomycin: A History”. *Clinical Infectious Diseases* 42.Supplement_1, S5–S12. DOI: [10.1086/491709](https://doi.org/10.1086/491709).
- Li, G., M. J. Walker ja D. M. P. De Oliveira (2022). “Vancomycin Resistance in Enterococcus and Staphylococcus aureus”. *Microorganisms* 11.1, lk. 24. DOI: [10.3390/microorganisms11010024](https://doi.org/10.3390/microorganisms11010024).

- Lindstrom, M. J. ja D. M. Bates (1990). “Nonlinear Mixed Effects Models for Repeated Measures Data”. *Biometrics* 46.3, lk. 673–687. DOI: [10.2307/2532087](https://doi.org/10.2307/2532087).
- Marsot, A., A. Boulamery, B. Bruguerolle ja N. Simon (2012). “Vancomycin: A Review of Population Pharmacokinetic Analyses”. *Clinical Pharmacokinetics* 51.1, lk. 1–13. DOI: [10.2165/11596390-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11596390-000000000-00000).
- Mändul, M. (2018). “Geneetilise tagasiside mõju ravijärgimusele ja ravi tulemuslikkusele”. Magistritöö. Tartu Ülikool.
- Möls, M. (2025). *Mitteparameetriline statistika*. Loengukonspekt. Tartu Ülikool, sügissemester 2025. Muudatused: A. Selart.
- OpenAI (2026). *ChatGPT [suur keelemudel]*. URL: <https://chat.openai.com/>.
- R Core Team (2024). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>.
- Sügis, E., A. Tampuu, A. Aljanaki, M. Fišel ja M. Kull (2024). *Praktiline andmeteadus: kõrgkooliõpik*. Uuendatud 2025. Tartu Ülikooli arvutiteaduse instituut. ISBN: 978-9985-4-1453-8.
- Wicha, S. G., A.-G. Märtsen, E. I. Nielsen, B. C. P. Koch, L. E. Friberg, J.-W. Alffenaar, I. K. Minichmayr, International Society of Anti-Infective Pharmacology (ISAP) ja PK/PD study group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EPASG) (2021). “From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics”. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 109.4, lk. 928–941. DOI: [10.1002/cpt.2202](https://doi.org/10.1002/cpt.2202).

Lisa 1. Logistilise segamudeli koostamiseks kasutatud R-i kood

```
library(lme4)

# Esialgne mudel

mudel1 <- glmer(
  AKI ~ grupp + ravipaevad + sugu + KMI + MehVent +
    viirusV + (1 | id),
  data = uhisandmed,
  family = binomial
)

summary(mudel1)

# Lihtsustatud mudel

mudel2 <- glmer(
  AKI ~ grupp + sugu + MehVent + (1 | id),
  data = uhisandmed,
  family = binomial
)

summary(mudel2)
```

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Laura Mia Mikk,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose, Ägeda neerukahjustuse esinemise võrdlus baaskontsentratsioonidel põhineva ja mudelipõhise vankomütsiini doseerimise korral, mille juhendajad on Merli Koitmäe ja Hanna Kadri Laas, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada Tartu Ülikooli digitaalarhiivi kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni;
2. annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile vii-
dates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua
tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse
lõppemiseni;
3. olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile;
4. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Laura Mia Mikk

12.05.2026