

TARTU ÜLIKOOL  
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND  
MATEMAATIKA JA STATISTIKA INSTITUUT

Helene Loorents  
**Ravijärgimuse seos tervisetulemitega**

Matemaatiline statistika

Bakalaureusetöö (9 EAP)

Juhendaja: PhD Raivo Kolde

TARTU 2024

# RAVIJÄRGIMUSE SEOS TERVISETULEMITEGA

Bakalaureusetöö

Helene Loorents

## Lühikokkuvõte

Ravijärgimus on näitaja, mis iseloomustab, kui hästi patsient järgib talle ettekirjutatud raviplaani. Raviplaani mittejärgimine on tõsine probleem kogu maailmas. Bakalaureusetöö eesmärk on uurida, kui hästi saab isikupõhise ravijärgimuse alusel ennustada patsiendi tuleviku terviseseisundit. Töö esimene osa tutvustab Tartu Ülikooli Terviseinformaatika uurimisrühma poolt väljatöötatud meetodit, mille abil on võimalik arvutada isikupõhised ravijärgimuse näitajad, ning meetodikaid elukestusanalüüsi läbiviimiseks. Töö teine pool uurib, kas isikupõhine ravijärgimus suudab ennustada surma, uute krooniliste haiguste teket ja hospitaliseerimist, rakendades selleks andmete elukestusanalüüsi meetodeid nagu Coxi võrdeliste riskide mudel ning Kaplan-Meieri hinnang üleelamisfunktsioonile.

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

**Märksõnad:** ravijärgimus, elukestusanalüüs, OMOP CDM, kroonilised haigused

# THE RELATIONSHIP BETWEEN MEDICATION ADHERENCE AND HEALTH OUTCOMES

Bachelor thesis

Helene Loorents

## **Abstract**

Medication adherence is an indicator that reflects how well a patient follows their prescribed treatment regimen. The impact of poor adherence is a worldwide problem. The aim of this bachelor's thesis is to examine how well individualized medication adherence can forecast a patient's future health outcomes. The first part of the thesis introduces a method developed by the University of Tartu's Health Informatics research group, which enables the computation of individualized medication adherence indicators, and methodologies for conducting survival analysis. The second part of the thesis investigates whether individualized medication adherence can predict mortality, the onset of new chronic illnesses, and hospitalization, applying survival analysis methods such as Cox proportional hazards model and Kaplan-Meier estimator.

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

**Key Words:** medication adherence, survival analysis, OMOP CDM, chronic diseases

# Sisukord

<b>Sissejuhatus</b>	<b>4</b>
<b>1 Ravijärgimus</b>	<b>6</b>
1.1 Ravijärgimuse arvutamine retseptiandmetel . . . . .	6
<b>2 Statistiline metoodika</b>	<b>9</b>
2.1 Tähtsamad definitsioonid . . . . .	9
2.2 Tsenseerimine . . . . .	10
2.3 Kaplan-Meieri hinnang . . . . .	11
2.4 Log-rank test . . . . .	12
2.5 Coxi võrdeliste riskide mudel . . . . .	12
2.5.1 Ajast sõltuv Coxi võrdeliste riskide mudel . . . . .	14
2.6 Elukestusanalüüsi meetodite rakendamine rakendustarkvara R abil	15
2.7 Seosekordajad: Cramer'i V ja Theil'i U . . . . .	16
<b>3 Elukestusanalüüs</b>	<b>18</b>
3.1 Ravijärgimuse andmed . . . . .	18
3.2 Ravijärgimuse ja Charlsoni komorbiidsusindeksi vaheline seos . . . .	22
3.3 Ravijärgimuse ja surmade vaheline seos . . . . .	23
3.3.1 Suremusanalüüsi kohort . . . . .	23
3.3.2 Suremusanalüüsi tulemused . . . . .	24
3.4 Ravijärgimuse ja diagnooside vaheline seos . . . . .	27
3.4.1 Esmadiagnoosi analüüsi kohort . . . . .	27
3.4.2 Esmadiagnoosi analüüsi tulemused . . . . .	29

3.5 Ravijärgimuse ja hospitaliseerimise vaheline seos . . . . .	36
3.5.1 Hospitaliseerimisanalüüsi kohort . . . . .	36
3.5.2 Hospitaliseerimisanalüüsi tulemused . . . . .	37
<b>Kokkuvõte</b>	<b>40</b>
<b>Kasutatud allikad</b>	<b>41</b>
<b>Lisad</b>	<b>43</b>

## Sissejuhatus

Ravi mittejärgimine on tõsine probleem kogu maailmas (WHO, 2003). Eestis on tänu digiretseptile ja digitaalsetele terviseandmetele suurepärase võimaluse seda teemat ning selle seoseid tervisetulemitega uurida. Kuigi on teada, et ravijärgimust mõjutavad erinevad tegurid, näiteks sugu, vanus ja ravimi manustamisviisid, on varasemad uuringud näidanud, et olulist rolli mängib ka isikupõhine efekt (Holm, 2023; Pähklamäe, 2022).

Käesolevas bakalaureusetöös võetakse vaatluse alla Eesti elanike digitaliseeritud terviseandmed ning rakendatakse neile elukestusanalüüsi meetodeid. Peamiseks eesmärgiks on uurida, kui hästi saab isikupõhise ravijärgimuse alusel ennustada patsiendi tuleviku terviseseisundit. Antud töös käsitletakse ravijärgimust kui üldise terviseseisundi markerit, ning uuritakse, kas isikupõhine ravijärgimus suudab ennustada surma, uute krooniliste haiguste teket või hospitaliseerimist. Hüpoteesina oletame, et surmasid, krooniliste haiguste diagnoose ja hospitaliseerimisi esineb enim inimestel, kes ei järgi ettekirjutatud raviplaane korrektselt.

Töö alguses tutvustatakse Tartu Ülikooli Terviseinformaatika uurimisrühma poolt väljatöötatud meetodit, mille abil on leitud patsientide ravijärgimuse näitajad (Mooses *et al.*, 2024). Seejärel koostatakse nende andmete põhjal Coxi võrdeliste riskide mudelid ning Kaplan-Meieri elukestuskõverad.

# 1 Ravijärgimus

WHO (*World Health Organization*) definitsiooni kohaselt iseloomustab ravijärgimus (ingl *medication/drug adherence*) patsiendi käitumist lähtudes tervishoiuteenuse pakkuja ettekirjutustest. Patsiendi käitumise alla kuuluvad järgnevad tegevused: meditsiinilise abi otsimine, väljakirjutatud ravimite korrapärane väljaostmine ja manustamine, korduv vastuvõttudel käimine ning lisaks mitmed mitte-meditsiinilised haigusi ennetavad tegevused nagu näiteks enesehügieeni eest hoolitsemine ja tervislike eluviiside järgimine. (WHO, 2003)

Ravi mittejärgimus on ülemaailmne probleem. Enim probleeme tekitab see krooniliste haiguste ravis. On tõestatud, et kroonilisi haigusi, nagu näiteks astmat, kõrgvererõhku ja diabeeti põdevatel patsientidel on raskusi raviplaani järgimisega. Arenenud riikides, kuhu alla kuulub ka Euroopa, on hea ravijärgimusega patsientide osakaal krooniliste haiguste korral keskmiselt 50%, arengumaades on see näitaja veelgi madalam. (WHO, 2003)

Raviplaani mittejärgimisel on mitmeid tagajärgi. Juhul kui patsient ei järgi talle kirjutatud raviplaani, võib tema tervislik seisund halveneda ning haigus süveneda, mistõttu vajab patsient täiendavat abi, kas erakorralise meditsiinosakonna või hospitaliseerimise näol. Hinnanguliselt 5–15% hospitaliseerimistest vanemaealiste seas on tingitud just ravi mittejärgimusest. Halvemal juhul lõppeb ravi mittejärgimus surmaga. Kõik see suurendab ülekoormust tervishoiuteenustes ning viib tervishoiukulude suurenemiseni. (Chen *et al.*, 2024; WHO, 2003)

## 1.1 Ravijärgimuse arvutamine retseptiandmetel

Retseptiandmete põhjal ravijärgimuse mõõtmiseks on erinevaid viise. Varasemas magistritöös (Holm, 2023) on kirjeldatud, kuidas seda teha kasutades ravimi pidevat ravisaadavuse määra ehk CMA-d (ingl *Continuous multiple-interval measures of medication acquisition/availability*). Lihtsustatud kujul on CMA korral arvutus-

käiguks päevade arv, millal inimene omas ravimit (ehk ravimi kogu kestus) jagatud kogu vaatluse all olevate päevade arvuga. (Holm, 2023)

CMA-d saab arvutada 8 erineva algoritmi alusel, vastavalt sellele, mis tingimusi ravijärgimuse kohta soovitakse kaasata. Neid algoritme koos selgituste ning joonistega on kirjeldatud bakalaureusetöös „Ravimisoostumise ennustamine kroonilistel haigetel eelneva käitumise põhjal”. (Kuus, 2021)

Võttes arvesse CMA algoritmide tingimusi, sobitasid Tartu Ülikooli Terviseinformaatika uurimisrühma liikmed andmetele lineaarse segamudeli, mille eesmärgiks ennustada indiviidi ravijärgimust CMA5 arvutuskäigu alusel, kasutades selleks kogu teadaolevat varasemat ravimikasutust ja võttes arvesse ka indiviidi mõju. Vaatluse alla võeti CMA5, kuna see sobis enim kättesaadavate andmetega. Lineaarsesse segamudelisse lisati fikseeritud efektina järgnevad tunnused (Mooses *et al.*, 2024):

- sugu – mees/naine;
- sünniaasta – pidev tunnus;
- kehamassiindeks – kategooriana: ala ja normkaal koos, ülekaal, rasvumine;
- hospitaliseerimine – binaarne (0/1) tunnus iga aasta kohta;
- dementsus või vaimne alaareng – binaarne (0/1) tunnus. Kui uuringu perioodi jooksul diagnoositi patsiendil 1 dementsuse või alaarengu diagnoos, siis see kehtis terve perioodi kohta;
- depressioon – binaarne (0/1) tunnus. Tegemist on aastapõhise tunnusega, ehk kui vaadeldaval kalendriaastal saadi depressiooni diagnoos, siis tunnuse väärtuseks 1. Juhul kui järgmisel aastal depressiooni uuesti ei diagnoositud, siis väärtuseks 0;
- erinevate diagnooside arv – võeti kõik inimese diagnoosid (ka mittekrooniliste haiguste omad) ning vaadati palju igal aastal erinevaid diagnoose kokku oli;



- erinevate krooniliste haiguste ravimite arv – näitab, mitu erinevat kroonilise haiguse või ka pikaajaliseks kasutamiseks mõeldud ravimit inimene aastas tarvitas;
- kaasuv haigus – binaarne (0/1) tunnus. Kui isikul esines vähemalt 1 diagnoos, mis kuulub ka Charlsoni komorbiidsusindeksi arvutamisesse, siis alates sellest aastast oli tunnuse väärtus 1;
- mitmes järjestikune manustamise aasta – iseloomustab seda, mitu aastat järjest vaadeldavale toimeainele CMA arvutati. Juhul kui ilmnes aastane vahe, siis algas väärtus uuesti ühest;
- manustamisviis – võimalikud manustamisviisid: inhalaator, suukaudne, vee-nisisene, kutaanne, vaginaalne, nahakaudne, lihasesisene, silmasisene;
- toimeaine – ravimi toimeaine või toimeainete paar. Toimeainete nimekirja aluseks võeti varasem magistritöö (Holm, 2023);
- toimeaine ja diagnoosi koosinemine – ühte ja sama toimeainet kirjutatakse välja erinevate diagnooside korral. Juhul kui ühe toimeainega esines mitu diagnoosi, valiti välja 3 kõige levinumat. Olukorras, kus ühe kindla toimeaine korral esines üks diagnoos 2–3 korda rohkem kui ülejäänud diagnoosid, valiti ainult see üks diagnoos.

Loetletud tunnuste lisamist on kirjeldatud ka joonisel [L1](#) (vt Lisa 1).

Nii koostatud lineaarne segamudel üritab ennustada CMA5 väärtust erinevate kovariaatide põhjal, kus isikupõhine efekt on lisatud juhusliku efektina. Kui varasemalt on „Ravimisoostumuse ennustamine patsiendi isiku põhjal” bakalaureuse-töös (Pähklamäe, 2022) tõestatud, et astmaravimite korral isikupõhise efekti lisamine parandab mudeli ennustusvõimet (kasutades arvutustes CMA7), siis antud mudelit treenides avastati, et ka CMA5 korral, isikuefekti lisamine teeb mudelit märgatavalt paremaks ning aitab ennustada tulevikku.

## 2 Statistiline metoodika

Elukestusanalüüsi meetodeid kasutatakse, et analüüsida andmeid, kus huvipakkuvaks suuruseks ehk sõltuvaks muutujaks on aeg mingi sündmuse toimumiseni. Selliseid meetodeid rakendatakse enim kliiniliste ja epidemioloogiliste uuringute juures. Levinumatel juhtudel vaadeldakse sündmusena suremist. (Harrel *et al.*, 2001, lk 389-390)

### 2.1 Tähtsamad definitsioonid

See alapeatükk on kirjutatud raamatu „*Survival Analysis Using S, Analysis of Time-to-Event Data*” (Tableman *et al.*, 2004) alapeatüki "1.2 basic definitions" põhjal.

Elukestusanalüüsi põhimõisteteks on üleelamisfunktsioon ja riskifunktsioon. Tähistagu indiviidi elukestust pidev mittenegatiivne juhuslik suurus  $T$ . Olgu juhusliku suuruse  $T$  jaotusfunktsioon ja tihedusfunktsioon vastavalt  $F(t)$  ja  $f(t)$ , kus

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(x)dx.$$

Tõenäosust elada kuni ajahetkeni  $t$ , nimetatakse üleelamisfunktsiooniks, tähisega  $S(t)$  ning see avaldub kujul:

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t) = \int_t^{\infty} f(x)dx. \quad (1)$$

Üleelamisfunktsioon on mittekasvav funktsioon, kus  $S(0) = 1$ , mis tähendab, et vaatlusperioodi alguses ( $t = 0$ ) ei ole ühelgi indiviidil vaadeldavat sündmust toimunud. Lisaks kehtib üleelamisfunktsiooni korral omadus  $S(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$ .

Riskifunktsioon tähisega  $h(t)$  kirjeldab riski, et sündmus toimub ajamomendil  $t$  tingimusel, et enne ajamomenti  $t$  ei ole sündmus toimunud. Riskifunktsiooni väär-

tused on vahemikus  $[0, \infty)$  ning defineeritud järgmise valemiga:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t < T \leq t + \Delta t | T > t)}{\Delta t}. \quad (2)$$

Riskifunktsioon (2) ja üleelamisfunktsioon (1) on omavahel seotud järgneva valemiga:

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt} \ln S(t).$$

## 2.2 Tsenseerimine

Käesolev alapeatükk põhineb raamatu „*Survival Analysis Using S, Analysis of Time-to-Event Data*” (Tableman *et al.*, 2004) alapeatükil "1.3 Censoring and truncation models".

Indiviidi elukestust nimetatakse tsenseerituks, kui jälgimisaja lõpuks pole huvipakkuvat sündmust indiviidil esinenud. Tsenseerimise põhjuseks võib olla nii informatsiooni puudumine (näiteks uuritav lahkub katsest), kui ka katse lõppemine enne huvipakkuva sündmuse toimumist antud indiviidil. Antud töös on kasutusel paremalt tsenseeritud andmed, mis tähendab, et teada on viimane ajahetk, millal sündmust ei toimunud.

Olgu paremalt tsenseeritud andmete korral  $T_i$  ja  $C_i$  juhuslikud suurused, kus  $T_i$  on  $i$ -nda indiviidi elukestus ja  $C_i$  on  $i$ -nda indiviidi tsenseerimisaeg ehk viimane teadaolev ajahetk. Kui  $T_i \leq C_i$ , siis on täpselt teada, millal huvipakkuv sündmus (näiteks surm) toimus. Kui  $T_i > C_i$ , siis indiviidi surmaaeg pole teada ning sellisel juhul indiviid tsenseeritakse välja. Iga indiviidi jaoks vaadeldakse paari  $(Y_i, \delta_i)$ , kus

$$Y_i = \min(T_i, C_i) \quad \text{ja} \quad \delta_i = \begin{cases} 1, & \text{kui } T_i \leq C_i \\ 0, & \text{kui } T_i > C_i. \end{cases}$$

Seejuures tehakse eeldus, et  $T_i$  ja  $C_i$  on sõltumatud juhuslikud suurused. Sellisel juhul on tegemist mitteinformatiivse tsenseerimisega ehk indiviidi tsenseerimisega teades, ei saa indiviidi kohta öelda muud, kui et tema tegelik eluiga oli tsenseeritud ajast suurem.

## 2.3 Kaplan-Meieri hinnang

Kaplan-Meieri hinnang on mitteparameetiline meetod hindamiseks üleelamisfunktsiooni  $S(t)$ . Juhul kui vaatlused pole tsenseeritud, siis mitteparameetiline hinnang üleelamisfunktsioonile  $S(t)$  on

$$\hat{S}(t) = \frac{\text{Inimeste arv, kellel } T \geq t}{\text{Inimeste arv valimis}} = \frac{\#\{T_i > t\}}{n}.$$

Tsenseeritud eluigade korral on võimalik  $S(t)$  hinnata, kasutades selleks Kaplan-Meieri meetodit (ingl *product-limit estimator*). Antud meetod põhineb tinglikel tõenäosustel. Kui indiviid on elus püsinud kuni ajahetkeni  $t_i$ , siis on suhtelise sageduse abil võimalik hinnata, milline on selle indiviidi tõenäosus elada üle ka ajahetk  $t_i$ . (Harrel *et al.*, 2001, lk 400-402; Tableman *et al.*, 2004, lk 27-30)

Olgu vaatluse all  $n$  indiviidi ning olgu neile vastavad jälgimisajad (sündmuse toimumise või tsenseerimise ajad)  $t_1, \dots, t_n$ . Olgu kokku  $r$  ( $r \leq n$ ) unikaalset sündmuse toimumist, järjestatud toimumisaegadega  $t_{(1)}, \dots, t_{(r)}$ . Märkigu  $n_i$  riskigrupi kuuluvate indiviidide arvu ehk vaatluste arvu, kellel pole enne ajahetke  $t_{(i)}$  sündmust ega tsenseerimist toimunud. Olgu  $d_i$  indiviidide arv, kellel toimub sündmus vaadeldaval ajahetkel  $t_{(i)}$ . Kui sündmusena vaadata suremist, siis  $d_i$  on ajahetkel  $t_{(i)}$  aset leidnud surmade arv. Sellisel juhul on Kaplan-Meieri hinnang üleelamisfunktsioonile defineeritud järgnevalt:

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{t_{(i)} < t} 1 - \frac{d_i}{n_i}.$$

Kaplan-Meieri hinnang on paremalt pidev treppfunktsioon. Enne esimese sündmuse toimumist ( $t < t_{(1)}$ ) on Kaplan-Meieri üleelamisfunktsiooni hinnang  $\hat{S}_{KM}(t) = 1$ . Väärtused kahanevad ehk treppfunktsioonil toimub hüpe alla ainult ajamomentidel, mil toimub sündmus, vastasel juhul püsib hinnang konstantne. Juhul kui leidub tsenseeritud ajahetki ka pärast viimase sündmuse toimumist, siis  $\hat{S}_{KM}(t)$  pole pärast viimast tsenseerimise hetke määratud. Kui kõige pikem jälgimisaeg lõppeb surmaga, siis  $\hat{S}_{KM}(t) = 0$ . (Harrel *et al.*, 2001, lk 400-402; Tableman *et al.*, 2004, lk 27-30)

## 2.4 Log-rank test

Log-rank test teisisõnu ka Mantel-Haenszeli test on mitteparameetriline meetod, hindamaks kahe või enama alampopulatsiooni elulemusfunktsiooni vahelist erinevust. Nullhüpoteesiks on vaadeldavate gruppide üleelamisfunktsioonide ekvivalentsus. (Tableman *et al.*, 2004, lk 40-44)

Käesolevas töös kasutame log-rank testi võrdlemaks elukestuskõverate erinevust ravijärgimuse gruppide vahel.

## 2.5 Coxi võrdeliste riskide mudel

Elukestusanalüüsi teostamisel soovitakse kindlaks teha, millised tunnused ja nende kombinatsioonid mõjutavad riskifunktsiooni. Levinuim meetod selleks on Coxi võrdeliste riskide mudel. Antud mudelit kirjeldav alapeatükk põhineb raamatul „*Modeling Survival Data, Extending the Cox Model*” (Therneau *et al.*, 2010, lk. 39) ja raamatul „*Survival Analysis Using S, Analysis of Time-to-Event Data*” (Tableman *et al.*, 2004, lk. 125, 157–158).

Olgu vaatluse all  $n$  indiviidi ning  $p$  argumenttunnust. Tähistagu  $X_{ij}(t)$   $i$ -nda indiviidi  $j$ -ndat argumenti, kus  $i = 1, \dots, n$  ja  $j = 1, \dots, p$ . Olgu  $X_i$   $i$ -nda indiviidi argumenttunnuste väärtuste vektor. Tähist  $X_i$  kasutatakse nii ajast sõltumatute

kui ka sõltuvate argumenttunnuste korral. Olukorras, kus soovitakse rõhutada ajast tulenevat mõju võetakse kasutusele tähis  $X_i(t)$ .

Coxi võrdeliste riskide mudelis avaldub  $i$ -nda indiviidi riskifunktsioon kujul:

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(X_i \beta), \quad (3)$$

kus  $h_0(t)$  on baasriskifunktsioon, mis kirjeldab riskifunktsiooni indiviididel, kellel kõikide argumenttunnuste väärtused on nullid. Eelpool toodud valemis  $\beta$  on  $p \times 1$  veeruvektor argumenttunnustele vastavatest parameetritest. Tegemist on poolparameetrilise mudeliga, kuna baasriskifunktsiooni  $h_0(t)$  kuju ei määrata, vaid hinnatakse ainult argumenttunnustele vastavaid parameetreid  $\beta_1, \dots, \beta_p$ .

Olgu  $X_i$  ja  $X_j$  kahe erineva indiviidi argumenttunnuste väärtuste vektorid. Kasutades valemit (3) saab avaldada riskide suhte:

$$\frac{h_i(t)}{h_j(t)} = \frac{h_0(t) \exp(X_i \beta)}{h_0(t) \exp(X_j \beta)} = \frac{\exp(X_i \beta)}{\exp(X_j \beta)}. \quad (4)$$

Valemist (4) on näha, et iga kahe erineva indiviidi korral, ei sõltu riskide suhe baasriskist ega ajast, vaid ainult argumenttunnuste väärtustest.

Olgu vaatluse all olevast  $n$  indiviidist huvipakkuv sündmus toimunud  $r$  indiviidil. Tähistagu  $t_{(1)}, \dots, t_{(r)}$  ( $r \leq n$ ) järjestatud sündmuste toimumiste aegu, kus  $t_{(j)}$  vastab järjekorras  $j$ -ndana toimunud sündmusele. Indiviidide hulka, kellel pole ajahetkeks  $t_{(j)}$  sündmust ega tsenseerimist toimunud, nimetatakse riskirühmaks ning tähistatakse  $R(t_{(j)})$ . Sel juhul avaldub osalise tõepära funktsioon Coxi mudeli jaoks kujul:

$$L(\beta) = \prod_{j=1}^r \frac{\exp(X_{(j)} \beta)}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(X_l \beta)}, \quad (5)$$

kus  $X_{(j)}$  on argumenttunnuste väärtuste vektor indiviidil, kellel toimus sündmus ajahetkel  $t_{(j)}$ . Valemit (5) nimetatakse osalise tõepära funktsiooniks, kuna vaadel-

dakse ainult vaatlusi, mille korral toimub sündmus, mitte tsenseerimine.

Coxi võrdeliste riskide mudeli puhul on tegemist multiplikatiivse mudeliga, kus eeldatakse, et riskide suhted on võrdelised ja ajas muutumatud. Argumenttunnuse muutumisel konstandi võrra, suureneb risk konstant korda, ning eelduse kohaselt peab konstant olema igal ajahetkel ühesugune. Positiivne kordaja suurendab riski, mistõttu oodatav ellujäämisaeg väheneb. Negatiivne kordaja vähendab riski, mistõttu oodatav elujäämisaeg suureneb.

### 2.5.1 Ajast sõltuv Coxi võrdeliste riskide mudel

Peatükis 2.5 kirjeldatud mudelile on võimalik lisada sõltuvus ajast. Sellisel juhul on tegemist ajast sõltuva Coxi võrdeliste riskide mudeliga. Antud analüüsis käsitleme ajast sõltuva koefitsendi lisamist, tuginedes Thomas'e ja Therneau tööle (Thomas *et al.*, 2014; Therneau *et al.*, 2024).

Riskifunktsioon on esitatav kujul:

$$h(t) = h_0(t) \exp(g(\beta, t)X), \quad (6)$$

kus  $\beta$  on vektor parameetritest ning  $g(\beta, t)$  on aja funktsioon.

Antud analüüsis soovime vaatlusaega jagada erinevateks osadeks, seega vaatleme funktsiooni  $g(\beta, t)$  kui tükiti konstantset funktsiooni. Sellisel juhul  $g(\beta, t) = \beta_1 I(t < t') + \beta_2 I(t \geq t')$ , kus  $t'$  on fikseeritud ajahetk. Riskifunktsioon (6) avaldub sellisel juhul kujul:

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 I(t < t')X + \beta_2 I(t \geq t')X). \quad (7)$$

Valemis (7) on toodud eeskiri vaatlusaja jagamisel kaheks osaks, kui antud eeskirja edasi arendada, saab vaadata ka rohkemaid löike.

Antud töös on nii Coxi võrdeliste riskide mudelite kui log-rank testide korral ka-

sutusel Bonferroni mitmese testimise meetod. Bonferroni meetodi korral, tuleb  $k$  erineva testi või mudeli sooritamise korral kasutada korrigeeritud olulisuse nivood  $\frac{\alpha}{k}$ , kus esialgne olulisuse nivoo  $\alpha = 0,05$ . (Haynes, 2013)

Olukorras, kus koostame Coxi võrdeliste riskide mudeli kasutades mitut argument-tunnust, korrigeerime olulisuse nivoo ainult meid huvitavate tunnuste ehk antud töös ravijärgimuse tunnuste jaoks.

## 2.6 Elukestusanalüüsi meetodite rakendamine rakendus-tarkvara R abil

Elukestusanalüüside läbiviimiseks R tarkvaras saab kasutada paketti *survival*. Es-malt tuleb defineerida objekt *Surv(time,status)*, kus *time* on isiku vaatluse all ole-mise aeg ja *status* on sündmuse toimumise indikaator (1- sündmus toimus, 0- ei toiminud). (Tableman *et al.*, 2004, lk. 21, 35)

Kaplan-Meieri hinnangu leidmiseks tuleb kasutada funktsiooni *survfit* kujul *sur-vit(Surv(time,status) ~ x, data)*, kus  $\sim$  märgist paremal on plussmärgiga eraldatud tunnused. (Tableman *et al.*, 2004, lk. 35)

Log-rank testi jaoks on *survival* paketis funktsioon *survdiff*, millele tuleb ette anda *Surv*-objekt nii nagu funktsiooni *survfit* korral. (Tableman *et al.*, 2004, lk. 122)

Coxi võrdeliste riskide mudeli koostamiseks tuleb kasutada funktsiooni *coxph* kujul *coxph(Surv(time,status) ~ x, data)*, kus kõik funktsioonis kasutatavad komponen-did on samad, mis *survfit* funktsioonil. (Therneau *et al.*, 2010, lk. 41)

Ajast sõltuva Coxi mudeli saab koostada *survSplit* funktsiooni kasutades. *SurvSplit* funktsioonile tuleb parameetrina ette anda vaadeldavate ajaperioodide lõikekohad, mille abil jagatakse andmestik alamkirjeteks. Seejärel *cox.zph* funktsiooni rakenda-des saab Coxi mudeli tulemused. (Therneau *et al.*, 2024)



## 2.7 Seosekordajad: Cramer'i V ja Theil'i U

Lisaks kirjeldatud elukestusanalüüsi meetoditele, kasutasime antud töös seosekordajaid Cramer'i V ja Theil'i U. Mõlemad hindavad kahe nominaaltunnuse vahelist seose tugevust, kuid kasutavad hindamiseks erinevaid algoritme. Seosekordajate selgitused ning valemid põhinevad raamatul "*Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing*" (Press et al., 2007).

Cramer'i V valem põhineb hii-ruut teststatistikul ning on kujul

$$V = \sqrt{\frac{\chi^2}{N \cdot \min(I - 1, J - 1)}},$$

kus  $I$  on ridade ja  $J$  on veergude arv ning  $N$  vaatluste koguarv.

Cramer'i V ei saa olla kunagi suurem kui 1 ning minimaalne väärtus on 0. Väärtus 0 tähendab, et kahe tunnuse vahel pole seost ning 1 näitab, et kahe tunnuse vahel on tugev seos.

Theil'i U kordaja taust tugineb informatsiooniteoorial, sisaldades informatsiooni entroopiat. Entroopiat võib tõlgendada kui informatsioonihulka, mida juhusliku suuruse väärtuse teadmine suudab edastada. Entroopiat nimetatakse tihti ka Shannoni entroopiaks ning on esitatav valemitega:

$$H(X) = - \sum_i p_i \cdot \ln(p_i) \quad (8) \quad H(Y) = - \sum_j p_j \cdot \ln(p_j), \quad (9)$$

kus  $H(X)$  ja  $H(Y)$  on vastavalt tunnuste  $X$  ja  $Y$  entroopiad ning  $p_i$  on tõenäosus, et  $X$  võtab väärtuse  $x_i$  ja  $p_j$  on tõenäosus, et  $Y$  võtab väärtuse  $y_j$ .

Teades entroopiakordajate valemeid 8 ja 9, avaldub Theil'i U kordaja kujul:

$$U(Y|X) = \frac{H(Y) - H(Y|X)}{H(Y)},$$

kus  $H(Y)$  on Shannoni entroopia ning  $H(Y|X)$  tinglik Shannoni entroopia, tingi-

musel, et  $X$  on fikseeritud.

Theil'i  $U$  võimalikud väärtused on samad, mis Cramer'i  $V$  korral. Väärtus 0 tähendab, et  $X$  ja  $Y$  on sõltumatud. Väärtus 1 aga näitab, et tunnuse  $X$  väärtust teades, on tunnuse  $Y$ -i väärtus täielikult prognoositav.

### 3 Elukestusanalüüs

Analüüsi teostamiseks kasutasime varasema projekti (projekti nimi RITA-MAITT) raames koostatud andmestikku. Tegemist on OMOP kujule viidud andmestikuga, mis sisaldab erinevatest allikatest pärinenud raviarveid, retsepte ja epikriise standardiseeritud kujul. OMOP andmekujust on kirjutatud artiklis „*Transforming Estonian health data to the Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) Common Data Model: lessons learned*” (Oja *et al.*, 2023).

Antud andmestik kirjeldab 10% juhuvalimit kõigist Eesti isikukoodiga isikutest ajaperioodil 2012 – 2019. Andmestik sisaldab kokku andmeid 150 000 erineva patsiendi kohta, kellel vaadeldud ajavahemikus registreeriti kokku enam kui 20 miljonit tervisedokumenti. Kirjeldatud andmestikust võtsime kasutusele alamandmestikud nimedega: *death, person, condition, visit occurrence*. Lisaks andmestik inimese ravijärgimuse andmetega.

Elukestusanalüüsi läbiviimiseks jagasime ajaperioodi 2012 – 2019 kaheks: ooteaeg 2012 – 2016(k.a.) ja vaatlusaeg 2017 – 2019(k.a.). Ooteaeg on aeg, mille ajal on inimestel arvatud ravijärgimus, kasutades selleks peatükis 1.1 kirjeldatud lineaarset segamudelit ning kuni 2015. aastani teadaolevaid terviseandmeid. Kuna ravijärgimus arvutatakse aastapõhiselt, siis kaasasime ooteaega ka 2016. aasta, et vältida ülekatet ravimite väljaostmise ja vaatlusperioodi vahel.

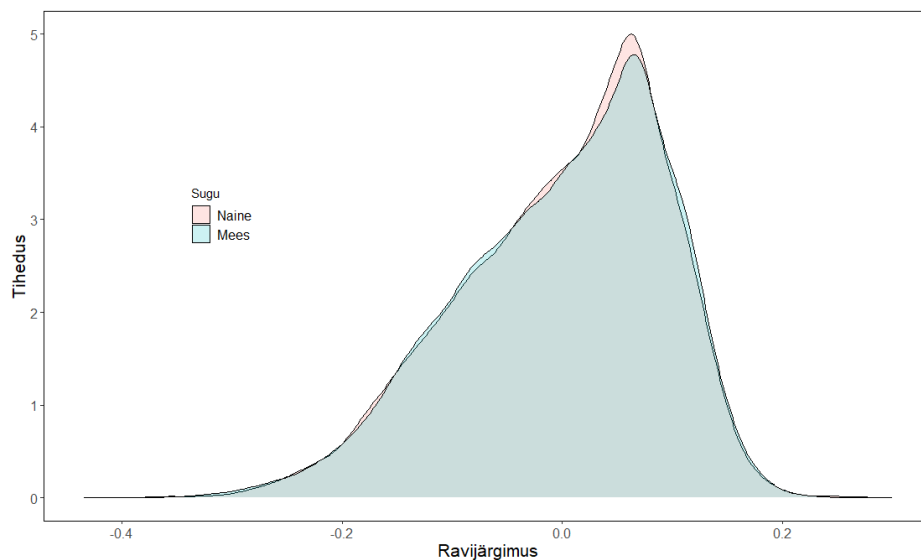
Vaatlusaeg on periood, kus antud analüüsi raames vaatleme surmajuhtumeid, esmaseid haigestumisi kroonilistesse haigustesse ning esmaseid hospitaliseerimisi.

#### 3.1 Ravijärgimuse andmed

Lineaarse segamudeli põhjal leitud isikupõhine ravijärgimus on juhuslik efekt, mida modelleeritakse normaaljaotusega. Ravijärgimuse jaotus sõltub, sellest kui palju ja millist infot inimese ravijärgimuse kohta on teada. Juhul kui indiviidi kohta on piisavalt infot ning ravijärgimus kõikide mõõtmiste kohta madal, satub individ

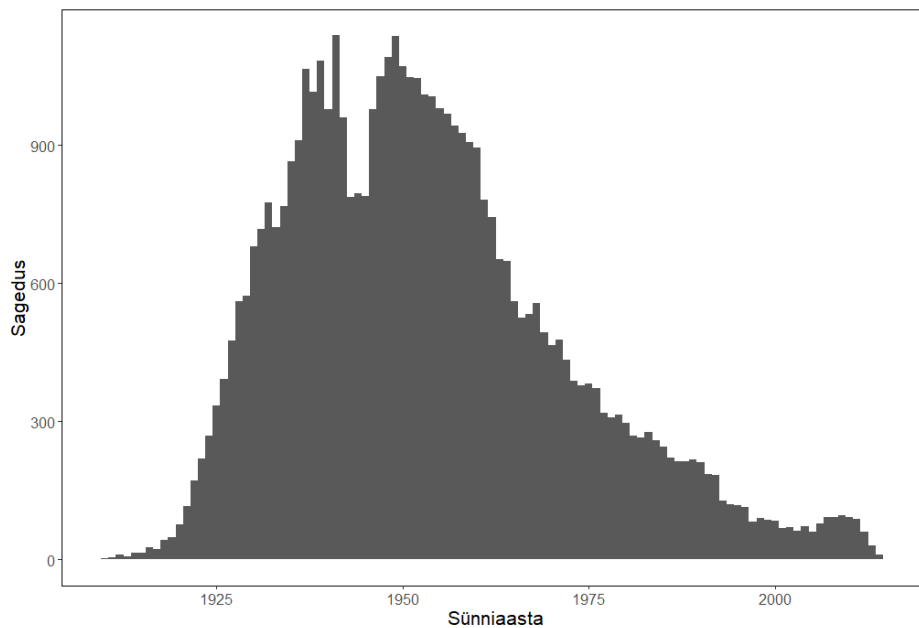
oma ravijärgimusega jaotuse vasakusse sabasse. Kui indiviidi kohta piisavalt infot ning ravijärgimus kõikide mõõtmiste kohta kõrge, siis jaotuse parem saba. Olukorrad, kus indiviidi ravijärgimuse kohta pole piisavalt infot või tegemist keskmise ravijärgimusega, asub indiviid oma ravijärgimusega jaotuse keskel.

Kuni 2015. aasta lõpuni kättesaadavate terviseandmete põhjal koostatud ravijärgimuse andmestikus on andmeid 46 665 isiku kohta. Naisi andmestikus 28 449 ning mehi 18 216. Jooniselt 1 on näha, et meeste ja naiste ravijärgimus on sarnane.



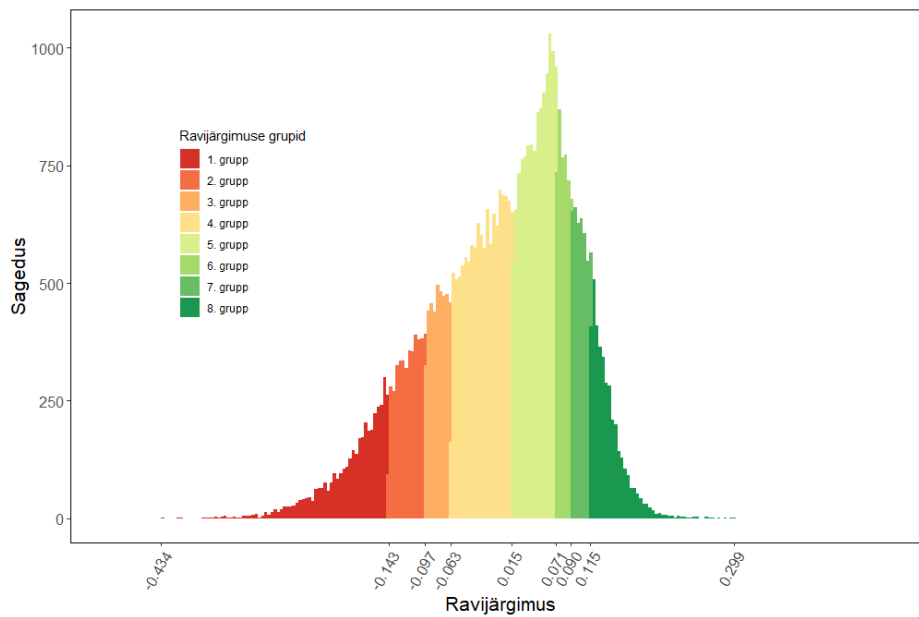
Joonis 1: Meeste ja naiste tihedusfunktsioonid ravijärgimuse andmestikus.

Inimeste vanuselist jaotust kirjeldab andmestikus sünniaasta tunnus. Sünniaastate sageduse oleme välja toonud histogrammil (vt joonis 2).



Joonis 2: Sünniaastate jaotus ravijärgimuse andmestikus.

Elukestusanalüüsi meetodites kasutame kõikjal ravijärgimuse mõju testimiseks ravijärgimuse mõõtu pideva tunnuseks, kuid visualiseerimiseks diskretiseerisime ravijärgimuse kaheksaks grupiks. Kuna ravijärgimuse tunnuse puhul pole teada kindlat eeskirja, mille järgi gruppide piire määrata, siis antud töös otsustasime gruppideks jagamise teha järgnevalt: esmalt jagasime ravijärgimuse kvartiilide järgi neljaks ning seejärel jaotasime gruppidest kõige alumise ehk  $(0; 0, 25]$  ja kõige ülemise ehk  $(0, 75; 1]$  omakorda kolmeks. Nii toimides saime ravijärgimuse kirjeldamiseks kaheksa gruppi. Visualiseerisime ravijärgimuse jagunemist histogrammiga (vt joonis 3). Ravijärgimuse gruppide tähised ja vastavad piirkonnad oleme välja toonud tabelis 1.



Joonis 3: Histogramm ravijärgimuse gruppide jagunemisest normaaljaotusel.

Kõige madalamaks ravijärgimuseks on  $-0,434$ , keskmiseks  $0$  ning kõige kõrgemaks  $0,299$ . Kuna ravijärgimuse juhuslik efekt jääb  $0$  ja  $1$  vahele, siis antud töös kasutatav ravijärgimuse näitaja kirjeldab, kui palju keskmiselt on inimese ravijärgimuse oodatavast madalam.

Tabel 1: Ravijärgimuse grupid.

Grupp	Piirkond
1.	$[-0,434; -0,143]$
2.	$(-0,143; -0,097]$
3.	$(-0,097; -0,063]$
4.	$(-0,063; 0,015]$
5.	$(0,015; 0,071]$
6.	$(0,071; 0,090]$
7.	$(0,090; 0,115]$
8.	$(0,115; 0,299]$

## 3.2 Ravijärgimuse ja Charlsoni komorbiidsusindeksi vaheline seos

Charlsoni komorbiidsusindeks prognoosib ühe aasta suremust patsientidel, kellel esineb mitmesuguseid komorbiidseid haiguslikke seisundeid (nagu näiteks diabeet või AIDS). Igale haiguslikule seisundile määratakse kaal 1 – 6, mida riskantsem haigus, seda suurem on kaal. Seejärel kaalud liidetakse ning saadakse igale inimesele vastav Charlsoni komorbiidsusindeks. (National Cancer Institute, 2023)

Juba Charlsoni komorbiidsusindeksi definitsioonist selgub, et antud näit ja suremus on omavahel tugevalt seotud. Kui vaadata Charlsoni komorbiidsusindeksit kui üldise terviseseisundi markerit, tahame näha, kas üldine terviseseisund mõjutab ravimi võtmist positiivselt või negatiivselt.

Analüüsi teostamiseks on meil teada iga isiku korral, kelle kohta on eelnevalt arvatud ravijärgimus, talle vastav Charlsoni komorbiidsusindeks aastatel 2012–2019. Kuna vaatluse algusaastana käsitleme 2017. aastat, siis Charlsoni indeksi andmed võtsime aasta varasemad ehk 2016. aasta põhjal. Kui ravijärgimuse jagasime kaheksaks grupiks, nagu eelnevalt kirjeldatud, siis Charlsoni komorbiidsusindeksi korral tekitasime 3 gruppi: „puudub”, „1 – 2”, „≥ 3”. Sagedustabel ravijärgimuse ja Charlsoni komorbiidsusindeksi gruppide vahel on leitav tabelist L1 (vt Lisa 2).

Kontrollimaks, kas ravijärgimuse ja Charlsoni indeksi vahel on seos, viisime läbi hii-ruut testi. Kuna hii-ruut testi p-väärtus tuli väiksem kui  $3,033 \cdot 10^{-15}$ , siis olulisuse nivool 0,05 saime vastu võtta alternatiivse hüpoteesi, mille kohaselt võime kinnitada, et Charlsoni komorbiidsusindeksi ja ravijärgimuse vahel esineb seos.

Seosetugevuse kirjeldamiseks kasutasime nii Cramer'i V kui ka Theil'i U kordajat. Cramer'i V tulemus 0,033 kohaselt on seos kahe tunnuse vahel nõrk. Veeru ehk ravijärgimuse järgi arvatud Theil'i U kordaja tulemuseks saime 0,0011. Kuna Theil'i U kordaja on niivõrd väike, siis ravijärgimust teades on raske prognoosida Charlsoni komorbiidsusindeksi väärtust.

Kuna mõlemad seosekordajad kinnitasid, et seos ravijärgimuse ja Charlsoni komorbiidsusindeksi vahel on nõrk, siis edasises analüüsis otsustasime Charlsoni komorbiidsusindeksit, kui argumenttunnust, Coxi võrdeliste riskide mudelitesse mitte kaasata.

### 3.3 Ravijärgimuse ja surmade vaheline seos

See, kuidas inimene talle ettekirjutatud ravi järgib, mõjutab suremust. Näiteid ravi mittejärgimuse ja surmade vahel on mitmeid. Näiteks, kui indiviidil on välja kirjutatud südameravimid, kuid ta ei tarvita neid korrapäraselt, võib see põhjustada südamerütmihäireid ning südame seiskumist. Vererõhuravimite mittekorrapärane tarvitamine võib viia insuldini. Väljakirjutatud antibiootikumide ettenähtud annuste vahele jätmine võib tekitada infektsiooni süvenemist, mis omakorda aitab kaasa ravimiresistentsete bakterite tekkele. Kõik kirjeldatud terviseseisundid on eluohtlikud ning võivad lõppeda surmaga. (WHO, 2003)

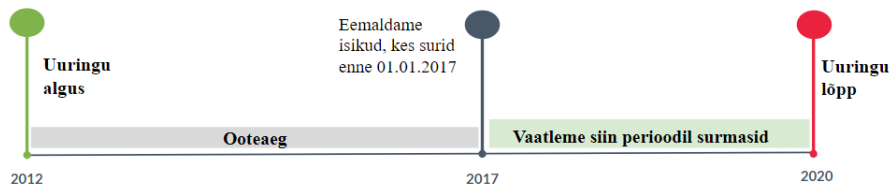
Kasutades lineaarse segamudeli põhjal välja töötatud ravijärgimuse andmeid, uurime, kas ka isikupõhine efekt suudab ennustada suremust.

#### 3.3.1 Suremusanalüüsi kohort

Ravijärgimuse ja surmade vahelise seose uurimiseks moodustasime kohordi. Kohordi loomiseks lisasime esimese sammuna ravijärgimuse andmestikule juurde surmade andmed, kus iga surnud isiku kohta oli märgitud surmakuupäev. Suremusanalüüsi raames keskendusime surmajuhtumitele ajavahemikul 2017 – 2019(k.a.), seega eemaldasime andmestikust isikud, kes surid enne 1. jaanuari 2017. Igale isikule lisasime juurde sünniaasta, soo ning uuringu lõppkuupäeva. Juhul kui inimene suri enne ametlikku uuringu lõppu, on lõppkuupäevaks surmakuupäev. Kohorti kaasatud ja mittekaasatud isikuid oleme kirjeldanud ka ajateljel (vt joonis 4).

Elulemusanalüüsi läbiviimiseks lisasime andmestikku veel kaks tunnust. Binaarne





Joonis 4: Ajatelg suremusanalüüsi läbiviimiseks.

tunnus huvipakkuva sündmuse kohta, antud juhul 1 – surm, 0 – elus. Samuti tunnus kirjeldamaks iga inimese vaatluse all olemise aega. Isik, kes uuringu jooksul ära ei surnud, oli vaatluse all 1094 päeva. Isikud, kes uuringu jooksul surid, olid vaatluse all kuni 1094 päeva, sõltuvalt sellest, millal surm toimus. Mida hiljem inimene suri, seda kauem oli ta vaatluse all (arvutatud kui surmakuupäeva ja 1. jaanuari 2017 vahena).

Nii toimides saime suremusanalüüsis kasutatava kohordi, milles oli kokku 43 179 vaatlust. Antud andmestikus oli naisi 26 468 ning mehi 16 711. Kokku esines 2334 surmajuhtumit, millest 1377 registreeriti naiste ning 957 meeste seas.

### 3.3.2 Suremusanalüüsi tulemused

Surmariski kirjeldamiseks koostasime Coxi võrdeliste riskide mudeli, kuhu kaasasime pidevate argumenttunnustena ravijärgimuse ja sünniaasta ning faktortunnusena indiviidi soo. Tabelist 2 on näha, et isikupõhine ravijärgimus ei avalda olulist mõju suremusele. Meeste ja naiste suremus ning ka suremus vanuse järgi erineb, seega suremusanalüüsi tehes on loomulik eeldada, et sünniaasta ning sugu tulevad mudelis olulised.

Tabel 2: Coxi võrdeliste riskide mudeli tulemused suremusanalüüsi kohordis

<b>Tunnus</b>	<b><math>\exp(\hat{\beta}_i)</math></b>	<b>95% UI</b>	<b>p-väärtus</b>
Ravijärgimus	0,871	(0,566; 1,339)	0,529
Sünniaasta	0,921	(0,918; 0,925)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
Sugu M	1,651	(1,518; 1,795)	$< 2 \cdot 10^{-16}$

Lisaks eelnevalt kirjeldatud Coxi mudelile, huvitas meid ka, kas ravijärgimuse mõju avaldub suremusele aja möödudes erinevalt. Selleks koostasime ajast sõltuva Coxi võrdeliste riskide mudeli, kus jagasime vaatlusaja kolme gruppi: „1. aasta” ehk [0 – 365) päeva, „2. aasta” ehk [365 – 730) päeva, „3. aasta” ehk [730 – 1094] päeva pärast vaatlusperioodi algust.

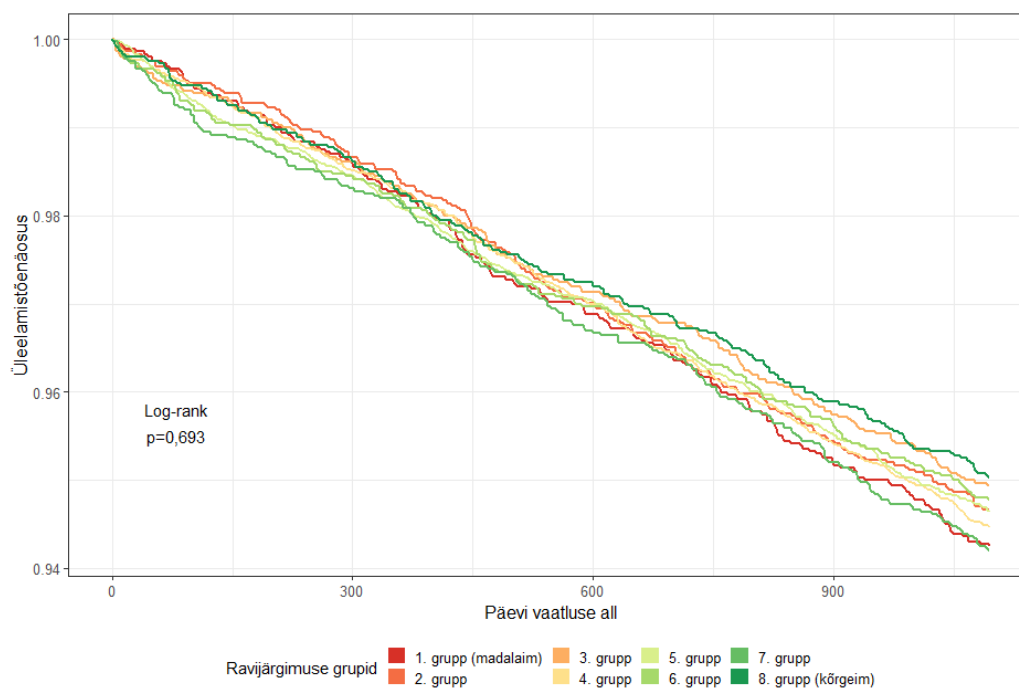
Nii toimides saime andmestiku, kus on iga indiviidi kohta kuni kolm rida, vastavalt sellele, kas ja millal sündmus ehk antud juhul surm indiviidil esines. Juhul kui inimene suri [0–365) päeva jooksul, on tema kohta andmestikus üks andmerida. Kui surm toimus [365–730) päeva jooksul, on isiku kohta kaks andmerida. Olukordades, kus isikul registreeriti surm vaatlusperioodi viimase vahemiku jooksul või surma ei esinenud, on isiku kohta kolm andmerida. Selliselt genereeritud andmestiku pealt saadud Coxi võrdeliste riskide mudeli tulemused, kus ravijärgimus vähemalt ühes ajaperioodis on statistiliselt oluline, oleme välja toonud tabelis 3.

Ka ajast sõltuva Coxi mudeli tulemuste juures tuleb välja sama seos, mis eelneva mudeli (vt tabel 2) korral, ehk sünniaasta ja sugu on olulised riskifaktorid, ravijärgimus aga mitte.

Tabel 3: Ajast sõltuva Coxi võrdeliste riskide mudeli tulemused suremusanalüüsi kohordis.

Tunnus	$\exp(\hat{\beta}_i)$	95% UI	p-väärtus
Sünniaasta	0,921	(0,918; 0,925)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
Sugu M	1,651	(1,518; 1,795)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
Ravijärgimus 1.a	1,395	(0,656; 2,966)	0,387
Ravijärgimus 2.a	0,565	(0,272; 1,175)	0,127
Ravijärgimus 3.a	0,851	(0,402; 1,800)	0,672

Saadud tulemusi kinnitab joonisel 5 välja toodud Kaplan-Meieri elukestuskõverad erinevate ravijärgimuse gruppide korral ning log-rank testi p-väärtus.



Joonis 5: Kaplan-Meieri hinnangud üleelamisfunktsioonile suremusanalüüsis.

Mõlema mudeli korral kontrollisime *cox.zph* funktsiooniga Coxi võrdeliste riskide eelduste täidetust. Antud mudelite korral eeldustega probleeme ei esinenud.

## 3.4 Ravijärgimuse ja diagnooside vaheline seos

Ravi mittejärgimine tekitab enim probleeme krooniliste haiguste ravis (WHO, 2003). Uurimaks, kas isikupõhine ravijärgimus suudab ennustada uute krooniliste haiguste teket, vaatame ravijärgimust kui üleüldise tervises seisundi markerit. Meie hüpotees on, et kroonilised haigused ilmnevad inimestel, kes ei tarvita väljakirjutatud ravimeid korrektselt.

Sellest tulenevalt võtsime ravijärgimuse ja diagnooside vahelise seose uurimisel vaatluse alla 46 erinevat kroonilist seisundit. Diagnooside nimekirja ja neile vastavad rahvusvaheliste haiguste klassifikatsiooni koodid (RHK-koodid) saime artiklist "*Multimorbidity and long-term care dependency — a five-year follow-up*" (Koller *et al.*, 2014). Tegelesime jaotise tasemel RHK-koodidega, mis on 3-tasemelised koodid. Näiteks koodi „M48.5” asemel kasutasime kõikjal „M48”.

### 3.4.1 Esmadiagnoosi analüüsi kohort

Elukestusanalüüs esmadiagnooside korral põhines funktsiooni loomisel, mis vastavalt ette antud diagnoosile tagastab vastava kohordi põhjal loodud Kaplan-Meieri elukestuskõverad, Coxi võrdeliste riskide mudelid ning log-rank testid. Kasutades krooniliste haiguste nimekirja, saime *condition* andmestikust välja võtta igale diagnoosile vastava alguskuupäeva ning isiku, kellel vastav diagnoos esines. Selle põhjal filtreerisime välja kõik diagnoosid, mis diagnoositi enne 1. jaanuari 2017. Lisaks lisasime täiendava tingimuse diagnooside juhtude arvule: kui vaadeldav diagnoos esines vähem kui 100 inimesel, siis me selle diagnoosi kohta tulemusi ei arvestanud.

Toome funktsioonis loodava kohordi kohta näite diabeedi diagnoosi korral. Diabeeti määravad RHK-koodid on „E10-E14”. Juhul kui isikul esines vähemalt üks nendest koodidest, lugesime, et isik on diabeedi diagnoosiga. Diabeedi jaoks kohordi moodustamiseks võtsime eelnevalt kirjeldatud *condition* andmestikust vaatlused, mis vastasid koodidele „E10-E14”. Seejärel leidsime iga isiku esmadiagnoosi alguskuu-

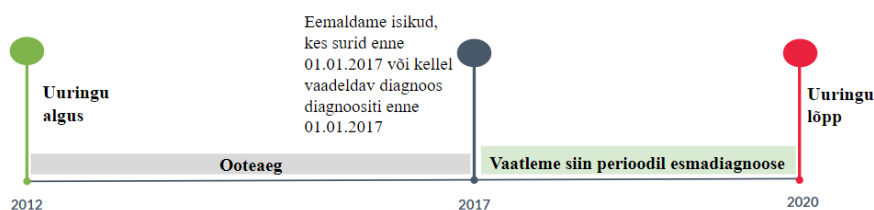
päeva. Eelnevalt olime välja filtreerinud juba diabeedi diagnoosid, mis toimusid enne 1. jaanuari 2017, seega neid isikuid meil andmestikus enam polnud. Järgmise sammuna lisasime esmadiagnooside andmestikule juurde ravijärgimuse andmed. Nii saadud kohordi kõik vaatlused vastasid elukestusanalüüsis kasutatava binaarse tunnuse *event* väärtusele 1.

Selleks, et elukestusanalüüsi rakendada, oli vaja kohorti lisada ka sündmuse mitetoimumisele vastavad vaatlused, ehk antud juhul tuli lisada juurde kõik isikud, kelle kohta on teada ravijärgimus, kuid kellel pole diabeedi diagnoosi. Nii saadud kohordis on kõik vajalikud vaatlused olemas, et defineerida binaarne tunnus elukestusanalüüsi läbiviimiseks. Antud analüüsi korral 1 vastab diabeedi esinemisele ning 0 diabeedi mitteesinemisele.

Täiendasime kohorti uuringu lõppkuupäevaga. Uuringu lõppkuupäev sõltus sellest, kas isik suri uuringu jooksul ära või mitte. Lõppkuupäeva järgi saime välja filtreerida isikud, kes surid enne 1. jaanuari 2017.

Järgmisena lisasime juurde tunnuse, kirjeldamaks iga isiku vaatluse all olemise aega. Diabeedi diagnoosiga isiku korral arvutasime vaatluse all olemise aja kui diagnoosi alguskuupäeva ja 1. jaanuari 2017 vahena. Ülejäänud isikutel aga uuringu lõppkuupäeva ja 1. jaanuari 2017 vahena.

Coxi võrdeliste riskide mudeli tarvis lisasime igale isikule juurde sünniaasta ja soo. Kohorti kaasatud ja mittekaasatud isikuid oleme kirjeldanud ka ajateljel (vt joonis 6).



Joonis 6: Ajatelg esmadiagnoosi analüüsi läbiviimiseks.

### 3.4.2 Esmadiagnoosi analüüsi tulemused

Eelnevalt kirjeldatud funktsioonile andsime listina ette 46 erinevat kroonilist seisundit. Kuna tegemist mitmese testimisega, siis pidime statistiliselt oluliste seoste otsimisel rakendama Bonferroni korrigeerimise. See tähendab, et esialgse olulisuse nivoo  $\alpha = 0,05$  asemel, võtsime võrdluseks  $\alpha^* = \frac{0,05}{46} \approx 0,001$ .

Arvestades korrigeeritud olulisuse nivood, jäi 46-st ette antud diagnoosist alles 11, mille korral Coxi võrdeliste riskide mudelis ravijärgimuse kui pideva argument-tunnuse mõju oli statistiliselt oluline. Nendeks diagnoosideks olid: insomniat ehk unehäire, krooniline südame isheemiatõbi, ateroskleroos või muud perifeersetes veresoontes haigused (ingl lühend *PAOD*), osteoporoos ehk luuhaigus, maksahaigus, astma või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (lühend KOK), krooniline koletsüstiit ehk teisisõnu sapipõiepõletik või sapikivid, alajäsemete veenilaiendid, närvikahjustused, migreen või krooniline peavalu ning neeru- ja kusejuhakivid. Loetletud diagnoosid koos RHK koodide ning juhtude arvudega, oleme välja toonud tabelis 4.

Tabel 4: 11 statistiliselt olulist diagnoosi koos RHK-koodide ja juhtudega.

Haigus	RHK kood/koodid	Juhte
Insomnia	G47, F51	2895
Krooniline südame isheemiatõbi	I20-I21, I25	2112
Ateroskleroos või PAOD	I65-I67, I70, I73	1795
Astma või KOK	J40-J45, J47	1815
Maksahaigus	K70-K74, K76	991
Osteoporoos	M80-M82	950
Krooniline koletsüstiit või sapikivid	K80, K81	1489
Alajäsemete veenilaiendid	I83, I87	1412
Närvikahjustused	G50-G64	2391
Migreen või krooniline peavalu	G43, G44	1050
Neeru- ja kusejuhakivid	N20	832

Kirjeldamaks, kuidas erinevad faktorid mõjutavad kroonilise haiguse esmadiagnoosi saamist, tõime tabelis 5 välja Coxi võrdeliste riskide mudeli tulemused. Siinjuures on oluline märkida, et p-väärtuse võrdlemiseks, rakendasime bonferroni korrekt-siooni ehk kasutasime korrigeeritud olulisuse nivood, milleks on  $\frac{0,05}{46} \approx 0,001$ .

Analüüsid riskide suhete väärtusi, näeme, et kõigi 11 diagnoosi korral vähendab ravijärgimuse suurenemine riski saada kroonilise haiguse esmadiagnoos. Sellest võime järeldada, et parema ravijärgimusega isikutel on väiksem risk haigestuda kroonilisse haigusesse.

Vaadeldud 11 diagnoosi korral on sünniaasta mudelis statistiliselt oluline enam kui poolte diagnooside korral. Soo tunnus on statistiliselt olulise mõjuga 9 korral. Kroonilise südame isheemiatõve, astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, ateroskleroosi ning neeru- ja kusejuhakivide korral on meestel kõrgem risk vastava diagnoosi saamiseks võrreldes naistega. Samal ajal aga alajäsemete veenilaiendite, närvikahjustuste, migreeni või kroonilise peavalu, kroonilise koletsüstiidi või sapikivide ning osteoporoosi korral on sooline seos vastupidine.

Tabelis 4 toodud diagnooside seas leidub diagnoose, mille korral haigestumine on selgelt tingitud patsiendi ravikäitumisest. Nii südame isheemiatõve kui ateroskleroosi diagnoosi saamine sõltub sellest, kas ja kuidas tarvitatakse vererõhuravimeid. Neeru- ja kusejuhakivid on seotud podagraaravimite tarvitamisega. Samas on ka diagnoose, mis on seotud eluviisidega. Näiteks maksahaigus sõltub alkoholi tarvitamisest, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus aga suitsetamisest. Alajäsemete veenilaiendite korral mängib olulist rolli geneetiline eelsoodumus.

Kontrollides *cox.zph* funktsiooniga Coxi mudeli eelduste täidetust, selgus, et tabelis 5 toodud kahe viimase diagnoosi ehk kroonilise koletsüstiidi või sapikivide ning osteoporoosi korral polnud võrdeliste riskide eeldus kõikide argumenttunnuste korral täidetud. Kroonilise koletsüstiidi või ka sapikivide diagnoosi korral oli eeldus rikutud soo tunnusega, osteoporoosil ravijärgimuse tunnusega. Antud diagnooside korral vaatasime eelduste täidetust ka graafiliselt joonistel L2 ja L3 (vt Lisa 3).

Tabel 5: Coxi võrdeliste riskide mudeli tulemused esmadiagnoosi analüüsi kohordis.

Haigus	Tunnus	$\exp(\hat{\beta}_i)$	95% UI	p-väärtus
Insomnia	Ravijärgimus	0,428	(0,293; 0,625)	$1,10 \cdot 10^{-5}$
	Sünniaasta	0,994	(0,992; 0,996)	$2,75 \cdot 10^{-9}$
	Sugu M	1,047	(0,971; 1,130)	0,229
Krooniline südame isheemiatõbi	Ravijärgimus	0,472	(0,303; 0,735)	0,0009
	Sünniaasta	0,974	(0,971; 0,976)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
	Sugu M	1,207	(1,105; 1,319)	$3,05 \cdot 10^{-5}$
Alajäsemete veenilaiendid	Ravijärgimus	0,321	(0,187; 0,550)	$3,59 \cdot 10^{-5}$
	Sünniaasta	0,990	(0,987; 0,993)	$4,39 \cdot 10^{-11}$
	Sugu M	0,614	(0,545; 0,691)	$8,50 \cdot 10^{-16}$
Maksahaigus	Ravijärgimus	0,295	(0,155; 0,561)	0,0002
	Sünniaasta	1,003	(1,001; 1,007)	0,046
	Sugu M	1,144	(1,007; 1,299)	0,039
Astma või KOK	Ravijärgimus	0,422	(0,262; 0,681)	0,0004
	Sünniaasta	0,992	(0,990; 0,995)	$1,14 \cdot 10^{-8}$
	Sugu M	1,224	(1,114; 1,345)	$2,66 \cdot 10^{-5}$
Ateroskleroos või PAOD	Ravijärgimus	0,348	(0,216; 0,560)	$1,43 \cdot 10^{-5}$
	Sünniaasta	0,955	(0,952; 0,958)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
	Sugu M	1,222	(1,119; 1,348)	$4,56 \cdot 10^{-5}$
Närvikahjustused	Ravijärgimus	0,396	(0,261; 0,601)	$1,35 \cdot 10^{-5}$
	Sünniaasta	1,001	(0,999; 1,003)	0,382
	Sugu M	0,772	(0,709; 0,842)	$4,31 \cdot 10^{-9}$
Neeru- ja kusejuhakivid	Ravijärgimus	0,311	(0,154; 0,626)	0,00107
	Sünniaasta	0,990	(0,986; 0,994)	$2,71 \cdot 10^{-7}$
	Sugu M	1,440	(1,254; 1,653)	$2,37 \cdot 10^{-7}$
Migreen või krooniline peavalu	Ravijärgimus	0,343	(0,182; 0,646)	0,0009
	Sünniaasta	1,018	(1,015; 1,021)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
	Sugu M	0,493	(0,429; 0,567)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
Krooniline koletsüstiit või sapikivid	Ravijärgimus	0,347	(0,205; 0,587)	$7,82 \cdot 10^{-5}$
	Sünniaasta	0,986	(0,983; 0,989)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
	Sugu M	0,711	(0,635; 0,796)	$3,00 \cdot 10^{-9}$
Osteoporoos	Ravijärgimus	0,301	(0,157; 0,581)	0,0003
	Sünniaasta	0,972	(0,968; 0,976)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
	Sugu M	0,185	(0,148; 0,231)	$< 2 \cdot 10^{-16}$



Ka diagnooside analüüsi juures huvitas meid, kas ravijärgimuse mõju avaldub uuritavale tunnusele, antud juhul haigestumisele, aja möödudes erinevalt. Ravijärgimuse kui pideva argumenttunnuse vaatamine erinevatel ajahetkedel aitaks ka osteoporoosi korral võrdeliste riskide eeldust parandada. Seega peatükis 3.4.1 kirjeldatud funktsioonile andsime ette 11 diagnoosi, mis eelneva Coxi mudeli tulemuste (vt tabel 4) juures välja tõime. Kuna mudelis pakuvad meile huvi ravijärgimuse p-väärtused ning ajast sõltuvas mudelis on ravijärgimuse tunnuseid 3, siis p-väärtuste võrdlemiseks rakendasime sel korral korrigeeritud olulisuse nivood  $\frac{0,05}{11 \cdot 3} \approx 0,0015$ . Coxi võrdeliste riskide mudeli tulemused, kus ravijärgimus vähemalt ühes ajaperioodis on Bonferroni korrigeeritud olulisuse nivoo võrdluses statistiliselt oluline, oleme välja toonud tabelis 6. Vaadeldud 11-st diagnoosist jäi alles 5.

Närvikahjustuste, osteoporoosi, alajäsemete veenilaiendite ning kroonilise koletsüstiidi või sapikivide korral on ravijärgimuse mõju esmadiagnoosi saamisele kõige tugevam just esimese aasta jooksul. Kõikide diagnooside korral on ravijärgimuse efekt haigestumisele sarnane sellega, mis saime eelneva Coxi mudeli tulemuste (vt tabel 5) korral, ehk ravijärgimuse suurenemine vähendab haigestumist kroonilisse haigusesse. Ka seosed soo ja sünniaasta mõjust haigestumisele ei muutunud, kui rakendasime ajast sõltuvat Coxi mudelit.

Tabel 6: Ajast sõltuva Coxi võrdeliste riskide mudeli tulemused esmadiagnoosi analüüsi kohordis.

Haigus	Tunnus	$\exp(\hat{\beta}_i)$	95% UI	p-väärtus
Närvikahjustused	Sünniaasta	1,001	(0,999; 1,003)	0,381
	Sugu M	0,772	(0,708; 0,842)	$4,26 \cdot 10^{-9}$
	Ravijärgimus 1.a	0,302	(0,151; 0,604)	0,0007
	Ravijärgimus 2.a	0,422	(0,205; 0,869)	0,019
	Ravijärgimus 3.a	0,509	(0,238; 1,086)	0,081
Osteoporoos	Sünniaasta	0,972	(0,968; 0,976)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
	Sugu M	0,185	(0,148; 0,231)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
	Ravijärgimus 1.a	0,133	(0,045; 0,394)	0,0003
	Ravijärgimus 2.a	0,235	(0,077; 0,717)	0,011
	Ravijärgimus 3.a	1,077	(0,317; 3,661)	0,905
Alajäsemete veenilaiendid	Sünniaasta	0,990	(0,987; 0,993)	$4,47 \cdot 10^{-11}$
	Sugu M	0,614	(0,545; 0,691)	$8,38 \cdot 10^{-16}$
	Ravijärgimus 1.a	0,216	(0,092; 0,507)	0,0004
	Ravijärgimus 2.a	0,232	(0,091; 0,590)	0,002
	Ravijärgimus 3.a	0,833	(0,295; 2,351)	0,730
Insomnia	Sünniaasta	0,994	(0,992; 0,996)	$2,76 \cdot 10^{-9}$
	Sugu M	1,048	(0,971; 1,130)	0,229
	Ravijärgimus 1.a	0,687	(0,369; 1,281)	0,229
	Ravijärgimus 2.a	0,384	(0,197; 0,749)	0,005
	Ravijärgimus 3.a	0,267	(0,135; 0,528)	0,0002
Krooniline koletsüstiit või sapikivid	Sünniaasta	0,986	(0,983; 0,989)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
	Sugu M	0,711	(0,635; 0,796)	$2,98 \cdot 10^{-9}$
	Ravijärgimus 1.a	0,235	(0,097; 0,569)	0,001
	Ravijärgimus 2.a	0,428	(0,172; 1,064)	0,068
	Ravijärgimus 3.a	0,427	(0,167; 1,092)	0,076

Ka antud mudeli jaoks kontrollisime Coxi mudeli eelduste täidetust. Osteoporoosi diagnoosi korral, kus eelnevalt esines probleeme eeldustega, sai ajast sõltuvat mudelit rakendades eeldused korda. Kroonilise koletsüstiidi või sapikivide diagnoosil on jätkuvalt soo tunnuse korral võrdeliste riskide eeldus rikutud.

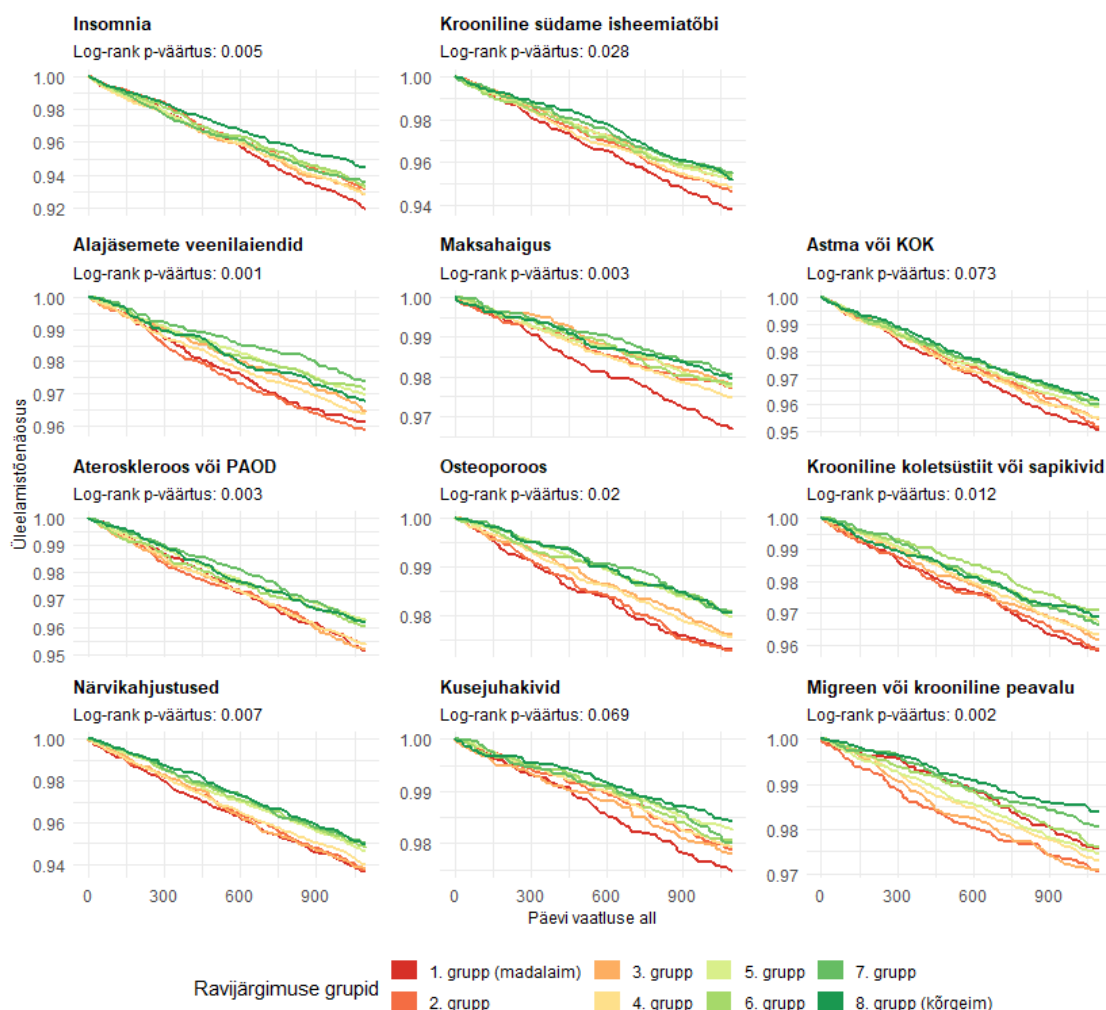
Kroonilise koletsüstiidi või sapikivide diagnoosi jaoks saab võrdeliste riskide tingimuse täidetud, kui soo tunnus mudelis kihistada. Tabelis 7 oleme toonud ajast sõltuva Coxi mudeli tulemused juhul, kus eeldustega probleeme ei esine. Soo tunnust enam mudeli väljundis ei kuvata, kuna kihistamismeetodit kasutades hinnatakse meestele ja naistele eraldi baasriskid, mis võetakse teiste tunnuste hinnangute juures arvesse.

Tabel 7: Ajast sõltuva Coxi võrdeliste riskide mudeli tulemused kroonilise koletsüstiidi või sapikivide diagnoosi korral olukorras, kus rakendatud kihistamismeetodit.

Haigus	Tunnus	$\exp(\hat{\beta}_i)$	95% UI	p-väärtus
Krooniline koletsüstiit või sapikivid	Sünniaasta	0,986	(0,983; 0,989)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
	Ravijärgimus 1.a	0,236	(0,097; 0,571)	0,001
	Ravijärgimus 2.a	0,428	(0,172; 1,063)	0,068
	Ravijärgimus 3.a	0,425	(0,166; 1,085)	0,074

Selleks, et visualiseerida, kuidas tabelis 4 välja toodud 11 diagnoosi käituvad vastavalt erinevatele ravijärgimuse gruppidele, koostasime Kaplan-Meieri elukestuskõverad ning rakendasime log-rank testi.

Joonisel 7 legendis toodud 1. grupp ehk punane viitab kõige madalamale ravijärgimusele ning 8. grupp ehk tumeroheline viitab kõige kõrgemale ravijärgimusele, mis andmetes esines. Kõikide diagnooside korral on näha, et rohelist tooni ravijärgimuse grupid on kõige kõrgemal, mis viitab sellele, et parema ravijärgimusega inimestel on väiksem risk saada vastava kroonilise haiguse esmadiagnos.



Joonis 7: Kaplan-Meieri elukestuskõverad 11 statistiliselt olulise diagnoosi korral.

Iga diagnoosi kohta oleme välja toonud log-rank testist saadud p-väärtuse, kuid nende interpreteerimine on keeruline, kuna log-rank test ei võta arvesse faktoreid nagu sugu ja sünniaasta, mis antud juhul tulid enamike diagnooside korral olulised.

Kui võrrelda elukestuskõveratest tekkinud grupeeringuid, siis ei selgu head eeskirja, mille alusel saaksime defineerida madala ja kõrge ravijärgimuse piire. Näiteks osteoporoosi diagnoosi juures eristub 3 gruppi (punased, kollased ning rohelised), samas ateroskleroosi korral 2 gruppi (punased-kollased ning rohelised).

## 3.5 Ravijärgimuse ja hospitaliseerimise vaheline seos

Lisaks suremuse ja krooniliste haiguste ennustamisele, on oluline vaadata ka, milline on ravijärgimuse mõju hospitaliseerimisele. Vaadeldes ravijärgimust kui üleüldise terviseseisundi markerit on hüpoteesiks, et inimene, kes talle ettekirjutatud ravi plaanipäraselt ei järgi, satub suurema tõenäosusega haiglasse kui inimene, kes järgib raviplaani korrektselt. Suurenenud hospitaliseerimine suurendab haiglakulusid, mis omakorda mõjutavad ühiskonna majanduslikku seisundit.

### 3.5.1 Hospitaliseerimisanalüüsi kohort

Ravijärgimuse ja hospitaliseerimise vahelise seose uurimiseks koostasime kohordi, kus huvipakkusid isikud, kelle esmane hospitaliseerimine toimus ajavahemikus 2017 – 2019(k.a.). Esmalt võtsime raviarvete alusel *visit occurrence* andmestikust välja kõik haiglaviisiidid, mille korral patsiendid said statsionaarset ravi ehk ööbisid haiglas. Seejärel leidsime iga inimese kõige esimese hospitaliseerimise ning filtreerisime välja isikud, kelle hospitaliseerimine toimus enne 01.01.2017. Vahemikus 2017 – 2019 oli esmaseid hospitaliseerimisi kokku 16 063. Saadud esmased hospitaliseerimised ühendasime ravijärgimuse andmetega. Kuna kõikide isikute kohta pole teada ravijärgimust, siis saadava andmestiku maht vähenes, alles jäi 5366 hospitaliseerimist meie vaatlusperioodil. Nii saadud kohordi kõik vaatlused vastasid elukestusanalüüsis kasutatava binaarse tunnuse *event* väärtusele 1.

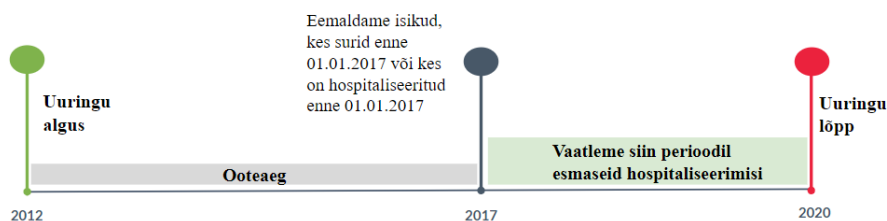
Elukestusanalüüsi rakendamiseks pidime kohorti lisama ka sündmuse mittetoimumisele vastavad vaatlused ehk antud juhul lisasime juurde kõik isikud, kelle kohta on teada ravijärgimus, kuid kes ei viibinud haiglaravil meie vaatlusperioodi jooksul. Neid oli andmestikus kokku 37 813. Seejärel lisasime uuringu lõppkuupäeva ning sarnaselt diagnooside analüüsiga, eemaldasime isikud, kes surid enne 1. jaanuari 2017.

Hospitaliseerimisanalüüsi korral defineerisime vaatluse all olemise aja järgmise ees-

kirja alusel. Isikutel, kes hospitaliseeriti meie vaatlusperioodi jooksul ehk 2017 – 2019, leidsime vaatluse all olemise aja kui hospitaliseerimise alguskuupäeva ja meie analüüsi alguskuupäeva vahena. Ülejäänud isikutel aga uuringu lõppkuupäeva ja meie analüüsi alguskuupäeva vahena.

Coxi võrdeliste riskide mudeli tarvis lisasime igale isikule juurde sünniaasta ja soo. Nii leidsime, et 5366 hospitaliseeritu seas oli 3394 naist 1972 meest. Analüüsides hospitaliseeritute sünniaastaid, siis enim hospitaliseerimisi esines juhul, kui sünniaasta on vahemikus 1931 – 1960.

Kohorti kaasatud ja mittekaasatud isikuid oleme kirjeldanud ka ajateljel (vt joonis 8).



Joonis 8: Ajatelg hospitaliseerimisanalüüsi läbiviimiseks.

### 3.5.2 Hospitaliseerimisanalüüsi tulemused

Hospitaliseerimisriski kirjeldamiseks koostasime Coxi võrdeliste riskide mudeli, kuhu kaasasime argumenttunnustena ravijärgimuse, soo ja sünniaasta. Antud mudeli korral eeldustega probleeme ei esinenud, seega tabelis 8 oleme välja toonud Coxi mudeli tulemused.

Sarnaselt suremusanalüüsile, ei ole ka hospitaliseerimise mudelis ravijärgimus oluline riskifaktor. Olulist efekti hospitaliseerimisriskile esineb kõigest sünniaastaga.

Tabel 8: Coxi võrdeliste riskide mudeli tulemused hospitaliseerimisanalüüsi kohordis.

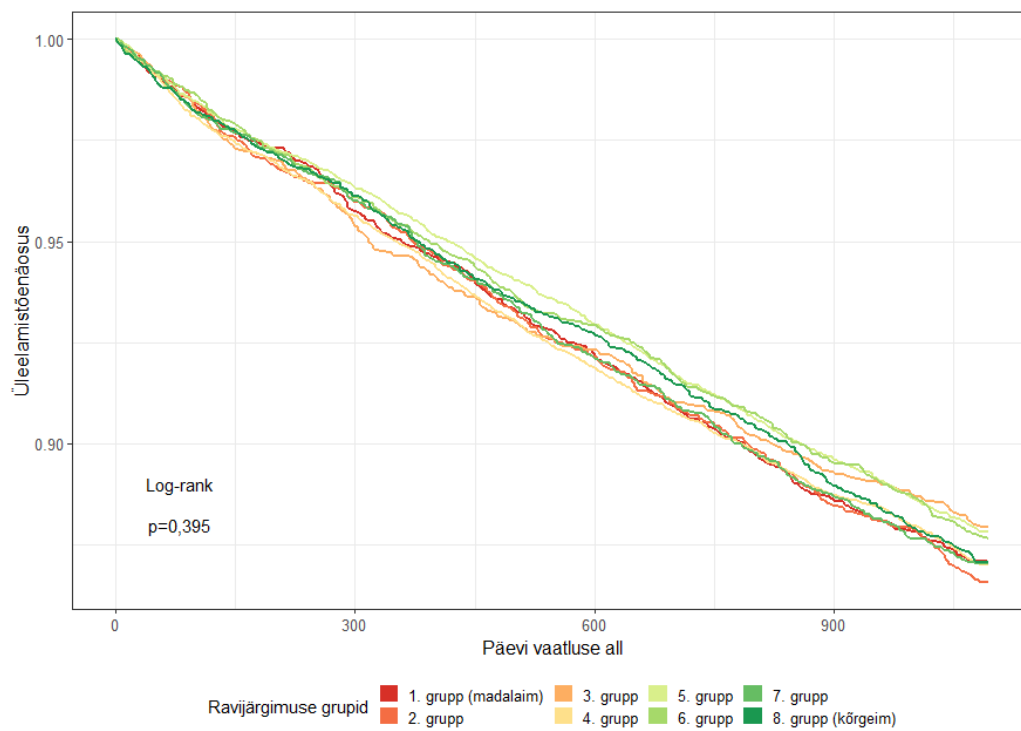
<b>Tunnus</b>	<b><math>\exp(\hat{\beta}_i)</math></b>	<b>95% UI</b>	<b>p-väärtus</b>
Ravijärgimus	0,885	(0,667; 1,174)	0,397
Sünniaasta	0,987	(0,985; 0,989)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
Sugu M	0,990	(0,936; 1,048)	0,737

Sarnaselt diagnooside ja suremusanalüüsiga koostasime ka hospitaliseerimise korral ajast sõltuva Coxi võrdeliste riskide mudeli, kus vaatasime ravijärgimust kolmes erinevas ajapunktis. Võttes olulisuse nivooks  $\frac{0,05}{3} \approx 0,017$ , on näha, et sünniaasta efekt jääb püsima, kuid muid olulisi riskifaktoreid ei tähelda (vt tabel 9).

Tabel 9: Ajast sõltuva Coxi võrdeliste riskide mudeli tulemused hospitaliseerimisanalüüsi kohordis.

<b>Tunnus</b>	<b><math>\exp(\hat{\beta}_i)</math></b>	<b>95% UI</b>	<b>p-väärtus</b>
Sünniaasta	0,987	(0,985; 0,989)	$< 2 \cdot 10^{-16}$
Sugu M	0,990	(0,936; 1,048)	0,735
Ravijärgimus 1.a	0,627	(0,399; 0,986)	0,044
Ravijärgimus 2.a	0,942	(0,577; 1,539)	0,812
Ravijärgimus 3.a	1,325	(0,773; 2,272)	0,307

Hospitaliseerimisriski ja ravijärgimuse vahelise seose kirjeldamiseks oleme joonisel 9 välja toonud Kaplan-Meieri elukestuskõverad erinevate ravijärgimuse gruppide korral. Log-rank testi p-väärtus tuli antud juhul 0,395, seega ei saa kinnitust väitele, et joonisel 9 toodud ravijärgimuse gruppide elukestuskõverad erineksid.



Joonis 9: Kaplan-Meieri hinnangud üleelamisfunktsioonile hospitaliseerimis-analüüsis.



## Kokkuvõte

Töö eesmärgiks oli uurida, kui hästi saab isikupõhise ravijärgimuse alusel ennustada patsiendi tuleviku tervises seisundit. Elukestusanalüüsi meetodite rakendamisel ilmnes, et isikupõhine ravijärgimus ei olnud oluline riskifaktor ei suremuse ega hospitaliseerimise korral.

Siiski leiti statistiliselt oluline seos krooniliste haiguste puhul. Analüüsides 46 erinevat kroonilist seisundit, avastati, et 11 diagnoosi korral mängis ravijärgimus olulist rolli. Täpsemalt leiti seos, et parema ravijärgimusega isikutel oli väiksem risk saada esmadiagnosina järgmised haigused: insomniat ehk unehäire, krooniline südame isheemiatõbi, ateroskleroos või muud perifeersetes veresoontes haigused, osteoporoos ehk luuhaigus, maksahaigus, astma või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, krooniline koletsüstiit ehk teisisõnu sapipõie põletik või sapikivid, alajäsemete veenilaiendid, närvikahjustused, migreen või krooniline peavalu ning neeru- ja kusejuhakivid.

Loetletud diagnooside seas on neid, mille korral on sellesse haigestumine selgelt tingitud patsiendi ravikäitumisest, kuid on ka diagnoose, mille korral on segavaks faktoriks inimese eluviisiga seotud käitumine nagu näiteks suitsetamine ja alkoholi tarvitamine.

Töös kasutati Tartu Ülikooli Terviseinformaatika uurimisrühma poolt väljatöötatud meetodi põhjal arvutatud patsientide ravijärgimuse näitajaid (Mooses *et al.*, 2024). Meetodit, kuidas ravijärgimuse näitajad arvutati, on edasi arendatud, seega töö edasiarendusena saaks kasutatud elukestusanalüüsi meetodeid rakendada täiendatud andmete peal ning kui juurde võtta Eesti Geenivaramu poolt kogutud inimese eluviisiga seotud andmed, võib saada konkreetsemaid tulemusi diagnooside analüüsi korral.

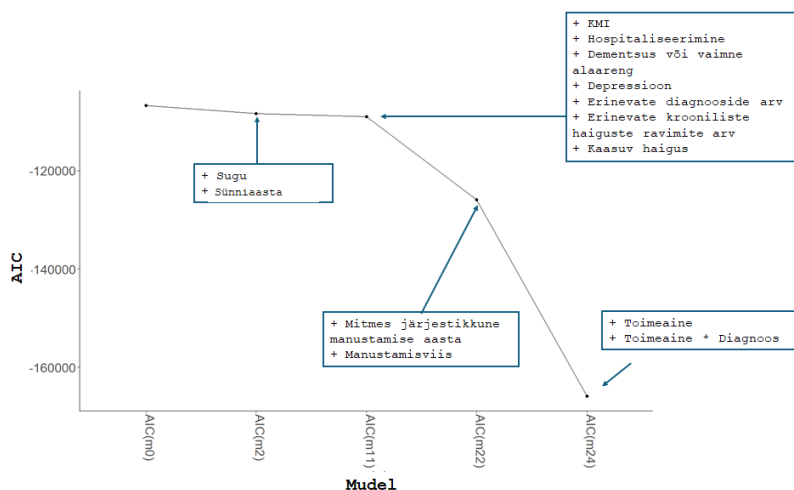
## Kasutatud allikad

- Chen, T. *et al.* (2024). “Evaluating the impact of a discharge pharmacy in the emergency department on emergency department revisits and admissions”. *The American Journal of Emergency Medicine* 79, lk. 116–121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2024.02.015>.
- Harrel, F.E. *et al.* (2001). *Regression Modeling Strategies. With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. Springer.
- Haynes, W. (2013). *Bonferroni Correction*. Springer New York. DOI: [10.1007/978-1-4419-9863-7\\_1213](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9863-7_1213).
- Holm, J. (2023). *AdherenceFromOMOP: tarkvarapakett sekundaarse ravijärgimuse mõõtmiseks OMOP andmeformaadis terviseandmetel*. magistritöö.
- Koller, D., Schön, G., Schäfer, I. *et al.* (2014). “Multimorbidity and long-term care dependency—a five-year follow-up.” *BMC Geriatrics*. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-70>.
- Kuus, K. (2021). *Ravimisoostumise ennustamine kroonilistel haigetel eelneva käitumise põhjal*. Bakalaureusetöö.
- Mooses, K. *et al.* (2024). “Identifying medication adherence determinants in Estonia over a national prescription database”. Ettevalmistamisel.
- National Cancer Institute, Division of Cancer Control & Population Sciences (2023). “NCI Comorbidity Index Overview”. URL: <https://healthcaredelivery.cancer.gov/seermedicare/considerations/comorbidity.html> (vaadatud 15.05.2024).
- Oja, M., Tamm, S., Mooses, K. *et al.* (2023). “Transforming Estonian health data to the Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) Common Data Model: lessons learned”. *JAMIA Open* 6.4, ooad100. DOI: [10.1093/jamiaopen/ooad100](https://doi.org/10.1093/jamiaopen/ooad100).

- Press, W.H *et al.* (2007). *NUMERICAL RECIPES. The Art of Scientific Computing, Third Edition*. Cambridge University Press, lk. 743, 759, 761. URL: [https://faculty.kfupm.edu.sa/phys/aanaqvi/Numerical%20Recipes - The%20Art%20of%20Scientific%20Computing%203rd%20Edition%20\(Press%20et%20al\).pdf](https://faculty.kfupm.edu.sa/phys/aanaqvi/Numerical%20Recipes%20-%20The%20Art%20of%20Scientific%20Computing%203rd%20Edition%20(Press%20et%20al).pdf) (vaadatud 15.05.2024).
- Pähklamäe, J. (2022). *Ravimisoostumuse ennustamine patsiendi isiku põhjal*. Bakalaureusetöö.
- Tableman, M., Kim, J. S. ja Portnoy, S. (2004). *Survival Analysis Using S. Analysis of Time-to-Event Data*. Chapman & Hall/CRC.
- Therneau, T. M., Crowson, C. ja Atkinson, E. (2024). *Using Time Dependent Covariates and Time Dependent Coefficients in the Cox Model*. URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/vignettes/timedep.pdf> (vaadatud 15.05.2024).
- Therneau, T. M. ja Grambsch, P. M. (2010). *Modeling Survival Data. Extending the Cox Model*. Springer.
- Thomas, L. ja Reyes, E. (2014). “Tutorial: Survival Estimation for Cox Regression Models with Time-Varying Coefficients Using SAS and R”. *Journal of statistical software*, lk. 1–23. DOI: [10.18637/jss.v061.c01](https://doi.org/10.18637/jss.v061.c01).
- WHO (2003). *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf> (vaadatud 15.05.2024).

# Lisad

Lisa 1. - joonis lineaarsesse segamudelisse lisatud tunnuste kohta



Joonis L1: Lineaarsesse segamudelisse tunnuste lisamine.

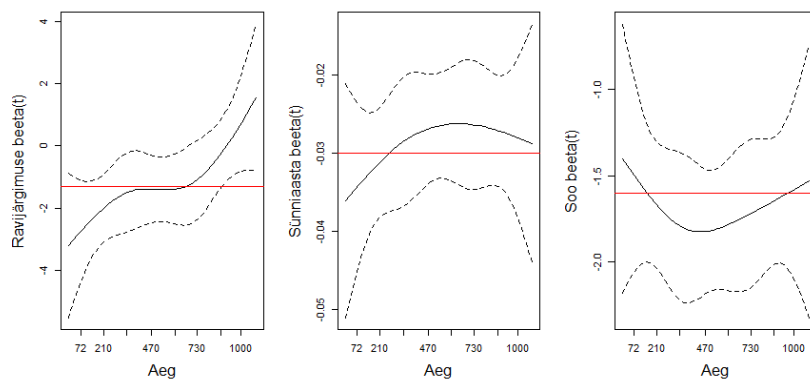
Lisa 2. - Charlsoni komorbiidsusindeksi ja ravijärgimuse vaheline seos

Tabel L1: Sagedustabel ravijärgimuse ja Charlsoni komorbiidsusindeksi vahel.

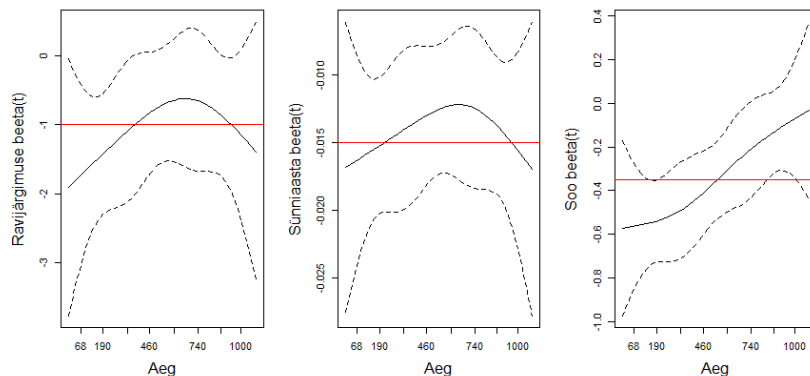
Ravijärgimus/Charlson	Puudub	1-2	$\geq 3$	Summa
1. grupp	1999	1341	548	3888
2. grupp	2210	1173	508	3891
3. grupp	2155	1161	572	3888
4. grupp	6279	3568	1819	11666
5. grupp	6688	3322	1656	11666
6. grupp	2255	1100	532	3887
7. grupp	2204	1135	552	3891
8. grupp	2060	1246	582	3888
Summa	25850	14046	6769	46665

### Lisa 3. - Coxi võrdeliste riskide mudeli eelduste täidetus graafiliselt

Juhul kui vaadeldava argumenttunnuse korral on võrdeliste riskide eeldus täidetud, on võimalik usalduspiiride vahelt läbi tõmmata sirge, mis viitab sellele, et riskide suhted ajas on võrdelised.



Joonis L2: Võrdeliste riskide eeldus osteoporoosi diagnoosi korral. Ravijärgimuse tunnuse korral on võrdeliste riskide eeldus rikutud.



Joonis L3: Võrdeliste riskide eeldus kroonilise koletsüstiidi või sapikivide diagnoosi korral. Soo tunnuse korral on võrdeliste riskide eeldus rikutud.

## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, Helene Loorents,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Ravijärgimuse seos tervisetulemitega”, mille juhendaja on Raivo Kolde, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile viidates 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.

Helene Loorents

15.05.2024