



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ  
ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΟΜΕΑΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Στατιστική Ανάλυση Λοιμώξεων από το Πολυ-Ανθεκτικό  
*Acinetobacter baumannii*

Μανούσου Κυριακή

Επιβλέπων: Δ. Φουσκάκης, Επ. Καθηγητής Ε.Μ.Π.  
Εξεταστική επιτροπή : Ι. Σπηλιώτης, Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π,  
Ι. Κολέτσος, Επ. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Απρίλιος 2014



## Περίληψη

Στην εργασία αυτή θα εφαρμόσουμε στατιστικές μεθόδους σε ιατρικά δεδομένα. Αρχικά, θα επικεντρωθούμε σε ένα μείζον πρόβλημα που έχει να αντιμετωπίσει η σύγχρονη Ιατρική, αυτό της ανάπτυξης αντοχής των μικροβίων στα αντιβιοτικά και την ανάπτυξη πολυ-ανθεκτικών στελεχών τους (MDR). Έπειτα, θα παρουσιάσουμε κάποιες βασικές στατιστικές έννοιες και θα κάνουμε μια εισαγωγή στα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα, και θα εστιάσουμε στο μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως στην ιατρική έρευνα. Τέλος, θα εφαρμόσουμε τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης σε πραγματικά ιατρικά δεδομένα ασθενών με σοβαρές λοιμώξεις λόγω του πολυ-ανθεκτικού μικροβίου *Acinetobacter baumannii*, στους οποίους χορηγείται κολιστίνη, και θα προσπαθήσουμε να αναδείξουμε παράγοντες κινδύνου, καθώς και πιθανή συνεργιστική δράση της κολιστίνης με άλλα αντιβιοτικά.

**Λέξεις Κλειδιά:** *Acinetobacter baumannii*, πολυ-ανθεκτικά μικρόβια, *Gram* αρνητικά, αντοχή στα αντιβιοτικά, κολιστίνη, θεραπευτικοί συνδυασμοί, συνεργιστική δράση, γενικευμένα γραμμικά μοντέλα, λογιστική παλινδρόμηση.



## **Abstract**

In this thesis we implement statistical methods on medical data. Firstly, we focus on a major problem that today's Medicine has to face, that of antibiotic resistance and the emergence of multi-drug resistant agents (MDR). Furthermore, we present some basic statistical concepts and we make an introduction to generalized regression models, and then we focus on the logistic regression model that is widely used in medical research. Finally, we apply the logistic regression model on real medical data of patients with grave *Acinetobacter baumannii* infections who are treated with colistin, in order to identify risk factors and probable synergy of colistin with other antibiotics.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, MDR, Gram negative, antibiotic resistance, colistin, treatment combinations, synergy, GLM, logistic regression.



## Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή μου, Επίκουρο Καθηγητή του Ε.Μ.Π., κ. Φουσκάκη Δημήτρη για την πολύτιμη βοήθεια του και καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας, τόσο κατά την εκπόνηση της διπλωματικής μου, όσο και κατά τη διάρκεια των σπουδών μου. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Ματθαίο Ε. Φαλάγγα, διευθυντή του Άλφα Ινστιτούτο Βιοϊατρικών Επιστημών (ΑΙΒΕ) για την παραχώρηση των δεδομένων και για την παροχή πολύτιμων γνώσεων πάνω στον τομέα της ιατρικής έρευνας και μεθοδολογίας. Ακόμα, την κα. Τάνσαρλη Γιαννούλα, Ειδικευόμενη Ιατρός Βιοπαθολογίας και Εκπαιδευόμενη ερευνήτρια στο ΑΙΒΕ και τον κ. Παναγιώτη Πουλικάκο, Παθολόγος, χωρίς την καθοδήγηση και την βοήθεια των οποίων δεν θα ήταν δυνατή η εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας. Τέλος, την οικογένεια μου και τους φίλους μου για την υποστήριξη τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

## Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη .....	3
Abstract.....	5
Ευχαριστίες .....	7
Πίνακας περιεχομένων .....	8
Κεφάλαιο 1: Η χρήση της Στατιστικής στις βιοϊατρικές Επιστήμες .....	11
1.1 Εισαγωγή .....	11
1.2. Βασικές έννοιες στην επιδημιολογική έρευνα .....	13
1.3 Κριτήρια αξιολόγησης αιτιολογικών σχέσεων .....	16
1.4 Είδη σφαλμάτων στις επιδημιολογικές μελέτες.....	19
Αναφορές .....	24
Κεφάλαιο 2: Λοιμώξεις από το πολύ-ανθεκτικό <i>Acinetobacter baumannii</i> και θεραπευτικές επιλογές .....	25
2.1 Μικροβιακή αντίσταση στα αντιβιοτικά.....	26
2.2 Πολύ-ανθεκτικοί παθογόνοι οργανισμοί .....	29
2.3 Το πρόβλημα της ανάδυσης αντοχής στα αντιβιοτικά σήμερα.....	29
2.4 Συνδυασμοί αντιβιοτικών: Η απάντηση στο πρόβλημα; .....	31
2.5 Το πρόβλημα στην Ελλάδα.....	32
2.6 Στόχος της μελέτης .....	34
Αναφορές .....	36
Κεφάλαιο 3: Βασικές στατιστικές έννοιες .....	43
3.1 Βασικοί στατιστικοί όροι .....	43
3.2 Σχετικός κίνδυνος και λόγος σχετικών πιθανοτήτων.....	44
3.3 Έλεγχοι υποθέσεων.....	46
3.4 Πίνακες συνάφειας και έλεγχος $\chi^2$ του Pearson (Pearson's Chi-square test).....	52
3.5 Ο στατιστικός έλεγχος t-test .....	54



3.6 Ανθεκτικές μέθοδοι στην στατιστική.....	55
3.7 Ο στατιστικός έλεγχος Mann-Whitney .....	57
3.8 Shapiro - Wilk τεστ κανονικότητας .....	58
Αναφορές .....	61
Κεφάλαιο 4: Μοντέλα παλινδρόμησης .....	64
4.1 Πολλαπλό Γραμμικό Μοντέλο .....	67
4.2 Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (Generalized linear models) .....	70
4.2.1 Εκθετική οικογένεια κατανομών .....	71
4.2.2 Υποθέσεις γενικευμένων γραμμικών μοντέλων .....	72
4.2.3 Εκτίμηση παραμέτρων του μοντέλου .....	73
4.3 Λογιστική Παλινδρόμηση.....	75
4.3.1 Εύρεση εκτιμητών μέγιστης πιθανοφάνειας στο λογιστικό μοντέλο.....	81
4.3.2 Ερμηνεία των συντελεστών του μοντέλου της λογιστικής παλινδρόμησης .....	84
4.3.4 Άλλες συναρτήσεις σύνδεσης.....	86
4.3.5 Αξιολόγηση του μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης.....	87
Αναφορές .....	100
Κεφάλαιο 5: Παρουσίαση δείγματος και μεταβλητών .....	102
Συνεχείς μεταβλητές .....	102
Κατηγορικές μεταβλητές .....	104
Κεφάλαιο 6 : Ανάλυση των δεδομένων.....	106
6.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.....	108
6.2 Μονοπαραγοντική ανάλυση συνεχών μεταβλητών .....	112
6.2.1 Ανάλυση των αποτελεσμάτων ως προς την έκβαση της ασθένειας.....	112
Μεταβλητές .....	113
6.2.2 Ανάλυση των αποτελεσμάτων ως προς τη θνητότητα .....	118
6.2.3 Ανάλυση υποομάδων ως προς συνδυασμούς αντιβιοτικών .....	123
6.3 Πολυπαραγοντική ανάλυση .....	126

6.3.1 Έκβαση ασθένειας .....	127
6.3.2 Θνητότητα.....	132
Αναφορές.....	136
Κεφάλαιο 7: Συμπεράσματα.....	137
Αναφορές .....	141

# Κεφάλαιο 1: Η χρήση της Στατιστικής στις βιοϊατρικές Επιστήμες

## 1.1 Εισαγωγή

Στις μέρες μας υπάρχει μια καθολική αποδοχή της χρήσης της στατιστικής στην ιατρική και αναγνωρίζεται η καθοριστική συμβολή της στην πρόοδο της. Χρησιμοποιείται πλέον ευρέως στην Ιατρική έρευνα, καθώς η σύγχρονη Ιατρική αξιολογεί νέες απόψεις και θεραπείες μέσω της παρατήρησης και του πειράματος. Παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και σύγκριση νέων θεραπευτικών αγωγών, στην αξιολόγηση των πιθανών κινδύνων και πλεονεκτημάτων μιας θεραπείας και στην επιλογή της βέλτιστης. Επίσης, συμβάλλει στην διερεύνηση των αιτιών που προκαλούν μια ασθένεια και στην εύρεση παραγόντων που επηρεάζουν την έκβαση του ασθενούς.

Η Ιατρική Στατιστική και η Βιοστατιστική αφορούν στην εφαρμογή στατιστικών μεθόδων σε τομείς σχετικούς με την υγεία όπως η ιατρική, η βιολογία, η επιδημιολογία και η δημόσια υγεία. Το Πανεπιστήμιο «University of North Carolina's Gillings School of Global Public Health» ορίζει την Βιοστατιστική σαν «Η επιστήμη της συλλογής, ανάλυσης και ερμηνείας δεδομένων με στόχο να κατανοήσουμε και να βελτιώσουμε την ανθρώπινη υγεία».

Τις τελευταίες δεκαετίες, το πεδίο της ιατρικής στατιστικής εξελίχθηκε ραγδαία και αναπτύχθηκε πλήθος νέων στατιστικών μεθόδων για την ανάλυση βιοϊατρικών δεδομένων. Στην ιατρική έρευνα, η στατιστική αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο, τόσο του σχεδιασμού της έρευνας, όσο και της διατύπωσης και ερμηνείας των αποτελεσμάτων. Η πλειοψηφία των επιστημονικών μελετών που δημοσιεύονται σε έγκυρα ιατρικά περιοδικά χρησιμοποιούν βιοστατιστικές μεθόδους ή επικαλούνται βιοστατιστικούς όρους και έννοιες.

Η στατιστική στην Ιατρική έρευνα περιλαμβάνει:

- Σχεδιασμό πειραμάτων και μελετών.
- Συλλογή δεδομένων.
- Επεξεργασία δεδομένων.
- Ανάλυση δεδομένων.
- Παρουσίαση δεδομένων και συμπερασμάτων.
- Ερμηνεία των αποτελεσμάτων και παραγωγή νέας γνώσης.

Η σύγχρονη ιατρική των ενδείξεων (Evidence-Based Medicine, EBM) αποσκοπεί στην εφαρμογή των πορισμάτων που προκύπτουν από επιστημονικές έρευνες στην κλινική πράξη, με στόχο την λήψη κλινικών αποφάσεων με ορθολογικό τρόπο. Συγκεκριμένα, ο ιατρός επιδιώκει να αξιολογήσει την ποιότητα των αποτελεσμάτων της ιατρικής έρευνας, να εκτιμήσει τους κινδύνους και τα οφέλη διαφορετικών θεραπειών και τελικά να λάβει την βέλτιστη δυνατή απόφαση για τον πάσχοντα. Στα παραπάνω, καθοριστικό ρόλο παίζει η επιστήμη της στατιστικής.

Με τη γνώση της στατιστικής ο σύγχρονος ιατρός είναι σε θέση

- να διεξάγει επιστημονική έρευνα,
- να κατανοεί τα πορίσματα άλλων ερευνών,
- να αξιολογεί κριτικά την ιατρική βιβλιογραφία,
- να διακρίνει πιθανά μεθοδολογικά λάθη
- και τελικά να μπορεί να κρίνει την αξιοπιστία και την εγκυρότητα των πορισμάτων, πριν την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη.

Τα βασικά προβλήματα που απασχολούν τον επιστήμονα της υγείας και στα οποία η στατιστική καλείται να βρει απαντήσεις είναι:

- **Το πρόβλημα της διάγνωσης:** Ο γιατρός καλείται μέσω της φυσικής εξέτασης του ασθενούς και τη μελέτη του ιστορικού του να αποφασίσει από τι πάσχει ο ασθενής. Όμως, παρόμοια συμπτώματα μπορεί να εμφανίζονται σε ένα πλήθος διαφορετικών ασθενειών. Εδώ ο γιατρός καλείται να αποφασίσει τι είναι πιο «πιθανό» βάσει των χαρακτηριστικών του ασθενούς. Αυτό περιλαμβάνει ιδιαίτερα τη στατιστική έννοια της πιθανότητας.
- **Η εκτίμηση της νοσηρότητας:** Νοσηρότητα ονομάζεται η συχνότητα εμφάνισης των νόσων σε πληθυσμούς. Είναι δηλαδή η πιθανότητα να εμφανιστεί μια νόσος κάτω από ορισμένες συνθήκες. Τα μέτρα συχνότητας διακρίνονται σε μέτρα επιπολασμού (prevalence) και μέτρα επίπτωσης (incidence). Η νοσηρότητα αποτελεί βασικό αντικείμενο της επιδημιολογίας.

$$\text{επιπολασμός} = \frac{\text{αριθμός ατόμων με το κλινικό συμβάν σε μια δεδομένη χρονική στιγμή}}{\text{πληθυσμός αναφοράς την ίδια χρονική στιγμή}}$$

$$\text{επίπτωση} = \frac{\text{Αριθμός αρχικά υγείων ατόμων που εμφάνισαν τη νόσο σε χρονικό διάστημα } \Delta t \text{ (νέα περιστατικά στην περίοδο της μελέτης)}}{\text{Ολικός αριθμός υγείων ατόμων την ίδια χρονική περίοδο } \Delta t}$$

- **Η ανακάλυψη αιτιολογικών παραγόντων:** Η αναζήτηση δηλαδή των πιθανών αιτιών μιας ασθένειας (παράγοντες κινδύνου). Προκειμένου να οδηγηθούμε στην εύρεση της θεραπείας μιας ασθένειας πρέπει πρώτα να κατανοήσουμε σε βάθος τις αιτίες της που ευθύνονται για την εκδήλωσή της.
- **Η αξιολόγηση θεραπειών:** Στο παρελθόν, η αξιολόγηση μιας θεραπείας βασιζόταν στην προσωπική εμπειρία του ιατρού. Σήμερα, ο ενδεδειγμένος τρόπος για την αξιολόγηση διαφορετικών θεραπειών είναι οι κλινικές δοκιμές.

## 1.2. Βασικές έννοιες στην επιδημιολογική έρευνα

- **Παράγοντες κινδύνου (risk factors):** Ένα περιβαλλοντικό, χημικό, ψυχολογικό, φυσιολογικό ή γενετικό στοιχείο που αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης μιας νόσου.
- **Συγχυτικός παράγοντας (confounder variable):** Οποιαδήποτε εξωγενής μεταβλητή διαστρεβλώνει τη σχέση μεταξύ της έκβασης που μελετάμε και ενός παράγοντα κινδύνου. Ο συγχυτικός παράγοντας είναι μια μεταβλητή που συνδέεται με τον παράγοντα κινδύνου, χωρίς να είναι όμως αποτέλεσμά του, και ταυτόχρονα είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την έκβαση. Για παράδειγμα, ένας από τους βασικότερους συγχυτικούς παράγοντες, είναι το κάπνισμα. Σε μια έρευνα για πιθανή συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του πνεύμονα και φυσικής άσκησης, πιθανότατα θα βρίσκαμε στατιστικά σημαντική συσχέτιση, αυτοί που αθλούνται λιγότερο έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα. Όμως, αυτή η συσχέτιση είναι πλασματική, και στην πραγματικότητα το κάπνισμα είναι που οφείλεται για τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα. Απλά όσοι καπνίζουν τείνουν να αθλούνται λιγότερο σε σχέση με όσους δεν καπνίζουν. Η ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων τους οποίους ο ερευνητής δεν έχει λάβει υπόψη στην έρευνα, οδηγεί σε υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση της σχέσης παράγοντα κινδύνου – έκβαση. Για αυτό τον λόγο είναι πολύ σημαντικό κατά το σχεδιασμό μιας έρευνας να σκεφτόμαστε πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες και να συλλέγουμε τις απαραίτητες πληροφορίες, ώστε να μπορέσουμε κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων να αξιολογήσουμε την επίδρασή τους.
- **Πειραματικές μελέτες ή παρεμβατικές μελέτες (τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, Randomized Control Trials, RCT):** Ο ερευνητής παρεμβαίνει στο πείραμα, με την έννοια ότι ελέγχει την κατανομή των ατόμων μέσα στις ομάδες. Για

παράδειγμα, καθορίζει ποιοι ασθενείς θα λάβουν θεραπεία και ποιοι θα πάρουν εικονική θεραπεία (placebo).

- **Μελέτες παρατήρησης ή μη παρεμβατικές μελέτες:** Ο ερευνητής δεν παρεμβαίνει, απλά παρατηρεί και καταγράφει. Κύριος σκοπός σε αυτού του είδους τις μελέτες είναι η διερεύνηση των αιτιών που προκαλούν μια ασθένεια και στην συνέχεια η κατασκευή διαγνωστικών-προγνωστικών μοντέλων. Αυτές χωρίζονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες στις προοπτικές μελέτες και στις μελέτες μαρτύρων-ασθενών.
- **Κλινικές δοκιμές (clinical trials):** Οι κλινικές δοκιμές ή, αλλιώς, τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης ανήκουν στις πειραματικές μελέτες. Στις μελέτες αυτές τα μελετώμενα άτομα είναι πάσχοντα, αλλά η πάθηση αυτή δεν αποτελεί την μελετώμενη έκβαση. Η έκβαση είναι ίαση, θάνατος, εμφάνιση επιπλοκών (π.χ. μετάσταση καρκίνου) κ.α. Ο σκοπός είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας νέων θεραπευτικών αγωγών. Η κατανομή των ατόμων στις ομάδες πρέπει να γίνεται με τυχαίο τρόπο, ώστε να μειώνεται στον μεγαλύτερο δυνατό βαθμό η επίδραση διαφόρων συγχυτικών παραγόντων όπως η ηλικία, το φύλλο κ.α. Ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται με την τυχαιοποίηση (randomization), στην οποία η κατανομή κάθε πάσχοντα σε μία από τις δύο ομάδες είναι ανεξάρτητη από τους υπόλοιπους πάσχοντες και επιπλέον δεν επηρεάζεται από τις προτιμήσεις του ιατρού ή του πάσχοντα.
- **«Τυφλή» μέθοδος:** Οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται κυρίως με τρόπο διπλά τυφλό, προκειμένου να αποφευχθούν οι συνέπειες από τις υποκειμενικές προκαταλήψεις και αντιδράσεις των ιατρών και των ασθενών. Στοχεύει στην εξάλειψη του συστηματικού σφάλματος, τόσο στον ασθενή, όσο και στον παρατηρητή (experimenter's bias, observer bias). Τυφλή είναι η μέθοδος εκείνη στην οποία η κατανομή των ασθενών στις ομάδες είναι άγνωστη. Όταν η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη στους πάσχοντες, αλλά γνωστή στους ιατρούς, τότε η μελέτη καλείται «μονά-τυφλή» (single-blind study), ενώ όταν η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη και στους πάσχοντες και στους ιατρούς, τότε η μελέτη καλείται «διπλά-τυφλή». Σε μια «διπλά-τυφλή» μελέτη (double-blind study), η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης αποκαλύπτεται μόνον όταν υπάρχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή όταν ολοκληρωθεί η μελέτη.
- **Προοπτικές μελέτες (cohort studies, prospective studies):** Στην επιδημιολογία, χρησιμοποιείται συχνά για την ανεύρεση ή την ανατροπή ενδείξεων για μία

υποπτευόμενη σχέση μεταξύ μίας αιτίας (παράγοντας κινδύνου) και ενός αποτελέσματος (ασθένειας). Είναι μελέτες οι οποίες ακολουθούν την πορεία μιας ομάδας ατόμων, δηλαδή κινούνται μπροστά χρονικά. Σε αυτού του είδους τις μελέτες ο παράγοντας κινδύνου καθορίζεται πριν την έκβαση και προηγείται της έκβασης, εξασφαλίζεται δηλαδή το κριτήριο της χρονικής αλληλουχίας. Παρακολουθούνται εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα στον παράγοντα κινδύνου άτομα, τα οποία κατά την έναρξη της μελέτης δεν έχουν εμφανίσει την μελετώμενη πάθηση. Χωρίζονται σε ομάδες ανάλογα με την έκθεση ή μη στον μελετώμενο παράγοντα (ή τον βαθμό έκθεσης) και εκτιμάται η συχνότητα της εμφάνισης της νόσου σε κάθε ομάδα. Το βασικό πλεονέκτημα αυτού του είδους μελετών είναι ότι ικανοποιείται το κριτήριο χρονικής αλληλουχίας, κάτι που τις καθιστά καταλληλότερες για τη διερεύνηση αιτιολογικών σχέσεων. Επίσης, η διαδικασία γένεσης της νόσου συμβαίνει κατά τη διάρκεια της έρευνας και συνεπώς μπορούμε να την περιγράψουμε πλήρως και να υπολογίσουμε απευθείας την επίπτωση της νόσου. Τέλος, μπορούμε να διερευνήσουμε τη σχέση ενός παράγοντα κινδύνου με περισσότερα από ένα νοσήματα. Το βασικό μειονέκτημα τους είναι ότι δεν ενδείκνυνται για σπάνια νοσήματα. Για να γίνει μια προοπτική έρευνα για ένα σπάνιο νόσημα θα χρειαζόμαστε τεράστιο δείγμα ασθενών και η έρευνα θα ήταν υπερβολικά χρονοβόρα και δαπανηρή. Συνολικά, η μελέτη κοορτής είναι η πιο πειστική μη πειραματική προσέγγιση για την απόκτηση πληροφοριών για αιτιολογική συσχέτιση. Ειδική περίπτωση προοπτικών μελετών αποτελούν οι αναδρομικές μελέτες κοορτής (retrospective cohort studies) στις οποίες η πληροφορία αναφορικά με την έκθεση ή όχι στον μελετώμενο παράγοντα κινδύνου καταγράφεται με βάση τα δεδομένα που προέρχονται από ιστορικά αρχεία. Σε αυτές, τόσο η έκθεση, όσο και η έκβαση έχουν γίνει στο παρελθόν, αλλά εξακολουθεί η έκθεση να προηγείται της έκβασης.

- **Μελέτες ασθενών-μαρτύρων** (case-control study, retrospective study): Οι μελέτες αυτές πάνε πίσω χρονικά, συλλέγουν δεδομένα που αφορούν το παρελθόν. Συνήθως αποτελούνται από δυο ομάδες τους ασθενείς (case) και τους μάρτυρες (controls). Οι πρώτοι έχουν την μελετώμενη ασθένεια και οι δεύτεροι όχι. Στόχος αυτής της μελέτης είναι να ελέγξει αν υπάρχει διαφοροποίηση της συχνότητας της έκθεσης σε κάποιους παράγοντες κινδύνου ανάμεσα σε ασθενείς και υγιείς. Περιμένουμε ο παράγοντας που σχετίζεται με την νόσο να εμφανίζεται πιο συχνά στην ομάδα των ασθενών από ότι στην ομάδα των μαρτύρων. Είναι αποτελεσματικές για σπάνια νοσήματα και εδώ έγκειται και το πλεονέκτημά τους σε σχέση με τις προοπτικές

έρευνες. Όμως, στις αναδρομικές έρευνες υπεισέρχονται πολλά είδη σφαλμάτων π.χ. σφάλμα ανάκλησης, τα οποία τις καθιστούν λιγότερο αξιόπιστες σε σχέση με τις προοπτικές. Επίσης, η μεγαλύτερη πρόκληση σε αυτού του είδους τις μελέτες είναι η επιλογή των μαρτύρων. Πρέπει η ομάδα των μαρτύρων να προέρχεται από τον ίδιο πληθυσμό αναφοράς από τον οποίο προέρχονται οι ασθενείς (αποφυγή σφάλματος επιλογής) και επίσης πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο «όμοιοι» με τους ασθενείς (αποφυγή της υπολειπόμενης συγχυτικής επίδρασης, residual confounding). Αυτό είναι απαραίτητο για να ελέγξουμε την επίδραση πιθανών συγχυτικών παραγόντων, όπως π.χ. ηλικία, φύλο, κ.α. Επιτυγχάνεται κατά τον σχεδιασμό της έρευνας με χρήση της εξομοίωσης (matching) ασθενών και μαρτύρων ως προς κάποιους συγχυτικούς παράγοντες. Βέβαια είναι πολύ πιο απλό να πραγματοποιηθούν τέτοιες έρευνες και είναι και πολύ πιο οικονομικές, οπότε συνήθως πραγματοποιούμε μια τέτοια έρευνα και αν βρεθεί κάποια πιθανή συσχέτιση, τότε επενδύουμε σε μια προοπτική έρευνα η οποία μας δίνει πιο έγκυρα αποτελέσματα.

### **1.3 Κριτήρια αξιολόγησης αιτιολογικών σχέσεων**

Το μεγάλο πρόβλημα γενικότερα στη στατιστική επιστήμη είναι το γεγονός ότι μια στατιστικά σημαντική σχέση ή συσχέτιση μεταξύ δύο μεταβλητών δε συνεπάγεται αυτόματα και μια σχέση αιτιότητας. Η συσχέτιση αποτελεί ένα δεδομένο. Η αιτία όμως εμπεριέχει την έννοια της αξιολόγησης. Χρειάζεται ένα εύρος δεδομένων, όχι μόνο μια μελέτη. Η ύπαρξη αιτιότητας είναι θέμα κρίσεως και ξεπερνά την στατιστική έννοια της πιθανότητας. Για τον λόγο αυτό έχουν καθοριστεί συγκεκριμένα κριτήρια τα οποία μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε για να εντοπίσουμε και να ελέγξουμε αν οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις είναι και σχέσεις αιτιότητας. Προφανώς, πριν φτάσουμε στο σημείο να μιλήσουμε για αιτιότητα έχουμε πρώτα εξασφαλίσει την εγκυρότητα των στατιστικών αποτελεσμάτων μας. Έχουμε δηλαδή εξασφαλίσει ότι το δείγμα μας έχει επαρκές μέγεθος και ότι η συσχέτιση δεν οφείλεται σε κάποιο συστηματικό λάθος ή στην επίδραση των συγχυτικών παραγόντων.

Ο Austin B. Hill (1897-1991), Βρετανός Στατιστικός, καθόρισε τα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται, ούτως ώστε να εξάγουμε το συμπέρασμα της αιτιατής συσχέτισης. Αυτά τα κριτήρια χρησιμεύουν σαν ένας τρόπος να προσδιορίσουμε μια αιτιατή σχέση ανάμεσα σε



έναν συγκεκριμένο παράγοντα (αίτιο) π.χ. κάπνισμα και στην εκδήλωση μιας ασθένειας π.χ. καρκίνος του πνεύμονα. Τα κριτήρια του Hill αποτελούν τη βάση της σύγχρονης Επιδημιολογίας, η οποία προσπαθεί να τεκμηριώσει με επιστημονικό τρόπο έγκυρες αιτιατές σχέσεις ανάμεσα σε πιθανούς παράγοντες κινδύνου και ασθένειες. Τα κριτήρια αυτά όπως ορίστηκαν από τον Hill το 1965 είναι:

1. **Χρονική αλληλουχία** (temporality): Η έκθεση στον παράγοντα κινδύνου (αιτία) θα πρέπει να προηγείται της εκδήλωσης της νόσου (αποτέλεσμα). Επίσης, θα πρέπει να υπάρχει κάποια χρονική καθυστέρηση ανάμεσα στην αιτία και στην εκδήλωση της ασθένειας. Είναι το πιο σημαντικό κριτήριο και πρέπει να πληρείται πάντα. Οι προοπτικές μελέτες, οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων και οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές πληρούν το συγκεκριμένο κριτήριο.
2. **Ισχύς της συσχέτισης** (strength of association): Όσο μεγαλύτερη η ισχύς της συσχέτισης ανάμεσα στις μεταβλητές, τόσο πιθανότερο να υπάρχει σχέση αιτιότητας ανάμεσά τους, διότι είναι λιγότερο πιθανό να οφείλεται αυτή η συσχέτιση σε συστηματικό λάθος. Βέβαια, μια λιγότερο ισχυρή συσχέτιση δεν αποκλείει την ύπαρξή της αιτιότητας. Η ισχύς αυτή μετριέται με τον σχετικό κίνδυνο και τον σχετικό λόγο.
3. **Βιολογική αληθοφάνεια** (biological plausibility): Μια συσχέτιση έχει νόημα στο πλαίσιο της παρούσας βιολογικής γνώσης. Δεν αποτελεί όμως αναγκαίο κριτήριο, καθώς η παρατηρούμενη συσχέτιση μπορεί να αποτελεί μια νέα γνώση στην ιατρική.
4. **Σχέση δόσης – αποτελέσματος** (δοσοεξαρτώμενη σχέση, dose-response relationship): Ελέγχουμε αν ισχύει ο ισχυρισμός «όσο χειρότερο το αίτιο, τόσο χειρότερη η νόσος». Δηλαδή, αν ο κίνδυνος να εμφανιστεί η ασθένεια αυξάνει με την αύξηση στην έκθεση στην πιθανή αιτία, τότε υποστηρίζεται η ύπαρξη αιτιότητας. Όμως, η απουσία αυτού του κριτηρίου δεν την αποκλείει. Αυτό γιατί υπάρχει σχεδόν πάντα ένας ελάχιστος βαθμός έκθεσης στον παράγοντα κινδύνου κάτω από τον οποίο δεν έχουμε εκδήλωση της νόσου ή δεν είναι μετρήσιμο το αποτέλεσμα. Επίσης, υπάρχει και ένας ανώτατος βαθμός πάνω από τον οποίο μια περαιτέρω αύξηση στην έκθεση στην πιθανή αιτία δεν οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου.

5. **Συνέπεια** (consistency): Η αναπαραγωγή της παρατήρησης της ίδιας συσχέτισης σε διαφορετικές μελέτες, με διαφορετικό δείγμα, κάτω από διαφορετικές συνθήκες και με διαφορετικά είδη μελετών αποτελεί ένδειξη αιτιότητας. Αποτελεί ένα χρήσιμο κριτήριο στο να αποκλείσουμε κάποιο συστηματικό σφάλμα ως αιτία της συσχέτισης, αφού είναι απίθανο να υπεισέρχεται το ίδιο συστηματικό σφάλμα σε κάθε μελέτη.
6. **Πειραματική απόδειξη** (experiment, effect of removing the exposure): Ελέγχουμε τι συμβαίνει αν αποκαταστήσουμε το αίτιο. Δηλαδή, αν έχουμε παρατηρήσει μια συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση σε έναν παράγοντα και μια ασθένεια και σταματήσουμε την έκθεση στον παράγοντα, μειώνεται η συχνότητα εκδήλωσης της ασθένειας; Αν πράγματι συμβαίνει αυτό τότε είναι εύλογο να θεωρήσουμε ότι υπάρχει σχέση αιτιότητας.
7. **Ειδικότητα** (specificity): Προϋποθέτει ότι μια αιτία οδηγεί σε ένα μόνο αποτέλεσμα. Ένας παράγοντας θεωρείται «ειδικός» μιας νόσου αν αποτελεί την κύρια αιτία που την προκαλεί. Το συγκεκριμένο κριτήριο είναι δύσκολο να εφαρμοστεί, αφού μια ασθένεια μπορεί να οφείλεται σε πολλούς παράγοντες κινδύνου και ένας παράγοντας κινδύνου μπορεί να προκαλεί διαφορετικές ασθένειες. Η ύπαρξη της ειδικότητας αποτελεί ένδειξη αιτιότητας, αλλά η απουσία της δεν την αποκλείει.
8. **Αναλογία** (analogy, extent to which alternate explanations have been considered): Προκειμένου να κρίνουμε αν μια συσχέτιση είναι αιτιατή είναι απαραίτητο να προσδιορίσουμε τον βαθμό στον οποίο οι ερευνητές έχουν εξετάσει άλλες πιθανές εναλλακτικές εξηγήσεις για το ίδιο πρόβλημα και αν αυτές τις έχουν αποκλείσει με ορθό επιστημονικό τρόπο. Με άλλα λόγια, είναι πάντα αναγκαίο να λάβουμε υπόψη μας πολλές διαφορετικές υποθέσεις, πριν εξάγουμε συμπεράσματα για τη φύση μιας συσχέτισης.
9. **Λογική αλληλουχία** (coherency): Να υπάρχει συνέπεια με άλλες ήδη υπάρχουσες γνώσεις όπως *in vitro* μελέτες (μελέτες μέσα στο γυαλί – δοκιμαστικό σωλήνα), στοιχεία από πειράματα σε ζώα, μηχανισμοί δράσης.

Τα κριτήρια του Hill δεν είναι μια λίστα από κριτήρια που πρέπει να πληρούνται ταυτόχρονα. Κανένα από αυτά δεν είναι, ούτε επαρκές, ούτε απαραίτητο για να αποδειχθεί η αιτιότητα. Μπορούμε να υποστηρίξουμε την ύπαρξη αιτιότητας ακόμα και αν πληρούνται

μόνο μερικά από αυτά. Ωστόσο, το κριτήριο της χρονικής αλληλουχίας είναι απολύτως απαραίτητο.

Βέβαια, οι έτοιμες λίστες κριτηρίων σε καμία περίπτωση δεν μπορούν, και δεν θα έπρεπε, να αντικαταστήσουν την κριτική σκέψη. Είναι απαραίτητο να γίνεται έλεγχος της λογικής βάσης ενός ισχυρισμού, με κριτήριο την ήδη υπάρχουσα γνώση, εάν αυτή είναι διαθέσιμη, με στόχο πάντα την απόκτηση καλύτερης γνώσης.

#### **1.4 Είδη σφαλμάτων στις επιδημιολογικές μελέτες**

Στις επιδημιολογικές μελέτες, όπως και σε κάθε άλλη μελέτη, υπεισέρχονται πάντα κάποια σφάλματα, τα οποία μπορεί να είναι τυχαία ή συστηματικά. Είναι πολύ σημαντικό σε μια έρευνα να μπορούμε να εντοπίζουμε αυτά τα σφάλματα και να κατανοούμε τις διαφορές τους. Στόχος κάθε ερευνητή είναι να ελαχιστοποιεί αυτά τα σφάλματα και να εκτιμά την επίδρασή τους στα αποτελέσματα, ώστε να εξάγει εγκυρότερα συμπεράσματα.

Η επιδημιολογική έρευνα έχει ως στόχο να υποστηρίξει και να βελτιώνει την παγκόσμια υγεία. Το βασικό της ενδιαφέρον είναι ο εντοπισμός σχέσεων ανάμεσα σε παράγοντες κινδύνου και ασθένειες, ώστε να συμβάλει στην σωστή λήψη αποφάσεων που αφορούν στην ανθρώπινη υγεία. Συνεπώς, η στενή αυτή της σχέση με την ανθρώπινη υγεία, καθιστά την επιδημιολογική έρευνα ιδιαίτερα πολύπλοκη και η ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων, ώστε να μεγιστοποιείται η ακρίβεια των αποτελεσμάτων, καθίσταται καταλυτικής σημασίας.

Ανάλογα με το είδος του σφάλματος μπορεί να οδηγηθούμε σε λανθασμένα συμπεράσματα. Είναι πιθανό π.χ. λόγω μεγάλου τυχαίου σφάλματος να συμπεράνουμε λανθασμένα ότι δεν υπάρχει σχέση ανάμεσα στις μεταβλητές που εξετάζουμε. Γενικά, τα σφάλματα μπορεί να οδηγήσουν σε υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση της μελετώμενης σχέσης, ή ακόμα και σε αντιστροφή της κατεύθυνσής της.

- **Τυχαίο Σφάλμα (Random Error):** Είναι το σφάλμα που αποδίδεται στην τύχη. Πηγάζει από την δειγματοληψία και εκφράζει το πόσο διαφοροποιείται η τιμή του στατιστικού σε διαφορετικά δείγματα. Αποτελεί ένα μέτρο του κατά πόσο ένα δείγμα είναι αντιπροσωπευτικό ενός πληθυσμού. Οφείλεται ουσιαστικά στην έλλειψη

ακρίβειας (precision) και μειώνεται αν αυξήσουμε το μέγεθος του δείγματος. Μπορεί να ποσοτικοποιηθεί μέσω μέτρων αβεβαιότητας π.χ. διαστήματα εμπιστοσύνης.

- **Συστηματικό Σφάλμα / Μεροληψία (bias):** Είναι η διαφορά ανάμεσα στην πραγματική τιμή της υπό μελέτη ποσότητας και της μέσης εκτιμώμενης τιμής της με βάση τις παρατηρήσεις που διαθέτουμε. Πηγάζει από την έλλειψη εγκυρότητας (validity) του πειράματος, και παραμένει σταθερό ακόμα και αν αυξήσουμε το μέγεθος του δείγματος. Ορίζεται ως η συστηματική απόκλιση των αποτελεσμάτων ή των εκτιμήσεων από την «αλήθεια» ή οι διαδικασίες οι οποίες οδηγούν σε μια τέτοια απόκλιση. Κάθε τάση (trend) στη συλλογή, ανάλυση, ερμηνεία και δημοσίευση των δεδομένων που μπορεί να οδηγήσει σε συμπεράσματα συστηματικά διαφορετικά από την αλήθεια θεωρείται συστηματικό σφάλμα. Διακρίνεται στις τρεις παρακάτω κατηγορίες:

1) **Σφάλμα επιλογής (selection bias):** Το σφάλμα που δημιουργείται λόγω συστηματικής διαφοράς ανάμεσα στα χαρακτηριστικά αυτών που επιλέγονται για να συμπεριληφθούν στη μελέτη και σε αυτών που δεν επιλέγονται. Υπάρχουν πολλά διαφορετικά ήδη σφαλμάτων επιλογής. Μερικά από αυτά είναι τα παρακάτω:

- a) **Συστηματικό λάθος εξ' επιλογής (selection bias):** Συστηματική αποτυχία στο να εκπροσωπηθούν με τον ίδιο τρόπο όλες οι περιπτώσεις ασθενών που καθιστούν αντιπροσωπευτικό το δείγμα, δηλαδή ο μελετώμενος πληθυσμός δεν είναι αντιπροσωπευτικός του πραγματικού πληθυσμού. Μπορεί να προκύπτει λόγω της φύσης των πηγών από τις οποίες προέρχεται το δείγμα π.χ. οι εθελοντές. Σε αυτή τη περίπτωση υπάρχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά ανάμεσα σε αυτούς που προσφέρονται να πάρουν μέρος σε μια έρευνα και σε αυτούς που δεν προσφέρονται. Μπορεί δηλαδή κάποιος να θέλει να συμμετάσχει εθελοντικά σε μια έρευνα επειδή δεν νιώθει εκ' των προτέρων καλά και πιστεύει ότι μπορεί να έχει την ασθένεια.
- b) **Διαγνωστικό συστηματικό σφάλμα (diagnostic bias):** Η διάγνωση είναι πιθανότερη στους εκτεθειμένους σε έναν παράγοντα σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους. Η γνώση ότι μια έκθεση σχετίζεται με τη συχνότητα του νοσήματος επηρεάζει τη διαγνωστική προσέγγιση και το αποτέλεσμα της.
- c) **Συστηματικό σφάλμα επιβίωσης (survival bias):** Μόνο οι επιζώντες ενός πολύ θανατηφόρου νοσήματος εισάγονται στη μελέτη.
- d) **Συστηματικό σφάλμα παρακολούθησης (follow-up bias):** Προκύπτει από τις διαφορές στην ολοκλήρωση της παρακολούθησης μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων. Είναι το βασικότερο συστηματικό σφάλμα που υπεισέρχεται σε μελέτες

κοορτής. Οι απώλειες ατόμων κατά τη διάρκεια παρακολούθησης διαφέρουν μεταξύ εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων.

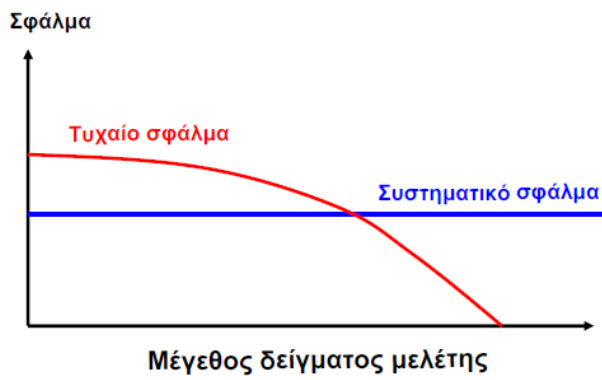
- 2) **Σφάλμα πληροφορίας** (information bias): Πηγάζει, τόσο από τους ασθενείς, όσο και από τον ερευνητή. Εισάγονται στην μελέτη όταν η πληροφορία που συλλέγεται σχετικά με τον παράγοντα κινδύνου, με την έκβαση τους ασθενούς ή και τα δυο είναι λανθασμένη. Όταν το μελετώμενο χαρακτηριστικό είναι ποιοτικό, το σφάλμα έχει ως αποτέλεσμα να τοποθετηθούν κάποια άτομα σε λάθος κατηγορία. Τότε έχουμε δυσ-ταξινόμηση (misclassification). Διακρίνεται στις εξής κατηγορίες:
  - a) **Συστηματικό σφάλμα του ερευνητή κατά τη διάγνωση** (diagnostic bias) :Οι μη εκτεθειμένοι είναι λιγότερο πιθανό να διαγνωστούν σε σχέση με τους εκτεθειμένους. Αυτό συμβαίνει επειδή οι ιατροί αναζητούν περισσότερο διεξοδικά την παρουσία του νοσήματος στην ομάδα των εκτεθειμένων.
  - b) **Σφάλμα ανάκλησης** (recall bias): Εμφανίζεται όταν η πληροφορία σχετικά με την έκθεση σε έναν παράγοντα κινδύνου δεν είναι ακριβής ή είναι ελλιπής, λόγω της αδυναμίας του ασθενή να θυμηθεί γεγονότα ή εμπειρίες του παρελθόντος.
  - c) **Συστηματικό σφάλμα του ερευνητή (κατά τη συνέντευξη)** (interviewer bias): Ο τρόπος που ρωτά ο ερευνητής σχετικά με την έκθεση διαφέρει, μεταξύ ασθενών και μαρτύρων π.χ. ο ερευνητής μπορεί να ρωτά πιο πειστικά τους ασθενείς όσον αφορά την έκθεση σε ένα παράγοντα λόγω της εκ των προτέρων γνώσης του.
- 3) **Σφάλμα λόγω επίδρασης συγχυτικών παραγόντων** (confounding bias): Προκύπτει όταν, πέρα από τον υπό εξέταση παράγοντα κινδύνου, υπάρχουν και κάποιοι άλλοι παράγοντες, τους οποίους δεν έχουμε λάβει υπόψη μας, οι οποίοι συνδέονται, τόσο με την εκδήλωση της ασθένειας, όσο και με τον παράγοντα τον οποίο ήδη εξετάζουμε. Αν αυτοί οι παράγοντες δεν κατανέμονται με τον ίδιο (τυχαίο) τρόπο ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες, μπορεί να δημιουργήσουν συστηματικό σφάλμα. Παραδείγματος χάριν, αν εξετάζουμε αν ο παράγοντας «κάπνισμα» προκαλεί «καρκίνο στους πνεύμονες», τότε ο παράγοντας «ηλικία» μπορεί να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα, αν υπάρχει μεγάλη διαφορά στη μέση ηλικία ανάμεσα στις δυο υπό εξέταση ομάδες, και να έχουμε υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση της πραγματικής σχέσης. Το συγχυτικό σφάλμα εμφανίζεται σε μη πειραματικές μελέτες, και αντανακλά αυτή ακριβώς τη μη πειραματική τους φύση. Χρειάζεται να αντιμετωπίζεται, τόσο κατά τον σχεδιασμό της έρευνας (εξομοίωση), όσο και κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων (διαστρωμάτωση, πολυπαραγοντική ανάλυση).

Το συστηματικό σφάλμα έχει να κάνει με τον μη σωστό σχεδιασμό της μελέτης, τη μη σωστή εκπόνηση της και τη μεροληψία του ερευνητή. Συνεπώς, δεν μπορούν να διορθωθούν εκ' των υστέρων κατά την ανάλυση των δεδομένων, αλλά μόνο κατά τον σχεδιασμό της μελέτης. Προκειμένου να μειωθεί ο ερευνητής οφείλει να λάβει κάποια μέτρα, όπως:

- Προτυποποίηση των οργάνων μέτρησης.
- Χρήση των οργάνων αυτών με τον ίδιο τρόπο, τόσο σε ασθενείς, όσο και στους μάρτυρες.
- Χρήση πολλαπλών πηγών πληροφορίας (ερωτηματολόγια, άμεσες μετρήσεις, αρχεία, φακέλους ασθενών).
- Καλός σχεδιασμός ερωτηματολογίων.
- Επιλογή πληθυσμού με λεπτομερή καταγραφή των στοιχείων που αφορούν τον τόπο κατοικίας, εργασίας, τηλέφωνο κτλ., καθώς και επιλογή πληθυσμού με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη νόσο, ώστε να έχουμε μείωση του συστηματικού σφάλματος κατά τη παρακολούθηση σε προοπτικές έρευνες και να ελαχιστοποιηθούν οι απώλειες.
- Εκπαίδευση των συνεντευκτών και τυφλότητα όσο αφορά την έκθεση, τη νόσο και την ερευνητική υπόθεση.
- Τυφλότητα και των συμμετεχόντων όσον αφορά την ερευνητική υπόθεση.

Η παρουσία συγχυτικών παραγόντων μπορεί να διορθωθεί και κατά τη διάρκεια της ανάλυσης των δεδομένων, με την προϋπόθεση ότι η παρουσία τους αναμένονταν εκ' των προτέρων και έχουν συλλεχθεί όλες οι απαραίτητες πληροφορίες για την εξουδετέρωσή τους. Όπως φαίνεται και στο Διάγραμμα 1, το τυχαίο σφάλμα μπορεί να μειωθεί με την αύξηση του δείγματος, αυξάνοντας δηλαδή την ισχύ της ερευνάς, σε αντίθεση με το συστηματικό σφάλμα το οποίο παραμένει σταθερό ανεξάρτητα από το μέγεθος του δείγματος και οφείλεται αποκλειστικά στον σχεδιασμό της έρευνας.

## Σφάλματα στις επιδημιολογικές μελέτες



Πηγή: Rothman, 2002

*Διάγραμμα 1: Είδη σφαλμάτων στις επιδημιολογικές μελέτες.*

## **Αναφορές**

### **A) Διεθνής βιβλιογραφία**

Aschengrau A, Seage G. R., (2008). *Essentials of Epidemiology in Public Health*, Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers.

Bonita R, Beaglehole R., Kjellström T., (2007). *Basic Epidemiology*, Geneva: World Health Organization.

Doll R., (2002). Proof of Causality: Deduction from Epidemiological Observation, *Perspectives in Biology and Medicine*, 45: 499-515.

Grimes D, Schulz K., (2002). Bias and causal association in observational research, *Lancet*, 359: 248-252.

Gordis, L. (2000). *Epidemiology*, Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company.

Hill A.B, (1965). The Environment and Disease: Association or Causation?, *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58: 295-300.

Rothman K.J., Greenland S., (1988). *Modern epidemiology*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Susser, M., (1977). Judgment and causal inference: Criteria in epidemiologic studies, *American Journal of Epidemiology*, 105: 1-15.

### **B) Ελληνική βιβλιογραφία**

Τριχόπουλος Δ., Λάγιου Π. Δ., (2002). *Γενική και κλινική επιδημιολογία*, Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε..

Τριχόπουλος Δ., Τζώνου Α., Κατσουγιάννη Κ., (2001). *Βιοστατιστική*, Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε..



## Κεφάλαιο 2: Λοιμώξεις από το πολύ-ανθεκτικό *Acinetobacter baumannii* και θεραπευτικές επιλογές

Το *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) ανήκει στη μεγάλη οικογένεια των *Acinetobacter* και προέρχεται από την Ελληνική λέξη ακίνητος, γι' αυτό και ονομάζεται ακινετοβακτηρίδιο. Είναι *Gram* αρνητικό αερόβιο βακτήριο του φυσικού μας περιβάλλοντος και βρίσκεται στο χώμα, το νερό, τα φυτά και στα διάφορα φυτικά και ζωικά μας τρόφιμα.

Γενικά, το σύνολο των βακτηρίων κατατάσσεται σε δυο μεγάλες ομάδες, σύμφωνα με τη μέθοδο χρώση κατά *Gram*: τα *Gram* θετικά (*Gram positive*) και τα *Gram* αρνητικά (*Gram negative*). Στην πρώτη περίπτωση τα βακτήρια διατηρούν το μπλε-ιώδες χρώμα της πρώτης χρώσης, ενώ στη δεύτερη λαμβάνουν ερυθρό χρώμα οφειλόμενο στη δεύτερη χρώση. Η διαφορά αυτή οφείλεται στη χημική σύσταση του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων και ιδιαίτερα στην ύπαρξη ή μη πεπτιδογλυκάνης, ένα λεπτό άκαμπτο στρώμα στο κυτταρικό τοίχωμα των βακτηρίων. Ανάλογα με την κατηγορία στην οποία ανήκει το βακτήριο, αντιμετωπίζεται και με τις αντίστοιχες κλάσεις αντιβιοτικών.

Το *A. baumannii* αποικίζει τους βλεννογόνους του πεπτικού, του αναπνευστικού και του ουροποιητικού παροδικά ή μόνιμα. Η κυριότερη περιοχή μόνιμης αποικίσεως είναι το δέρμα όπου παραμένει σαν μέλος της φυσιολογικής χλωρίδας του, όπου είναι και η βασική πηγή πρόκλησης λοίμωξης. Η αξιοθαύμαστη ικανότητά του να αναπτύσσει αντίσταση σε πολλές κλάσεις αντιβιοτικών και η δυνατότητα να επιβιώνει για μεγάλες χρονικές περιόδους κάτω από ποικίλες περιβαλλοντολογικές συνθήκες, λόγω της μεγάλης μεταβολικής προσαρμοστικότητάς του, το καθιστούν ένας σύνηθες αίτιο, τόσο ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, όσο και ενδημικών επεισοδίων σε ειδικό περιβάλλον, όπως ο χώρος των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), με ολοένα αυξανόμενη συχνότητα [1-4,64].

Η οριζόντια μετάδοση του *A. baumannii* στο νοσοκομείο γίνεται συνήθως από παροδικά αποικισμένους ασθενείς σε άλλους, είτε άμεσα, είτε μέσω των χεριών του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού. Με τον όρο οριζόντια μετάδοση λοιμώξεων εννοούμε τη μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων, είτε από ασθενή σε ασθενή, είτε από ιατρικό προσωπικό σε ασθενή και αντίστροφα. Στην μετάδοση του *A. baumannii* συμβάλλει και η ικανότητα επιβιώσής του σε διάφορες επιφάνειες και αντικείμενα του περιβάλλοντος, που αποτελούν πηγές για την περαιτέρω μετάδοση του στους ασθενείς. Οι οριζόντια μεταδιδόμενες

λοιμώξεις οφείλονται συνήθως σε βακτήρια, ιούς και μύκητες και αποτελούν πολύ σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας ανάμεσα στους νοσηλεύμενους ασθενείς [5,6,64-66].

Συνήθως, το *A. baumannii* στοχεύει τους πιο ευάλωτους ασθενείς, που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση, με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα ή ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό. Οι κυριότερες νοσοκομειακές λοιμώξεις σχετιζόμενες με *A. baumannii* είναι:

1. Πνευμονία, κυρίως σχετιζόμενη με αναπνευστήρα (ventilator associated pneumonia, VAP), η οποία έχει ποσοστό θνητότητας 80%. Μάλιστα, έχει προβλεφθεί ότι η πνευμονία που οφείλεται στο *A. baumannii* ή στην *Pseudomonas aeruginosa* είναι χειρότερη πρόγνωσης από εκείνη που προκαλείται από οποιοδήποτε άλλο Gram αρνητικό μικρόβιο [7,8].
2. Ουρολοίμωξη, σχεδόν πάντα σχετιζόμενη με ουροκαθετήρα.
3. Βακτηραιμία.

## 2.1 Μικροβιακή αντίσταση στα αντιβιοτικά

Ένα από τα πιο επιτακτικά προβλήματα τα οποία καλείται να αντιμετωπίσει η σύγχρονη ιατρική κοινότητα είναι αυτό της ανάδυσης μεγάλου πλήθους βακτηρίων τα οποία είναι ανθεκτικά στα ήδη υπάρχοντα αντιβιοτικά. Αυτό καθιστά τη θεραπεία τους ιδιαίτερα δύσκολη και μερικές φορές ακόμα και αδύνατη. Συνεπώς, γίνεται αναπόδραστη η ανάγκη εύρεσης από τους ιατρούς εναλλακτικών θεραπειών. Λόγω της μη παραγωγής νέων αντιβιοτικών τα τελευταία χρόνια, οι ιατροί αναγκάζονται να στραφούν σε ήδη υπάρχοντα αντιβιοτικά και καλούνται να βρουν τρόπους, συνήθως συνδυάζοντας διαφορετικές κλάσεις αντιβιοτικών, ώστε να αντιμετωπίσουν τα ανθεκτικά αυτά βακτήρια.

Με τον όρο μικροβιακή αντίσταση ενός μικροοργανισμού, έναντι ενός η περισσότερων αντιβιοτικών, εννοείται η ικανότητα του μικροοργανισμού να εξουδετερώνει, με διάφορους μηχανισμούς, τη δράση του αντιβιοτικού εναντίον του. Αυτό επιτυγχάνεται είτε με την αλλαγή της μεταβολικής αλυσίδας, η οποία αποτελεί το σημείο εκδήλωσης της δράσης του αντιβιοτικού, είτε με την παραγωγή ενζύμων που διασπούν το αντιβιοτικό. Οι μεταβολές αυτές είναι μόνιμες, αφού πρόκειται για αλλαγές που μεταβιβάζονται στις επόμενες γενεές. Πολλές φορές η αντίσταση που αποκτιέται έναντι ενός αντιβιοτικού αφορά και σε άλλα

αντιβιοτικά που διαθέτουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης. Το φαινόμενο αυτό αποκαλείται διασταυρούμενη αντίσταση. Τέτοια αντίσταση παρατηρείται π.χ. μεταξύ των αντιβιοτικών της ομάδας των τετρακυκλινών ή των μακρολιδίων [66].

Παραδοσιακά οι λοιμώξεις από το *A. baumannii* αντιμετωπίζονταν με καρβαπενέμες (ιμιπενέμη και μεροπενέμη), άλλα έχει παρατηρηθεί μια αύξηση στο ανθεκτικό στις καρβαπενέμες *A. baumannii* (carbapenem resistant *A. baumannii*) [9-12]. Τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες βακτήρια έχουν εξαπλωθεί σε παγκόσμιο επίπεδο και αποτελούν ένα πολύ σοβαρό πρόβλημα Δημόσιας Υγείας. Τα ποσοστά ανθεκτικών στελεχών *A. baumannii* στη χώρα μας είναι πολύ υψηλά.

Στον Πίνακα 1, παρουσιάζονται οι θεραπευτικές επιλογές για σοβαρές λοιμώξεις από *A. baumannii*. [13-17]. Η τικκεκυκλίνη δεν ενδείκνυται για αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων λόγω του ότι έχει συνδεθεί με αυξημένη θνητότητα [18-20], άρα η επιλογή που έχει να κάνει ο σύγχρονος γιατρός είναι κυρίως ανάμεσα στην κολιστίνη και στη σουλμπακτάμη. Μάλιστα έρευνες που έχουν γίνει δείχνουν ότι έχουν παρόμοια κλινικά αποτελέσματα [21-23] και η συγχορήγησή τους δεν φαίνεται να οδηγεί σε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση των ασθενών.

Πίνακας 1: Θεραπευτικές επιλογές για σοβαρές λοιμώξεις από *A. baumannii*.

Θεραπευτικές επιλογές για σοβαρές λοιμώξεις από <i>A. baumannii</i>			
Αντιβιοτικά	Κλινική αποτελεσματικότητα	Τοξικότητα /Παρενέργειες	Σχόλια
Ενδοφλέβιες καρβαπενέμες (μεροπενέμη, ιμιπενέμη, δοριπενέμη)	Εξαιρετική	Αυξάνει πιθανότητα για επιληψία.	Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για <i>carbapenem-resistant A. baumannii</i> , το οποίο υπάρχει σε υψηλά ποσοστά στη χώρα μας.
Ενδοφλέβια τικκεκυκλίνη	Περιορισμένα επιστημονικά δεδομένα για τη χρήση της. Αυξημένος κίνδυνος θνητότητας [18-20]. Δεν ενδείκνυται για βακτηραιμία .	Ναυτία-έμετος	USA-FDA προειδοποίηση: Αυξημένος κίνδυνος θνητότητας όταν χρησιμοποιείται για θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, κυρίως πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα, πολύπλοκες λοιμώξεις του δέρματος και πολύπλοκες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις.
Ενδοφλέβια κολιστίνη	Περιορισμένα επιστημονικά δεδομένα. Όχι πολύ καλά αποτελέσματα σε πνευμονία και βακτηραιμία.	Νεφροτοξικότητα	Ανάπτυξη αντίστασης στην κολιστίνη, που συνδέεται με την ευρεία χρήση της κολιστίνης το τελευταίο διάστημα [51-52].
Ενδοφλέβια σουλμπακτάμη	Η θεραπείες που περιέχουν σουλμπακτάμη έχουν συγκρίσιμη αποδοτικότητα με άλλες θεραπείες		
Αμινογλυκοσίδες	Χρησιμοποιούνται μόνο ως μονοθεραπεία.	Νεφροτοξικότητα , ωτοτοξικότητα, νευρομυϊκός αποκλεισμός.	Αμινογλυκοσίδες και κολιστίνη έχουν ίδιο κίνδυνο για πρόκληση νεφροτοξικότητας.

## 2.2 Πολύ-ανθεκτικοί παθογόνοι οργανισμοί

Όταν οι παθογόνοι αυτοί οργανισμοί είναι ανθεκτικοί σε περισσότερες από τρεις κλάσεις αντιβιοτικών τότε έχουμε ένα πολύ-ανθεκτικό παθογόνο οργανισμό (Multi Drug Resistant, MDR). Συνήθως, οι οργανισμοί που είναι ανθεκτικοί στις καρβαπενέμες, είναι και ανθεκτικοί σε πολλές κλάσεις αντιβιοτικών, περιορίζοντας έτσι σε μεγάλο βαθμό τις θεραπευτικές επιλογές των ασθενών.

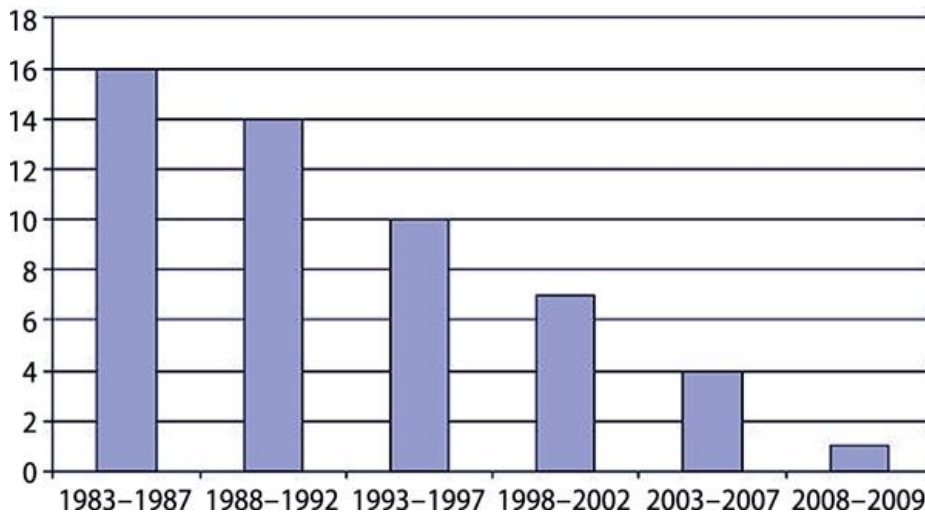
Την τελευταία δεκαετία έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση των λοιμώξεων από πολύ-ανθεκτικά *Gram* αρνητικά παθογόνα παγκοσμίως, όπως και στην χώρα μας. Μάλιστα, κατά τη διάρκεια συλλογής των δεδομένων μας, το πολυ-ανθεκτικό *A. baumannii* ενδημούσε στα ελληνικά νοσοκομεία. Το *A. baumannii* αποτελεί στη χώρα μας αίτιο ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα, ενώ η εμφάνιση πολύ-ανθεκτικών στελεχών του καθιστά εξαιρετικά δύσκολη τη θεραπεία τους [24-29].

## 2.3 Το πρόβλημα της ανάδυσης αντοχής στα αντιβιοτικά σήμερα

Ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα της σύγχρονης Ιατρικής είναι η ανάπτυξη αντιβιοτικών για τη θεραπεία θανατηφόρων ασθενειών. Όμως, η αναπόφευκτη συνέχεια ήταν η ανάπτυξη αντοχής στα συγκεκριμένα αντιβιοτικά.

Ο Οργανισμός Παγκόσμιας Υγείας (World Health Organization, WHO) έχει αναγνωρίσει την αντίσταση στα αντιβιοτικά σαν έναν από τα τρία πιο σημαντικά προβλήματα για την ανθρώπινη υγεία. Η αντίσταση στα αντιβιοτικά έχει εξαπλωθεί επικίνδυνα σε παγκόσμιο επίπεδο [30,31]. Το φαινόμενο αυτό έχει προκαλέσει ιδιαίτερη ανησυχία, διότι τα ανθεκτικά αυτά στελέχη έχουν την ικανότητα να διασπείρονται ευρέως και να προκαλούν αυξημένη θνητότητα. Ταυτόχρονα ο αριθμός των νέων παραγόμενων αντιβιοτικών είναι περιορισμένος. Ειδικά για τα *Gram* αρνητικά μικρόβια δεν έχουμε κάποιο νέο αντιβιοτικό. Ο ρυθμός παραγωγής νέων αντιβιοτικών έχει παρουσιάσει σημαντική μείωση τα τελευταία χρόνια [32-37], και ειδικά για τα πολύ-ανθεκτικά μικρόβια οι θεραπευτικές μας επιλογές είναι πολύ περιορισμένες. Στο Διάγραμμα 2 βλέπουμε τον αριθμό νέων αντιβιοτικών παραγόντων που έχουν εγκριθεί από τον FDA (Food and Drug Administration) από το 1983 μέχρι το 2002.

Παρατηρούμε ότι υπάρχει τεράστια πτώση, από 16 νέους αντιμικροβιακούς παράγοντες το 1983-1987 το 2008-2009 έχουμε την έγκριση μόνο ενός παράγοντα [34].



**Διάγραμμα 2:** Αριθμός των νέων αντιμικροβιακών παραγόντων που έχουν εγκριθεί/ εγκρίνονται από τον FDA, από το 1983 μέχρι το 2009 [34].

Συνεπώς, καθίσταται αναγκαία η εύρεση νέων θεραπειών, χρησιμοποιώντας όμως τα αντιβιοτικά που ήδη έχουμε στην διάθεσή μας. Στο πλαίσιο αυτό, έγινε στροφή από την ιατρική κοινότητα στην κολιστίνη. Η κολιστίνη είναι ένα παλιό αντιβιοτικό, που ανακαλύφθηκε περισσότερο από 50 χρόνια πριν. Σήμερα, η ιατρική κοινότητα έχει επανεκτιμήσει την κλινική της αξία, αφού αποτελεί ένα από τα λίγα αντιβιοτικά για τα οποία δεν παρατηρείται ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών, κάτι που τις καθιστά μια πολύ καλή επιλογή στην αντιμετώπιση πολύ-ανθεκτικών *Gram* αρνητικών στελεχών. Πολλές φορές μάλιστα αποτελεί τη μοναδική μας επιλογή [45-50]. Βέβαια, λόγω της ευρείας χρήσης της το τελευταίο διάστημα, παρατηρείται σταδιακή ανάπτυξη και εναντίον της κολιστίνης [51,52].

Η κολιστίνη είναι ένας από τους σημαντικότερους εκπροσώπους της αντιμικροβιακής ομάδας των πολυμυξινών. Οι πολυμυξίνες είναι αντιβιοτικά στενού φάσματος, δηλαδή η αντιμικροβιακή τους δράση περιορίζεται μόνο έναντι των κατά *Gram* αρνητικών μικροβίων, όπως *E. coli*, *Haemophilus spp.*, *Klebsiella*, *Pasteurella spp.*, *Salmonella spp.*, *Bordetella*. Ιδιαίτερα πολύτιμη είναι η δράση τους έναντι του *Gram* αρνητικού μικροβίου της Ψευδομονάδας αεριογόνος (*Pseudomonas aeruginosa*).

Λόγω της ηλικίας της έχουμε αρκετές πληροφορίες για τις φαρμακολογικές και μικροβιολογικές της ιδιότητες. Μάλιστα, η χρήση της κολιστίνης είναι συνδεδεμένη με τη σοβαρή παρενέργεια της νεφροτοξικότητας, την τοξική δράση του αντιβιοτικού στα νεφρά.

Η χορήγηση δηλαδή του συγκεκριμένου αντιβιοτικού προκαλεί δυσλειτουργία των νεφρών και μακροπρόθεσμα μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία οξείας ή χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Γι' αυτό τον λόγο έχει πραγματοποιηθεί πλήθος ερευνών σχετικά με την κολιστίνη, τη δράση της, την αποτελεσματικότητά της και τις πιθανές παρενέργειές της [38-39].

Σήμερα, έχουν γίνει μελέτες *in vitro* που υποδεικνύουν ότι η κολιστίνη έχει εξαιρετική δράση εναντίον *Gram* αρνητικών μικροβίων, συμπεριλαμβανομένων και πολύ-ανθεκτικών στελεχών τους, όπως *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* και *Klebsiella pneumoniae* [43,44].

#### **2.4 Συνδυασμοί αντιβιοτικών: Η απάντηση στο πρόβλημα;**

Η ταυτόχρονη χορήγηση δύο ή περισσότερων αντιβιοτικών αποτελεί αναμφίβολα ένα πολύπλοκο πρόβλημα, το οποίο απασχολεί την σύγχρονη ιατρική κοινότητα. Η ανάγκη συνδυασμού πηγάζει κυρίως από:

- Την αντιμετώπιση μικτών λοιμώξεων, όπου δεν είναι όλοι οι λοιμογόνοι παράγοντες ευαίσθητοι σε ένα μεμονωμένο αντιβιοτικό.
- Την επίτευξη δυναμικής συνεργιστικής δράσης για την αντιμετώπιση ιδιαίτερα ανθεκτικών στελεχών (MDR).
- Την πρόληψη της εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών.
- Την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας εμφάνισης τοξικών παρενεργειών μέσω της μείωσης της δόσης των συστατικών του συνδυασμού.
- Την αύξηση της συγκέντρωσης του αντιβιοτικού στους ιστούς.

Συνεπώς, η συνεργιστική δράση της κολιστίνης με άλλα αντιβιοτικά φαίνεται να αποτελεί μια καλή θεραπευτική επιλογή εναντίων των λοιμώξεων από πολύ ανθεκτικά μικρόβια. Αυτό γιατί, από τη μία δεν έχει αναπτυχθεί ακόμα μεγάλη αντοχή στο συγκεκριμένο φάρμακο, από την άλλη θέλουμε να επιτύχουμε συνεργιστική δράση, ώστε να έχουμε καλύτερη πρόγνωση. Γι' αυτό το λόγο έχει γίνει ένα πλήθος μελετών σχετικά με συνδυασμούς της κολιστίνης με άλλα αντιβιοτικά [53-62].

Βέβαια, οι γνώσεις μας για την θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων που προκαλούνται από πολύ-ανθεκτικά μικρόβια βασίζονται σε μελέτες οι οποίες είναι κυρίως αναδρομικές και όχι καλά σχεδιασμένες. Συνεπώς είναι δύσκολο να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα. Υπάρχει σήμερα έντονη η ανάγκη διεξαγωγής άρτια σχεδιασμένων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ώστε να μπορέσουμε να εξάγουμε απολύτως ορθά συμπεράσματα. Παρόλα αυτά, οι *in vitro* μελέτες που έχουν γίνει δείχνουν προς την κατεύθυνση της κολιστίνης, και στη συγχορήγηση αυτής με άλλα αντιβιοτικά.

## 2.5 Το πρόβλημα στην Ελλάδα

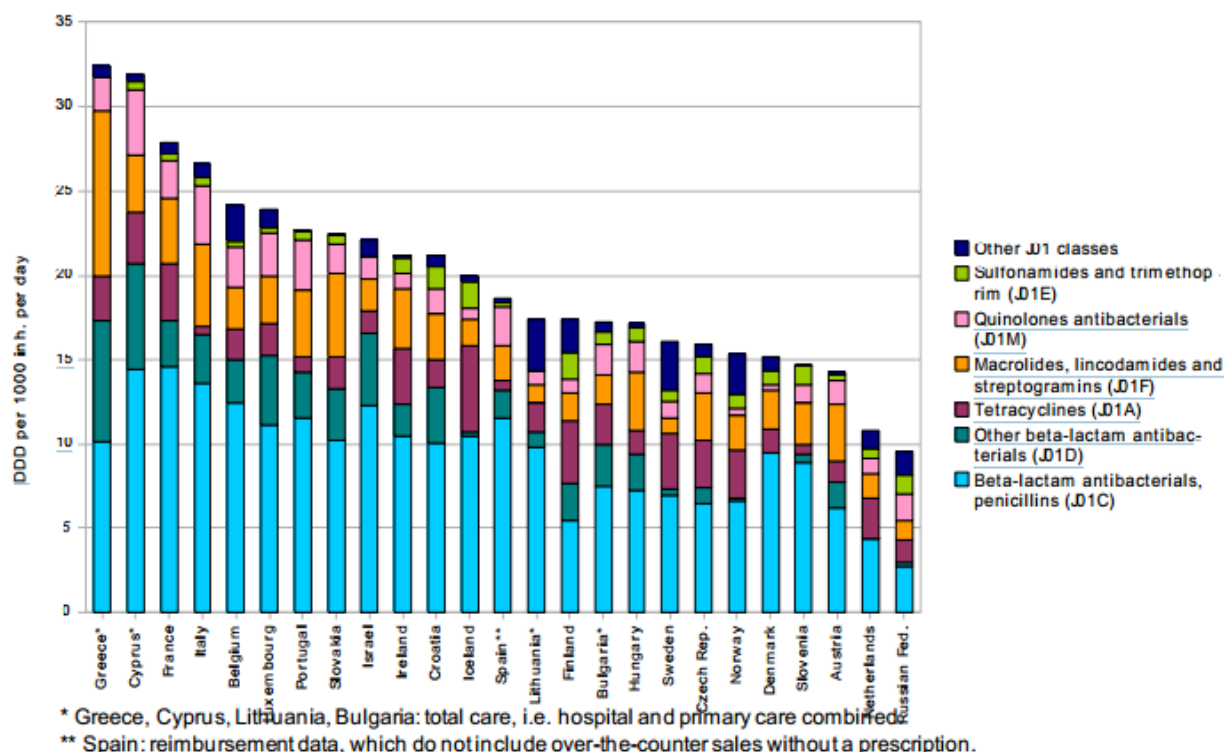
Στη χώρα μας η εξάπλωση πολύ-ανθεκτικών οργανισμών αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα. Το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης της Κατανάλωσης Αντιμικροβιακών (European Surveillance of Antimicrobial Consumption, ESAC) κατατάσσει την Ελλάδα στις πρώτες θέσεις στην ανάπτυξη αντίστασης στα αντιβιοτικά.

Η χώρα μας έχει υψηλά ποσοστά μικροβιακής αντίστασης κυρίως λόγω των παρακάτω:

- **Κατάχρηση αντιβιοτικών:** Η απουσία επιτήρησης χρήσης αντιβιοτικών στα νοσοκομεία (antibiotic stewardship) αποτελεί ένα πολύ σοβαρό πρόβλημα. Η τάση του ιατρού να «καλύψει» προληπτικά τον άρρωστο για την περίπτωση που μπορεί να αναπτυχθεί μικροβιακή λοίμωξη οδηγεί σε υπερβολική και μη απαραίτητη χρήση των αντιβιοτικών. Επίσης, κατάχρηση γίνεται και από την πλευρά του ασθενούς. Η ριζωμένη πίστη στον Έλληνα άρρωστο ότι τα αντιβιοτικά θεραπεύουν το κρυολόγημα και τη γρίπη και η μη σωστή θεραπεία, αφού πολλές φορές ο ασθενής σταματάει τη λήψη του φαρμάκου μόλις αισθανθεί καλύτερα πριν ολοκληρώσει την θεραπεία, είναι παράγοντες που οδηγούν στην μικροβιακή αντίσταση.
- **Ανεπαρκείς διαδικασίες ελέγχου λοιμώξεων:** Δεν υπάρχει στα νοσοκομεία το απαραίτητο προσωπικό όπως π.χ. λοιμωξιολόγοι ή νοσηλεύτριες ελέγχου λοιμώξεων. Επίσης, τα μέτρα προφύλαξης επαφής, όπως ποδιές γάντια, απολύμανση, δεν είναι επαρκή.



## Συνολική χρήση αντιβιοτικών σε 25 Ευρωπαϊκές χώρες το 2006



Διάγραμμα 3: Χρήση αντιβιοτικών σε ευρωπαϊκές χώρες το 2006 [ESAC]

Η Ελλάδα καταγράφει την κατανάλωση αντιβιοτικών μέσω της βάσης δεδομένων που διαθέτει ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων για την επιτήρηση της επάρκειας φαρμάκων στην αγορά, καταγράφοντας δεδομένα πωλήσεων μέσω φαρμακευτικών εταιρειών και φαρμακαποθηκών. Η εξωνοσοκομειακή κατανάλωση αντιστοιχεί σε ποσοστό > 80% της συνολικής κατανάλωσης αντιβιοτικών. Στο Διάγραμμα 3 παρατηρούμε βλέπουμε την εξωνοσοκομειακή κατανάλωση αντιβιοτικών σε 25 ευρωπαϊκές χώρες. Μετά το 2004 είναι η πρώτη χώρα της Ευρώπης σε συνολική και εξωνοσοκομειακή κατανάλωση αντιβιοτικών, με σταδιακή αύξηση από το 1997 (25.06 DID) έως το 2005 (34.73 DID). Η εξωνοσοκομειακή κατανάλωση αντιβιοτικών μετριέται με τον δείκτη DID, ο οποίος εκφράζει την καθημερινή δόση αντιβιοτικών ανά 1000 άτομα ανά μέρα (daily doses per 1000 inhabitants per day). Τα κυρίως συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά είναι οι μακρολίδες (29% της συνολικής κατανάλωσης), οι κεφαλοσπορίνες (22%) και οι πενικιλίνες (25%) [Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης της Κατανάλωσης Αντιμικροβιακών, ESAC].

## 2.6 Στόχος της μελέτης

Σήμερα λοιπόν βρισκόμαστε μπροστά σε μια τεράστια πρόκληση, η οποία οφείλεται, τόσο στην ανάπτυξη αντοχής στα ήδη υπάρχοντα αντιβιοτικά, όσο και στην μη παραγωγή νέων φαρμάκων. Υπάρχει επιτακτική ανάγκη να βρεθεί τρόπος αντιμετώπισης αυτών των πολύ-ανθεκτικών βακτηρίων και ταυτόχρονα είμαστε αναγκασμένοι να βασιστούμε στα ήδη υπάρχοντα αντιβιοτικά. Γι' αυτό τον λόγο οι κλινικοί γιατροί έχουν στραφεί στη συγχορήγηση αντιβιοτικών που δρουν συνεργιστικά, ώστε να πετυχαίνουν καλύτερα αποτελέσματα και να μειώνουν τις παρενέργειες τοξικών σε μεγάλες δόσεις φαρμάκων, όπως η κολιστίνη. Όταν δίνονται συνδυασμοί φαρμάκων, υπάρχει η δυνατότητα να δοθεί το αντιβιοτικό σε μικρότερη δόση, ώστε να αποφεύγονται οι παρενέργειές του.

Σε αυτό το πλαίσιο λοιπόν πραγματοποιήσαμε την έρευνα αυτή, για να εξάγουμε συμπεράσματα για τη συνεργιστική δράση της κολιστίνης με άλλα αντιβιοτικά. Θεωρούμε ότι η συνδυαστική αγωγή κολιστίνης με άλλα αντιβιοτικά αποτελεί μια βιώσιμη λύση στο πρόβλημα των πολύ-ανθεκτικών μικροβίων, τουλάχιστον προσωρινά μέχρι την ανάπτυξη κάποιου νέου αντιβιοτικού. Επιπλέον, θέλαμε να αναγνωρίσουμε πιθανούς παράγοντες κινδύνου από τους οποίους εξαρτάται η έκβαση της λοίμωξης και του ασθενούς.

Είναι σημαντικό να τονίσουμε δυο σημεία σχετικά με αυτή τη μελέτη. Πρώτον, η έρευνα μας είναι αναδρομική μελέτη, με ότι μειονεκτήματα αυτό εμπεριέχει και σαφώς τα αποτελέσματα τα οποία θα εξαχθούν δεν είναι το ίδιο ασφαλή με τα αντίστοιχα μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής. Το κύριο πρόβλημα είναι ότι δεν υπήρχε κάποιος σχεδιασμός στην χορήγηση των αντιβιοτικών. Οι θεραπείες άλλαζαν συνεχώς, οι ασθενείς έπαιρναν ταυτόχρονα πολλά διαφορετικά αντιβιοτικά και συνεπώς αυτό αποτελεί έναν πολύ σημαντικό συγχυτικό παράγοντα, αφού δεν μπορούμε ξεκάθαρα να κατατάξουμε σε ομάδες διαφορετικών συνδυασμών τους ασθενείς μας. Δεύτερον, μας ενδιαφέρει πολύ ο συνδυασμός κολιστίνης και γλυκοπεπτιδία. Στην ομάδα αυτή ανήκουν η βανκομυκίνη και η τεικοπλανίνη. Τα γλυκοπεπτιδία είναι μια κλάση αντιβιοτικών τα οποία δρουν μόνο έναντι των *Gram* θετικών βακτηρίων, και όχι έναντι των *Gram* αρνητικών. Το *A. baumannii* που είναι και το μικρόβιο που μελετάμε και το οποίο είναι υπεύθυνο για την λοίμωξη των ασθενών της μελέτης μας είναι ένα *Gram* αρνητικό μικρόβιο, δηλαδή τα γλυκοπεπτιδία δεν δρουν εναντίον του. Όμως, πρόσφατες *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι σε συνδυασμό με την

κολιστίνη μπορεί έχουν δράση έναντι πολύ-ανθεκτικών *Gram* αρνητικών μικροβίων [63]. Βέβαια, οφείλουμε να τονίσουμε ότι τα γλυκοπεπτίδια κατά τη διάρκεια της μελέτης, δεν δίνονταν στους ασθενείς για την αντιμετώπιση του *A. baumannii*, αλλά για την αντιμετώπιση άλλων *Gram* θετικών βακτηρίων.

## Αναφορές

### A) Διεθνής βιβλιογραφία

1. Urban C., Segal-Maurer S., Rahal J.J., (2003). Considerations in Control and Treatment of Nosocomial Infections Due to Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*, *Clin Infect Dis.*, **36**: 1268-1274.
2. Villegas V.M., Hartstein A.I., (2003). *Acinetobacter* Outbreaks, 1977–2000, *Infection Control and Hospital Epidemiology*, **24**: 284-295.
3. Wybo I. et al., (2007). Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Belgian university hospital after transfer of patients from Greece, *J Hosp. Infect.*, **67**: 374-80.
4. Lahiri K.K., Mani N.S., Purai S.S., (2004). *Acinetobacter* spp as nosocomial pathogen: Clinical significance and antimicrobial sensitivity, *Medical Journal Armed Forces India*, **60**: 7-10.
5. Fournier P.E., Richet H., (2006). The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities, *Clin Infect Dis.*, **42**: 692-9.
6. Peleg AY , Seifert H, Paterson D.L., (2008). *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen, *Clin Microbiol Rev.*, **21**: 538-82.
7. Husni R.N., Goldstein L.S., Arroliga A.C., et al., (1999). Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients, *Chest*, **115**: 1378-82.
8. Mulin B., et al., (1997). Association of private isolation rooms with ventilator-associated *Acinetobacter baumannii* pneumonia in a surgical intensive-care unit, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, **18**: 499-503.
9. Higgins P.G., Damrhayn C., Hackel M., Seifert H., (2010). Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.*, **65**: 233-8
10. Magiorakos et al., (2013). The rise of carbapenem resistance in Europe: just the tip of the iceberg?, *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, **2**:6. PMID: 23410479.

11. Evans B.A., Hamouda A., Amyes S.G., (2013). The rise of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Curr Pharm Des*, **19**: 223-38.
12. Souli M., Galani I., Giamarellou H., (2008). Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe, *Euro Surveill*, **13**: 19045.
13. Maragakis L.L., Perl T.M., (2008). *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options, *Clin Infect Dis.*, **46**:1254-63. PMID: 18444865.
14. Fishbain J., Peleg A.Y., (2010). Treatment of *Acinetobacter* infections, *Clin Infect Dis.*, **51**:79-84. doi: 10.1086/653120. PMID: 20504234.
15. Kosmidis C., Poulakou G., Markogiannakis A., Daikos G., (2012). Treatment Options for Infections Caused by Carbapenem-resistant Gram-negative Bacteria, *European infectious Disease*, **6**:28-34.
16. Giamarellou H., (2010). Multidrug-resistant Gram-negative bacteria:How to treat and for how long, *International Journal of Antimicrobials Agents*, **36**: 50-54.
17. Bassetti M., Righi E., Esposito S., Petrosillo N., Nicolini L., (2008). Drug treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections, *Future Microbiol.*, **3**:649-60. doi: 10.2217/17460913.3.6.649. PMID: 19072182.
18. Dixit D., Madduri R.P., Sharma R., (2014). The role of tigecycline in the treatment of infections in light of the new black box warning, *Expert Rev Anti Infect Ther.*, **12**: 397-400. PMID: 24597542.
19. Shin J.A., et al., (2012). Clinical outcomes of tigecycline in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection, *Yonsei Med J.*, **53**:974-84. PMID: 22869481.
20. Tasbakan M.S., et al., (2011). Is tigecyclin a good choice in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia?, *J Chemother.*, **23**:345-9. PMID: 22233818.
21. Betrosian A.P., Frantzeskaki F., Xanthaki A., Douzinas EE, (2008). Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment

- of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia, *J Infect*, **56**:432-6. PMID: 18501431.
22. Zalts R., et al., (2013). Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia: Retrospective Comparison Between Intravenous Colistin and Intravenous Ampicillin-Sulbactam, *Am J Ther.*. PMID: 24263165.
  23. Kalin G., et al., (2014). Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia, *Infection*, **42**:37-42. PMID: 23828559.
  24. Abbo A., Navon-Venezia S., Hammer-Muntz O., Krichali T., Siegman-Igra Y., Carmeli Y., (2005). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Emerg Infect Dis.*, **11**:22-9. PMID: 15705318.
  25. Perez F. et al., (2007). Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **51**: 103471-3484.
  26. Manchanda V., Sanchaita S., Singh NP , (2010). Multidrug Resistant *Acinetobacter*, *J Glob Infect Dis*, **2**: 291–304. doi: 10.4103/0974-777X.68538.
  27. Arvaniti K, et al., (2012). The importance of colonization pressure in multiresistant *Acinetobacter baumannii* acquisition in a Greek intensive care unit, *Crit Care*, **16**:R102. PMID: 22694969
  28. Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A., (2011). The challenges of antimicrobial drug resistance in Greece, *Clin Infect Dis.*, **53**:177-84. doi: 10.1093/cid/cir323. PMID: 21690626.
  29. Gogou V., et al., (2011). Evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages: a 10 year study in Greece (2000-09), *J Antimicrob Chemother.*, **66**:2767-72. doi: 10.1093/jac/dkr390. PMID: 21933784.
  30. Richet H., Fournier P.E., (2006). Nosocomial infections caused by *Acinetobacter baumannii*: a major threat worldwide, *Infect Control Hosp Epidemiol*, **27**:645-6. PMID: 16807835.

31. Cantas L., et al., (2013). A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. *Front Microbiol.*, **4**:96. doi: 10.3389/fmicb.2013.00096. PMID: 23675371.
32. Bassetti M., Merelli M., Temperoni C., Astilean A., (2013). New antibiotics for bad bugs: where are we?, *Ann Clin Microbiol Antimicrob.*, **12**:22. doi: 10.1186/1476-0711-12-22. PMID: 23984642.
33. Carlet J, Pittet D., (2013). Access to antibiotics: a safety and equity challenge for the next decade, *Antimicrob Resist Infect Control.*, **2**:1. doi: 10.1186/2047-2994-2-1. PMID: 23305311.
34. Spellberg B., et al., 2008. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis.*, **46**:155-64. doi: 10.1086/524891. PMID: 18171244.
35. Livermore D.M., (2004). The need for new antibiotics, *Clin Microbiol Infect.*, **4**:1-9. PMID: 15522034.
36. Wise R., (2011). BSAC Working Party on The Urgent Need: Regenerating Antibacterial Drug Discovery and Development. The urgent need for new antibacterial agents, *J Antimicrob Chemother.*, **66**:1939-40. doi: 10.1093/jac/dkr261. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21700627
37. Carlet J., Mainardi J.L., (2012). Antibacterial agents: back to the future? Can we live with only colistin, co-trimoxazole and fosfomycin?, *Clin Microbiol Infect.*, **18**:1-3. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03702.x. PMID: 22168319.
38. Michalopoulos A.S., Falagas M.E., (2011). Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients, *Ann Intensive Care*, **1**:30. PMID: 21906382.
39. Falagas M.E., Kasiakou S.K., (2006). Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies, *Crit Care*, **10**:R27. PMID: 16507149.
40. Markou N., et al., (2003). Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients, *Crit Care*, **7**:R78-83. PMID: 12974973.

41. Levin A.S., et al., (1999). Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, *Clin Infect Dis.*, **28**:1008-11. PMID: 10452626.
42. Falagas M.E., et al., (2010). Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients, *Int J Antimicrob Agents*, **35**:194-9. PMID: 20006471.
43. Owen R.J., Li J., Nation R.L., Spelman D., (2007). In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates, *J Antimicrob Chemother*, **59**:473-7. PMID: 17289768.
44. Tan T.Y., Ng S.Y., (2006). The in-vitro activity of colistin in gram-negative bacteria, *Singapore Med J.*, **47**:621-4. PMID: 16810437.
45. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K.. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Jan;**25**(1):11-25. PMID: 15620821
46. Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant Gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother*. 1999 Sep;**33**(9):960-7. PMID: 10492501.
47. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005 May 1;**40**(9):1333-41. PMID: 15825037
48. Li J, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006 Sep;**6**(9):589-601. PMID: 16931410.
49. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Dec;**22**(6):535-43. doi: 10.1097/QCO.0b013e328332e672. PMID: 19797945
50. Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Aug;**10**(8):917-34. doi: 10.1586/eri.12.78. PMID: 23030331



51. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Jul;67(7):1607-15. doi: 10.1093/jac/dks084. PMID: 22441575.
52. López-Rojas R, Jiménez-Mejías ME, Lepe JA, Pachón J. *Acinetobacter baumannii* resistant to colistin alters its antibiotic resistance profile: a case report from Spain. *J Infect Dis.* 2011 Oct 1;204(7):1147-8. PMID: 21881133.
53. Gordon N.C., Png K., Wareham D.W., (2010). Potent synergy and sustained bactericidal activity of a vancomycin-colistin combination versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother*, **54**: 5316-22. PMID: 20876375.
54. Wareham D.W., Gordon N.C., Hornsey M., (2011). In vitro activity of teicoplanin combined with colistin versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, **66**: 1047-51. PMID: 21393131.
55. Hornsey M., Phee L., Longshaw C., Wareham D.W., (2013). In vivo efficacy of telavancin/colistin combination therapy in a *Galleria mellonella* model of *Acinetobacter baumannii* infection, *Int J Antimicrob Agents*, **41**: 285-7. PMID: 23312607.
56. Kasiakou S.K., et al., (2005). Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis, *Antimicrob Agents Chemother*, **49**: 3136-46. PMID: 16048915.
57. Vidailiac C., Benichou L., Duval R.E., (2012). In vitro synergy of colistin combinations against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae* isolates, *Antimicrob Agents Chemother*, **56**: 4856-61. PMID: 22751540.
58. Durante-Mangoni E., et al., (2013). Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial, *Clin Infect Dis.*, **57**: 349-58. PMID: 23616495.

59. Principe L., et al., (2013). In Vitro Activity of Doripenem in Combination with Various Antimicrobials Against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Possible Options for the Treatment of Complicated Infection, *Microb Drug Resist.*, **19**: 407-14. PMID: 23659601.
60. Ni W., et al., (2013). In vitro effects of tigecycline in combination with colistin (polymyxin E) and sulbactam against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *J Antibiot (Tokyo)*, **66**: 705-8. PMID: 23981963.
61. Housman S.T., Hagihara M., Nicolau D.P., Kuti J.L., (2013). In vitro pharmacodynamics of human-simulated exposures of ampicillin/sulbactam, doripenem and tigecycline alone and in combination against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *J Antimicrob Chemother*, **68**:2296-304. PMID: 23710070.
62. Chu H., et al., (2013). Sulbactam-based therapy for *Acinetobacter baumannii* infection: a systematic review and meta-analysis, *Braz J Infect Dis.*, **17**: 389-94. PMID: 23602463.
63. Vidailiac C., Benichou L., Duval R.E., (2012). In vitro synergy of colistin combinations against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae* isolates, *Antimicrob Agents Chemother.*, **56**:4856-61. PMID: 22751540.

## **B) Ελληνική βιβλιογραφία**

64. Καίσαρης Α., et al, (2006). Η επίπτωση των λοιμώξεων από πολύ-ανθεκτικό *Acinetobacter baumannii* στους ασθενείς μιας νέας ΜΕΘ. *ΠΝΕΥΜΩΝ*, **19**.
65. Αποστολοπούλου Ε., (2000). *Νοσοκομειακές Λοιμώξεις*, Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδης.
66. Βατόπουλος Α., (2004). *Νεότερα δεδομένα μικροβιακής αντοχής*, Εκδόσεις Βήτα Ιατρικές.
67. Κατσουγιαννόπουλος Β., (2001). *Λοιμώξεις*, Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Αφοί Κυριακίδη.

## Κεφάλαιο 3: Βασικές στατιστικές έννοιες

### 3.1 Βασικοί στατιστικοί όροι

Παρακάτω παρατίθενται κάποιοι από τους πιο βασικούς στατιστικούς όρους:

**Πληθυσμός** (population): Είναι το σύνολο όλων των στοιχείων που μας ενδιαφέρουν και για τα οποία θέλουμε να εξάγουμε κάποιο συμπέρασμα.

**Δείγμα** (sample): Ένα υποσύνολο από τον πληθυσμό. Επειδή πρακτικά είναι δύσκολο ή και αδύνατο να έχουμε στοιχεία για όλο τον πληθυσμό, καταφεύγουμε στην επιλογή ενός πεπερασμένου υποσυνόλου του, του δείγματος, το οποίο και μελετάμε για να εξάγουμε τα συμπεράσματά μας. Τα συμπεράσματα που θα προκύψουν από το στατιστικό δείγμα προκειμένου να είναι αξιόπιστα θα πρέπει να ισχύουν με ικανοποιητική ακρίβεια για ολόκληρο τον πληθυσμό στον οποίο ανήκει. Συνεπώς, βασική προϋπόθεση για να συμβεί αυτό είναι η σωστή επιλογή του δείγματος, δηλαδή το δείγμα μας να είναι όπως λέγεται αντιπροσωπευτικό.

**Πείραμα τύχης** (random experiment): Ονομάζεται κάθε διαδικασία που εκτελείται (πείραμα), ή παρατηρείται (φαινόμενο) και στην οποία το τελικό αποτέλεσμα είναι τυχαίο (δηλαδή όχι γνωστό εκ των προτέρων) και δεν μπορούμε να το προβλέψουμε με βεβαιότητα, όσες φορές και αν επαναλάβουμε το πείραμα κάτω από τις ίδιες συνθήκες.

**Δειγματικός χώρος** (sample space): Δειγματικός χώρος ενός πειράματος τύχης ονομάζεται το σύνολο όλων των δυνατών αποτελεσμάτων (δυνατών περιπτώσεων) που μπορούν να συμβούν σε ένα πείραμα τύχης και συμβολίζεται συνήθως με  $\Omega$ .

**Τυχαίες μεταβλητές** (random variables): Είναι χαρακτηριστικά ή ιδιότητες των στατιστικών μονάδων, ως προς τα οποία εξετάζουμε έναν πληθυσμό.

**Παρατήρηση - δεδομένα** (observation): Η τιμή της τυχαίας μεταβλητής που παρατηρούμε στο δείγμα.

**Τύποι μεταβλητών:** Ανάλογα με τη φύση των δεδομένων, οι μεταβλητές διακρίνονται σε ποσοτικές και ποιοτικές.

- **Ποσοτικές μεταβλητές** (quantitative variables): Αντιστοιχούν σε μετρήσιμα μεγέθη. Διακρίνονται σε συνεχείς (continuous), διακριτές (discrete) και μεταβλητές αναλογίας (ratio scale).
- **Ποιοτικές μεταβλητές** (qualitative variables): Οι ποιοτικές μεταβλητές δεν αντιστοιχούν σε μετρήσιμα μεγέθη, αλλά κατηγοριοποιούν τα υποκείμενα του πληθυσμού σε κατηγορίες με βάση κάποια κριτήρια. Διακρίνονται σε κατηγορικές (nominal) και διάταξης (ordinal). Μια ποιοτική ανεξάρτητη μεταβλητή καλείται παράγοντας (factor) και οι κατηγορίες λέγονται επίπεδα (levels) του παράγοντα.

Ανάλογα με το ρόλο των δεδομένων στη μελέτη, γίνεται η διάκριση σε μεταβλητές απόκρισης και σε επεξηγηματικές μεταβλητές.

- **Επεξηγηματική μεταβλητή** (explanatory variable): Είναι η ανεξάρτητη (independent variable) ή προβλέπουσα μεταβλητή (predictor variable), η μεταβλητή δηλαδή που μεταβάλλει ο ερευνητής με σκοπό να διαπιστώσει την επίπτωσή της σε μια άλλη μεταβλητή. Σε μια σχέση αιτίας- αποτελέσματος παίζει τον ρόλο της αιτίας.
- **Μεταβλητή απόκρισης** (response variable): Η μεταβλητή απόκρισης είναι η εξαρτημένη μεταβλητή (dependent variable) π.χ. η έκβαση μιας ασθένειας. Είναι η μεταβλητή που ερευνάται στη μελέτη. Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι το αποτέλεσμα πειραματικής διαδικασίας. Είναι η μεταβλητή που επηρεάζεται από τις αλλαγές που επιφέρει ο ερευνητής στην ανεξάρτητη μεταβλητή. Σε μια σχέση αιτίας- αποτελέσματος παίζει τον ρόλο του αποτελέσματος.

### 3.2 Σχετικός κίνδυνος και λόγος σχετικών πιθανοτήτων

Ο «κίνδυνος» είναι βασική έννοια στην περιγραφική επιδημιολογία και εκφράζει την πιθανότητα να συμβεί ένα, όχι απαραίτητα αρνητικό, γεγονός. Υπάρχουν δυο μέτρα εκτίμησης αυτού του κινδύνου, ο απόλυτος κίνδυνος (risk) και η σχετική πιθανότητα (odd). Ο απόλυτος κίνδυνος εκφράζει την πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου σε συγκεκριμένη ομάδα του πληθυσμού:

$$\text{risk} = \frac{\text{αριθμός ατόμων που έχουν το υπό μελέτη γεγονός}}{\text{σύνολο του δείγματος}} .$$

Ο κίνδυνος είναι μια αναλογία (proportion), δηλαδή είναι ένα πηλίκο στο οποίο ο αριθμητής είναι μέρος του παρονομαστή, και άρα παίρνει τιμές από 0 μέχρι 1.

Η σχετική πιθανότητα εκφράζει τον λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί ένα γεγονός:

$$\text{odd} = \frac{\text{αριθμός ατόμων που έχουν το υπό μελέτη γεγονός}}{\text{αριθμός ατόμων που δεν έχουν το υπό μελέτη γεγονός}}$$

Η σχετική πιθανότητα είναι ένας λόγος (ratio) δυο ποσοτήτων που μπορεί να είναι και ασυσχέτιστες μεταξύ τους, και μπορεί να πάρει οποιαδήποτε τιμή.

Στην επιδημιολογική έρευνα θέλουμε να συγκρίνουμε την έκβαση ανάμεσα σε δυο ομάδες, τις ομάδες των εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων για προοπτικές έρευνες και τις ομάδες των υγιών και των ασθενών για αναδρομικές έρευνες. Για να συγκρίνουμε αυτή την έκβαση χρησιμοποιούμε, είτε τον σχετικό κίνδυνο (risk ratio, RR), είτε τον λόγο σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio, OR), τα οποία αποτελούν μέτρα συσχέτισης ανάμεσα σε κάποιον παράγοντα κινδύνου και στην μελετώμενη έκβαση.

Και ο σχετικός κίνδυνος και ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων εκφράζουν την ίδια έννοια με διαφορετικό τρόπο. Ο σχετικός κίνδυνος εκφράζει την πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου σε μια ομάδα του πληθυσμού σε σχέση με μια άλλη ομάδα του πληθυσμού (π.χ. σε αυτούς με τον παράγοντα κινδύνου σε σχέση με αυτούς χωρίς τον παράγοντα κινδύνου).

$$\begin{aligned} \text{RR} &= \frac{\text{risk στη πρώτη ομάδα (εκτεθειμένοι)}}{\text{risk στη δεύτερη ομάδα (ομάδα αναφοράς, μη εκτεθειμένοι)}} \\ &\Leftrightarrow \\ \text{RR} &= \frac{\frac{P[Y = 1 | \text{έκθεση στον παράγοντα κινδύνου}]}{\text{σύνολο εκτεθειμένων}}}{\frac{P[Y = 1 | \text{όχι έκθεση στον παράγοντα κινδύνου}]}{\text{σύνολο μη εκτεθειμένων}}} \end{aligned}$$

Αντίστοιχα, ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων υπολογίζεται ως:

$$\text{OR} = \frac{\text{odd στη πρώτη ομάδα (ασθενείς)}}{\text{odd στη δεύτερη ομάδα (ομάδα αναφοράς, υγείς)}}$$

Το RR χρησιμοποιείται σε προοπτικές μελέτες, ενώ το OR σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Στις προοπτικές μελέτες μπορούμε να υπολογίσουμε απευθείας τον κίνδυνο, συνεπώς και το

RR. Αντίθετα, σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων δεν μπορούμε να υπολογίσουμε το RR, αφού εκ' των προτέρων ο ερευνητής καθορίζει τον αριθμό των ασθενών και των υγιών, δηλαδή τους παρονομαστές των επιμέρους κλασμάτων του RR. Ανάλογα με τον αν το RR είναι μικρότερο ή μεγαλύτερο της μονάδας λέμε ότι ο παράγοντας κινδύνου ο οποίος εξετάζουμε είναι προστατευτικός ή επιβαρυντικός αντίστοιχα, με την έννοια ότι μειώνει ή αυξάνει την πιθανότητα να εμφανιστεί η νόσος σε όσους είναι εκτεθειμένοι σε αυτόν.

Ένας άλλος τρόπος σύγκρισης δυο κινδύνων είναι η διαφορά κινδύνων (risk difference). Είναι η διαφορά μεταξύ του (απόλυτου) κινδύνου εμφάνισης της νόσου σε όσους έχουν εκτεθεί στον παράγοντα μείον τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε όσους δεν έχουν εκτεθεί στον παράγοντα. Εκφράζει τον επιπλέον κίνδυνο για να νοσήσει ένα άτομο που έχει εκτεθεί στον παράγοντα κινδύνου σε σύγκριση με ένα άτομο που δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα.

### 3.3 Έλεγχοι υποθέσεων

Οι έλεγχοι υποθέσεων (hypotheses testing) μαζί με τα διαστήματα εμπιστοσύνης είναι τα δυο σημαντικότερα εργαλεία της στατιστικής συμπερασματολογίας. Αντικείμενο του κλάδου αυτού της στατιστικής είναι η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τα χαρακτηριστικά ενός πληθυσμού χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες που έχουμε συλλέξει από ένα μόνο δείγμα αυτού του πληθυσμού. Σύμφωνα με την πρακτική των διαστημάτων εμπιστοσύνης, υπολογίζεται μια σημειακή εκτίμηση μιας παραμέτρου του πληθυσμού και στη συνέχεια σχηματίζεται ένα διάστημα εμπιστοσύνης γύρω από την εκτίμηση αυτή, για το οποίο υπάρχει η βεβαιότητα (εμπιστοσύνη) κατά ένα ποσοστό ότι μέσα σε αυτό βρίσκεται η ζητούμενη παράμετρος του πληθυσμού. Αυτή η ανάλυση δε λαμβάνει υπόψη οποιαδήποτε πεποίθηση υπάρχει σχετικά με τον πληθυσμό. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν οι έλεγχοι υποθέσεων, οι οποίοι λαμβάνουν υπόψη την πεποίθηση που υπάρχει σχετικά με την παράμετρο ενός πληθυσμού, η οποία οδηγεί στην κατάστρωση μιας υπόθεσης. Σκοπός της ανάλυσης είναι η απόρριψη ή μη της υπόθεσης χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες που παρέχει το δείγμα μας.

Οι στατιστικές υποθέσεις (statistical hypothesis) αναφέρονται στον τρόπο συμπεριφοράς τυχαίων μεταβλητών που είναι δυνατόν να παρατηρηθούν, δηλαδή να συλλέξουμε παρατηρήσεις. Η στατιστική υπόθεση μπορεί να είναι μια οποιαδήποτε «στατιστική» δήλωση

που αφορά στην κατανομή μιας τυχαίας μεταβλητής, και συγκεκριμένα σε μια άγνωστη παράμετρο  $\theta$  της κατανομής αυτής.

Η λογική του ελέγχου υποθέσεων μπορεί να συνοψιστεί στα εξής τέσσερα βήματα: διατύπωση υποθέσεων, διαμόρφωση των κριτηρίων για την λήψη μιας απόφασης, συλλογή δεδομένων από δείγματα και αξιολόγηση της μηδενικής υπόθεσης.

Το πρώτο βήμα σε έναν έλεγχο υποθέσεων είναι η διατύπωση της μηδενικής υπόθεσης (null hypothesis)  $H_0$ . Για να ελέγξουμε την  $H_0$  που έχουμε διατυπώσει σχετικά με μια παράμετρο, έστω  $\theta$ , του υπό μελέτη πληθυσμού χρειαζόμαστε και μια εναλλακτική υπόθεση (alternative hypothesis) σε αντιπαράθεση προς την οποία ελέγχεται η  $H_0$ . Η εναλλακτική υπόθεση συμβολίζεται συνήθως με  $H_1$  και είναι η υπόθεση που διατυπώνει ο ερευνητής και την οποία θέλει να επιβεβαιώσει με την έρευνα του. Ο στόχος της μεθόδου ελέγχου υποθέσεων είναι να αποδείξει ότι η μηδενική υπόθεση μπορεί να απορριφθεί με κάποιο βαθμό βεβαιότητας.

Στη συνέχεια, ο ερευνητής θα συλλέξει κάποια δεδομένα από δείγματα για να αξιολογήσει την αξιοπιστία της μηδενικής υπόθεσης. Υπολογίζουμε τότε μια στατιστική συνάρτηση με βάση τις παρατηρήσεις που έχουμε από το δείγμα μας. Συνήθως είναι της μορφής

$$\frac{(\text{εκτιμήτρια του } \theta) - (\text{τιμή του } \theta \text{ υπό την } H_0)}{(\text{τυπικό σφάλμα της εκτιμήτριας του } \theta)}$$

Η παραπάνω στατιστική συνάρτηση χρησιμοποιείται στη διαδικασία της λήψης της απόφασης για αποδοχή ή όχι της  $H_0$ , ονομάζεται στατιστική συνάρτηση ελέγχου ή ελεγχοσυνάρτηση (test statistic) και η διαδικασία που ακολουθείται ονομάζεται έλεγχος της στατιστικής υπόθεσης (test of the statistical hypothesis).

Κάθε στατιστικός δείκτης ελέγχου διαμορφώνει τον εξής λόγο:

$$\text{στατιστικό έλεγχου} = \frac{\text{η διαφορά που παρατηρούμε είναι πραγματική}}{\text{η διαφορά που παρατηρούμε οφείλεται σε τυχαίους παράγοντες και σφάλματα}}$$

Έτσι, οποιαδήποτε τιμή για το στατιστικό δείκτη ελέγχου είναι μεγαλύτερη από μονάδα υποδηλώνει ότι η πιθανότητα λήψης των συγκεκριμένων αποτελεσμάτων που έχουμε από το δείγμα μας είναι μεγαλύτερη από την πιθανότητα αυτά τα δεδομένα να οφείλονται σε τυχαίους παράγοντες. Ωστόσο, ένας ερευνητής θέλει να αποδείξει ότι η πιθανότητα λήψης

αυτών των αποτελεσμάτων είναι σημαντικά μεγαλύτερη, και όχι απλά μεγαλύτερη, από το να είναι τυχαία. Αυτό καθορίζεται από το επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha$ .

Το σύνολο των τιμών που η στατιστική αυτή συνάρτηση μπορεί να πάρει για διαφορετικά δείγματα μπορεί να χωρισθεί σε δύο περιοχές. Μια από αυτές θα αντιστοιχεί στην περιοχή απόρριψης (rejection region) και η άλλη στην περιοχή αποδοχής (acceptance region) της μηδενικής υπόθεσης. Εάν η τιμή της στατιστικής συνάρτησης που υπολογίζουμε σε ένα συγκεκριμένο δείγμα βρίσκεται στην περιοχή απόρριψης, τότε η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται και αποφασίζουμε υπέρ της εναλλακτικής υπόθεσης. Εάν, η τιμή της στατιστικής συνάρτησης βρίσκεται στην περιοχή αποδοχής, τότε δεν μπορούμε να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση. Η τιμή εκείνη της παραμέτρου η οποία διαχωρίζει την περιοχή αποδοχής από τη περιοχή απόρριψης λέγεται κρίσιμο σημείο (critical point).

Ωστόσο, όσο αντιπροσωπευτικό και αν είναι το δείγμα, πάντα θα υπάρχει μια ασυμφωνία (σφάλμα δειγματοληψίας, τυχαίο σφάλμα) ανάμεσα στην πραγματική τιμή της παραμέτρου και της εκτίμησής της. Το ερώτημα λοιπόν που προκύπτει είναι αν η διαφορά ανάμεσα στην εκτίμηση της παραμέτρου και στην «πραγματική» τιμή που προβλέπει η μηδενική υπόθεση για την παράμετρο του πληθυσμού είναι πραγματική ή οφείλεται απλά σε σφάλματα δειγματοληψίας. Για να απαντήσει σε αυτό το ερώτημα ο ερευνητής χρειάζεται να θέσει κάποια κριτήρια που καθορίζουν επακριβώς πόση διαφορά χρειάζεται να υφίσταται ανάμεσα σε αυτές τις δύο τιμές, ώστε να δικαιολογείται η απόφαση να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση. Αν τελικά αποφασίσει να απορρίψει τη μηδενική υπόθεση, θα πρέπει να καθορίσει το βαθμό βεβαιότητας με τον οποίο προβαίνει σε μία τέτοια απόφαση, ή με άλλα λόγια την πιθανότητα τα αποτελέσματα της ανάλυσής του να είναι εσφαλμένα. Η πιθανότητα αυτή ονομάζεται επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha$  (level of significance), και καθορίζει τη μέγιστη πιθανότητα το αποτέλεσμα μιας στατιστικής ανάλυσης να οφείλεται σε σφάλματα ή τυχαίους παράγοντες και να μην είναι πραγματική.

Τα αποτελέσματα της παραπάνω στατιστικής δοκιμασίας ενδέχεται να οδηγήσουν σε δυο είδη σφαλμάτων, το σφάλμα τύπου I και το σφάλμα τύπου II, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 2. Το σφάλμα τύπου I συνίσταται στην απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης, ενώ αυτή είναι σωστή. Δηλαδή, αποδεχόμαστε την ύπαρξη διαφοράς ανάμεσα σε δυο ομάδες, ενώ αυτή δεν υπάρχει στην πραγματικότητα. Το σφάλμα τύπου II συνίσταται στην αποδοχή της μηδενικής υπόθεσης, ενώ αυτή είναι λανθασμένη. Δηλαδή, αποδεχόμαστε την μη ύπαρξη διαφοράς ανάμεσα σε δυο ομάδες, ενώ αυτή υπάρχει στην πραγματικότητα.



Πίνακας 2: Σφάλματα και πιθανότητες που υπεισέρχονται σε στατιστικούς ελέγχους υποθέσεων.

		ΑΛΗΘΕΙΑ	
		H <sub>0</sub> Σωστή	H <sub>1</sub> Σωστή
ΑΠΟΦΑΣΗ	Δεχόμαστε την H <sub>0</sub>	Σωστή απόφαση 1-α	<b>Σφάλμα Τύπου II</b> β
	Απορρίπτουμε την H <sub>0</sub>	<b>Σφάλμα Τύπου I</b> α	Σωστή απόφαση 1-β

Η πιθανότητα σφάλματος τύπου I εκφράζεται μέσω του επιπέδου σημαντικότητας  $\alpha$ , το οποίο συνήθως θέτουμε στο 0.5% και το οποίο επιλέγουμε εκ' των προτέρων, προτού πραγματοποιήσουμε τον έλεγχο μας. Η τιμή αυτή δηλώνει τη μέγιστη πιθανότητα που ο ερευνητής επιτρέπει στον εαυτό του να κάνει σφάλμα τύπου I. Η πιθανότητα 1-β εκφράζει την πιθανότητα να εντοπίσουμε μια διαφορά εφόσον αυτή υπάρχει και ονομάζεται ισχύς του στατιστικού ελέγχου. Ικανοποιητική ισχύς μιας έρευνας θεωρείται η ισχύς μεταξύ 80% και 90%. Η ισχύς αυξάνει όσο αυξάνει ο αριθμός των παρατηρήσεων, αλλά εξαρτάται και από το μέγεθος της διαφοράς που θέλουμε να τεκμηριώσουμε και από το επίπεδο σημαντικότητας.

Γενικά, στη στατιστική, όταν θέλουμε να πραγματοποιήσουμε κάποιον έλεγχο για την τιμή μιας παραμέτρου  $\theta$  ακολουθούμε τα εξής βήματα:

1. Ορίζουμε την μηδενική υπόθεση  $H_0 : \theta = \theta_0$  ή  $H_0 : \theta \leq \theta_0$  ή  $H_0 : \theta \geq \theta_0$ .
2. Ορίζουμε την εναλλακτική υπόθεση  $H_0 : \theta \neq \theta_0$  ή  $\theta > \theta_0$  ή  $\theta < \theta_0$ .
3. Καθορίζουμε το επίπεδο σημαντικότητας

$$\alpha = P(\text{απορρίπτω την } H_0 | \theta = \theta_0 \text{ ή } \theta \leq \theta_0 \text{ ή } \theta \geq \theta_0) .$$

4. Ορίζουμε μια κατάλληλη δειγματοσυνάρτηση και υπολογίζουμε τη τιμή της με βάση τις τιμές που έχουμε πάρει από το δείγμα μας.
5. Καθορίζουμε την περιοχή απόρριψης  $R$ , της μηδενικής υπόθεσης, από τη σχέση  $P(\hat{\theta} \in R | H_0) = \alpha$ .

6. Ελέγχουμε τη τιμή του στατιστικού και αν αυτή ανήκει στην περιοχή απόρριψης  $R$  απορρίπτουμε την  $H_0$ .

Όταν εκτιμούμε την τιμή μιας παραμέτρου με βάση τις παρατηρήσεις μας, είναι απαραίτητο να υπολογίσουμε και ένα Διάστημα Εμπιστοσύνης (Confidence Interval) γύρω από αυτή την τιμή. Το Διάστημα εμπιστοσύνης περιέχει με συγκεκριμένη πιθανότητα την άγνωστη πραγματική τιμή της παραμέτρου στον πληθυσμό. Ο βαθμός εμπιστοσύνης με τον οποίο σχετίζεται ένα διάστημα εμπιστοσύνης, δηλαδή η πιθανότητα ότι το διάστημα περιέχει την πραγματική τιμή της παραμέτρου, ονομάζεται επίπεδο εμπιστοσύνης (Confidence Level). Το επίπεδο εμπιστοσύνης ισούται με  $1 - \alpha$ , όπου  $\alpha$  το επίπεδο σημαντικότητας.

Το ακριβές επίπεδο σημαντικότητας ενός ελέγχου (p-value) εκφράζει την πιθανότητα, αν θεωρήσουμε ότι ισχύει η μηδενική μας υπόθεση, να παρατηρηθεί μια τιμή του στατιστικού τόσο ή και περισσότερο ακραία από αυτήν που έδωσε το δείγμα. Συνεπώς, «μικρή» τιμή της p-τιμής ελέγχου μας οδηγεί στην απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης. Το πόσο μικρή θα είναι αυτή η p-τιμή ελέγχου καθορίζεται από το επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha$ : για p-τιμή ελέγχου  $\leq \alpha$  συνήθως απορρίπτουμε τη μηδενική μας υπόθεση. Ουσιαστικά, μπορούμε να το ερμηνεύσουμε σαν το χαμηλότερο επίπεδο σημαντικότητας στο οποίο μπορεί να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση, δεδομένου του στατιστικού ελέγχου που έχουμε υπολογίσει υπό την  $H_0$ .

Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην χρήση του p-value και στον έλεγχο υποθέσεων, που έχουν ως αποτέλεσμα τη διχοτόμηση μεταξύ στατιστικά σημαντικού και μη αποτελέσματος. Όμως, στις ιατρικές έρευνες οι ερευνητές ενδιαφέρονται συνήθως να προσδιορίσουν το μέγεθος της διαφοράς της εξεταζόμενης έκβασης μεταξύ δυο ομάδων, και όχι μόνο για μια απλή ένδειξη για το αν είναι ή όχι στατιστικά σημαντική η διαφορά.

Γενικά, στην ιατρική έρευνα μας ενδιαφέρει και η κλινική σημασία του ευρήματος [1]. Το p-value ως έννοια είναι κάτι θεωρητικό και η επιλογή του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας στο 0.5 είναι ναί μεν ευρέως αποδεκτή από την επιστημονική κοινότητα, αλλά είναι αυθαίρετη. Ειδικά στην ιατρική έρευνα, ακόμα και μια μικρή μη στατιστικά σημαντική διαφορά μπορεί να είναι πολύ σημαντική για τον κλινικό ιατρό. Βέβαια, εδώ να τονίσουμε ότι όταν θέλουμε να τεκμηριώσουμε στατιστικά σημαντικά μια πολύ μικρή διαφορά, τότε χρειαζόμαστε και μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, δηλαδή το επίπεδο σημαντικότητας εξαρτάται από το μέγεθος του δείγματος. Πολλές φορές όμως, ιδιαίτερα σε

αναδρομικές έρευνες, το δείγμα είναι συγκεκριμένο και πιθανόν μη επαρκές για την τεκμηρίωση μιας μικρής διαφοράς. Για αυτό τον λόγο πολλές φορές στην ιατρική έρευνα, θεωρείται ότι τιμές του p-value μεγαλύτερες του 0.05, αλλά μικρότερες του 0.1 αποτελούν ένδειξη συσχέτισης που πιθανόν να μπορούσε να τεκμηριωθεί σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, εάν το δείγμα είχε μεγαλύτερο μέγεθος. Αντίθετα, και μια πολύ μεγάλη έρευνα με μεγάλο μέγεθος δείγματος μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ένα πολύ μικρό p-value, αλλά η διαφορά που έχει τεκμηριωθεί να είναι πολύ μικρή και αδιάφορη τελικά στον κλινικό ιατρό [4,5].

Γενικά, το p-value αποτελεί ένδειξη κατά της μηδενικής υπόθεσης, δηλαδή όσο μικρότερο το p-value, τόσο λιγότερο πιθανή η μηδενική υπόθεση. Από μόνα τους όμως τα p-values δεν μας επιτρέπουν να κάνουμε κάποια δήλωση για την κατεύθυνση και το μέγεθος της διαφοράς μεταξύ διαφορετικών ομάδων. Όμως, κάτι τέτοιο είναι ιδιαίτερα χρήσιμο, ειδικά όταν τα αποτελέσματα είναι στατιστικά σημαντικά. Για αυτό τον λόγο χρησιμοποιούμε τα Δ.Ε. που περιέχουν περισσότερη πληροφορία [1-5]. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης είναι μια πολύ χρήσιμη μέθοδος για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μιας έρευνας, αφού μας δίνουν ένα εύρος τιμών για την διαφορά την οποία εξετάζουμε, μέσα στο οποίο βρίσκεται η πραγματική τιμή της διαφοράς στον πληθυσμό. Συνεπώς, μπορούμε να δούμε τη κατεύθυνση της σχέσης, θετική ή αρνητική, και να έχουμε μια πληρέστερη εικόνα για την ισχύ της σχέσης. Τέλος, όσο μικρότερο το Δ.Ε., τόσο πιο ακριβής είναι η εκτίμησή μας. Όμως, μεγάλο Δ.Ε. δεν σημαίνει ότι τα αποτελέσματα της έρευνας δεν είναι έγκυρα. Απλά λόγω μικρού μεγέθους δείγματος ή λόγω δυσανάλογης κατανομή του δείγματος ανάμεσα στις δυο εξεταζόμενες ομάδες δεν έχουμε τόσο μεγάλη ακρίβεια στην εκτίμηση της μελετώμενης διαφοράς.

Συμπερασματικά, είναι σημαντικό να διαχωρίζεται η στατιστική σημαντικότητα από την κλινική και βιολογική σημασία. Ο κλινικός ιατρός ενδιαφέρεται περισσότερο για το μέγεθος της διαφοράς στην θεραπευτική αξία μεταξύ δυο θεραπευτικών αγωγών σε μια κλινική δοκιμή, καθώς αυτό είναι που καθιστά το αποτέλεσμα κλινικά σημαντικό. Συνεπώς, είναι απαραίτητο να παρουσιάζουμε σε συνδυασμό με το p-value και το Δ.Ε., ώστε να εξάγουμε πληρέστερα αποτελέσματα.

### 3.4 Πίνακες συνάφειας και έλεγχος $\chi^2$ του Pearson (Pearson's Chi-square test)

Για να εξετάσουμε την αλληλεπίδραση δύο (ποιοτικών) μεταβλητών χρησιμοποιούμε έναν πίνακα συνάφειας. Έστω ότι έχουμε δυο ποιοτικές μεταβλητές  $X, Y$ , με  $r$  και  $c$  κατηγορίες η κάθε μια αντίστοιχα. Οι γραμμές του πίνακα συνάφειας αποτελούνται από την κατηγορία της πρώτης μεταβλητής ( $r$  γραμμές) και οι στήλες του από τις κατηγορίες της δεύτερης μεταβλητής ( $c$  στήλες). Στα κελιά του παρατίθενται οι συχνότητες που αντιστοιχούν σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς των κατηγοριών των δυο μεταβλητών ( $r \times c$  συνδυασμοί).

Όταν έχουμε δυαδικές μεταβλητές απόκρισης, κατασκευάζουμε ένα  $2 \times 2$  πίνακα συνάφειας, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Οι δυο μεταβλητές μας  $X, Y$  ακολουθούν διωνυμική κατανομή, με πιθανότητες επιτυχίας  $\pi_1$  και  $\pi_2$  αντίστοιχα.

Πίνακας 3: Παράδειγμα  $2 \times 2$  πίνακα συνάφειας.

X (έκθεση στον παράγοντα κινδύνου)	Y (εξαρτημένη μεταβλητή, έκβαση)		Σύνολο
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΝΑΙ	$\alpha$	$\beta$	$\alpha + \beta$
ΟΧΙ	$\gamma$	$\delta$	$\gamma + \delta$
Σύνολο	$\alpha + \gamma$	$\beta + \delta$	$\alpha + \beta + \gamma + \delta$

Τα σύνολα των γραμμών και των στηλών είναι οι περιθώριες συχνότητες (marginal frequencies) των μεταβλητών  $X, Y$  αντίστοιχα. Αφού κατασκευάσουμε τον πίνακα συνάφειας πραγματοποιούμε ένα  $\chi^2$ -test για να ελέγξουμε εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των δυο μεταβλητών. Συγκεκριμένα ελέγχουμε την υπόθεση

$H_0$  : Οι δυο μεταβλητές μας είναι ανεξάρτητες, ισοδύναμα  $\pi_1 = \pi_2$

έναντι της εναλλακτικής

$H_1$  : Οι δυο μεταβλητές μας είναι εξαρτημένες, ισοδύναμα  $\pi_1 \neq \pi_2$

Το στατιστικό έλεγχου που χρησιμοποιούμε είναι

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(f_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}} \sim X_{\alpha, \nu}^2 \quad ,$$

όπου:

$k$  ο αριθμός των κελιών σε ένα πίνακα συνάφειας,

$f_{ij}$  η παρατηρούμενη συχνότητα στο δείγμα μας,

$e_{ij}$  η αναμενόμενη συχνότητα,

$\alpha$  το επίπεδο σημαντικότητας,

$\nu$  οι βαθμοί ελευθερίας της κατανομής.

Η κατανομή πιθανότητας της παραπάνω στατιστικής συνάρτησης προσεγγίζεται από μια  $\chi^2$  κατανομή με  $\nu = (r-1)(c-1)$  βαθμούς ελευθερίας. Για να θεωρείται έγκυρη η προσέγγιση και να χρησιμοποιήσουμε το  $\chi^2$ -test πρέπει να ισχύουν οι παρακάτω προϋποθέσεις

- Τα κελιά να μην έχουν αναμενόμενη συχνότητα  $e_{ij} < 1$ .
- Μόνο μέχρι 20% των κελιών μπορεί να έχει  $e_{ij} < 5$ .

Οι αναμενόμενες συχνότητες είναι οι θεωρητικά αναμενόμενες συχνότητες που θα είχαμε σε κάθε κελί του πίνακα αν ίσχυε η μηδενική υπόθεση  $\pi_1 = \pi_2$ . Η αναμενόμενη συχνότητα ενός κελιού στην γραμμή  $i$  και στην στήλη  $j$  υπολογίζεται γενικά πολλαπλασιάζοντας κάθε φορά το σύνολο της αντίστοιχης γραμμής με το σύνολο της αντίστοιχης στήλης και διαιρώντας με το μέγεθος του δείγματος,

$$e_{ij} = \frac{\text{Σύνολο της } i \text{ γραμμής} \times \text{Σύνολο της } j \text{ στήλης}}{\text{Μέγεθος του δείγματος}} \quad .$$

Η περιοχή απόρριψης είναι

$$\chi^2 > X_{\alpha, \nu}^2 \quad .$$

Αν το  $\chi^2$  που υπολογίζουμε πέφτει στην περιοχή απόρριψης, τότε απορρίπτουμε την μηδενική υπόθεση και συμπεραίνουμε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των δυο μεταβλητών. Ισοδύναμα, αν η p-τιμή είναι μικρότερη από 0.05, απορρίπτουμε την μηδενική υπόθεση.

### 3.5 Ο στατιστικός έλεγχος t-test

Χρησιμοποιείται για ποσοτικά δεδομένα, όταν θέλουμε να συγκρίνουμε δυο μέσες τιμές, που προέρχονται από δυο ανεξάρτητους πληθυσμούς (ομάδες). Στη συγκεκριμένη έρευνα θέλουμε να ελέγξουμε αν ο ανεξάρτητος συνεχής παράγοντας κινδύνου  $X$  (επεξηγηματική μεταβλητή) συνδέεται με την έκβαση της ασθένειας  $Y$  (δίτιμη μεταβλητή απόκρισης). Γενικά, αυτό το διαπιστώνουμε ελέγχοντας αν υπάρχει διαφορά των μέσων τιμών των ανεξάρτητων μεταβλητών ανάμεσα στις δυο συγκρινόμενες ομάδες της μεταβλητής απόκρισης, δηλαδή ανάμεσα σε δυο ομάδες  $A, B$  με  $Y=1$  και  $Y=0$  αντίστοιχα.

Πραγματοποιούμε τότε τον εξής έλεγχο υποθέσεων:

$H_0$ : Δεν υπάρχει διαφορά στη μέση τιμή της ανεξάρτητης μεταβλητής στις δυο ομάδες,  $(\mu_A = \mu_B)$

έναντι

$H_1$ : Υπάρχει διαφορά στη μέση τιμή της ανεξάρτητης μεταβλητής στις δυο ομάδες,  $(\mu_A \neq \mu_B)$ .

Έστω  $SE_A$  και  $SE_B$  τα παρατηρούμενα πιθανά σφάλματα των δυο ομάδων. Έστω  $\delta = \bar{x}_A - \bar{x}_B$  η παρατηρούμενη διαφορά των εκτιμήσεων των μέσων των δύο ομάδων, με τυπικό σφάλμα

$$SE_{\delta} = \sqrt{SE_A^2 + SE_B^2} = \sqrt{\frac{SD_A^2}{n_A} + \frac{SD_B^2}{n_B}},$$

όπου  $SD_i$  οι παρατηρούμενες τυπικές αποκλίσεις κάθε ομάδας και  $n_i$  το μέγεθος κάθε ομάδας.

Τότε μπορούμε να υπολογίσουμε το κριτήριο  $t$  προσεγγίζοντας την πραγματική τυπική απόκλιση κάθε ομάδας με την δειγματική τυπική απόκλιση

$$t = \frac{|\delta|}{SE_{\delta}} = \frac{|\delta|}{\sqrt{SE_A^2 + SE_B^2}} = \frac{|\delta|}{\sqrt{\frac{S_A^2}{n_A} + \frac{S_B^2}{n_B}}}$$

Οι βαθμοί ελευθερίας ορίζονται ως  $df = n_A + n_B - 2$ . Συγκρίνουμε την τιμή του κριτηρίου  $t$  με την αντίστοιχη θεωρητική τιμή του Πίνακα της  $t$  κατανομής για τους αντίστοιχους βαθμούς ελευθερίας. Αν η τιμή του κριτηρίου ανήκει στην κρίσιμη περιοχή, δηλαδή αν  $|t| > t_{n_A+n_B-2, \frac{\alpha}{2}}$ ,  $\alpha$  το επίπεδο σημαντικότητας, τότε απορρίπτουμε την  $H_0$  και αποδεχόμαστε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στις δυο ομάδες.

Το t-test προϋποθέτει ότι η κατανομή των δυο δειγματικών μέσων τους οποίους συγκρίνουμε προσεγγίζει την κανονική κατανομή. Το Κεντρικό Οριακό Θεώρημα (Κ.Ο.Θ) εξασφαλίζει ότι στην πράξη αυτό ισχύει πάντα για μεγάλα δείγματα, ασχέτως από την κατανομή των δεδομένων μας. Σύμφωνα με το Κ.Ο.Θ. οι μέσοι δειγμάτων που προέρχονται από πληθυσμό με πεπερασμένη διασπορά προσεγγίζουν την κανονική κατανομή, ανεξαρτήτως της κατανομής του πληθυσμού. Καθώς το μέγεθος του δείγματος αυξάνει, η διαφορά των μέσων προσεγγίζει την κανονική κατανομή και μπορεί να εφαρμοστεί το t-test.

### 3.6 Ανθεκτικές μέθοδοι στην στατιστική

Στην πραγματικότητα, τα δεδομένα που έχουμε συλλέξει σχεδόν ποτέ δεν ακολουθούν ακριβώς την κανονική κατανομή [7-9]. Επιπλέον, πολλές φορές στο δείγμα μας υπάρχουν ακραίες παρατηρήσεις (έκτοπες παρατηρήσεις, outliers), οι οποίες επηρεάζουν τον δειγματικό μέσο. Οι παρατηρήσεις αυτές μπορεί να οφείλονται σε λάθη πληκτρολόγησης, λάθη τοποθέτησης δεκαδικών ψηφίων ή σε σπάνια φαινόμενα. Οι παρατηρήσεις αυτές υπάρχουν σχεδόν πάντα σε πραγματικά δεδομένα. Οπότε, τίθεται το θέμα της επιλογής του πιο ανθεκτικού (robust) μέτρου θέσης, π.χ. της διαμέσου, για την περιγραφή των δεδομένων. Η ανθεκτικότητα (robustness), κατά μια έννοια, αναφέρεται στην μη ευαισθησία του εκτιμητή σε ακραίες παρατηρήσεις και σε παραβιάσεις των προϋποθέσεων εφαρμογής ενός στατιστικού τεστ. Για να προσδιοριστεί ο βαθμός ανθεκτικότητας μιας διαδικασίας, έχουν εισαχθεί διάφορα μέτρα ανθεκτικότητας, όπως το σημείο κατάρρευσης (breakdown point) [10]. Το σημείο κατάρρευσης ορίζεται σαν ένα τμήμα των δεδομένων το οποίο μπορεί αυθαίρετα να αλλοιωθεί, χωρίς αυτό να έχει ως αποτέλεσμα να επηρεαστεί σημαντικά ο

εκτιμητής. Για παράδειγμα, αν στον δειγματικό μέσο υπάρχει έστω και μια παρατήρηση  $x_n$ , η οποία είναι μεγάλη συγκριτικά με τις υπόλοιπες, ο μέσος θα επηρεαστεί σημαντικά, θα αυξηθεί δηλαδή σε μεγάλο βαθμό. Αυτό σημαίνει ότι ακόμα και αν υπάρχει μόνο μια ακραία παρατήρηση, ο δειγματικός μέσος δεν θα είναι αντιπροσωπευτικό μέτρο θέσης. Συνεπώς το σημείο κατάρρευσης του μέσου είναι το 0. Η διάμεσος χρησιμοποιείται συχνά ως μέτρο θέσης, όταν έχουμε λοξές κατανομές ή όταν υπάρχουν ακραίες παρατηρήσεις. Η διάμεσος είναι το σημείο εκείνο κάτω από το οποίο βρίσκεται το 50% των (διαταγμένων) παρατηρήσεων. Διαισθητικά, βλέπουμε ότι αν ένα υποσύνολο των παρατηρήσεων πάρει πολύ μεγάλες τιμές, ακόμα και αν τείνει στο άπειρο, η διάμεσος δεν θα επηρεαστεί. Το σημείο κατάρρευσης για τη διάμεσο είναι το  $\frac{1}{2}$ , για να επηρεαστεί δηλαδή η διάμεσος πρέπει το 50% των παρατηρήσεων να αποτελείται από ακραίες τιμές. Από την οπτική λοιπόν της ανθεκτικότητας, ο μέσος είναι αξιόπιστο μέτρο θέσης όταν δεν έχουμε ακραίες παρατηρήσεις ή λοξότητα στην κατανομή. Μη παραμετρικές μέθοδοι, όπως ο στατιστικός έλεγχος Mann-Whitney χρησιμοποιούν τη διάμεσο και άρα είναι πιο ανθεκτικοί. Γενικά, οι ανθεκτικές μέθοδοι εξάγουν έγκυρα συμπεράσματα ακόμα και αν μια σημαντική ποσότητα των δεδομένων είναι αλλοιωμένη. Μάλιστα είναι σε θέση να εντοπίσουν και να ανιχνεύσουν τις ακραίες παρατηρήσεις. Αντίθετα, παραμετρικές μέθοδοι όπως το t-τεστ είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στην ύπαρξη ακραίων παρατηρήσεων.

Βέβαια, οι μη παραμετρικές μέθοδοι έχουν και αρκετά μειονεκτήματα σε σχέση με τις παραμετρικές. Καταρχάς, τα μη παραμετρικά τεστ τείνουν να χρησιμοποιούν λιγότερη πληροφορία π.χ. το sign test για ένα δείγμα, που χρησιμοποιείται για να ελέγξει αν η διάμεσος είναι ίση ή όχι με μια συγκεκριμένη τιμή, προσδιορίζει μόνο αν τα δεδομένα είναι πάνω ή κάτω από τη διάμεσο, αλλά όχι πόσο πάνω ή κάτω από τη διάμεσο είναι κάθε παρατήρηση. Επιπλέον, είναι λιγότερο ισχυρά από τα αντίστοιχα παραμετρικά, οπότε είναι πιθανό να μην εντοπίσουν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά, ενώ αυτή υπάρχει, και την οποία το αντίστοιχο παραμετρικό τεστ θα εντόπιζε. Γενικά, χρειάζονται μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος από το αντίστοιχο παραμετρικό τεστ για να εντοπίσουν την ίδια διαφορά. Οπότε, όταν ικανοποιούνται οι συνθήκες του παραμετρικού τεστ, το προτιμάμε. Όταν όμως δεν πληρούνται οι προϋποθέσεις, τα μη παραμετρικά τεστ αποτελούν πολύ χρήσιμο εργαλείο για την ανάλυση των δεδομένων.



### 3.7 Ο στατιστικός έλεγχος Mann-Whitney

Είναι ο αντίστοιχος μη παραμετρικός έλεγχος του t-test. Δεν υποθέτει κάποια κατανομή για τα δεδομένα στις δυο. Όταν τα δεδομένα δεν κατανέμονται κανονικά, τα μη παραμετρικά τεστ είναι πιο ισχυρά από τα αντίστοιχα παραμετρικά [11-16]. Επιπλέον, η ασυμπτωτική σχετική αποδοτικότητα (asymptotic relative efficiency, ARE) του ελέγχου Mann-Whitney σε σχέση με το t-τεστ, ακόμα και όταν τα δεδομένα ακολουθούν την κανονική κατανομή, είναι 0.995, δηλαδή απαιτεί δείγμα  $\frac{N}{0.955}$  για να έχει την ίδια ισχύ που έχει ένα t-test σε δείγμα μεγέθους  $N$ , καθώς  $N \rightarrow \infty$ . [11-13] Το ARE ορίζεται ως ο αριθμός των επιπλέον παρατηρήσεων που χρειάζονται για να έχει ένα μη παραμετρικό τεστ την ίδια ισχύ με το αντίστοιχο παραμετρικό. Επίσης, συγκεκριμένο τεστ δεν επηρεάζεται από την ύπαρξη ακραίων παρατηρήσεων, γιατί χρησιμοποιεί την σχετική θέση των δεδομένων στην σειρά κατάταξης και όχι τα πραγματικά δεδομένα.

Συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος που χρησιμοποιεί είναι ο εξής:

- 1) Διάταξε τις παρατηρήσεις του δείγματος από τη μικρότερη στη μεγαλύτερη και στις δυο ομάδες.
- 2) Υπολόγισε την κατάταξη της κάθε παρατήρησης: Μέτρησε τον αριθμό των παρατηρήσεων σε κάθε μια από τις δυο ομάδες που είναι μικρότερες από κάθε άλλη παρατήρηση της άλλης ομάδας. Αυτό γίνεται με τον παρακάτω αλγόριθμο:
  - (a) Πάρε την πρώτη παρατήρηση από την πρώτη ομάδα, και μέτρησε τον αριθμό των παρατηρήσεων από τη δεύτερη ομάδα που είναι μικρότερες από αυτή.
  - (b) Κατάγραψε αυτό τον αριθμό, ο οποίος είναι η κατάταξη της συγκεκριμένης παρατήρησης.
  - (c) Επανάλαβε για όλες τις παρατηρήσεις της πρώτης ομάδας.
  - (d) Επανάλαβε τα (a), (b), (c) για τη δεύτερη ομάδα.

- 3) Πρόσθεσε τις κατατάξεις από το βήμα 2 για την πρώτη ομάδα και ονόμασε αυτό το άθροισμα  $K_1$ . Πρόσθεσε τις κατατάξεις από το βήμα 2 για την δεύτερη ομάδα και ονόμασε αυτό το άθροισμα  $K_2$ .
- 4) Θέτω  $M = \max \{K_1, K_2\}$ .
- 5) Το στατιστικό ελέγχου είναι

$$U = n_1 \cdot n_2 + n_M \frac{(n_M + 1)}{2} - M$$

όπου  $n_M$  το πλήθος του δείγματος της ομάδας με το μεγαλύτερο  $K$ ,  $n_1, n_2$  το μέγεθος δείγματος της πρώτης και της δεύτερης ομάδας αντίστοιχα.

### 3.8 Shapiro - Wilk τεστ κανονικότητας

Ένα σημαντικό πρόβλημα στην στατιστική είναι η εξεύρεση πληροφορίας σχετικά με την μορφή της κατανομής από την οποία προέρχεται ένα τυχαίο δείγμα. Οι περισσότεροι έλεγχοι γίνονται με την προϋπόθεση ότι (υπό την  $H_0$ ) το τυχαίο δείγμα προέρχεται από μια συγκεκριμένη κατανομή. Έλεγχοι αυτής της μορφής καλούνται «έλεγχοι καλής προσαρμογής» των δεδομένων σε μια συγκεκριμένη κατανομή. Το Shapiro Wilk είναι ένας τέτοιος στατιστικός έλεγχος, που ελέγχει την υπόθεση  $H_0$ : τα δεδομένα προέρχονται από κανονική κατανομή,  $H_1$ : τα δεδομένα δεν προέρχονται από κανονική κατανομή.

Έστω ένα τυχαίο δείγμα  $X_1, \dots, X_n$   $n$  ανεξάρτητων και ισόνομων παρατηρήσεων που προέρχονται από μια τυχαία μεταβλητή  $X$  που ακολουθεί την τυποποιημένη κανονική κατανομή.

Συμβολίζουμε  $x_{(1)} \leq \dots \leq x_{(n)}$  τις διατεταγμένες τιμές του τυχαίου δείγματος  $x_i$ ,  $i = 1, \dots, n$  και  $\mathbf{x}' = (x_{(1)}, \dots, x_{(n)})$ . Για ευκολία, θα αφαιρέσουμε τις παρενθέσεις από τους δείκτες και με  $x_1, \dots, x_n$  θα συμβολίζουμε από δω και πέρα το διατεταγμένο κατά αύξουσα σειρά δείγμα. Επιπλέον, έστω  $\mathbf{m}' = (m_1, \dots, m_n)$  το διάνυσμα των αναμενόμενων τιμών των  $X_i$ ,  $i = 1 \dots n$  και  $V = (v_{ij})$ , ο αντίστοιχος  $n \times n$  πίνακας συνδιασποράς,

$$E[X_i] = \mu_i, \quad i = 1 \dots n \quad (3.1)$$

$$\text{Cov}(X_i, X_j) = v_{ij}, \quad i = 1 \dots n. \quad (3.2)$$

Στόχος τώρα είναι να ελέγξουμε αν μια τ.μ.  $Y$  ακολουθεί την κανονική κατανομή με άγνωστη μέση τιμή  $\mu$  και διασπορά  $\sigma^2$ . Έστω ότι έχουμε ένα τυχαίο δείγμα  $Y_1, \dots, Y_n$ . Τότε  $\mathbf{y}' = (y_{(1)}, \dots, y_{(n)})$  το διάνυσμα των διατεταγμένων κατά αύξουσα σειρά παρατηρήσεων. Αντίστοιχα με τον συμβολισμό για τα  $X_i$ , αφαιρούμε και εδώ για λόγους ευκολίας τις παρενθέσεις από τους δείκτες και με  $Y_1, \dots, Y_n$  θα αναφερόμαστε στις διατεταγμένες παρατηρήσεις.

Για να ελέγξουμε την υπόθεση της κανονικότητας ένα απλό γραμμικό μοντέλο προσαρμόζεται με βάση τις  $n$  παρατηρήσεις:

$$y_i = \mu + \sigma x_i, \quad i = 1 \dots n. \quad (3.3)$$

Αν ερμηνεύσουμε το  $\sigma x_i$  σαν τον όρο του τυχαίου σφάλματος, πρέπει να ορίσουμε νέα τυχαία σφάλματα  $\varepsilon_i = \sigma x_i - \sigma m_i$ , ώστε οι όροι αυτοί να έχουν αναμενόμενη τιμή μηδέν. Συνεπώς, προσθέτουμε τον όρο  $\sigma m_i$  στην Εξίσωση (3.3) και παίρνουμε

$$y_i = \mu + \sigma m_i + \varepsilon_i, \quad i = 1 \dots n. \quad (3.4)$$

Τότε ισχύει λόγω των Εξισώσεων (3.1) και (3.2)

$$\begin{aligned} E[\varepsilon_i] &= E[\sigma x_i - \sigma m_i] = \sigma m_i - \sigma m_i = 0, \quad i = 1, \dots, n \\ \text{Cov}(\varepsilon_i, \varepsilon_j) &= \text{Cov}(\sigma x_i - \sigma m_i, \sigma x_j - \sigma m_j) = \sigma^2 \text{Cov}(X_i, X_j) = \sigma^2 v_{ij}, \quad i = 1, \dots, n, \quad j = 1, \dots, n \end{aligned} \quad (3.5)$$

Για να γράψουμε τώρα το μοντέλο (3.4) σε μορφή πινάκων, χρησιμοποιούμε το συμβολισμό  $\boldsymbol{\varepsilon} := (\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n)'$  και  $\mathbf{1} := (1, \dots, 1)' \in \mathbb{R}^n$ . Οπότε έχουμε

$$\mathbf{y} = m\mathbf{1} + \sigma\mathbf{m} + \boldsymbol{\varepsilon} := P\boldsymbol{\Gamma} + \boldsymbol{\varepsilon}, \quad (3.6)$$

όπου  $P = (\mathbf{1}\mathbf{m}) \in \mathbb{R}^{n \times 2}$ ,  $\boldsymbol{\Gamma}' = (\mu \sigma) \in \mathbb{R}^{1 \times 2}$ . Τότε ο πίνακας συνδιασποράς της Εξίσωσης (3.5) υπολογίζεται ως,

$$\begin{aligned} \text{Cov}(\mathbf{y}) &= \text{Cov}\left(E\left[(y_i - E[y_i])(y_j - E[y_j])\right]\right)_{i,j} = \\ &= \left(E[\varepsilon_i \varepsilon_j]\right)_{i,j} = \left(\text{Cov}(\varepsilon_i, \varepsilon_j)\right)_{i,j} = \sigma^2 \left(\text{Cov}(x_i, x_j)\right)_{i,j} = \sigma^2 V. \end{aligned}$$

Η κατασκευή του στατιστικού ελέγχου γίνεται χρησιμοποιώντας τους καλύτερους εκτιμητές του μοντέλου (3.6). Δεν παρουσιάζουμε τον τρόπο υπολογισμού αυτών των εκτιμητών, γιατί ξεφεύγει από τους σκοπούς αυτής της εργασίας. Τελικά, το στατιστικό ελέγχου που χρησιμοποιεί το συγκεκριμένο τεστ είναι το

$$W = \frac{\left(\sum_{i=1}^n a_i y_i\right)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}, \quad (3.7)$$

όπου  $a' = (a_1, \dots, a_n) = \frac{m'V^{-1}}{(m'V^{-1}V^{-1}m)^{1/2}}$ . Ονομάζεται W statistic και είναι αφιερωμένο στους

Shapiro και Wilk, που ανέπτυξαν αυτό το τεστ κανονικότητας το 1965.

## Αναφορές

### A) Ξενόγλωσση βιβλιογραφία

Agresti A., (2002). *Categorical Data Analysis*, John Wiley & Sons.

Casella G., Berger O., (2002). *Statistical inference*, Duxbury Press.

Gardner MJ, et al., (2002). *Confidence intervals rather than P values Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines*, BMJ Books.

Conover W. J., (1980). *Practical Nonparametric Statistics*, John Wiley & Sons.

### B) Ξενόγλωσσα άρθρα

1. Braitman L.E., (1991). Confidence intervals assess both clinical significance and statistical significance, *Ann Intern Med.*, **114**: 515-7.
2. Feinstein A.R., (1998). P-values and confidence intervals: two sides of the same unsatisfactory coin, *J Clin Epidemiol*, **51**: 355-60. PMID:9539892.
3. Gardner M.J., Altman D.G., (1986). Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing, *Br Med J*, **292**: 746–750. PMID: 3082422.
4. Guyatt G., Jaeschke R., Heddle N., Cook D., Shannon H., Walter S., (1995). Basic statistics for clinicians: 2. interpreting study results: confidence intervals, *CMAJ.*, **152**:169–173. PMID: 7820798.
5. Sim J, Reid N., (1999). Statistical inference by confidence intervals: issues of interpretation and utilization, *Phys Ther.*, **79**:186–195. PMID: 10029058.
6. Conover W.J., Iman R. L., (1981). "Rank Transformations as a Bridge Between Parametric and Nonparametric Statistics", *The American Statistician*, **35**: 124–129.
7. Bridge P, Sawilowsky S., (1999). Increasing physicians' awareness of the impact of statistics on research outcomes: comparative power of the t-test and Wilcoxon rank sum test in small samples applied research, *J Clin Epidemiol.*, **52**:229–235.

8. Hill M., Dixon W., (1982). Robustness in real life: a study of clinical laboratory data, *Biometrics*, **38**:377–396.
9. Micceri T., (1989). The unicorn, the normal curve, and other improbably creatures, *Psychol Bull.*, **105**:156–166.
10. Donoho D., Huber P., (1983). *The notion of breakdown point*, Belmont: Wadsworth. pp. 157–184.
11. Hodges J., Lehman E., (1956). The efficiency of some nonparametric competitors of the t test, *Ann Math Stat.*, **23**: 169–192.
12. Chernoff H., Savage I., (1958). Asymptotic normality and efficiency of certain nonparametric tests, *Ann Math Stat.*, **29**: 927–999.
13. Dixon W., (1954). Power under normality of several nonparametric tests, *Ann Math Stat.*, **25**: 610–614.
14. Tanizaki H., (1997). Power comparison of nonparametric tests: small sample properties from Monte Carlo experiments, *J Appl Stat.*, **24**: 603–632.
15. Neave H., Granger C., (1968). A Monte Carlo study comparing various two-sample tests for differences in the mean, *Technometrics*, **10**: 509–522.
16. Stigler SM., (1977). Do robust estimators work with real data, *Ann Stat.*, **5**: 1055–1098.

### Γ) Ελληνική βιβλιογραφία

Ηλίοπουλος Γ., (2006). *Βασικές μέθοδοι εκτίμησης παραμέτρων με σημείο και διάστημα*, Αθήνα: Εκδόσεις Σταμούλη Α.Ε..

Κοκολάκης, Γ., Φουσκάκης Δ., (2009). *Στατιστική Θεωρία και εφαρμογές*, Αθήνα: Εκδόσεις Συμεών.

Τριχόπουλος Δ., Λάγιου Π. Δ., (2002). *Γενική και κλινική επιδημιολογία*, Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε..

Τριχόπουλος Δ., Τζώνου Α., Κατσουγιάννη Κ., (2001). *Βιοστατιστική*, Αθήνα: Εκδόσεις  
Παρισιάνου Α.Ε..

## Κεφάλαιο 4: Μοντέλα παλινδρόμησης

Οι στατιστικές μέθοδοι που αποσκοπούν στην κατασκευή μοντέλων πρόβλεψης εφαρμόζονται σε ένα ευρύ φάσμα περιοχών επιστημονικής έρευνας, ανάμεσά τους και στην Ιατρική. Έχει αναπτυχθεί πλήθος τέτοιων μοντέλων, με βασικό το κλασσικό πολλαπλό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Στόχος είναι η διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα σε μια μεταβλητή απόκρισης και σε δυο ή περισσότερες ανεξάρτητες μεταβλητές και τελικά η κατασκευή ενός μοντέλου πρόβλεψης που θα μας επιτρέψει να εξάγουμε συμπεράσματα για το «μέλλον» του πληθυσμού, χρησιμοποιώντας πληροφορίες από ένα συγκεκριμένο δείγμα. Όταν η σχέση που διερευνούμε είναι στοχαστική, δηλαδή δεν μπορούμε να προβλέψουμε με απόλυτη ακρίβεια την μεταβλητή απόκρισης, είναι απαραίτητο να γίνει χρήση κάποιου στατιστικού μοντέλου. Και αυτό γιατί είναι απαραίτητο το μοντέλο που θα χρησιμοποιήσουμε να ενσωματώνει με κάποιο τρόπο την έννοια της αβεβαιότητας, και πιο συγκεκριμένα την έννοια των τυχαίων σφαλμάτων.

Εδώ να τονίσουμε ότι μια πρωταρχική διαφορά ανάμεσα στα στατιστικά μοντέλα και στις συναρτησιακές σχέσεις, τις οποίες συναντούμε σε άλλες επιστήμες όπως η Φυσική, είναι ότι μπορεί να μην υπάρχει τελικά εξάρτηση ανάμεσα στις μεταβλητές που εξετάζουμε. Οι συναρτησιακές σχέσεις προκύπτουν μέσα από τη γνώση του μηχανισμού με τον οποίο επιδρά η  $x$  πάνω στην  $y$ , και σε αυτές τις περιπτώσεις η  $y$  εξαρτάται πράγματι από την  $x$ .

Όμως, ένα στοχαστικό μοντέλο εκφράζει μια εμπειρική σχέση, η οποία δεν έχει κάποια θεωρητική βάση, την θέλουμε να ελέγξουμε, ώστε να δούμε αν πράγματι έχει ισχύει. Κάποιες φορές μπορεί να μην γνωρίζουμε ποιες είναι οι πραγματικά σημαντικές μεταβλητές ενός φαινομένου. Δοκιμάζοντας διάφορες μεταβλητές και συγκρίνοντας διάφορα μοντέλα μεταξύ τους μπορούμε να καταλήξουμε σε χρήσιμα συμπεράσματα.

Στις βιοϊατρικές επιστήμες υπάρχει ανάγκη να εκτιμήσουμε παράγοντες όπως η έκβαση μιας ασθένειας, ο βαθμός ανάρρωσης του ασθενούς μετά από μια χειρουργική επέμβαση, η κατάσταση μιας επιδημίας. Αναπτύχθηκαν λοιπόν στατιστικά μοντέλα ανάλογα αυτών των συνεχών δεδομένων (ανάλυση παλινδρόμησης, ανάλυση διασποράς) για κατηγορικές



μεταβλητές απόκρισης. Ένα τέτοιο μοντέλο που προέρχεται από τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα είναι αυτό της λογιστικής παλινδρόμησης.

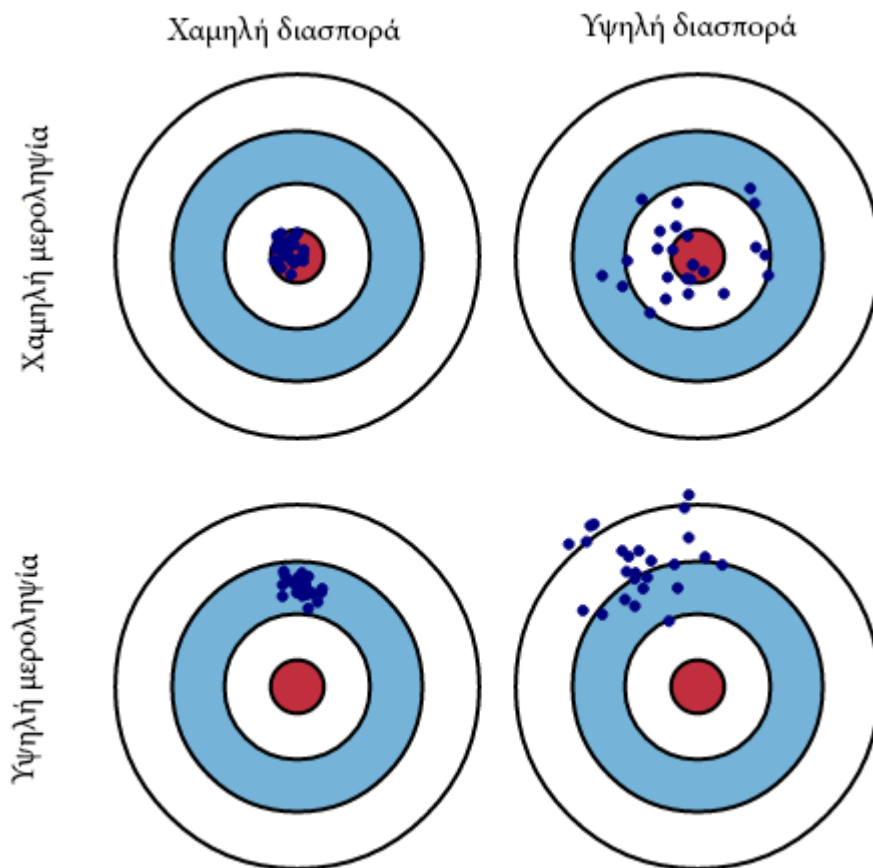
Το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμεύει όταν θέλουμε να αναπτύξουμε τη σχέση μια δυαδικής εξαρτημένης μεταβλητής και ποσοτικών ή ποιοτικών ανεξάρτητων μεταβλητών. Δυαδική ή δίτιμη μεταβλητή (binary, binomial) ονομάζουμε τη μεταβλητή που μπορεί να πάρει μόνο δύο διακριτές τιμές π.χ. 0 ή 1, θάνατος ή ίαση.

Γενικά, σκοπός της παλινδρόμησης είναι η κατασκευή ενός μοντέλου που να περιγράφει ικανοποιητικά την σχέση ανάμεσα σε μια μεταβλητή απόκρισης  $Y$  και ενός ή περισσότερων ανεξάρτητων τυχαίων μεταβλητών  $(X_1, X_2, \dots, X_p)$ . Η εύρεση του κατάλληλου μοντέλου είναι ο κύριος στόχος της ανάλυσης δεδομένων και αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία. Ουσιαστικά, θέλουμε να επιλέξουμε ένα υποσύνολο ανεξάρτητων μεταβλητών που να εξηγούν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο το μοντέλο μας. Όμως, ταυτόχρονα θέλουμε το μοντέλο αυτό να είναι απλό στον χειρισμό του και εύκολο στην ερμηνεία του. Όσο εισάγουμε μεταβλητές στο μοντέλο μας, τόσο αυτό θα προσαρμόζεται καλύτερα στα δεδομένα μας και θα μειώνεται η μεροληψία, αλλά ταυτόχρονα θα αυξάνεται ο βαθμός μεταβλητότητας. Αντίθετα, αφαιρώντας μεταβλητές μειώνεται η μεταβλητότητα και άρα η διασπορά της μεταβλητής απόκρισης, αλλά αυξάνεται η μεροληψία.

- Το σφάλμα λόγω μεροληψίας (error due to bias) είναι η διαφορά ανάμεσα στην αναμενόμενη από το μοντέλο προβλεπόμενη τιμή  $\hat{y}$  και στην πραγματική τιμή  $y$ . Έστω δηλαδή ότι πραγματοποιούσαμε τη διαδικασία κατασκευής μοντέλου πολλές φορές, συλλέγοντας άλλα δεδομένα κάθε φορά, και προσαρμόζαμε το μοντέλο. Τότε τα μοντέλα θα μας έδιναν ένα εύρος προβλέψεων για το  $y$ . Το σφάλμα μεροληψίας μετράει γενικά πόσο μακριά βρίσκονται οι προβλέψεις από την πραγματική τιμή.
- Το σφάλμα λόγω διασποράς (error due to variance) είναι η διασπορά των προβλεπόμενων τιμών. Δηλαδή, εάν πραγματοποιούσαμε την διαδικασία κατασκευής μοντέλου πολλές φορές, η μεταβλητότητα εκφράζει τον βαθμό στον οποίο διαφέρουν μεταξύ τους οι προβλέψεις για μια παρατήρηση σε κάθε υλοποίηση του μοντέλου.

Γενικά, υπάρχει ένα «σημείο ανταλλαγής» (μια αντιστάθμιση, μια σχέση ανταλλαγής και αλληλεξάρτησης, trade off) μεταξύ διασποράς και μεροληψίας (variance-bias trade off), το οποίο συνδέεται με προβλήματα υπερ-προσαρμογής (overfitting) και υπο-προσαρμογής

(underfitting). Όταν έχουμε υψηλό σφάλμα λόγω μεροληψίας και χαμηλή μεταβλητότητα τότε ενέχει ο κίνδυνος της υπο-προσαρμογής του μοντέλου στα δεδομένα που έχουμε από το δείγμα. Όμως, υψηλή μεταβλητότητα και χαμηλό σφάλμα λόγω μεροληψίας οδηγεί σε προβλήματα υπερ-προσαρμογής και άρα το μοντέλο μας δεν μπορεί να γενικευτεί εύκολα στον πληθυσμό. Όπως βλέπουμε και στο Διάγραμμα 4, ιδανικά θα θέλαμε χαμηλή μεροληψία και χαμηλή μεταβλητότητα. Επειδή όμως κάτι τέτοιο δεν είναι εφικτό, η τελική απόφαση έγκειται στο πόσο είμαστε διατεθειμένοι να «θυσιάσουμε» την αμεροληψία, δηλαδή να αυξήσουμε το σφάλμα λόγω μεροληψίας, για να «κερδίσουμε» διασπορά, δηλαδή να μειώσουμε τη μεταβλητότητα.



**Διάγραμμα 4:** Συνδυασμοί bias/variance, στο κέντρο του «στόχου» βρίσκεται η πραγματική τιμή του  $y$ .

#### 4.1 Πολλαπλό Γραμμικό Μοντέλο

Στην πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση η σχέση ανάμεσα σε εξαρτημένη και ανεξάρτητες μεταβλητές θεωρείται γραμμική και άρα η περιγραφή της γίνεται μέσω ενός γραμμικού μοντέλου. Η σχέση θα είναι τότε της μορφής

$$Y_i = \beta_0 + \sum_{j=1}^p \beta_j X_{ij} = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip}, \quad (4.1)$$

όπου τα  $\beta_j$  αποτελούν τις παραμέτρους του μοντέλου ή αλλιώς τους συντελεστές παλινδρόμησης. Η προσαρμογή της καλύτερης ευθείας, δηλαδή της καλύτερης δυνατής εκτίμησης των παραμέτρων του μοντέλου, γίνεται λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα μας, δηλαδή τις  $n$  παρατηρήσεις  $(x_i, y_i)$ ,  $i=1, \dots, n$  που έχουμε συλλέξει από το δείγμα μας. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα θα υπολογίσουμε τις εκτιμήσεις των συντελεστών του μοντέλου  $\hat{\beta}_j$ .

Η κατασκευή της παραπάνω μαθηματικής εξίσωσης αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία, καθώς θα πρέπει να γνωρίζουμε τη φύση της σχέσης μεταξύ των μεταβλητών μας. Μέσω του προσδιορισμού του μοντέλου αυτού προσπαθούμε ουσιαστικά να περιγράψουμε με τον καλύτερο δυνατό τρόπο την πληροφορία που αντλούμε από τα δεδομένα μας. Όμως, τα μοντέλα που προσπαθούμε να κατασκευάσουμε και να προσαρμόσουμε στα δεδομένα μας είναι προσεγγιστικά του πραγματικού μοντέλου που ακολουθεί ο πληθυσμός, το οποίο μας είναι άγνωστο. Στην πραγματικότητα κανένα μοντέλο δεν περιγράφει πλήρως τη συμπεριφορά του συνόλου των δεδομένων μας. Πάντα θα υπάρχει ένα μέρος πληροφορίας που δεν μπορεί να περιγραφεί από το μοντέλο μας, όσο καλή και να είναι η προσαρμογή του.

Το γραμμικό μοντέλο με την εισαγωγή και του τυχαίου σφάλματος δίνεται από τη σχέση

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_p x_{ip} + \varepsilon_i = \sum_{j=0}^p \beta_j x_{ij} + \varepsilon_i, \quad (4.2)$$

Το τυχαίο σφάλμα παριστάνει για δοθέν  $x_{i1}, \dots, x_{ip}$  την (άγνωστη) κατακόρυφη απόκλιση της παρατηρούμενης τιμής  $y_i$  από την ευθεία της γραμμικής παλινδρόμησης που είναι ακόμα άγνωστη.

Με χρήση πινάκων το μοντέλο γράφεται

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}, \quad (4.3)$$

ισοδύναμα

$$\begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ Y_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & X_{11} & X_{12} & \dots & X_{1p} \\ 1 & X_{21} & X_{22} & \dots & X_{2p} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & X_{n1} & X_{n2} & \dots & X_{np} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ \beta_p \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \varepsilon_n \end{bmatrix},$$

όπου:

- ο πίνακας  $\mathbf{y}$  είναι το  $n \times 1$  διάνυσμα της μεταβλητής απόκρισης.
- ο πίνακας σχεδιασμού  $\mathbf{X}$  διάστασης  $n \times (p+1)$  ο πίνακας των τιμών των  $p$  ανεξάρτητων μεταβλητών. Κάθε γραμμή του πίνακα αυτού αναφέρεται σε μια ξεχωριστή παρατήρηση  $i$  και κάθε στήλη σε μια ξεχωριστή ανεξάρτητη μεταβλητή. Η πρώτη στήλη είναι μονάδα και αναφέρεται στην σταθερά  $\beta_0$ .
- Ο πίνακας  $\boldsymbol{\beta}$  είναι το  $(p+1) \times 1$  διάνυσμα των συντελεστών των ανεξάρτητων μεταβλητών  $X_i$  και
- ο πίνακας  $\boldsymbol{\varepsilon}$  είναι το  $n \times 1$  διάνυσμα των τυχαίων σφαλμάτων.

Η προβλεπόμενη τιμή της τυχαίας μεταβλητής  $Y_i$  με βάση το γραμμικό μοντέλο που προσαρμόσαμε τα δεδομένα μας συμβολίζεται με  $\hat{Y}$ ,

$$\hat{Y} = E[Y | \mathbf{X} = \mathbf{x}] \quad (4.4)$$

και είναι η αναμενόμενη τιμή που θα πάρει η τ.μ. μεταβλητή  $Y$  όταν  $\mathbf{X} = \mathbf{x}$ . Η  $\hat{Y}$  είναι τυχαία μεταβλητή, δηλαδή ενδέχεται να πάρει διαφορετική σε διαφορετικό δείγμα όταν  $\mathbf{X} = \mathbf{x}$ .

Η διαφορά  $e_i = y_i - \hat{y}_i$ , όπου  $\hat{y}_i = \sum_{j=0}^p \hat{\beta}_j x_{ij}$ , μεταξύ της πραγματικής και της εκτιμώμενης τιμής της  $y_i$  ονομάζεται υπόλοιπο (residual) και μπορεί να θεωρηθεί εκτίμηση του τυχαίου

σφάλματος  $\varepsilon_i$ . Εκφράζει την κατακόρυφη απόκλιση του  $y_i$  από την προσαρμοσμένη (εκτιμημένη) ευθεία της γραμμικής παλινδρόμησης.

Η συνολική μεταβλητότητα της μεταβλητής απόκρισης που παρατηρείται στο δείγμα μας (SST) μπορεί να αναλυθεί σε άθροισμα δυο συνιστωσών μεταβλητότητας: στο SSR και στο SSE. Το SSR είναι το άθροισμα τετραγώνων λόγω παλινδρόμησης και εκφράζει το μέρος της μεταβλητότητας της  $Y$  που εξηγείται (αποδίδεται) στο προσαρμοσμένο μοντέλο. Το SSE είναι το άθροισμα τετραγώνων λόγω υπολοίπων ή σφάλματος και εκφράζει το μέρος της μεταβλητότητας της  $Y$  που δεν εξηγείται από το προσαρμοσμένο μοντέλο, παραμένει δηλαδή ανεξήγητο.

$$SST = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 \quad (4.5)$$

$$SSR = \sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2 \quad (4.6)$$

$$SSE = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (4.7)$$

$$SST = SSR + SSE \quad (4.8)$$

Στο μοντέλο κάνουμε τις εξής υποθέσεις:

1.  $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$   $i=1 \dots n$ , δηλαδή τα τυχαία σφάλματα ακολουθούν την κανονική κατανομή με μέση τιμή 0 και διασπορά  $\sigma^2$ .
2.  $\text{cov}(\varepsilon_i, \varepsilon_j) = 0$  για  $i \neq j$ , δηλαδή τα  $\varepsilon_i$  είναι ασυσχέτιστα.
3.  $Y_i | X_i \sim N(\mu_i, \sigma^2)$  για  $i=1 \dots n$ , δηλαδή οι μεταβλητές απόκρισης ακολουθούν την κανονική κατανομή, με ίδια διασπορά  $\sigma^2$ .

Σε κάθε περίπτωση πρέπει να ελέγχουμε αν οι παραπάνω προϋποθέσεις ικανοποιούνται. Σε αντίθετη περίπτωση δεν προχωράμε σε προσαρμογή του μοντέλου. Από αυτές τις υποθέσεις όμως πηγάζουν και οι περιορισμοί του μοντέλου:

- Η εξαρτημένη μεταβλητή πρέπει να είναι συνεχής, συνεπώς δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για δυαδική μεταβλητή απόκρισης.
- Η συσχέτιση ανάμεσα στην εξαρτημένη και τις ανεξάρτητες μεταβλητές είναι γραμμική.

Παρατηρούμε ουσιαστικά ότι το μοντέλο αποτελείται από τρία στοιχεία:

1. **Τυχαίος παράγοντας** (random component) : Προσδιορίζει την μεταβλητή απόκρισης και την κατανομή της. Οι  $Y_i | \mathbf{X} = \mathbf{x}$  ακολουθούν την κανονική κατανομή, με μέση τιμή  $E[Y_i | \mathbf{X} = \mathbf{x}] = \mu_i$  και ίση διασπορά  $\sigma^2$ .
2. **Συστηματικό ή μη στοχαστικό τμήμα του μοντέλου** (systematic component): Προσδιορίζει το σύνολο των επεξηγηματικών μεταβλητών. Οι επεξηγηματικές μεταβλητές  $x_1 \dots x_p$ , παράγουν έναν γραμμικό παράγοντα  $\boldsymbol{\eta} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$ .
3. **Συνάρτηση σύνδεσης** (link function): Προσδιορίζει τη γραμμική σχέση μεταξύ του στοχαστικού και του συστηματικού παράγοντα. Στο μοντέλο αυτό η συνάρτηση αυτή είναι η  $E[Y_i | \mathbf{X} = \mathbf{x}] = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$ , δηλαδή η ταυτοτική συνάρτηση.

Η πρόοδος της Στατιστικής και των υπολογιστικών προγραμμάτων μας επιτρέπει πλέον να χρησιμοποιούμε μεθόδους αντίστοιχες αυτών του απλού γραμμικού μοντέλου για την αντιμετώπιση γενικότερων περιπτώσεων:

1. Η μεταβλητή απόκρισης μπορεί να είναι και κατηγορική εκτός από συνεχή.
2. Η σχέση μεταξύ της μεταβλητής απόκρισης και των επεξηγηματικών μεταβλητών δεν χρειάζεται να είναι γραμμική.

## 4.2 Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (Generalized linear models)

Τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα επεκτείνουν (γενικεύουν) το μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, εξαλείφοντας τους περιορισμούς του. Χρησιμοποιούνται ως στατιστικά μοντέλα σε πολλές εφαρμογές λόγω του σχετικά απλού χειρισμού τους. Αντικαθιστούν την αυστηρή συνθήκη της κανονικότητας με την πιο ελαστική συνθήκη: η δεσμευμένη κατανομή πρέπει να ανήκει στην Εκθετική Οικογένεια Κατανομών. Η οικογένεια αυτή ενσωματώνει όλα τα «καλά» της κανονικής κατανομής, αλλά δεν μας περιορίζει μόνο σε αυτή. Ταυτόχρονα όμως, διατηρούν την υπόθεση του πολλαπλού γραμμικού μοντέλου για ανεξαρτησία των παρατηρήσεων μας.

Τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα περιλαμβάνουν ως ειδικές περιπτώσεις:

- Πολλαπλή Γραμμική παλινδρόμηση (General Linear Model).

- Λογιστική παλινδρόμηση (Logistic regression).
- Παλινδρόμηση Poisson (Poisson Regression).

#### 4.2.1 Εκθετική οικογένεια κατανομών

Η ανάπτυξη της θεωρίας των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων βασίζεται πάνω στην Εκθετική Οικογένεια Κατανομών (exponential family). Ο Fisher το 1934 ανέπτυξε την ιδέα ότι πολλές κατανομές πυκνότητας πιθανότητας και μάζας πιθανότητας είναι ουσιαστικά ειδικές περιπτώσεις μιας πιο γενικής κλάσης, την οποία και ονόμασε εκθετική οικογένεια. Η οικογένεια αυτή κατέχει κάποιες εξαιρετικά χρήσιμες ιδιότητες και συμπεριλαμβάνει μερικές από τις πιο συνηθισμένες κατανομές. Ανάλογα με τον αριθμό των παραμέτρων διακρίνεται σε μονοπαραμετρική και πολυπαραμετρική εκθετική οικογένεια κατανομών.

Έστω οι ανεξάρτητες και ισόνομες τ.μ.  $Y_1, Y_2, \dots, Y_n$ . Η κατανομή της  $Y_i$  ανήκει στην εκθετική οικογένεια κατανομών αν η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας (για συνεχή  $Y$ ) ή συνάρτηση μάζας πιθανότητας (για διακριτή  $Y$ ) μπορεί να γραφεί στην κανονική μορφή

$$f(y_i; \theta_i, \varphi) = \exp \left\{ \frac{y_i \theta_i - b(\theta_i)}{a(\varphi)} + c(y_i, \varphi) \right\}, \quad (4.9)$$

της οποίας το στήριγμα  $S = \{y \in \mathbb{R} : f(y) > 0\}$  να είναι ανεξάρτητο των παραμέτρων  $\theta_i$  και  $\varphi$  και οι  $a(\cdot), b(\cdot), c(\cdot)$  είναι γνωστές συναρτήσεις. Η παράμετρος  $\theta_i$  ονομάζεται φυσική ή κανονική παράμετρος (natural, canonical) και η  $\varphi$  παράμετρος κλίμακας ή μεταβλητότητας (scale, dispersion).

Η μέση τιμή και η διασπορά μιας τυχαίας μεταβλητής  $Y_i$  που ανήκει στην εκθετική οικογένεια δίνονται από τις σχέσεις:

$$E(Y_i) = \mu_i = b'(\theta_i), \quad (4.10)$$

και

$$V(Y_i) = a(\varphi)b''(\theta_i). \quad (4.11)$$

Πολλές γνωστές οικογένειες κατανομών είναι ειδικές περιπτώσεις της εκθετικής οικογένειας όπως η Κανονική κατανομή, η Διωνυμική κατανομή και η κατανομή Poisson.

#### 4.2.2 Υποθέσεις γενικευμένων γραμμικών μοντέλων

Στο γενικευμένο γραμμικό μοντέλο υποθέτουμε ότι η κατανομή κάθε μιας από τις  $Y_i|X_i$  είναι της εκθετικής οικογένειας κατανομών, δηλαδή της μορφής της εξίσωσης (4.4)

$$f(y_i; \theta_i, \varphi) = \exp \left\{ \frac{y_i \theta_i - b(\theta_i)}{a(\varphi)} + c(y_i, \varphi) \right\} \text{ και ότι εξαρτώνται από μόνο μια παράμετρο } \theta_i .$$

Η από κοινού συνάρτηση κατανομής τότε είναι

$$f(y_1, \dots, y_n; \theta_1, \dots, \theta_n, \varphi) = \exp \left\{ \sum_{i=1}^n \frac{y_i \theta_i - b(\theta_i)}{a(\varphi)} + \sum_{i=1}^n c(y_i, \varphi) \right\} . \quad (4.12)$$

Συνεπώς, τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα είναι μια κλάση μοντέλων που αποτελούνται και αυτά από τρεις παράγοντες όπως το πολλαπλό γραμμικό μοντέλο:

1. **Τυχαίος παράγοντας** : Οι  $Y_i$  είναι ανεξάρτητες τυχαίες μεταβλητές που ακολουθούν κατανομή της εκθετικής οικογένειας κατανομών με σ.π.π.  $f(y_i) = \exp \{ a(\theta_i) + b(y_i) + y_i Q(\theta_i) \}$  .
2. **Συστηματικός παράγοντας**: Οι ανεξάρτητες μεταβλητές  $x_1 \dots x_p$  , παράγουν έναν γραμμικό παράγοντα  $\eta_i = \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}$ ,  $i = 1, \dots, n$
3. **Συνάρτηση σύνδεσης** :  $g(\mu_i) = \eta_i$ , όπου  $g(\cdot)$  η συνάρτηση σύνδεσης. Στο τυπικό γραμμικό μοντέλο θεωρούμε ότι ισχύει η σχέση  $E[Y | \mathbf{X} = \mathbf{x}] = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$ , δηλαδή  $g(\mu_i) = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} \Leftrightarrow g(E[Y | \mathbf{X} = \mathbf{x}]) = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} \Leftrightarrow g(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}) = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$ , οπότε η  $g(\cdot)$  είναι η ταυτοτική συνάρτηση. Στο γενικευμένο γραμμικό μοντέλο θεωρούμε ότι η  $g(\cdot)$  είναι μια οποιαδήποτε πραγματική συνάρτηση. Η συνάρτηση σύνδεσης προσδιορίζει τη σχέση ανάμεσα στην αναμενόμενη τιμή της μεταβλητής απόκρισης  $\mu_i \equiv E[y_i | \mathbf{x}]$  και στον γραμμικό παράγοντα του μοντέλου,



$$g(\mu_i) = g(E[y_i | \mathbf{x}_i]) = \eta_i \Leftrightarrow$$

$$\eta_i = \sum_{j=0}^p \beta_j x_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_p x_{ip}, i = 1, \dots, n \quad (4.13)$$

Για την προσαρμογή ενός τέτοιου μοντέλου ακολουθούνται τα εξής βήματα:

1. Προσδιορισμός του μοντέλου, δηλαδή προσδιορισμός της κατανομής που ακολουθεί η ανεξάρτητη μεταβλητή και της συνάρτησης σύνδεσης.
2. Εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου.
3. Έλεγχος καλής προσαρμογής του μοντέλου, δηλαδή έλεγχος του πόσο καλά ταιριάζει το μοντέλο στα δεδομένα μας.

Τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα μπορούμε να τα θεωρήσουμε σαν μια «ενοποίηση» γραμμικών και μη γραμμικών μοντέλων παλινδρόμησης, που ενσωματώνουν μια πλούσια οικογένεια κανονικών και μη κανονικών μεταβλητών απόκρισης. Η προσαρμογή όλων αυτών των επιμέρους μοντέλων και οι προβλέψεις μπορούν να γίνουν κάτω από ένα ενιαίο πλαίσιο.

### 4.2.3 Εκτίμηση παραμέτρων του μοντέλου

Μια από τις πιο συνηθισμένες μεθόδους εκτίμησης παραμέτρων είναι η μέθοδος της μέγιστης πιθανοφάνειας (EMΠ). Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, ο εκτιμητής μέγιστης πιθανοφάνειας  $\hat{\theta}$  της παραμέτρου  $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_n)$  είναι εκείνες οι τιμές που μεγιστοποιούν τη συνάρτηση πιθανοφάνειας

$$L(\theta, y_1, y_2, \dots, y_n) = \prod_{i=1}^n f(y_i; \theta) \quad (4.14)$$

ή ισοδύναμα, τη λογαριθμική συνάρτηση πιθανοφάνειας

$$l(\theta, y_1, y_2, \dots, y_n) = \sum_{i=1}^n \ln f(y_i; \theta) \quad (4.15)$$

Ο εκτιμητής βρίσκεται παραγωγίζοντας τη συνάρτηση  $l(\theta, y_1, y_2, \dots, y_n)$  σε σχέση με κάθε στοιχείο  $\theta_i$  του  $\theta$  και λύνοντας το σύστημα εξισώσεων

$$\frac{\partial l(\underline{\theta}, y_1, y_2, \dots, y_n)}{\partial \theta_i} = 0 \quad , \text{ για } i = 1 \dots n. \quad (4.16)$$

Πρέπει πάντα να ελέγχουμε ότι ο Εσσιανός πίνακας (Hessian) των δευτέρων παραγώγων

είναι γνήσια αρνητικός,  $\left. \frac{\partial^2 l(\underline{\theta}, y_1, y_2, \dots, y_n)}{\partial \theta_i^2} \right|_{\underline{\theta}=\hat{\underline{\theta}}} < 0$ , δηλαδή ότι η εκτίμηση της παραμέτρου

που βρήκαμε αντιστοιχεί σε μέγιστο.

Οι βασικές ιδιότητες των εκτιμητών μέγιστης πιθανοφάνειας που τους κάνουν να υπερέχουν έναντι των άλλων εκτιμητών είναι:

1. Για μεγάλα  $n$  οι εκτιμητές είναι συνεπείς (consistent). Δηλαδή, καθώς  $n \rightarrow \infty$  ο εκτιμητής  $\hat{\underline{\theta}}$  συγκλίνει κατά πιθανότητα στην πραγματική του τιμή  $\underline{\theta}$ ,  $\hat{\underline{\theta}} \xrightarrow{p} \underline{\theta} \Leftrightarrow \lim_{n \rightarrow \infty} P\left[|\hat{\theta}_i - \theta_i| > \varepsilon\right] = 0 \quad \forall i = 1, \dots, n$ . Η σύγκλιση κατά πιθανότητα υπονοεί ότι είναι όλο και πιο απίθανο για την τ.μ.  $\hat{\theta}_i$  να λάβει τιμές οι οποίες δεν είναι κοντά στην πραγματική τιμή  $\theta_i$ .
2. Το  $Var(\hat{\underline{\theta}})$  μπορεί να υπολογιστεί: Ο πίνακας πληροφορίας  $I(\underline{\theta})$  είναι ένας  $p \times p$  πίνακας με τιμές  $I_{ij} = -\frac{\partial^2 l(\underline{\theta})}{\partial \theta_i \partial \theta_j}$ . Τότε ο αντίστροφος του ικανοποιεί την σχέση  $Var(\hat{\underline{\theta}}) \approx I^{-1}(\hat{\underline{\theta}})$ .
3. Για μεγάλα  $n$ , η κατανομή του εκτιμητή μέγιστης πιθανοφάνειας είναι προσεγγιστικά κανονική. Συνεπώς, μπορούμε να πάρουμε με εύκολο τρόπο διαστήματα εμπιστοσύνης για τα  $\theta_i$ .
4. Αν  $\hat{\underline{\theta}}$  είναι ο ΕΜΠ για το  $\underline{\theta}$ , τότε  $g(\hat{\underline{\theta}})$  είναι ο ΕΜΠ της  $g(\underline{\theta})$  (δηλαδή μετασχηματισμοί ΕΜΠ είναι ΕΜΠ).

### 4.3 Λογιστική Παλινδρόμηση

Η λογιστική παλινδρόμηση (logistic regression) εφαρμόζεται όταν η μεταβλητή απόκρισης είναι δυαδική, περιγράφει δηλαδή «επιτυχία - αποτυχία» π.χ. βελτίωση ή μη βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς μετά από θεραπεία, επιβίωση ή θάνατος. Μια δυαδική μεταβλητή απόκρισης μας αναγκάζει να εφαρμόσουμε μεθοδολογία διαφορετική από αυτή που χρησιμοποιούμε στην συνηθισμένη γραμμική παλινδρόμηση.

Η μέθοδος της λογιστικής παλινδρόμησης προτάθηκε την δεκαετία του 70 σαν εναλλακτική τεχνική για ξεπεραστούν οι περιορισμοί της ανάλυσης για τον χειρισμό δυαδικών μεταβλητών απόκρισης. Έγινε διαθέσιμη στα στατιστικά πακέτα στις αρχές της δεκαετίας του 80. Χρησιμοποιείται ευρέως στην Επιδημιολογική έρευνα, όπου συχνά η μεταβλητή απόκρισης που μελετάται είναι η ύπαρξη ή όχι μιας ασθένειας.

Παρακάτω παρουσιάζουμε το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης για δυαδική μεταβλητή απόκρισης. Το μοντέλο μπορεί να επεκταθεί και για κατηγορική μεταβλητή με περισσότερες από δυο κατηγορίες.

Έστω ότι έχουμε  $n$  παρατηρήσεις  $(y_1, \dots, y_n)$  της δυαδικής μεταβλητής απόκρισης  $\mathbf{Y} = (Y_1, Y_2, \dots, Y_n)$ . Οι μεταβλητές  $Y_i$  μπορούν να πάρουν μόνο τις τιμές 0 και 1, άρα ακολουθούν την κατανομή Bernoulli. Ορίζουμε  $\pi$  την πιθανότητα «επιτυχίας» ή την πιθανότητα να έχουμε το αποτέλεσμα που θέλουμε,  $\pi_i = P[Y_i = 1 | \mathbf{x}_i]$  και  $1 - \pi_i = P[Y_i = 0 | \mathbf{x}_i]$  η πιθανότητα αποτυχίας.

Έστω ότι προσαρμόζαμε το πολλαπλό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Τότε το μοντέλο μας θα ήταν

$$E[Y_i | \mathbf{x}_i] = \sum_{j=0}^p \beta_j x_{ij}, \quad i = 1, \dots, n, \quad (4.17)$$

όπου  $\mathbf{x}_i^T = (x_{i0}, x_{i1}, \dots, x_{ip})$  το διάνυσμα των επεξηγηματικών μεταβλητών του μοντέλου για την  $i$ -οστή παρατήρηση.

Όμως, τα  $Y_i$  ακολουθούν την κατανομή Bernoulli και άρα έχουμε

$$E[Y_i | \mathbf{x}_i] = 1 \cdot \pi_i + 0(1 - \pi_i) = \pi_i$$

$$V[Y_i | \mathbf{x}_i] = \sigma_{y_i}^2 = E\{Y_i - E[Y_i]\}^2 = (1 - \pi_i)^2 \pi_i + (0 - \pi_i)^2 (1 - \pi_i) = \pi_i(1 - \pi_i)$$

Συνεπώς,

$$E[Y_i | \mathbf{x}_i] = \pi_i = \sum_{j=0}^p x_i \beta_j \quad (4.18)$$

$$V[Y_i | \mathbf{x}_i] = \pi_i(1 - \pi_i)$$

Παρατηρούμε ότι σε αυτή την περίπτωση η ανάλυση δεν μπορεί να γίνει μέσω του κλασσικού πολλαπλού γραμμικού μοντέλου παλινδρόμησης για τέσσερις πολύ βασικούς λόγους:

1. Όταν υπολογίζουμε/εκτιμούμε την προβλεπόμενη τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής  $E[Y_i | \mathbf{x}_i]$ , ουσιαστικά υπολογίζουμε τη πιθανότητα  $\pi_i$  να πάρει κάποια συγκεκριμένη τιμή. Η πιθανότητα αυτή εξ' ορισμού πρέπει να είναι μεταξύ του 0 και του 1. Αν χρησιμοποιήσουμε το κλασσικό πολλαπλό μοντέλο θα πάρουμε στο δεξί μέρος της εξίσωσης (1) τιμές μικρότερες του μηδενός ή μεγαλύτερες της μονάδας, ειδικά αν η ανεξάρτητη μεταβλητή  $X_i$  είναι συνεχής, κάτι που προφανώς αντιβαίνει στον ορισμό της πιθανότητας. Άρα, χρειαζόμαστε μια συνάρτηση σύνδεσης που να απεικονίζει το διάστημα (0,1), στο οποίο παίρνει τιμές η  $E[Y_i | \mathbf{x}_i]$ , σε όλο το  $\mathbb{R}$ .
2. Τα σφάλματα  $\varepsilon_i$  μπορούν να πάρουν μόνο δυο τιμές:

$$\begin{aligned} \varepsilon_i &= 1 - \sum_{j=1}^p x_i \beta_j, & y_i &= 1 \\ \varepsilon_i &= -\sum_{j=1}^p x_i \beta_j, & y_i &= 0 \end{aligned},$$

άρα προφανώς δεν μπορούν να ακολουθούν την κανονική κατανομή.

3. Όταν η εξαρτημένη μεταβλητή είναι δίτιμη σύμφωνα με την (4.18) έχει τυπική απόκλιση  $\sigma_{y_i}^2 = \pi_i(1 - \pi_i)$ . Παρατηρούμε ότι η τυπική απόκλιση είναι συνάρτηση της μέσης τιμής  $\pi_i$ . Συνεπώς, η συνθήκη της ομοσκεδαστικότητας δεν γίνεται να ικανοποιείται.

Η λογική της λογιστικής παλινδρόμησης είναι παρόμοια με αυτή της γραμμικής πολλαπλής παλινδρόμησης, με τη διαφορά ότι επειδή η εξαρτημένη μεταβλητή είναι κατηγορική, δεν

προβλέπουμε πιθανές τιμές της εξαρτημένης μεταβλητής, αλλά ταξινόμηση σε μία εκ των δύο κατηγοριών της 0 ή 1 (classification). Δηλαδή, το μοντέλο μας προβλέπει σε ποια από τις δύο κατηγορίες θα ανήκει μια παρατήρηση της εξαρτημένης μεταβλητής στο «μέλλον». Για το λόγο αυτό, ο τρόπος υπολογισμού των προβλέψεων είναι διαφορετικός. Η βασική μαθηματική έννοια στην οποία βασίζεται η λογιστική παλινδρόμηση είναι οι σχετικές πιθανότητες (Odds). Με τη λογιστική παλινδρόμηση προσπαθούμε να μοντελοποιήσουμε τις σχετικές πιθανότητες του να συμβεί ένα γεγονός και να εκτιμήσουμε την επίδραση των ανεξάρτητων παραγόντων σε αυτές. Συγκεκριμένα μοντελοποιούμε τον φυσικό λογάριθμο (με βάση το  $e$ ) των Odds. Η συνάρτηση σύνδεσης δηλαδή είναι η  $g(\mu_i) = \ln(Odds)$  και ονομάζεται logit.

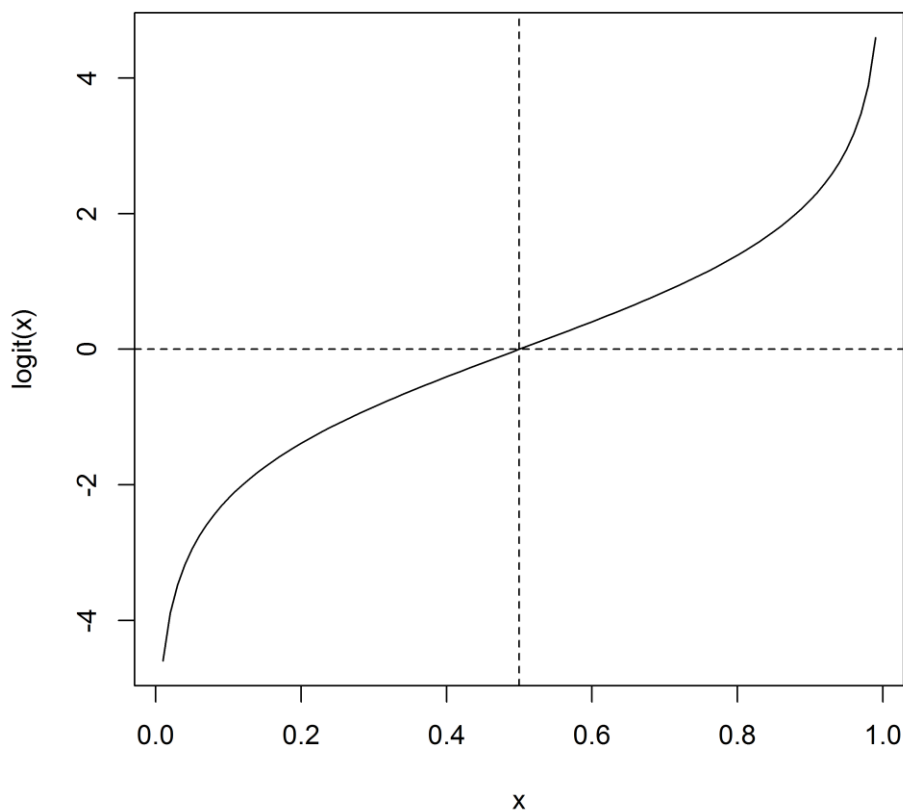
Αυτός ο μετασχηματισμός των Odds μέσω του λογαρίθμου έχει πολλές επιθυμητές ιδιότητες. Πρώτον, το logit παίρνει τιμές στο  $(-\infty, +\infty)$  που εξαλείφει τα προβλήματα των ορίων της πιθανότητας. Επίσης, το μετασχηματισμένο μοντέλο είναι γραμμικό ως προς τα  $X_i$ , που σημαίνει ότι οι επιδράσεις των ανεξάρτητων μεταβλητών στο  $\log(Odds)$  προστίθενται. Συνολικά, έχουμε μοντέλο εύκολο στη κατανόηση του, που επιτρέπει ερμηνεία των επιδράσεων των ανεξάρτητων μεταβλητών με άμεσο τρόπο και στρατηγικές κατασκευής μοντέλου που μοιάζουν με αυτές του απλού γραμμικού μοντέλου.

Η συνάρτηση logit είναι μια S καμπύλη, όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 5, όπου έχει γίνει η γραφική παράσταση για το logit μοντέλο με μια ανεξάρτητη μεταβλητή  $X$ , δηλαδή για το μοντέλο  $\ln(Odds) = \beta_0 + \beta_1 x$ . Παρατηρούμε ότι:

- Η λογιστική παλινδρόμηση αντιστοιχεί την γραμμή της παλινδρόμησης (regression line) στο διάστημα  $(0,1)$ .
- Είναι γνησίως αύξουσα όταν  $\beta_1 > 0$  και γνησίως φθίνουσα όταν  $\beta_1 < 0$ .
- Η συνάρτηση παίρνει την τιμή 0.5 στο  $x = -\frac{\beta_1}{\beta_0}$  και είναι συμμετρική ως προς το

$$\text{σημείο} \left( -\frac{\beta_1}{\beta_0}, 0.5 \right).$$

### Logistic curve



Διάγραμμα 5: Η καμπύλη της λογιστικής παλινδρόμησης για μια ανεξάρτητη μεταβλητή  $x$ .

Ας δούμε τώρα αναλυτικά το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης: Η συνάρτηση κατανομής του κάθε  $Y_i$  είναι της κατανομής Bernoulli,

$$f(y_i; \pi) = \pi^{y_i} (1-\pi)^{1-y_i} = (1-\pi) \left( \frac{\pi}{1-\pi} \right)^{y_i} = (1-\pi) \exp \left( y_i \ln \frac{\pi}{1-\pi} \right), \quad y_i = 0 \text{ ή } 1. (4.19)$$

Η σ.π. του αριθμού «επιτυχιών» σε  $n$  ανεξάρτητες δοκιμές Bernoulli ακολουθεί τη διωνυμική κατανομή με παραμέτρους  $n$  και  $\pi$ , άρα

$$\begin{aligned}
f(y) &= \binom{n}{y} \pi^y (1-\pi)^{n-y} \Leftrightarrow \\
f(y) &= \exp\left(y \ln \pi + (n-y) \ln(1-\pi) + \ln \binom{n}{y}\right) \quad (4.20) \\
&= \exp\left(y \ln \frac{\pi}{1-\pi} + n \ln(1-\pi) + \ln \binom{n}{y}\right).
\end{aligned}$$

Παρατηρούμε ότι η παραπάνω συνάρτηση ανήκει στην εκθετική οικογένεια κατανομών με

$$\theta = \ln \frac{\pi}{1-\pi}, a(\varphi) = 1, b(\theta) = -n \ln(1-\pi) = n \ln(1+e^\theta) \quad \text{και} \quad c(y, \theta) = \ln \binom{n}{y}.$$

Η φυσική

παράμετρος είναι το  $\ln \frac{\pi}{1-\pi} = \ln(Odds)$ , αφού

$$Odds = \frac{\text{πιθανότητα "επιτυχίας" (να συμβεί το γεγονός)}}{\text{πιθανότητα "αποτυχίας" (να μη συμβεί το γεγονός)}} = \frac{\pi}{1-\pi}.$$

Στην ειδική περίπτωση

που  $n=1$ , μιλάμε για δυαδικά δεδομένα.

Έστω τώρα ότι έχουμε  $p$  ανεξάρτητες μεταβλητές  $X_1, \dots, X_p$ . Η εξάρτηση της τ.μ.  $Y$  από τις  $p$  επεξηγηματικές μεταβλητές εισάγεται μέσα από την εξάρτηση της πιθανότητας επιτυχίας  $\pi$  από τις  $X_1, \dots, X_p$ . Ορίζουμε

$$\pi[x] = P[Y=1 | X_1 = x_1 \dots X_p = x_p] = 1 - P[Y=0 | X_1 = x_1 \dots X_p = x_p] \quad (4.21)$$

και παρατηρούμε ότι

$$E[Y | X_1 = x_1 \dots X_p = x_p] = \pi[x]. \quad (4.22)$$

Τότε προχωράμε στην προσαρμογή του μοντέλου

$$\ln(Odds) = \ln\left(\frac{\pi[x]}{1-\pi[x]}\right) = \sum_{j=0}^p x_j \beta_j = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p, \quad (4.23)$$

το οποίο ονομάζεται logit μοντέλο.

Παρατηρούμε ότι η συνάρτηση σύνδεσης είναι

$$g\left(E\left[Y|\mathbf{X}_1 = x_1 \dots \mathbf{X}_p = x_p\right]\right) = g(\pi[x]) = \ln(Odds) = \ln\left(\frac{\pi[x]}{1 - \pi[x]}\right), \quad (4.24)$$

είναι δηλαδή μια συνάρτηση της αναμενόμενης τιμής  $E\left[Y|\mathbf{X}_1 = x_1 \dots \mathbf{X}_p = x_p\right] = \pi(x)$  της μεταβλητής απόκρισης. Άρα, έχουμε ένα γενικευμένο γραμμικό μοντέλο με την ανεξάρτητη μεταβλητή του να ακολουθεί την κατανομή Bernoulli και συνάρτηση σύνδεσης την logit.

Λύνοντας ως προς  $\pi[x]$  παίρνουμε

$$\pi[x] = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)}. \quad (4.25)$$

Για κάθε παρατήρηση  $i$  το μοντέλο γράφεται ως

$$\ln\left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip}, \quad i = 1, \dots, n \quad (4.26)$$

όπου

$$\pi_i = \pi_{\mathbf{x}_i} = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip})} \quad (4.27)$$

η πιθανότητα επιτυχίας και συνεπώς

$$E(y_i | \mathbf{x}_i) = n_i \pi_i = n_i \frac{e^{\mathbf{x}_i \boldsymbol{\beta}}}{1 + e^{\mathbf{x}_i \boldsymbol{\beta}}} \quad (4.28)$$

και για  $n_i = 1$ , δηλαδή για δυαδικά δεδομένα

$$E(y_i | \mathbf{x}_i) = \pi_i = \frac{e^{\mathbf{x}_i \boldsymbol{\beta}}}{1 + e^{\mathbf{x}_i \boldsymbol{\beta}}}. \quad (4.29)$$



### 4.3.1 Εύρεση εκτιμητών μέγιστης πιθανοφάνειας στο λογιστικό μοντέλο

Στα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα, η προσαρμογή γίνεται με τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας. Συμβολίζουμε με  $E[Y_i|X_i] = \mu_i = n_i \pi_i$  τη μέση τιμή της τ.μ.  $Y_i|X_i$ . Η συνάρτηση πιθανοφάνειας  $L$  των τιμών  $y_1, y_2, \dots, y_n$  γράφεται ως

$$L(y; \pi) = L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^n \binom{n_i}{y_i} \pi_i^{y_i} (1 - \pi_i)^{n_i - y_i}. \quad (4.30)$$

Η πιθανοφάνεια εξαρτάται από τις άγνωστες πιθανότητες επιτυχίας  $\pi_i$ , οι οποίες εξαρτώνται από τις άγνωστες παραμέτρους  $\boldsymbol{\beta}$ ,  $\pi_i = g^{-1}(\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta})$ .

Συνεπώς, ο λογάριθμος της συνάρτησης μέγιστης πιθανοφάνειας είναι

$$\begin{aligned} l(\boldsymbol{\beta}) = \ln(L(\boldsymbol{\beta})) &= \sum_{i=1}^n \ln f(y_i; \boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^n \left\{ \ln \binom{n_i}{y_i} + y_i \ln \pi_i + (n_i - y_i) \ln(1 - \pi_i) \right\} \\ &= \sum_{i=1}^n \left\{ \ln \binom{n_i}{y_i} + y_i \ln \left( \frac{\pi_i}{1 - \pi_i} \right) + n_i \ln(1 - \pi_i) \right\} \quad (4.31) \\ &= \sum_{i=1}^n \left\{ \ln \binom{n_i}{y_i} + y_i e^{\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}} - n_i \ln(1 + e^{\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}}) \right\}. \end{aligned}$$

Παραγωγίζοντας έχουμε

$$\frac{\partial \ln(L(\boldsymbol{\beta}))}{\partial \beta_j} = \sum_{i=1}^n y_i \frac{\partial}{\partial \beta_j} (\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}) - \sum_{i=1}^n n_i \frac{\partial}{\partial \beta_j} \ln(1 + e^{\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}}),$$

όπου

$$\frac{\partial}{\partial \beta_j} (\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial}{\partial \beta_j} (\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_j x_{ij} + \dots) = x_{ij}, \quad (x_{i0} = 1)$$

και

$$\frac{\partial}{\partial \beta_j} \ln(1 + e^{\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}}) = \frac{\frac{\partial}{\partial \beta_j} (e^{\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}})}{1 + e^{\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}}} = \frac{e^{\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}}}{1 + e^{\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}}} \frac{\partial}{\partial \beta_j} (\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}) = \pi_i x_{ij}.$$

Οπότε τελικά παίρνουμε

$$\begin{aligned}\frac{\partial \ln(L(\boldsymbol{\beta}))}{\partial \beta_j} &= \sum_{i=1}^n y_i x_{ij} - \sum_{i=1}^n n_i \pi_i x_{ij} \\ &= \sum_{i=1}^n [y_i - n_i \pi_i] x_{ij}, \quad j = 0, 1, \dots, p.\end{aligned}$$

Οι εκτιμήτριες μέγιστης πιθανοφάνειας  $\hat{\beta}_j$  των  $\beta_j$  προκύπτουν με την ικανοποίηση των εξισώσεων

$$\begin{aligned}\sum_{i=1}^n [y_i - n_i \hat{\pi}_i] x_{ij} &= \sum_{i=1}^n [y_i - \hat{\mu}_i] x_{ij} = 0, \quad j = 0, 1, \dots, p \\ \Rightarrow & \\ \mathbf{X}^T (\mathbf{y} - \hat{\boldsymbol{\mu}}) &= \mathbf{0}\end{aligned}\tag{4.32}$$

Το σύστημα των  $p+1$  εξισώσεων που προκύπτει δεν επιλύεται αναλυτικά. Συνεπώς, χρησιμοποιούμε την επαναληπτική αριθμητική μέθοδο προσέγγισης Newton-Raphson για να πάρουμε τις τιμές των εκτιμητριών  $\hat{\beta}_j$ . Για τη μέθοδο NR χρειαζόμαστε και τις δεύτερες μερικές παραγώγους,

$$\frac{\partial^2 \ln(L(\boldsymbol{\beta}))}{\partial \beta_j \partial \beta_k} = \frac{\partial}{\partial \beta_k} \frac{\partial \ln(L(\boldsymbol{\beta}))}{\partial \beta_j} = \sum_{i=1}^n \left\{ x_{ij} \left( y_i - n_i \frac{\partial \pi_i}{\partial \beta_k} \right) \right\}, \quad \text{όπου } \frac{\partial \pi_i}{\partial \beta_k} = x_{ik} \pi_i (1 - \pi_i), \quad \text{οπότε}$$

$$\frac{\partial^2 \ln(L(\boldsymbol{\beta}))}{\partial \beta_j \partial \beta_k} = \sum_{i=1}^n \left\{ x_{ij} x_{ik} n_i \pi_i (1 - \pi_i) \right\}.$$

Ισχύει ότι  $\text{Var}(Y_i) = n_i \pi_i (1 - \pi_i) = v_i(\boldsymbol{\beta})$ . Θα χρησιμοποιήσουμε τον συμβολισμό

$$\mathbf{Y} = \begin{bmatrix} Y_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ Y_n \end{bmatrix}, \quad \boldsymbol{\pi} = \begin{bmatrix} \pi_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \pi_n \end{bmatrix}, \quad \mathbf{n} = \begin{bmatrix} n_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ n_n \end{bmatrix}, \quad \mathbf{X} = \begin{bmatrix} \mathbf{x}_1^T \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \mathbf{x}_n^T \end{bmatrix}, \quad \ln\left(\frac{\boldsymbol{\pi}}{1 - \boldsymbol{\pi}}\right) = \begin{bmatrix} \ln\left(\frac{\pi_1}{1 - \pi_1}\right) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \ln\left(\frac{\pi_n}{1 - \pi_n}\right) \end{bmatrix}.$$

Οπότε το μοντέλο με μορφή πινάκων γράφεται

$$\ln\left(\frac{\boldsymbol{\pi}}{1-\boldsymbol{\pi}}\right) = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta},$$

και για το  $i$ -στο στοιχείο

$$\ln\left(\frac{\pi_i}{1-\pi_i}\right) = \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}.$$

Με μορφή πινάκων ο λογάριθμος μέγιστης πιθανοφάνειας γράφεται

$$l(\boldsymbol{\beta}) = \mathbf{Y}^T \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} - \mathbf{n}^T \ln(1 + \exp(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})), \quad (4.33)$$

και

$$\dot{l}(\boldsymbol{\beta}) = \begin{bmatrix} \partial l(\boldsymbol{\beta}) / \partial \beta_0 \\ \partial l(\boldsymbol{\beta}) / \partial \beta_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \partial l(\boldsymbol{\beta}) / \partial \beta_p \end{bmatrix} = \mathbf{X}^T (\mathbf{Y} - \mathbf{n} \circ \boldsymbol{\pi}), \quad (4.34)$$

όπου με  $\circ$  συμβολίζουμε το Hadamard γινόμενο, έτσι ώστε  $\mathbf{n} \circ \boldsymbol{\pi} = \begin{bmatrix} n_1 \pi_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ n_n \pi_n \end{bmatrix}$ .

Επιπλέον, έχουμε ότι

$$E[\mathbf{Y}] = \begin{bmatrix} n_1 \pi_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ n_n \pi_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \mu_n \end{bmatrix} \equiv \boldsymbol{\mu}.$$

Οι δευτέρες μερικές παράγωγοι είναι

$$\ddot{l}(\boldsymbol{\beta}) = \left[ \frac{\partial^2 l}{\partial \beta_j \partial \beta_k} \right] = - \sum_{i=1}^n \{ x_{ij} x_{ik} v_i(\boldsymbol{\beta}) \}. \quad (4.35)$$

Ορίζουμε τον διαγώνιο πίνακα

$$\mathbf{v}(\boldsymbol{\beta}) = \text{diag}(v_1(\boldsymbol{\beta}), v_2(\boldsymbol{\beta}), \dots, v_n(\boldsymbol{\beta})) = \begin{bmatrix} v_1(\boldsymbol{\beta}) & \dots & 0 \\ 0 & v_2(\boldsymbol{\beta}) & \\ & & \vdots \\ & & & \vdots \\ 0 & & & & v_n(\boldsymbol{\beta}) \end{bmatrix}. \quad (4.36)$$

Οπότε έχουμε

$$\ddot{l}(\boldsymbol{\beta}) = -\mathbf{X}^T \mathbf{v}(\boldsymbol{\beta}) \mathbf{X}, \quad (4.37)$$

όπου το στοιχείο του  $-\mathbf{X}^T \mathbf{v}(\boldsymbol{\beta}) \mathbf{X}$  που βρίσκεται στην  $j$  γραμμή και στην  $k$  στήλη είναι το

$$\sum_{i=1}^n \{ x_{ij} x_{ik} v_i(\boldsymbol{\beta}) \}.$$

Η μέθοδος αυτή αποτελείται από τα εξής βήματα:

1. Επιλέγουμε μια αρχική εκτίμηση για τους συντελεστές π.χ.  $\hat{\boldsymbol{\beta}} = \hat{\boldsymbol{\beta}}_0 = \mathbf{0}$ .

2. Σε κάθε επανάληψη βρίσκουμε το

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}_{i+1} = \hat{\boldsymbol{\beta}}_i - \left[ \ddot{l}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_i) \right]^{-1} \dot{l}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_i) = \hat{\boldsymbol{\beta}}_i + (\mathbf{X}^T \mathbf{v}(\boldsymbol{\beta}) \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T (\mathbf{Y} - \boldsymbol{\mu}(\boldsymbol{\beta}))$$

3. Το βήμα 2 επαναλαμβάνεται μέχρι το  $\hat{\boldsymbol{\beta}}_{i+1}$  να είναι αρκετά κοντά στο  $\hat{\boldsymbol{\beta}}_i$ .

### 4.3.2 Ερμηνεία των συντελεστών του μοντέλου της λογιστικής παλινδρόμησης

Η ερμηνεία του προσαρμοσμένου μοντέλου απαιτεί να είμαστε ικανοί να εξάγουμε πρακτικά συμπεράσματα από τις εκτιμώμενες τιμές των συντελεστών. «Τι πληροφορίες μας δίνουν οι συντελεστές που εκτιμήσαμε για την ερευνητική υπόθεση για την οποία πραγματοποιήσαμε την έρευνά μας;»

Στη λογιστική παλινδρόμηση η ερμηνεία των συντελεστών γίνεται ως εξής: κρατώντας όλες τις υπόλοιπες συμμεταβλητές σταθερές και αυξάνοντας κατά μια μονάδα την επεξηγηματική μεταβλητή  $x_j$ , ο λογάριθμος των Odds μεταβάλλεται κατά τον συντελεστή  $\beta_j$  της  $X_j$  στο προσαρμοσμένο μοντέλο. Για συνεχείς επεξηγηματικές μεταβλητές, η ποσότητα  $e^{\beta_j}$  είναι ο παράγοντας με τον οποίο πολλαπλασιάζεται η σχετική πιθανότητα επιτυχίας  $\frac{\pi[x]}{1-\pi[x]}$ , όταν αυξηθεί κατά μια μονάδα η  $X_j$ , το  $e^{\beta_j}$  δηλαδή ισούται με τον λόγο σχετικών πιθανοτήτων (Odds ratio)

$$e^{\beta_j} = OR = \frac{P[Y=1|X_j+1]/P[Y=0|X_j+1]}{P[Y=1|X_j]/P[Y=0|X_j]}.$$

Αν  $\beta_j$  θετικός τότε το odds αυξάνεται καθώς αυξάνει η  $X_j$ , ενώ αν είναι αρνητικός τότε η σχετική πιθανότητα επιτυχίας μειώνεται με αύξηση της  $X_j$ .

Για δίτιμες κατηγορικές επεξηγηματικές μεταβλητές, το  $e^{\beta_j}$  εκφράζει το

$$e^{\beta_j} = OR = \frac{P[Y=1|X_j=1]/P[Y=0|X_j=1]}{P[Y=1|X_j=0]/P[Y=0|X_j=0]}.$$

Αν το  $e^{\beta_j} = OR > 0$ , τότε λέμε ότι η επεξηγηματική μεταβλητή  $X_j$  αποτελεί προστατευτικό παράγοντα, με την έννοια ότι η σχετική πιθανότητα επιτυχίας στην ομάδα αυτών που  $X_j = 1$ , που έχουν δηλαδή τον παράγοντα, είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη σχετική πιθανότητα επιτυχίας της ομάδας αυτών που  $X_j = 0$ , που δεν έχουν δηλαδή τον παράγοντα. Αντίστοιχα, αν το  $e^{\beta_j} < 0$ , τότε λέμε ότι η επεξηγηματική μεταβλητή  $X_j$  αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα, με την έννοια ότι η σχετική πιθανότητα επιτυχίας στην ομάδα αυτών που έχουν τον παράγοντα, είναι μικρότερη σε σχέση με τη σχετική πιθανότητα επιτυχίας της ομάδας αυτών που δεν έχουν τον παράγοντα.

Αυτή ακριβώς η απλή σχέση ανάμεσα στον συντελεστή του μοντέλου και του λόγου σχετικών πιθανοτήτων,  $e^{\beta_j} = OR$ , είναι που καθιστά την λογιστική παλινδρόμηση ένα ισχυρό εργαλείο στην ανάλυση δεδομένων.

#### 4.3.4 Άλλες συναρτήσεις σύνδεσης

Πέρα από τη συνάρτηση σύνδεσης logit υπάρχουν και πολλές άλλες συναρτήσεις που μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε ως συνάρτηση σύνδεσης. Στην πράξη όμως αυτές που χρησιμοποιούνται η logit, η probit και η συμπληρωματική log-log συνάρτηση.

- **probit:** Στο μοντέλο αυτό χρησιμοποιείται η συνάρτηση σύνδεσης

$$\begin{aligned} probit(E[Y]) &= probit(\pi[x]) = \Phi^{-1}(\pi[x]) = X\beta \\ \Leftrightarrow & \\ \pi[x] &= \Phi[Xb] = \Phi[\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p] \end{aligned}$$

όπου  $\Phi(\cdot)$  η συνάρτηση κατανομής της τυποποιημένης κανονικής κατανομής  $N(0,1)$ . Η τιμή  $X\beta$  θεωρείται δηλαδή ως το z-τιμή κανονικής κατανομής. Μεγαλύτερες τιμές του  $X\beta$  σημαίνει ότι το γεγονός είναι πιο πιθανό να συμβεί.

- **συμπληρωματική log-log:** Μια άλλη καμπυλόγραμμη συνάρτηση σύνδεσης με σχήμα παρόμοιο με αυτό της λογιστικής συνάρτησης είναι η  $\log\{-\log(1-\pi_i)\} = X\beta$ .
- Υπάρχει και η συνάρτηση  $\log\{-\log\pi_i\} = X\beta$ , η οποία όμως δεν χρησιμοποιείται συχνά, επειδή δεν συμπεριφέρεται καλά για  $\pi < \frac{1}{2}$ .

Σε πολλές εφαρμογές το probit και το logit μοντέλο δίνουν τα ίδια αποτελέσματα εκτός από τα σημεία που είναι κοντά στις ασύμπτωτες. Η logit και η probit σχετίζονται σχεδόν γραμμικά για τιμές του  $\pi$  στο διάστημα  $0,1 \leq \pi \leq 0,9$ . Για τον λόγο αυτό είναι δύσκολη η διάκριση μεταξύ των δυο αυτών συναρτήσεων όταν πρόκειται για ζητήματα καλής προσαρμογής. Για μικρές τιμές του  $\pi$ , η συμπληρωματική log-log συνάρτηση είναι κοντά

στην λογιστική συνάρτηση. Επίσης, όταν  $\pi \rightarrow 1$  τότε η συμπληρωματική log-log συνάρτηση τείνει στο άπειρο πολύ πιο αργά σε σύγκριση με τις άλλες τρεις συναρτήσεις

Το logit μοντέλο παρ' ότι πιο αυθαίρετο από το probit μοντέλο έχει κάποια σημαντικά πλεονεκτήματα. Πρώτον, είναι πιο εύκολο στον υπολογισμό του αφού απαιτεί μόνο τον υπολογισμό της log συνάρτησης, αντί την αντίστροφη της κανονικής κατανομής συνάρτηση. Δεύτερον, και σημαντικότερο, είναι πολύ πιο εύκολο στην ερμηνεία του. Τα logits είναι λογάριθμοι των σχετικών πιθανοτήτων (Odds) και οι διαφορές των logit είναι λογάριθμοι των λόγων σχετικών πιθανοτήτων (Odds ratios). Οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων είναι πολύ σημαντικοί στην επιδημιολογία και μέσω της λογιστικής παλινδρόμησης μπορούμε να πάρουμε άμεσα εκτιμητές τους.

#### **4.3.5 Αξιολόγηση του μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης**

##### **4.3.5.1 Συνολική αξιολόγηση του μοντέλου (Overall model evaluations)**

Αφού εκτιμήσουμε τους συντελεστές του μοντέλου, μας ενδιαφέρει να εκτιμήσουμε και το κατά πόσο οι επεξηγηματικές μεταβλητές συνδέονται στατιστικώς σημαντικά με την μεταβλητή απόκρισης. Δηλαδή, το ότι υπάρχει μια συσχέτιση ανάμεσα σε μια ανεξάρτητη και εξαρτημένη μεταβλητή, δεν σημαίνει και αυτόματα ότι αυτή η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική: μπορεί απλά να οφείλεται στην τύχη.

Με άλλα λόγια, χρειάζεται να απαντήσουμε στο εξής ερώτημα: το μοντέλο που περιέχει την ανεξάρτητη μεταβλητή μας δίνει περισσότερες πληροφορίες για την εξαρτημένη μας μεταβλητή από ότι το μοντέλο που δεν την περιέχει; Αν η απάντηση στο παραπάνω ερώτημα είναι αρνητική τότε προφανώς η μεταβλητή αυτή δεν χρειάζεται να περιλαμβάνεται στο μοντέλο μας. Για να απαντήσουμε στο παραπάνω ερώτημα πρέπει να γίνει σύγκριση των εκτιμώμενων μεταβλητών απόκρισης των δυο μοντέλων, αυτού που περιέχει την προς εξέταση μεταβλητή και αυτού που δεν την περιέχει.

Γενικά, για να ελέγξουμε τη συνολική προσαρμογή του μοντέλου μας, συγκρίνουμε τις προβλεπόμενες από το μοντέλο τιμές (predicted values) τις εξαρτημένης μεταβλητής με τις πραγματικές, παρατηρούμενες, τιμές στο δείγμα μας (observed values). Στη λογιστική

παλινδρόμηση, η σύγκριση ανάμεσα στις προβλεπόμενες και παρατηρούμενες πιθανότητες βασίζεται στον λογάριθμο της συνάρτησης πιθανοφάνειας.

Για να κατανοήσουμε καλύτερα αυτή τη σύγκριση, είναι χρήσιμο να σκεφτόμαστε τις παρατηρούμενες τιμές της μεταβλητής απόκρισης σαν να είναι και αυτές προβλεπόμενες τιμές, οι οποίες προέρχονται από ένα κορεσμένο μοντέλο. Το κορεσμένο (saturated) μοντέλο είναι το μοντέλο που περιέχει τόσες ανεξάρτητες μεταβλητές, όσες και ο αριθμός των παρατηρήσεών μας. Τότε, χρησιμοποιούμε για τη σύγκριση αυτή την ελεγχοσυνάρτηση Deviance.

### *Λόγος πιθανοφανειών – Η συνάρτηση deviance*

Όπως είδαμε η συνάρτηση πιθανοφάνειας στο λογιστικό μοντέλο είναι

$$l(y; \pi) = \sum_{i=1}^n \left\{ y_i \log \pi_i + (n_i - y_i) \log(1 - \pi_i) + \log \binom{n_i}{y_i} \right\}. \quad \text{Μια σημαντική ιδιότητα των}$$

πιθανοφανειών των εμφωλευμένων μοντέλων (μοντέλα δηλαδή στα οποία οι ανεξάρτητες μεταβλητές του ενός μοντέλου είναι υποσύνολο των ανεξάρτητων μεταβλητών που περιέχονται στο άλλο μοντέλο) είναι ότι η μεγιστοποιημένη τιμή της πιθανοφάνειας του μεγαλύτερου μοντέλου πάντα θα είναι τουλάχιστον τόση όση αυτής του μικρότερου μοντέλου. Αν και η πιθανοφάνεια για ένα μοντέλο δεν έχει κάποια ιδιαίτερα χρήσιμη ερμηνεία, ο λόγος των πιθανοφανειών για δυο εμφωλευμένα μοντέλα είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στην αξιολόγηση μοντέλων. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν ερευνούμε τη συμβολή μιας ανεξάρτητης μεταβλητής στο μοντέλο μας.

Το στατιστικό των λόγων των πιθανοφανειών (likelihood ratio statistic) υπολογίζεται ως το διπλάσιο της διαφοράς των log-likelihoods των δυο μοντέλων. Λόγω του ότι η πιθανοφάνεια του μεγαλύτερου μοντέλου είναι μεγαλύτερη από αυτή του μικρότερου (εμφωλευμένου), η διαφορά αυτή είναι πάντα θετική.

Ένα μέτρο λοιπόν της συνολικής αξιολόγησης του μοντέλου μας είναι η ελεγχοσυνάρτηση deviance. Η deviance ισούται με

$$D = -2 \ln [L(y; \hat{\pi}) - L(y; \hat{\pi}_s)] = -2 [l(y; \hat{\pi}) - l(y; \hat{\pi}_s)] \quad (4.38)$$

και κάτω από τη μηδενική υπόθεση

$$D \sim_{n-p}^2, \quad (4.39)$$

όπου  $\hat{\pi}_s$  η ΕΜΠ για το κορεσμένο μοντέλο με  $n$  παραμέτρους, έστω  $M_s$ , και  $\hat{\pi}$  η ΕΜΠ για το μοντέλο του οποίου τη προσαρμογή θέλουμε να ελέγξουμε, έστω  $M_1$ , το οποίο έχει  $p$



παραμέτρους. Για το κορεσμένο μοντέλο ισχύει ότι  $\hat{\mu}_i = y_i$ , δηλαδή οι προβλεπόμενες μέσες τιμές εκτιμώνται από τις παρατηρούμενες τιμές  $y_i$ .

Η απόκλιση (deviance) παίζει κεντρικό ρόλο στην αξιολόγηση της προσαρμογής του μοντέλου μας. Επίσης, είναι ισοδύναμη με το SSE της γραμμικής παλινδρόμησης, δηλαδή μετράει την μεταβλητότητα της μεταβλητής απόκρισης που μένει ανεξήγητη από το προσαρμοσμένο μοντέλο.

Υπό την υπόθεση ότι ισχύει το κορεσμένο μοντέλο  $M_s$  έχουμε ότι ο μεγιστοποιημένος λογάριθμος της ΕΜΠ για το κορεσμένο μοντέλο είναι

$$l_s = l(y; \pi) = \log(L(y; \pi)) = \sum_{i=1}^n \left\{ \log \binom{n_i}{y_i} + y_i \log \hat{\pi}_i + (n_i - y_i) \log(1 - \hat{\pi}_i) \right\}, \quad (4.40)$$

όπου  $\hat{\pi}_i = \frac{y_i}{n_i}$ .

Αντίστοιχα, για το μοντέλο  $M_1$  με αριθμό παραμέτρων  $p < n$  ισχύει ότι  $\hat{\mu}_i = n_i \hat{\pi}_i$ , όπου  $\hat{\pi}_i$  οι προβλεπόμενες από το μοντέλο πιθανότητες. Ο μεγιστοποιημένος λογάριθμος της ΕΜΠ για το  $M_1$  είναι

$$l_1 = l_1(y; \pi) = \log(L_1(y; \pi)) = \sum_{i=1}^n \left\{ \log \binom{n_i}{y_i} + y_i \log \hat{\pi}_i + (n_i - y_i) \log(1 - \hat{\pi}_i) \right\}. \quad (4.41)$$

Τελικά, η ελεγοσυνάρτηση deviance γίνεται,

$$\begin{aligned} D &= -2[l(y; \hat{\pi}) - l(y; \hat{\pi}_s)] = -2(l_1 - l_s) \\ &= -2 \left[ \sum_{i=1}^n \left\{ \log \binom{n_i}{y_i} + y_i \log \hat{\pi}_i + (n_i - y_i) \log(1 - \hat{\pi}_i) - \log \binom{n_i}{y_i} - y_i \log \frac{y_i}{n_i} - (n_i - y_i) \log \left(1 - \frac{y_i}{n_i}\right) \right\} \right] \\ &= -2 \left[ \sum_{i=1}^n \left\{ y_i \log \frac{\hat{\pi}_i}{\frac{y_i}{n_i}} + (n_i - y_i) \log \frac{1 - \hat{\pi}_i}{1 - \frac{y_i}{n_i}} \right\} \right] = -2 \left[ \sum_{i=1}^n \left\{ y_i \log \frac{\hat{\mu}_i}{\frac{y_i}{n_i}} + (n_i - y_i) \log \frac{1 - \frac{\hat{\mu}_i}{n_i}}{1 - \frac{y_i}{n_i}} \right\} \right] \end{aligned}$$

⇔

$$D = -2 \left[ \sum_{i=1}^n \left\{ y_i \ln \frac{\hat{\mu}_i}{y_i} + (1 - y_i) \ln \frac{n_i - \hat{\mu}_i}{\hat{\mu}_i - y_i} \right\} \right]. \quad (4.42)$$

Η ελεγχοςυνάρτηση deviance, όταν το εύρος των παρατηρήσεων που διαθέτουμε είναι μεγάλο, ακολουθεί ασυμπτωτικά τη  $X^2$  κατανομή, με βαθμούς ελευθερίας ίσους με τη διαφορά των παραμέτρων ανάμεσα στα δυο μοντέλα, δηλαδή  $n - p$ .

Εφόσον, η εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου μας βασίζεται στον λογάριθμο της συνάρτησης μέγιστης πιθανοφάνειας, μια εύλογη προσέγγιση είναι η επιλογή του μοντέλου μας βασιζόμενοι σε μια μεγάλη τιμή του  $l(y; \hat{\pi})$  (ή αντίστοιχα σε μια μικρή deviance).

Όμως, προσθέτοντας παραμέτρους στο μοντέλο το  $l(y; \hat{\pi})$  αναμένεται να αυξηθεί και το deviance να μειωθεί. Συνεπώς, αν χρησιμοποιούσαμε ως μέτρο σύγκρισης των μοντέλων μόνο την deviance θα επιλέγαμε τελικά το πολυπλοκότερο μοντέλο. Οπότε, χρειάζεται να προσαρμόσουμε τα κριτήρια επιλογής του μοντέλου μας, ώστε να λαμβάνουμε υπόψη και τον αριθμό των επεξηγηματικών μεταβλητών καθώς και το ποσό της πληροφορίας που κάθε επεξηγηματική μεταβλητή προσθέτει στο μοντέλο, για να καταλήξουμε στο βέλτιστο μοντέλο. Μια τέτοια προσέγγιση είναι ποινικοποίηση της μέγιστης πιθανοφάνειας (penalized likelihood approach). Η γενική ιδέα είναι να επιλέξουμε το μοντέλο που ελαχιστοποιεί το

$$-2l(\hat{\theta}) + \text{Penalty}(p),$$

όπου  $\text{Penalty}(p)$  είναι ένας όρος ποινικοποίησης, που εξαρτάται από τον αριθμό  $p$  των παραμέτρων που περιέχει το μοντέλο που μας ενδιαφέρει, συμπεριλαμβανομένου και του σταθερού όρου  $\beta_0$ . Ο πρώτος όρος εκφράζει την καλή προσαρμογή του μοντέλου (goodness of fit), μέσω του υπολογισμού της μέγιστης πιθανοφάνειας του μοντέλου μας. Ο δεύτερος όρος (όρος ποινικοποίησης) εκφράζει την όσο το δυνατόν μικρή πολυπλοκότητα του μοντέλου (least complexity), μέσω του αριθμού των εισαγόμενων στο μοντέλο ανεξάρτητων μεταβλητών.

Πέρα όμως από τη συνολική αξιολόγηση του (τελικού) μοντέλου μας, κατά τη διάρκεια των αναλύσεων καλούμαστε να συγκρίνουμε εμφωλευμένα μοντέλα π.χ. Δυο μοντέλα που διαφέρουν σε μια ανεξάρτητη μεταβλητή  $x_i$ . Για τον έλεγχο ενός μόνο συντελεστή  $\beta_i$  μπορούμε, είτε να χρησιμοποιήσουμε τον στατιστικό έλεγχο Wald, είτε την ελεγχοςυνάρτηση deviance.

Ο έλεγχος Wald πραγματοποιεί τον έλεγχο

$$H_0 : \beta_i = 0$$

$$H_1 : \beta_i \neq 0$$

και χρησιμοποιεί ως στατιστικό ελέγχου

$$\frac{\hat{\beta}_1}{SE(\hat{\beta}_1)} \sim N(0,1), \quad (4.43)$$

κάτω από την  $H_0$ .

Μια καλύτερη προσέγγιση είναι να προσαρμόσουμε μια σειρά μειωμένων μοντέλων, δηλαδή χωρίς τον συντελεστή  $\beta_i$  που θέλουμε να ελέγξουμε κάθε φορά, και να τα συγκρίνουμε χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση deviance με το αρχικό πλήρες μοντέλο, αυτό δηλαδή που περιλαμβάνει όλες τις  $p$  ανεξάρτητες μεταβλητές,

$$G = D(\text{Μοντέλο χωρίς την μεταβλητή } X_i) - D(\text{Μοντέλο με την μεταβλητή } X_i).$$

Υπό την  $H_0 : \beta_i = 0$  ισχύει

$$G = -2 \ln \left[ \frac{\text{likelihood χωρίς τη μεταβλητή } X_i}{\text{likelihood με τη μεταβλητή } X_i} \right] \sim \chi_{p-(p-1)}^2 = \chi_1^2. \quad (4.44)$$

Αν ο παραπάνω έλεγχος είναι στατιστικά σημαντικός, τότε συμπεραίνουμε ότι το μοντέλο που περιέχει τη μεταβλητή  $X_i$  προσαρμόζεται καλύτερα στα δεδομένα μας. Γενικά, το Wald τεστ είναι λιγότερο αξιόπιστο και έχει μικρότερη ισχύ για μικρότερα μεγέθη δείγματος, οπότε προτιμούμε να χρησιμοποιούμε το G τεστ.

Τέλος, για την αξιολόγηση της σημαντικότητας του συνόλου των  $p$  ανεξάρτητων μεταβλητών που περιλαμβάνονται στο τελικό μοντέλο μας βασιζόμαστε στο

$$G = -2 \ln \left[ \frac{\text{likelihood null model}}{\text{likelihood fitted model}} \right] \sim \chi_p^2, \text{ υπό την } H_0. \quad (4.45)$$

Το null μοντέλο είναι το μοντέλο που περιέχει μόνο τον σταθερό όρο (intercept), ενώ το fitted είναι το προσαρμοσμένο μοντέλο που περιέχει τις  $p$  επεξηγηματικές μεταβλητές. Πραγματοποιούμε τον έλεγχο

$$H_0 : \beta_i = 0 \quad \forall i=1, \dots, p,$$

έναντι

$$H_0 : \text{υπάρχει τουλάχιστον ένα } \beta_i \neq 0, \quad i=1, \dots, p.$$

### **Κριτήρια ποινικοποίησης της μέγιστης πιθανοφάνειας – Τα κριτήρια AIC και BIC**

Δυο είναι τα βασικά κριτήρια που βασίζονται στην ποινικοποίηση της μέγιστης πιθανοφάνειας, το κριτήριο AIC (Akaike's Information Criterion) και το κριτήριο BIC (Schwarz's Bayesian Information Criterion):

$$\begin{aligned} \text{AIC} &= -2l(\hat{\beta}) + 2p \\ \text{BIC} &= -2l(\hat{\beta}) + p \ln n \end{aligned} \quad (4.46)$$

όπου  $l(\hat{\beta})$  η μεγιστοποιημένη τιμή της ΕΜΠ για το εκτιμημένο μοντέλο και  $p$  ο αριθμός των εξηγηματικών μεταβλητών που περιέχει το μοντέλο. Η εισαγωγή παραμέτρων στο μοντέλο, δηλαδή η αύξηση του  $p$ , ανεξάρτητα με το αν αυτές είναι ή όχι στατιστικά σημαντικές, αυξάνει τον όρο  $l(\hat{\beta})$ . Συνεπώς, ο πρώτος όρος του AIC μειώνεται και ο δεύτερος αυξάνει. Τελικά, η εισαγωγή επιπλέον παραμέτρων στο μοντέλο οι οποίες οδηγούν σε βελτίωση της προσαρμογής του μοντέλου οδηγεί σε μείωση της τιμής του κριτηρίου AIC. Οπότε, επιλέγουμε το μοντέλο εκείνο με τη μικρότερη τιμή του κριτηρίου AIC. Αντίστοιχα, το ίδιο συμβαίνει και με το κριτήριο BIC.

Και τα δυο αυτά κριτήρια αποτελούν ένα μέτρο για την επιλογή του μοντέλου που περιέχει το καταλληλότερο σύνολο μεταβλητών, ανάμεσα σε ένα πλήθος πιθανών μοντέλων. Επιλέγουμε το μοντέλο εκείνο με τη μικρότερη τιμή του κριτηρίου AIC ή BIC. Η διαφορά τους έγκειται στο γεγονός ότι το BIC τείνει να ποινικοποιεί μοντέλα με μεγάλο αριθμό εξηγηματικών μεταβλητών περισσότερο από ότι το AIC, ειδικότερα όταν  $n > e^2 = 7.4$ , αφού τότε  $p \log n > 2p$ . Δηλαδή, η εισαγωγή επιπρόσθετων παραμέτρων στο μοντέλο αποθαρρύνεται στο κριτήριο BIC σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι στο AIC.

Στην λογιστική παλινδρόμηση αντικαθιστώντας το  $l(\hat{\beta})$  από την Εξίσωση (4.31) παίρνουμε

$$\begin{aligned}
\text{AIC} &= -2 \sum_{i=1}^n \left\{ \ln \binom{n_i}{y_i} + y_i e^{x_i \beta} - n_i \ln(1 + e^{x_i \beta}) \right\} + 2p \\
&= 2 \sum_{i=1}^n \left\{ n_i \ln(1 + e^{x_i \beta}) - y_i e^{x_i \beta} - \ln \binom{n_i}{y_i} \right\} + 2p \quad (4.47) \\
\text{BIC} &= 2 \sum_{i=1}^n \left\{ n_i \ln(1 + e^{x_i \beta}) - y_i e^{x_i \beta} - \ln \binom{n_i}{y_i} \right\} + p \ln n.
\end{aligned}$$

### Συντελεστής προσδιορισμού $R^2$ του λογιστικού μοντέλου

Αν συμβολίσουμε με  $L_0$  και  $L_p$  τη συνάρτηση πιθανοφάνειας για το μοντέλο που περιέχει μόνο σταθερό όρο και το μοντέλο που περιέχει  $p$  ανεξάρτητες μεταβλητές αντίστοιχα, τότε ο συντελεστής προσδιορισμού των Cox και Snell ορίζεται ως εξής

$$R_{CS}^2 = 1 - \left( \frac{L_0}{L_p} \right)^{2/n} \quad (4.48)$$

όπου  $n$  το σύνολο των παρατηρήσεων. Ο συντελεστής αξιολογεί τη «σημαντικότητα» των μεταβλητών που συμμετέχουν στο μοντέλο. Πιο συγκεκριμένα συγκρίνει την «απόδοση» του μοντέλου με τις  $p$  μεταβλητές με την αντίστοιχη «απόδοση» ενός μοντέλου που περιλαμβάνει μόνο τον σταθερό όρο. Είναι προφανές ότι όσο μεγαλύτερη η τιμή του συντελεστή, τόσο σημαντικότερες κρίνονται οι ανεξάρτητες μεταβλητές που έχουν εισαχθεί στο μοντέλο.

Γενικά, το  $R^2$  αποτελεί ένα πολύ δημοφιλές μέτρο προσαρμογής λόγω της απλότητας του και της ευκολίας στην ερμηνεία του. Οι ερευνητές το χρησιμοποιούν ευρέως στην γραμμική παλινδρόμηση και θα ήταν επιθυμητό ένα αντίστοιχο μέτρο και στην λογιστική παλινδρόμηση. Για αυτόν το λόγο και έχουν αναπτυχθεί πολλά μέτρα αντίστοιχα του  $R^2$ , όπως ο συντελεστής των Cox και Snell. Τα μέτρα όμως αυτά δεν ερμηνεύονται εύκολα και δεν εκφράζουν τη συνολική μεταβλητότητα της μεταβλητής απόκρισης που εξηγείται από τις επεξηγηματικές μεταβλητές, για αυτό και ονομάζονται ψευδο- $R^2$ .

Συνεπώς, αν και το  $R^2$  αποτελεί πολύ σημαντικό μέτρο για την προσαρμογή του μοντέλου της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, είναι πολύ λιγότερο χρήσιμο στην περίπτωση της

λογιστικής παλινδρόμησης. Καταρχάς, υπάρχουν πολύ διαφορετικοί τρόποι υπολογισμού του  $R^2$ , που στην πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση μας δίνουν όλες το ίδιο αποτέλεσμα, ενώ στην λογιστική παλινδρόμηση παίρνουμε διαφορετικά αποτελέσματα. Επιπλέον, έγινε σύγκριση 12 διαφορετικών στατιστικών από τους Mittlbock και Schemper [1] και πρότειναν, είτε τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson μεταξύ παρατηρούμενων και προβλεπόμενων πιθανοτήτων επιτυχίας, είτε ένα εναλλακτικό μέτρο που βασίζεται στο άθροισμα των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των παρατηρούμενων και προβλεπόμενων πιθανοτήτων. Το ψευδο- $R^2$  δεν προτείνεται, αφού δεν μπορεί να ερμηνευτεί εύκολα.

Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι ο  $R_{CS}^2$  αποτελεί ένα μέτρο ψευδο- $R^2$ , όμως δεν θεωρείται ιδιαίτερα ικανοποιητικό στην λογιστική παλινδρόμηση. Συχνά παρουσιάζει χαμηλές τιμές, ιδιαίτερα όταν έχουμε δυαδική μεταβλητή απόκρισης, παρόλο που άλλοι δείκτες προτείνουν την καλή προσαρμογή του μοντέλου. Αυτό συμβαίνει γιατί ενώ προσπαθούμε να προβλέψουμε την έκβαση  $Y=1$ , το μοντέλο εξηγεί μόνο την πιθανότητα αυτής της έκβασης, δηλαδή την  $\pi = P[Y=1|\mathbf{x}]$ . Επομένως, ένα μεγάλο μέρος της συνολικής μεταβλητότητας των δεδομένων δεν μπορεί να εξηγηθεί, άρα αναγκαστικά ένας δείκτης τύπου  $R^2$  παίρνει χαμηλή τιμή.

#### 4.3.5.2 Έλεγχοι καλής προσαρμογής (Goodness of fit statistics)

Οι Έλεγχοι καλής προσαρμογής ελέγχουν πόσο καλά προσαρμόζεται το μοντέλο στα δεδομένα μας. Αφού προσαρμόσουμε ένα μοντέλο στα δεδομένα μας, θέλουμε να ελέγξουμε πόσο αυτό «ταιριάζει», συμπίπτει με τα δεδομένα μας. Σημαντικοί για την ερμηνεία των δεδομένων είναι μία σειρά δεικτών οι οποίοι στην πλειοψηφία τους βασίζονται στον έλεγχο  $\chi^2$  και αποτελούν ενδείξεις του πόσο καλά ταιριάζουν τα μοντελοποιημένα δεδομένα (οι προβλεπόμενες από το μοντέλο τιμές της ανεξάρτητης μεταβλητής) με τα πραγματικά δεδομένα (η πραγματική τιμή της ανεξάρτητης μεταβλητής). Ουσιαστικά, οι έλεγχοι αυτοί αξιολογούν την επάρκεια (adequacy) του μοντέλου μας.

Ένας τέτοιος έλεγχος καλής προσαρμογής είναι ο στατιστικός έλεγχος Hosmer-Lemeshow, ο οποίος εξετάζει το επίπεδο προσαρμογής του λογιστικού μοντέλου που εφαρμόσαμε πάνω στα δεδομένα που διαθέτουμε. Ο συγκεκριμένος στατιστικός έλεγχος αποτελεί ένδειξη του βαθμού στον οποίο το μοντέλο που έχουμε προσαρμόσει περιγράφει καλύτερα τα δεδομένα μας, σε σχέση με το μοντέλο χωρίς επεξηγηματικές μεταβλητές (null model). Ουσιαστικά, αυτό που ελέγχει είναι αν οι παρατηρούμενες πιθανότητες επιτυχίας είναι παρόμοιες με τις προβλεπόμενες από το μοντέλο πιθανότητες επιτυχίας.

Πιο συγκεκριμένα, το H-L τεστ χωρίζει τις παρατηρήσεις σε κλάσεις βάσει των προβλεπόμενων πιθανοτήτων. Υπολογίζει κατάλληλη  $\chi^2$  στατιστική συνάρτηση χρησιμοποιώντας τις παρατηρηθείσες και αναμενόμενες συχνότητες εμφάνισης των τιμών της μεταβλητής απόκρισης.

$H_0$  : το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης παρουσιάζει ικανοποιητική προσαρμογή

έναντι της εναλλακτικής

$H_1$  : το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης δεν παρουσιάζει ικανοποιητική προσαρμογή

Η απόφαση για καλή προσαρμογή ή όχι του μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης γίνεται με βάση την τιμή της στατιστικής συνάρτησης  $\chi^2$  ή ισοδύναμα με βάση την p-value του ελέγχου.

Πιο συγκεκριμένα, για να υπολογιστεί ο έλεγχος αυτός οι παρατηρήσεις κατατάσσονται σε αύξουσα σειρά σύμφωνα με την τιμή της εκτιμημένης πιθανότητας  $\hat{\pi}_i$  και στη συνέχεια

χωρίζονται σε ομάδες του ίδιου περίπου αριθμού παρατηρήσεων. Συνήθως, χωρίζονται σε  $g=10$  ομάδες. Για παράδειγμα, αν είχαμε 100 παρατηρήσεις  $y_i, i=1, \dots, 100$ , και αντίστοιχα οι εκτιμώμενες τιμές τους  $\hat{y}_i, i=1, \dots, 100$ , θα δημιουργούσαμε 10 ομάδες, η πρώτη ομάδα θα περιείχε 10 παρατηρήσεις με τις 10 μικρότερες τιμές  $\hat{y}_i$ , η δεύτερη ομάδα τις επόμενες 10 μικρότερες κ.ο.κ. Τότε θα είχαμε έναν  $2 \times 10$  πίνακα, όπου στην πρώτη γραμμή θα είχαμε τις παρατηρούμενες επιτυχίες  $y_k$  σε κάθε ομάδα και στη δεύτερη τον προβλεπόμενο αριθμό επιτυχιών  $\hat{\pi}_k, k=1, 2, \dots, g=10$ . Βάσει αυτού του πίνακα πραγματοποιούμε ένα  $\chi^2$ -τεστ.

Γενικά, έστω ότι στην  $i$ -οστή ομάδα υπάρχουν  $m_i$  παρατηρήσεις με συνολικό αριθμό παρατηρούμενων επιτυχιών  $o_i$  και αντίστοιχο αναμενόμενο (προβλεπόμενο) αριθμό επιτυχιών  $e_i$ . Τότε εφαρμόζουμε τον έλεγχο  $\chi^2$  του Pearson στον  $2 \times g$  πίνακα συνάφειας και έτσι διαμορφώνεται ο  $\chi^2$  έλεγχος καλής προσαρμογής των Hosmer-Lemeshow, ο οποίος δίνεται από τον τύπο

$$X_{HL}^2 = \sum_{i=1}^g \frac{(o_i - m_i \hat{\pi}_i)^2}{m_i \hat{\pi}_i (1 - \hat{\pi}_i)} \sim \chi_{g-2}^2, \quad (4.49)$$

όπου  $\hat{\pi}_i = \frac{e_i}{m_i}$  η μέση πιθανότητα επιτυχίας της  $i$ -οστής ομάδας.

Εάν το μοντέλο προσαρμόζεται καλά στα δεδομένα μας, αναμένουμε συμφωνία ανάμεσα στις παρατηρηθείσες και στις αναμενόμενες συχνότητες, και άρα θέλουμε το άθροισμα του αριθμητή στο στατιστικό ελέγχου να είναι αρκετά μικρό. Οπότε, θέλουμε η τιμή του στατιστικού ελέγχου να είναι αρκετά μικρή και άρα το τεστ μη στατιστικά σημαντικό, ώστε να ισχύει η καλή προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα μας. Σε αυτή τη περίπτωση η  $p$ -τιμή ελέγχου θα είναι μεγάλη και άρα δεν θα είναι δυνατή η απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης.

Ένα μειονέκτημα του συγκεκριμένου τεστ, είναι ότι πρόκειται για ένα τεστ στατιστικής σημαντικότητας (significance test) με ότι περιορισμούς αυτό εμπεριέχει. Όπως όλα τα τεστ σημαντικότητας μας δίνει πληροφορία για την καλή ή μη καλή προσαρμογή του μοντέλου, αλλά δεν μας δίνει πληροφορία για τον βαθμό/ μέγεθος της προσαρμογής. Επίσης, επηρεάζεται από το μέγεθος δείγματος, και σε μεγάλα δείγματα ακόμα και μια πολύ μικρή διαφορά θα οδηγήσει σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, και άρα απόρριψη της υπόθεσης



της καλής προσαρμογής του μοντέλου. Όσο μεγαλώνει το μέγεθος του δείγματος, το H-L τεστ θα εντοπίζει όλο και μικρότερες διαφορές μεταξύ παρατηρούμενων και προβλεπόμενων από το μοντέλο τιμών που θα είναι στατιστικά σημαντικές. Δηλαδή, ένα στατιστικά σημαντικό H-L τεστ δεν σημαίνει απαραίτητα ότι το μοντέλο δεν είναι χρήσιμο [3]. Αλλά και για μικρότερα δείγματα μπορεί να αποδειχθεί προβληματικός ο συγκεκριμένος έλεγχος, γιατί ως  $\chi^2$ -τεστ δεν μπορεί να έχει πολλές ομάδες (περισσότερες από 10%) με προβλεπόμενες συχνότητες μικρότερες του 5.

Το H-L τεστ έχει δεχθεί κριτική από την βιβλιογραφία για έλλειψη στατιστικής ισχύος (Allison,1999;Demaris,1992), καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις αδυνατεί να εντοπίσει τη μη καλή προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα. Επιπλέον, σύμφωνα με τους Hosmer και Lemeshow, 2000, το μοντέλο είναι πολύ συντηρητικό στο να απορρίψει τη μηδενική υπόθεση, όταν  $g < 6$  ή όταν οι αναμενόμενες συχνότητες σε κάθε κελί είναι μικρότερες του 5. Τέλος, επειδή η τιμή της ελεγχοσυνάρτησης εξαρτάται από τον χωρισμό των παρατηρήσεων σε ομάδες και από τον αριθμό τους σε καθεμιά από αυτές, θεωρείται ως ένα ανεπίσημο μέτρο προσαρμογής του μοντέλου.

#### 4.3.5.3 Ακραίες τιμές και διαγνωστικοί έλεγχοι (Outliers and diagnostic tests)

Πέρα από όσα αναφέραμε παραπάνω, η εφαρμογή του μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης θα πρέπει να συνοδεύεται από διαγνωστικούς ελέγχους, ώστε να εντοπίζονται ακραίες τιμές ή τιμές με μεγάλη επιρροή και να κατανοήσουμε πιθανή μη καλή προσαρμογή του μοντέλου μας για κάποιες παρατηρήσεις. Τέτοιους διαγνωστικούς ελέγχους πραγματοποιούμε συνήθως με τα υπόλοιπα deviance και τα υπόλοιπα του Pearson.

Τα υπόλοιπα Pearson ορίζονται ως

$$r_i^P = \frac{y_i - n_i \hat{\pi}_i}{\left(\widehat{Var}(Y_i)\right)^{1/2}} = \frac{y_i - n_i \hat{\pi}_i}{\sqrt{n_i \hat{\pi}_i (1 - \hat{\pi}_i)}}, \quad i = 1, \dots, n \quad (4.50)$$

και η ελεγχοσυνάρτηση Pearson ορίζεται ως

$$X^2 = \sum_{i=1}^n (r_i^P)^2. \quad (4.51)$$

Τα τυποποιημένα υπόλοιπα Pearson ορίζονται μέσω της σχέσης

$$r_i^{PS} = \frac{r_i^P}{\sqrt{1 - \hat{h}_{ii}}}, \quad (4.52)$$

όπου  $\hat{h}_{ii}$  είναι το διαγώνιο στοιχείο που λαμβάνεται από τον πίνακα προβολής (hat matrix)  $\hat{\mathbf{H}}$ ,

$$\hat{\mathbf{H}} = \hat{\mathbf{W}}^{1/2} \mathbf{X} (\mathbf{X}^T \hat{\mathbf{W}} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \hat{\mathbf{W}}^{1/2}, \quad (4.53)$$

όπου:

- $\mathbf{X}$  ο  $n \times p$  πίνακας σχεδιασμού και
- $\hat{\mathbf{W}}$  ο  $n \times n$  διαγώνιος πίνακας του οποίου το κάθε στοιχείο είναι το  $n_i \hat{\pi}_i (1 - \hat{\pi}_i)$ , που αποτελεί την εκτιμώμενη διασπορά της απόκρισης  $y_i$ .

Η τιμή  $h_{ii}$ , το  $i$ -στο στοιχείο της διαγωνίου του πίνακα  $\hat{\mathbf{H}}$  και ονομάζεται μόχλευση (leverage) της  $i$ -στης παρατήρησης. Μία παρατήρηση με μεγάλη μόχλευση μπορεί να δημιουργήσει σημαντική διαφορά στην προσαρμογή του μοντέλου. Μεγάλη θεωρείται η μόχλευση αν  $h_{ii} > \frac{2(p+1)}{n}$ .

Τα υπόλοιπα deviance ορίζονται ως

$$d_i = \text{sign}(y_i - n_i \hat{\pi}_i) \left\{ 2y_i \log \frac{y_i}{n_i \hat{\pi}_i} + (n_i - y_i) \log \left( \frac{n_i - y_i}{n_i - n_i \hat{\pi}_i} \right) \right\}^{1/2}. \quad (4.54)$$

Τότε η ελεγχοσυνάρτηση deviance ορίζεται ως

$$D = \sum_{i=1}^n d_i^2. \quad (4.55)$$

Επίσης, τα τυποποιημένα υπόλοιπα deviance ορίζονται ως

$$r_{d_i} = \frac{d_i}{\sqrt{1 - \hat{h}_{ii}}}. \quad (4.56)$$

Τα τυποποιημένα υπόλοιπα ακολουθούν την Κανονική κατανομή με μέσο 0 και τυπική απόκλιση 1, κάτω από τη μηδενική υπόθεση. Τα υπόλοιπα deviance είναι χρήσιμα για να προσδιορίσουμε αν σε μεμονωμένα σημεία δεν έχουμε καλή προσαρμογή του μοντέλου.

Γενικά, μπορούμε να τα χρησιμοποιήσουμε τα υπόλοιπα για να ελέγξουμε την καταλληλότητα ενός μοντέλου, να ελέγξουμε δηλαδή αν ικανοποιούνται οι προϋποθέσεις

του μοντέλου. Αυτός ο έλεγχος επιτυγχάνεται γραφικά, σχεδιάζοντας κατάλληλα γραφήματα των υπολοίπων έναντι διαφόρων δεικτών.

Ειδικότερα, τα γραφήματα των υπολοίπων έναντι των προσαρμοσμένων τιμών της μεταβλητής απόκρισης αποτελούν διαγράμματα διασποράς και δεν πρέπει να υποδηλώνουν μια συστηματική συμπεριφορά. Δηλαδή, η δεσμευμένη κατανομή των υπολοίπων δεν θα πρέπει να μεταβάλλεται σε σχέση με τις εκτιμώμενες τιμές, και τα υπόλοιπα θα πρέπει να κατανέμονται τυχαία στο γράφημα και να μην υπάρχει κάποια διάταξη. Αν σχεδιάσουμε τα υπόλοιπα Pearson σε σχέση με τις προβλεπόμενες τιμές, αναμένουμε τα περισσότερα από αυτά να βρίσκονται μεταξύ του  $\pm 3$ . Βέβαια, για μεγάλα δείγματα, αναμένουμε να δούμε κάποιες τιμές εκτός των ορίων αυτών.

Επιπλέον, μπορεί να γίνει γραφική αναπαράσταση των υπολοίπων ως προς τη σειρά των παρατηρήσεων και με αυτό τον τρόπο ελέγχουμε την ανεξαρτησία των τ.μ. απόκρισης  $Y_i, i=1, \dots, n$ . Αν τα υπόλοιπα δεν παρουσιάζουν κάποια συστηματική συμπεριφορά και κατανέμονται τυχαία γύρω από το μηδέν, δεχόμαστε την ανεξαρτησία των μεταβλητών απόκρισης.

Τέλος, χρήσιμα είναι και τα διαγράμματα Q-Q των υπολοίπων, δηλαδή το γράφημα των ποσοστημορίων που αντιστοιχούν στα υπόλοιπα, σε σχέση με τα ποσοστημόρια της Κανονικής κατανομής. Το γράφημα αυτό χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό ακραίων παρατηρήσεων.

## Αναφορές

### A) Ξενόγλωσση βιβλιογραφία

Allison P., (1999). *Logistic regression using SAS®: theory and application*, Cary, NC: SAS institute

Christensen R., (1997). *Log-Linear Models and Logistic Regression*, New York: Springer.

DeMaris, A., (1992). *Logit modeling: Practical applications*, Thousand Oaks, CA: Sage

Dobson A.J., (2001). *An Introduction to Generalized Linear Models*, Chapman & Hall.

Hosmer D., Lemeshow S., (200). *Applied Logistic Regression*, Willey series in Probability and Statistics.

McCullagh P., Nelder J.A., (1989). *Generalized Linear Models*, Chapman & Hall.

Menard S., (2002). *Applied Logistic Regression Analysis*, Sage Publications.

O'Connell A.A., (2005). *Logistic Regression Models for Ordinal Response Variables*, CA: Sage Publications.

### B) Ξενόγλωσσα άρθρα

1. Mittlbock M., Schemper M., (1996). Explained variation for logistic regression, *Statistics in Medicine*, 15: 1987-1997.
2. Hosmer D.W., Lemeshow S., (1980). Goodness of t tests for the multiple logistic regression model, *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 9: 1043-1069
3. Kramer A.A., Zimmerman J.E., (2007). Assessing the calibration of mortality benchmarks in critical care: The Hosmer-Lemeshow test revisited, *Crit Care Med.*, 35: 2052-6. PMID: 17568333.

### **Γ) Ελληνική βιβλιογραφία**

Οικονόμου Π., Καρώνη Χ., (2010). *Στατιστικά μοντέλα παλινδρόμησης*, Αθήνα: Εκδόσεις Συμεών.

## Κεφάλαιο 5: Παρουσίαση δείγματος και μεταβλητών

Το δείγμα μας αποτελείται από 163 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν, τη χρονική περίοδο Οκτωβρίου 2000 – Οκτωβρίου 2007 και οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη για αντιμετώπιση του πολύ-ανθεκτικού *Acinetobacter baumannii* για τουλάχιστον 72 ώρες. Μόνο το πρώτο επεισόδιο πολύ-ανθεκτικού μικροβίου για το οποίο δόθηκε κολιστίνη συμπεριλήφθηκε στην έρευνά μας.

Οι εξαρτημένες μεταβλητές ως προς τις οποίες εξετάσαμε το δείγμα μας είναι δυο: η έκβαση της λοίμωξης (infection outcome) και η θνητότητα (fatality). Η θνητότητα ορίζεται ως

$$\text{θνητότητα} = \frac{\text{αριθμός ατόμων που πέθαναν από ένα συγκεκριμένο νόσημα}}{\text{αριθμός περιπτώσεων που έχουν προσβληθεί από το συγκεκριμένο νόσημα}}$$

Και οι δυο είναι δίτιμες κατηγορικές μεταβλητές. Η κωδικοποίηση παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

*Πίνακας 4: Κωδικοποίηση των μεταβλητών απόκρισης*

Μεταβλητή	Κωδικοποίηση	
	0	1
Έκβαση λοίμωξης	στάσιμη/επιδείνωση	βελτίωση/θεραπεία
Θνητότητα	θάνατος	επιβίωση

Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις είναι οι εξής:

### Συνεχείς μεταβλητές

Ηλικία, Apache II score, διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο πριν την έναρξη χορήγησης της κολιστίνης, διάρκεια νοσηλείας στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) πριν την έναρξη χορήγησης της κολιστίνης, μέση ημερήσια δόση κολιστίνης, διάρκεια θεραπείας με κολιστίνη.

Το Apache II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) score αποτελεί σύστημα μέτρησης της βαρύτητας της νόσου των ασθενών της ΜΕΘ. Ουσιαστικά μέσω αυτού, αφενός γίνεται μια αντικειμενική εκτίμηση της σοβαρότητας της κατάστασης των ασθενών, αφ'

ετέρου δίνει την δυνατότητα στον γιατρό να προβλέψει την έκβαση του ασθενούς. Όσο μεγαλύτερη η τιμή του, τόσο σοβαρότερη η κατάσταση του ασθενούς. Βασίζεται στην αξιολόγηση των φυσιολογικών παραμέτρων, της ηλικίας και της χρόνιας κατάστασης της υγείας του ασθενούς. Επίσης, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών η δόση κολιστίνης μεταβαλλόταν, ανάλογα με την εκάστοτε κατάσταση του ασθενούς. Συνεπώς, υπολογίσαμε τη μέση ημερήσια δόση κολιστίνης, την οποία και χρησιμοποιήσαμε στις αναλύσεις. Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα βασικά μέτρα θέσης και μεταβλητότητας των συνεχών μεταβλητών.

*Πίνακας 5: Μέτρα θέσης και μεταβλητότητας για τις συνεχείς μεταβλητές του δείγματος.*

Μεταβλητές	Μέση τιμή (mean)	Διάμεσος (median)	Ελάχιστο (min)	Μέγιστο (max)	Πρώτο τεταρτημόριο	Τρίτο τεταρτημόριο
Ηλικία (έτη)	60.1	65.0	18.0	98.0	48.0	74.0
Apache II score	17.2	17.0	2.0	39.0	12.0	21.0
Διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο (μέρες)	8.6	1.0	0.0	318.0	0.0	8.0
Διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ (μέρες)	8.7	7.0	0.0	66.0	3.0	12.0
Μέση ημερήσια δόση κολιστίνης ( $10^6$ IU/ml)	6.3	6.0	0.0	9.0	4.2	9.0
Διάρκεια θεραπείας με κολιστίνη (μέρες)	18.7	15.0	3.0	107.0	9.5	22.5

## Κατηγορικές μεταβλητές

Διχότομες μεταβλητές: Φύλλο, μηχανική υποστήριξη, κεντρικός καθετήρας, ουροκαθετήρας, τραχειοτομία, βρογχοσκόπηση, προηγηθείσα νοσηλεία εντός τριμήνου, προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών εντός τριμήνου, POS (Polymixin Only Susceptible, μικρόβιο ευαίσθητο μόνο στην κολιστίνη), νεφροτοξικότητα.

Στη μεταβλητή φύλλο έχει γίνει η κωδικοποίηση 1: άνδρας, 2: γυναίκα.

Στις μεταβλητές μηχανική υποστήριξη, κεντρικός καθετήρας, ουροκαθετήρας, τραχειοτομία, βρογχοσκόπηση, προηγηθείσα νοσηλεία εντός τριμήνου, προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών εντός τριμήνου, POS, νεφροτοξικότητα έχει γίνει η κωδικοποίηση 0: Όχι, 1: Ναι.

Επίσης, έχουμε τις κατηγορίες συ-νοσηρότητα, ειδικές θεραπείες, εντόπιση της λοίμωξης, συνδυασμοί αντιβιοτικών:

- Στη συ-νοσηρότητα περιλαμβάνονται οι εξής μεταβλητές: κακοήθεια, καρδιαγγειακά νοσήματα, αναπνευστικές διαταραχές, διαβήτη **mellitus**, νοσήματα του ουροποιητικού, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ηπατικοί νόσοι, νευρολογικές διαταραχές. Κάθε μεταβλητή είναι διχότομη και έχει γίνει η κωδικοποίηση:

$\left\{ \begin{array}{l} 0: \text{δεν έχει τη νόσο} \\ 1: \text{έχει τη νόσο.} \end{array} \right.$

- Στις ειδικές θεραπείες έχουμε τις μεταβλητές: μετάγγιση αίματος, στεροειδή, αιμοκάθαρση, αυξητικοί παράγοντες, αντικαρκινική θεραπεία, άλλες ειδικές θεραπείες. Και εδώ κάθε μεταβλητή είναι διχότομη μεταβλητή και έχει γίνει η κωδικοποίηση:

$\left\{ \begin{array}{l} 0: \text{δεν έκανε τη θεραπεία} \\ 1: \text{έκανε τη θεραπεία.} \end{array} \right.$

- Η εντόπιση λοίμωξης αφορά στο είδος της λοίμωξης που προκλήθηκε λόγω του μικροβίου. Εδώ έχουμε τις εξής μεταβλητές: πνευμονία, βακτηραιμία, λοίμωξη του ουροποιητικού, ενδοκοιλιακή λοίμωξη, χειρουργική λοίμωξη, δέρμα/ μαλακός ιστός, ορθοπεδική, καθετήρας, εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Και εδώ κάθε μεταβλητή είναι διχότομη και έχει γίνει η κωδικοποίηση:

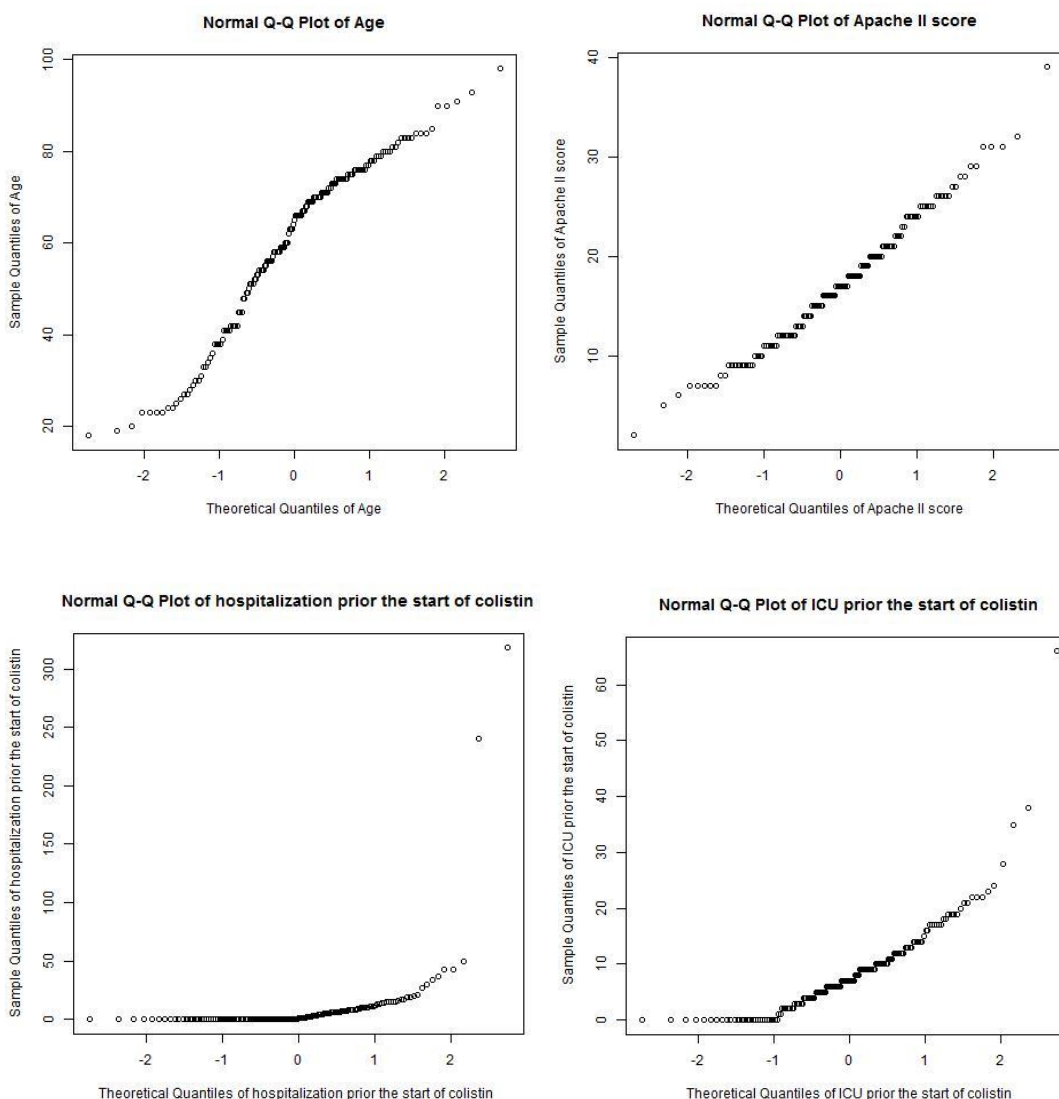


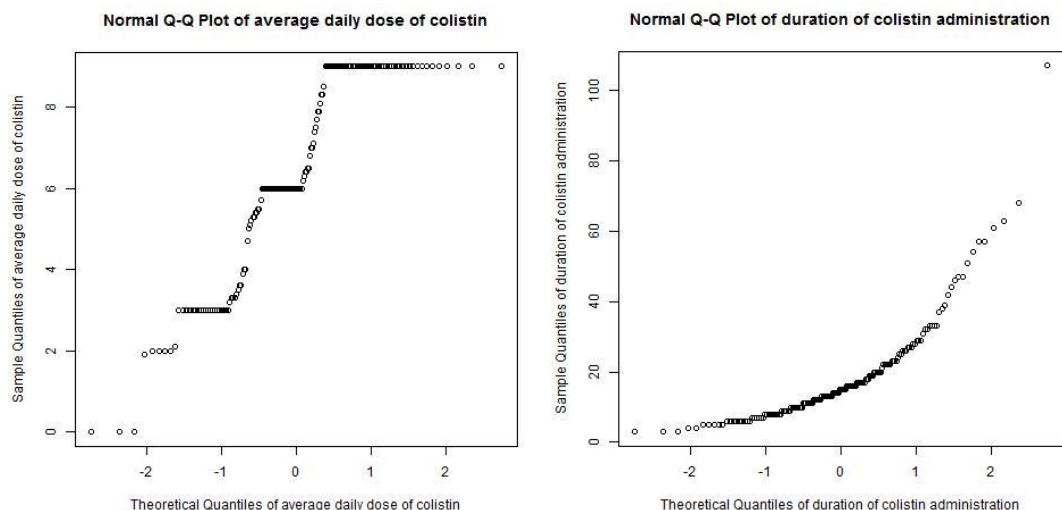
{ 0: η λοίμωξη δεν έχει τη συγκεκριμένη εντόπιση  
1: η λοίμωξη έχει τη συγκεκριμένη εντόπιση.

## Κεφάλαιο 6 : Ανάλυση των δεδομένων

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με χρήση του στατιστικού πακέτου R. Πριν προχωρήσουμε στην παρουσίαση των δεδομένων μας, πραγματοποιούμε κάποιους βασικούς ελέγχους, απαραίτητους για την επιλογή των κατάλληλων κάθε φορά στατιστικών τεστ. Αρχικά, κάνουμε γραφικό έλεγχο κανονικότητας των συνεχών ανεξάρτητων μεταβλητών, με χρήση των διαγράμματα Q-Q. Τα διαγράμματα Q-Q αποτελούν έναν εμπειρικό έλεγχο καλής προσαρμογής, ο οποίος γίνεται μέσω γραφημάτων. Τα γραφήματα αυτά μας δίνουν μια πρώτη εικόνα για τα δεδομένα. Συγκεκριμένα, ελέγχουμε να δούμε αν τα σημεία στο γράφημα βρίσκονται κοντά στην κύρια διαγώνιο και τυχαία γύρω από αυτή. Τότε μπορούμε να θεωρήσουμε ότι τα δεδομένα μας προσεγγίζουν την κανονική κατανομή. Τα αντίστοιχα γραφήματα φαίνονται στο Διάγραμμα 6.

*Διάγραμμα 6: Διαγράμματα Q-Q για τον έλεγχο της κανονικότητας των συνεχών επεξηγηματικών μεταβλητών.*





Παρατηρούμε, ότι μόνο η μεταβλητή Apache II score φαίνεται να είναι πιθανόν να ακολουθεί την κανονική κατανομή. Στη συνέχεια υπολογίζουμε μέτρα θέσης, τη μέση τιμή και τη διάμεσο. Παίρνουμε τα αποτελέσματα που φαίνονται στον Πίνακα 5. Τέλος, πραγματοποιούμε και αριθμητικό έλεγχο κανονικότητας χρησιμοποιώντας το Shapiro Wilk test κανονικότητας. Οι τιμές του test για τις μεταβλητές μας φαίνονται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6:** Διάμεσος, μέση τιμή και οι p-τιμές του Shapiro Wilk test για τις συνεχείς μεταβλητές του δείγματος.

Μεταβλητή	Μέση τιμή	Διάμεσος	Shapiro Wilk test p-value
Ηλικία	60.00	65	p<0.001
Apache II σκορ	17.22	17.00	p=0.1272
Διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο πριν από την έναρξη της κολιστίνης	8.60	1.00	p<0.001
Διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ πριν από την έναρξη της κολιστίνης	8.68	7	p<0.001
Μέση ημερήσια δόση κολιστίνης	6.34	6	p<0.001
Διάρκεια χορήγησης της κολιστίνης	18.67	15	p<0.001

Παρατηρούμε, από τους παραπάνω ελέγχους ότι μόνο η μεταβλητή Apache II score μπορούμε να θεωρήσουμε ότι ακολουθεί την κανονική κατανομή. Συνεπώς, στην παρουσίαση του δείγματος διαλέγουμε να χρησιμοποιήσουμε διαμέσους και όχι μέσες τιμές, αφού στην περίπτωση αυτή αποτελεί πιο αντιπροσωπευτικό μέτρο θέσης.

Τέλος, στην εξαγωγή των συμπερασμάτων μας, λόγω του ότι μας ενδιαφέρει όχι μόνο η στατιστική σημασία των αποτελεσμάτων μας, αλλά και η κλινική σημασία, θεωρούμε ότι  $p$ -value με τιμή  $0.05 < p < 0.1$  αποτελούν ένδειξη ύπαρξης συσχέτισης, η οποία θα μπορούσε να αποσαφηνιστεί μέσω ενός μεγαλύτερου δείγματος. Ιδιαίτερα στην ανάλυση των συνδυασμών αντιβιοτικών που γίνεται σε υποομάδες του δείγματος, δεν θεωρούμε ότι τα το μέγεθος είναι τέτοιο που να μας επιτρέπει να εξάγουμε σαφές αποτελέσματα.

### **6.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών**

Το δείγμα μας αποτελείται συνολικά από 163 ασθενείς εκ των οποίων οι 120 (73,62%) είναι άντρες και οι 43 (26,38%) είναι γυναίκες. Η διάμεση ηλικία είναι 65 έτη ( IQR=74-48=26) και το Apache II score είναι 17 (IQR=21-12=9). Όσον αφορά τις υποκείμενες ασθένειες 41 (25,15%) ασθενείς είχαν κακοήθεια, 72 (44,17%) καρδιαγγειακή δυσλειτουργία, 36 (22,09%) αναπνευστική δυσλειτουργία, 30 (18,41%), διαβήτη mellitus, 29 (17,79%), διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος, 15 (9,20%) κύρωση του ήπατος, 15 (9,20%) αιματολογικές διαταραχές, 6 (3,68%) νευρολογικές διαταραχές και 6 (3,68%) χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Οι 53 (35,52%) ασθενείς είχαν προηγουμένως νοσηλευτεί στο νοσοκομείο εντός τριμήνου, ενώ 42 (25,77%) είχαν κάνει χρήση αντιβιοτικών εντός τριμήνου. Μηχανική υποστήριξη είχαν οι 133 (81,60%) ασθενείς, ουροκαθετήρα οι 151 (92,64%) και κεντρική ενδοφλέβια γραμμή οι 151 (92,64%). Σε τραχειοστομία είχαν υποβληθεί οι 91 (51,83%) ασθενείς και σε βρογχοσκόπηση οι 19 (11,66%). Στις ειδικές θεραπείες, σε μετάγγιση αίματος είχαν υποβληθεί οι 117 (71,78%) ασθενείς, σε αιμοκάθαρση οι 16 (9,82%), στεροειδή είχαν λάβει 52 (31,90%) ασθενείς, παράγοντες ανάπτυξης οι 8 (4,91%), αντικαρκινική θεραπεία οι 14 (8,59%) και άλλες θεραπείες οι 15 (9,20%). Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε λάβει ιντερφερόνες ή είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Η διάμεσος της παραμονής στο νοσοκομείο πριν να λάβουν οι ασθενείς την πρώτη δόση κολιστίνης για το *A. baumannii* είναι 1 (8-0) μέρα, ενώ της παραμονής στη ΜΕΘ είναι 7 (12-3) μέρες. Η διάμεση ημερήσια δόση κολιστίνης είναι 6 (9-4,2) εκατομμύρια IU και η διάμεση διάρκεια χορήγησής της είναι 15 (22,5-9,5) μέρες. Παράλληλα με την κολιστίνη, 139 (85,28%) ασθενείς έπαιρναν ταυτόχρονα και καρβαπενέμες (μεροπενέμη ή ιμιπενέμη), 114 (69,94%) γλυκοπεπτίδια, 26 (15,95%) begalin, 18 (11,04%) rifadin και 14 (8,59%) αμινογλυκοσίδες. Μικρόβιο ευαίσθητο μόνο στην κολιστίνη είχαν 12 (7,34%) ασθενείς. Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται αναλυτικά όλα τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματός.

**Πίνακας 7:** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών στους οποίους δόθηκε ενδοφλέβια κολιστίνη για την αντιμετώπιση πολύ-ανθεκτικού *A. baumannii* (n=163).

<b>Χαρακτηριστικά ασθενών</b>	<b>Διάμεσος (IQR)</b>
Ηλικία	65 (74-48=26)
Apache II score	17 (21-12=9)
Διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο πριν την έναρξη της κολιστίνης	1 (8-0=8)
Διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ πριν την έναρξη της κολιστίνης	7 (12-3=9)
Μέση ημερήσια δόση κολιστίνης	6 (9-4.2=4.8)
Διάρκεια χορήγησης κολιστίνης	15 (22.50-9.50=13)
<b>Χαρακτηριστικά ασθενών</b>	<b>N (%)</b>
<b>Φύλο</b>	
Αντρες	120 (73.62%)
Γυναίκες	43 (26.38%)
<b>Συ-νοσηρότητα</b>	
<b>Κακοήθεια</b>	
Ναι	41 (25.15%)
Όχι	122 (74.85%)
<b>Καρδιαγγειακή δυσλειτουργία</b>	
Ναι	72 (44.17%)
Όχι	91 (55.83%)
<b>Αναπνευστική δυσλειτουργία</b>	
Ναι	36 (22.09%)
Όχι	127 (77.91%)
<b>Διαβήτης mellitus</b>	
Ναι	30 (18.41%)
Όχι	133 (81.59%)
<b>Ουροποιητικές διαταραχές</b>	
Ναι	29 (17.79%)
Όχι	134 (82.21%)

Κύρωση του ήπατος	
Ναι	15 (9.20%)
Όχι	148 (90.80%)
Αιματολογικές διαταραχές	
Ναι	15 (9.20%)
Όχι	148 (90.8%)
Νευρολογικές διαταραχές	
Ναι	44 (26.99%)
Όχι	119 (73.01%)
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	
Ναι	6 (3.68%)
Όχι	157 (96.32%)
Προηγούμενη νοσηλεία	
Ναι	53 (32.52%)
Όχι	110 (67.48%)
Ουροκαθετήρας	
Ναι	151 (92.64%)
Όχι	12 (7.36%)
Κεντρική γραμμή	
Ναι	151 (92.64%)
Όχι	12 (7.36%)
Μηχανική υποστήριξη	
Ναι	133 (81.60%)
Όχι	30 (18.40%)
Τραχειοστομία	
Ναι	91 (55.83%)
Όχι	72 (44.17%)
Βρογχοσκόπηση	
Ναι	19 (11.66%)
Όχι	144 (88.34%)

POS	
Ναι	12 (7.36%)
Όχι	151 (92.64%)
Προηγούμενη λήψη Αντιβιοτικών	
Ναι	42 (25.77%)
Όχι	121 (74.23%)
<b>Ειδικές Θεραπείες</b>	
Μετάγγιση αίματος	
Ναι	117 (71.78%)
Όχι	46 (28.22)
Στεροειδή	
Ναι	52 (31.90%)
Όχι	111 (68.10%)
Αιμοκάθαρση	
Ναι	16 (9.82%)
Όχι	147 (90.18%)
Παράγοντες ανάπτυξης	
Ναι	8 (4.91%)
Όχι	155 (95.09%)
Αντικαρκινική θεραπεία	
Ναι	14 (8.59%)
Όχι	149 (91.41%)
Άλλες ειδικές θεραπείες	
Ναι	15 (9.20%)
Όχι	148 (90.80%)
<b>Αντιβιοτικές Θεραπείες</b>	
κολιστίνη + καρβαπενέμες	
Ναι	139 (85.28%)
Όχι	24 (14.72%)

κολιστίνη + γλυκοπεπτίδια	
Ναι	114 (69.94%)
Όχι	49 (30.06%)
κολιστίνη + begalin	
Ναι	26 (15.95%)
Όχι	137 (84.05%)
κολιστίνη + rifadin	
Ναι	18 (11.04%)
Όχι	145 (88.96%)
κολιστίνη + αμινογλυκοσίδες	
Ναι	12 (7.45%)
Όχι	149 (92.55%)

## 6.2 Μονοπαραγοντική ανάλυση συνεχών μεταβλητών

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση ελέγχουμε αν καθεμία από τις ανεξάρτητες μεταβλητές αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Ουσιαστικά, για τις συνεχείς μεταβλητές πραγματοποιούμε για κάθε μεταβλητή τον έλεγχο  $H_0$ : δεν υπάρχει διαφοροποίηση στη μέση τιμή της ανεξάρτητης μεταβλητής ανάμεσα στις δυο ομάδες,  $H_1$ : υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες, όπου οι ομάδες καθορίζονται με βάση τις δυο τιμές της μεταβλητής απόκρισης.

Έγινε η επιλογή του Mann – Whitney για τον παραπάνω έλεγχο, λόγω της ύπαρξης ακραίων τιμών.

### 6.2.1 Ανάλυση των αποτελεσμάτων ως προς την έκβαση της ασθένειας

Παρατηρούμε βελτίωση ή θεραπεία της λοίμωξης στους 132 (80.98%) ασθενείς, ενώ στους 31 (19.02%) παρατηρήθηκε στασιμότητα ή επιδείνωση της λοίμωξης. Ανεξάρτητοι παράγοντες που επηρέασαν την έκβαση της λοίμωξης, όπως φαίνεται από τους Πίνακες 8 και 9, είναι η διάρκεια νοσηλείας πριν από την έναρξη χορήγησης της κολιστίνης ( $p=0.035$ ), η ύπαρξη κακοήθειας ( $p=0.031$ ), η εντόπιση της λοίμωξης στους πνεύμονες ( $p<0.001$ ), ενδοκοιλιακά ( $p=0.019$ ), στο αίμα ( $p<0.001$ ) ή στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ( $p=0.035$ ). Ένδειξη πιθανής θετικής συσχέτισης υπάρχει ανάμεσα στα μικρόβια που ήταν ευαίσθητα στις καρβαπενέμες (S) και την έκβαση της λοίμωξης. Φαίνεται ότι η ευαισθησία του μικροβίου στις καρβαπενέμες, δηλαδή ο συνδυασμός κολιστίνη και καρβαπενέμες (S), οδηγεί σε μεγαλύτερα ποσοστά βελτίωσης της λοίμωξης ( $p=0.079$ ). Αντίθετα, ένδειξη πιθανής αρνητικής συσχέτισης ανάμεσα στην προσθήκη αμικικιλίνης-σουλμπακτάμης IR,



αφού ο συνδυασμός κολιστίνη και αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη IR οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά επιδείνωσης της λοίμωξης ( $p=0.088$ ).

**Πίνακας 8:** Αποτελέσματα του Mann-Whitney ελέγχου για τις συνεχείς μεταβλητές στις δυο υποομάδες που δημιουργούνται ως προς την έκβαση της λοίμωξης.

Μεταβλητές	Βελτίωση (N =132 ) Διάμεσος (IQR)	Επιδείνωση (N =31) Διάμεσος (IQR)	p – Value
Ηλικία	63.0 (74-42=32)	69 (75-56.5=18.5)	p= 0.092
Apache II score	16.0 (20.50-12=8.5)	20.0 (24.25-11.75=12.5)	p= 0.141
Διάρκεια νοσηλείας πριν από την έναρξη της κολιστίνης (μ)	0 (7-0=7)	5.00 (10.5-0=10/5)	<b>p= 0.035</b>
Διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ πριν από την έναρξη της κολιστίνης (μ)	7.50 (13-3.75=9.25)	7 (10.5-2=8.5)	p= 0.250
Μέση καθημερινή δόση κολιστίνης ( $10^6$ IU/ml)	6 (9-4.55=4.45)	6 (9-4.15=4.85)	p= 0.428
Διάρκεια χορήγησης της κολιστίνης (μ)	15 (23-9.75=13.25)	13 (21-9=12)	p= 0.300

**Πίνακας 9:** Αποτελέσματα του  $\chi^2$  ελέγχου των δίτιμων επεξηγηματικών μεταβλητών και της έκβασης της λοίμωξης.

Μεταβλητές	Βελτίωση (N =132 ) N (%)	Επιδείνωση (N = 31) N (%)	p – Value
Φύλο			
Άντρας	98 (74.2%)	22 (71%)	p=0.884
Γυναίκα	34 (25.8%)	9 (29%)	

<b>Συ-νοσηρότητα</b>			
Κακοήθεια			
Ναι	28 (21.8%)	13 (41.9%)	<b>p=0.031</b>
Όχι	104 (78.8%)	18 (58.1%)	
Καρδιαγγειακό			
Ναι	56 (42.4%)	16 (51.6%)	p=0.468
Όχι	76 (57.6%)	15 (48.4%)	
Αναπνευστικό			
Ναι	30 (22.7%)	6 (19.4%)	p=0.868
Όχι	102 (77.3%)	25 (80.6%)	
Διαβήτης Mellitus			
Ναι	23 (17.4%)	7 (22.6%)	p=0.682
Όχι	109 (82.6%)	24 (77.4%)	
Ουροποιητικό			
Ναι	25 (18.9%)	4 (12.9%)	p=0.596
Όχι	107 (81.1%)	27 (87.1%)	
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια			
Ναι	4 (3%)	2 (6.5%)	p=0.320 <sup>i</sup>
Όχι	128 (97.0%)	29 (93.5%)	
Νόσος του ήπατος			
Ναι	10 (7.6%)	5 (16.1%)	p=0.165 <sup>i</sup>
Όχι	122 (92.4%)	26 (83.9%)	
Αιματολογική			
Ναι	12	3	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	120	28	
Νευρολογική διαταραχή			
Ναι	34 (25.8%)	10 (32.3%)	p=0.611
Όχι	98 (74.2%)	21 (67.7%)	
Μηχανική υποστήριξη			
Ναι	108 (81.8%)	25 (80.6%)	p=1.000
Όχι	24 (18.2%)	6 (19.4%)	

Κεντρική ( ενδοφλεβια ) γραμμή			
Ναι	122 (92.4%)	29 (93.5%)	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	10 (7.6%)	2 (6.5%)	
Ουροκαθετήρας (foley)			
Ναι	123 (93.2%)	28 (90.3%)	p=0.701 <sup>i</sup>
Όχι	9 (6.8%)	3 (9.7%)	
Τραχειοστομία			
Ναι	77 (58.3%)	14 (45.2%)	p=0.259
Όχι	55 (41.7%)	17 (54.8%)	
Βρογχοσκόπηση			
Ναι	16 (12.1%)	3 (9.7%)	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	116 (87.9%)	28 (90.3%)	
Προηγούμενη νοσηλεία			
Ναι	46 (34.8%)	7 (22.6%)	p=0.272
Όχι	86 (65.2%)	24 (77.4%)	
Προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών			
Ναι	37 (28.0%)	5 (16.1%)	p=0.256
Όχι	95 (72.0%)	26 (83.9%)	
Νεφροτοξικότητα			
Ναι	12 (9.1%)	6 (19.4%)	p=0.186
Όχι	120 (90.9%)	25 (80.6%)	
POS			
Ναι	10 (7.6%)	2 (6.5%)	p=1.000
Όχι	122 (92.4%)	29 (93.5%)	
<b>Ειδικές θεραπείες</b>			
Μετάγγιση αίματος			
Ναι	93 (70.5%)	24 (77.4%)	p=0.580
Όχι	39 (29.5%)	7 (22.6%)	

Στεροειδή			
Ναι	39 (29.5%)	13 (41.9%)	p=0.264
Όχι	93 (70.5%)	18 (58.1%)	
Αιμοκάθαρση			
Ναι	14 (10.6%)	2 (6.5%)	p=0.739 <sup>i</sup>
Όχι	118 (89.4%)	29 (93.5%)	
Παράγοντες ανάπτυξης			
Ναι	8 (6.1%)	0 (0.0%)	p=0.355 <sup>i</sup>
Όχι	124 (93.9%)	31 (100.0%)	
Αντικαρκινική θεραπεία			
Ναι	10 (7.6%)	4 (12.9%)	p=0.308 <sup>i</sup>
Όχι	122 (92.4%)	27 (87.1%)	
Άλλες ειδικές θεραπείες			
Ναι	13 (9.8%)	2 (6.5%)	p=0.738 <sup>i</sup>
Όχι	119 (90.2%)	29 (93.5%)	
<b>Εντόπιση της λοίμωξης</b>			
Αναπνευστικό σύστημα			
Ναι	101 (76.5%)	11 (35.5%)	<b>p&lt;0.001</b>
Όχι	31 (23.5%)	20 (64.5%)	
Ουροποιητικό σύστημα			
Ναι	1 (0.8%)	0 (0.0%)	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	131 (99.2%)	31 (100.0%)	
Ενδοκοιλιακά			
Ναι	7 (5.3%)	6 (19.45%)	<b>p=0.019<sup>i</sup></b>
Όχι	125 (94.7%)	25 (80.6%)	
Ορθοπαιδική			
Ναι	1 (0.8%)	0 (0.0%)	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	131 (99.2%)	31 (100.0%)	

Χειρουργικό πεδίο			
Ναι	3 (2.3%)	1 (3.2%)	p=0.574 <sup>i</sup>
Όχι	129 (97.7%)	30 (96.8%)	
Δέρμα/ ιστός			
Ναι	3 (2.3%)	0 (0.0%)	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	129 (97.7%)	31 (100.0%)	
Βακτηριαμια			
Ναι	7 (5.3%)	9 (29%)	<b>p&lt;0.001<sup>i</sup></b>
Όχι	125 (94.7%)	22 (71%)	
Καθετήρας			
Ναι	9 (6.8%)	3 (9.7%)	p=0.701 <sup>i</sup>
Όχι	123 (93.2%)	28 (90.3%)	
Εγκεφαλονωτιαίο υγρό			
Ναι	0 (0.0%)	2 (6.5%)	<b>p=0.035<sup>i</sup></b>
Όχι	132 (100.0%)	29 (93.5%)	
<b>Αντιβιοτικές θεραπείες</b>			
Κολιστίνη μονοθεραπεία			
Ναι	92 (73.6%)	26 (83.9%)	p=0.338
Όχι	33 (26.4%)	5 (16.1%)	
Κολιστίνη + γλυκοπεπτιδία			
Ναι	94 (71.2%)	20 (64.5%)	p=0.607
Όχι	38 (28.8%)	11 (35.5%)	
Κολιστίνη + καρβαπενέμες			
Ναι	114 (86.4%)	25 (80.6%)	p=0.408 <sup>i</sup>
Όχι	18 (13.6%)	6 (19.4%)	

Κολιστίνη + αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη			
Ναι	19 (14.4%)	7 (22.6%)	p=0.280 <sup>i</sup>
Όχι	113 (85.6%)	24 (77.4%)	
Κολιστίνη + Rifadin			
Ναι	14 (10.6%)	4 (12.9%)	p=0.751 <sup>i</sup>
Όχι	118 (89.4%)	27 (87.1%)	
Κολιστίνη + καρβαπενέμες(S)			
Ναι	21 (16.5%)	1 (3.2%)	<b>p=0.079<sup>i</sup></b>
Όχι	107 (83.5%)	30 (96.8%)	
Κολιστίνη + Begalin(S)			
Ναι	7 (5.4%)	1 (3.2%)	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	122 (94.6%)	30 (96.8%)	
Κολιστίνη + Αμινογλυκοσίδες(S)			
Ναι	8 (6.2%)	4 (12.9%)	p=0.245 <sup>i</sup>
Όχι	122 (93.8%)	27 (87.1%)	
Κολιστίνη + καρβαπενέμες IR			
Ναι	89 (69.5%)	24 (77.4%)	p=0.517
Όχι	39 (30.5%)	7 (22.6%)	

Κολιστίνη +αμπικιλίνη- σουλμπακτάμη IR			
Ναι	10 (7.8%)	6 (19.3%)	<b>p=0.088<sup>i</sup></b>
Όχι	119 (92.2%)	25 (80.7%)	

<sup>i</sup> Fisher's exact τιμή ελέγχου.

## 6.2.2 Ανάλυση των αποτελεσμάτων ως προς τη θνητότητα

Θάνατος επήρθε στους 56 (34,36%) ασθενείς, ενώ 107 (65,64%) επιβίωσαν. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου που επηρέασαν τη θνητότητα, όπως φαίνεται στους Πίνακες 10 και 11, ήταν η ηλικία ( $p=0.002$ ), το apache II score ( $p<0.001$ ), η μέση ημερήσια δόση κολιστίνης ( $p=0.007$ ), η ύπαρξη καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας σε συνδυασμό με την λοίμωξη ( $p<0.001$ ), η υποβολή του ασθενούς σε αιμοκάθαρση ( $p=0.027$ ) και η νεφροτοξικότητα ( $p=0.005$ ). Ένδειξη πιθανής συσχέτισης υπάρχει ανάμεσα στην θνητότητα και στην ύπαρξη κεντρικής γραμμής ( $p=0.060$ ), στην συνύπαρξη αιματολογικής νόσου μαζί με τη λοίμωξη ( $p=0.056$ ) και στον συνδυασμό κολιστίνης με rifadin ( $p=0.081$ ).

**Πίνακας 10:** Αποτελέσματα του Mann-Whitney ελέγχου για τις συνεχείς μεταβλητές στις δυο υποομάδες που δημιουργούνται ως προς τη θνητότητα..

Μεταβλητές	Επιβίωση (N = 107) Διάμεσος (IQR)	Θνητότητα (N = 56) Διάμεσος (IQR)	p – Value
Ηλικία	59.00 (73.5-41)	70.0 (76-56.75)	<b>p=0.002</b>
Apache II score	16.00 (20-11)	19.50 (25-15)	<b>p&lt;0.001</b>
Διάρκεια νοσηλείας πριν από την έναρξη της κολιστίνης (μ)	0.00 (7.5-0)	2.00 (8-0)	p=0.170
Διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ πριν από την έναρξη της κολιστίνης (μ)	7.00 (11-4)	7.00 (13.25-2)	p=0.860
Μέση καθημερινή δόση κολιστίνης (10 <sup>6</sup> IU/ml)	6.65 (9-6)	6.00 (7.75-3.3)	<b>p=0.007</b>
Διάρκεια χορήγησης της κολιστίνης (μ)	15.00 (23-10)	14.00 (22-8)	p=0.413

**Πίνακας 11:** Αποτελέσματα του  $\chi^2$  ελέγχου των δίτιμων επεξηγηματικών μεταβλητών και της θνητότητας.

Μεταβλητές	Επιβίωση (N =107 ) N (%)	Θνητότητα (N = 56) N (%)	p – Value
Φύλο			
Γυναίκα	31 (29.0%)	12 (21.4%)	p=0.395
Άνδρας	76 (71.0%)	44 (78.6%)	
<b>Συ-νοσηρότητα</b>			

Κακοήθεια			
Ναι	24 (22.4%)	17 (30.4%)	p=0.359
Όχι	83 (77.6%)	39 (69.6%)	
Καρδιαγγειακό			
Ναι	36 (33.6%)	36 (64.3%)	<b>p&lt;0.001</b>
Όχι	71 (66.4%)	20 (35.7%)	
Αναπνευστικό			
Ναι	25 (23.4%)	11 (19.6%)	p=0.730
Όχι	82 (76.6%)	45 (80.4%)	
Διαβήτης Mellitus			
Ναι	19 (17.8%)	11 (19.6%)	p=0.934
Όχι	88 (82.2%)	45 (80.4%)	
Ουροποιητικό			
Ναι	18 (16.8%)	11 (19.6%)	p=0.817
Όχι	89 (83.2%)	45 (80.4%)	
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια			
Ναι	4 (3.7%)	2 (3.6%)	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	103 (96.3%)	54 (96.4%)	
Νόσος του ήπατος			
Ναι	9 (8.4%)	6 (10.7%)	p=0.843
Όχι	98 (91.6%)	50 (89.3%)	
Αιματολογική			
Ναι	6 (5.6%)	9 (16.1%)	<b>p=0.056</b>
Όχι	101 (94.4%)	47 (83.9%)	
Νευρολογική διαταραχή			
Ναι	30 (28.0%)	14 (25.0%)	p=0.819
Όχι	77 (72.0%)	42 (75.0%)	
Μηχανική υποστήριξη			
Ναι	86 (80.4%)	47 (83.9%)	p=0.731
Όχι	21 (19.6%)	9 (16.1%)	
Κεντρική γραμμή			
Ναι	96 (89.7%)	55 (98.2%)	<b>p=0.060<sup>i</sup></b>
Όχι	11 (10.3%)	1 (1.8%)	



Ουροκαθετήρας (foley)			
Ναι	100 (93.5%)	51 (91.1%)	p=0.753 <sup>i</sup>
Όχι	7 (6.5%)	5 (8.9%)	
Τραχειοστομία			
Ναι	58 (54.2%)	33 (58.9%)	p=0.681
Όχι	49 (45.8%)	23 (41.1%)	
Βρογχοσκόπηση			
Ναι	13 (12.1%)	6 (10.7%)	p=0.989
Όχι	94 (87.9%)	50 (89.3%)	
Προηγούμενη νοσηλεία			
Ναι	39 (36.4%)	14 (25.0%)	p=0.192
Όχι	68 (63.6%)	42 (75.0%)	
Προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών			
Ναι	28 (26.2%)	14 (25.0%)	p=1.000
Όχι	79 (73.8%)	42 (75.0%)	
Νεφροτοξικότητα			
Ναι	6 (5.6%)	12 (21.4%)	<b>p=0.005</b>
Όχι	101 (94.4%)	44 (78.6%)	
POS			
Ναι	8 (7.5%)	4 (7.1%)	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	99 (92.5%)	52 (92.9%)	
<b>Ειδικές θεραπείες</b>			
Μετάγγιση αίματος			
Ναι	72 (67.3%)	45 (80.4%)	p=0.115
Όχι	35 (32.7%)	11 (19.6%)	
Στεροειδή			
Ναι	31 (29.0%)	21 (37.5%)	p=0.351
Όχι	76 (71.0%)	35 (62.5%)	
Αιμοκάθαρση			
Ναι	6 (5.6%)	10 (17.9%)	<b>p=0.027</b>
Όχι	101 (94.4%)	46 (82.1%)	

Παράγοντες ανάπτυξης			
Ναι	5 (4.7%)	3 (5.4%)	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	102 (95.3%)	53 (94.6%)	
Αντικαρκινική θεραπεία			
Ναι	10 (9.3%)	4 (7.1%)	p=0.773 <sup>i</sup>
Όχι	97 (90.7%)	52 (92.9%)	
Άλλες ειδικές θεραπείες			
Ναι	11 (10.3%)	4 (7.1%)	p=0.709
Όχι	96 (89.7%)	52 (92.9%)	
<b>Εντόπιση της λοίμωξης</b>			
Αναπνευστικό σύστημα			
Ναι	73 (68.2%)	39 (69.6%)	p=0.994
Όχι	34 (31.8%)	17 (30.4%)	
Ουροποιητικό σύστημα			
Ναι	1 (0.9%)	0 (0.0%)	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	106 (99.1%)	56 (100.0%)	
Ενδοκοιλιακά			
Ναι	8 (7.5%)	5 (8.9%)	p=0.766 <sup>i</sup>
Όχι	99 (92.5%)	51 (91.1%)	
Ορθοπαιδική			
Ναι	1 (0.9%)	0 (0.0%)	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	106 (99.1%)	56 (100.0%)	
Χειρουργικό πεδίο			
Ναι	3 (2.8%)	1 (1.8%)	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	104 (97.2%)	55 (98.2%)	
Δέρμα/ ιστός			
Ναι	3 (2.8%)	0 (0.0%)	p=0.552 <sup>i</sup>
Όχι	104 (97.2%)	56 (100.0%)	
Βακτηριαμια			
Ναι	11 (10.3%)	5 (8.9%)	p=1.000
Όχι	96 (89.7%)	51 (91.1%)	

Καθετήρας			
Ναι	7 (6.5%)	5 (8.9%)	p=0.753 <sup>i</sup>
Όχι	100 (93.5%)	51 (91.1%)	
Εγκεφαλονωτιαίο υγρό			
Ναι	1 (0.9%)	1 (1.8%)	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	106 (99.1%)	55 (98.2%)	
<b>Αντιβιοτικές θεραπείες</b>			
Κολιστίνη μονοθεραπεία			
Ναι	73 (72.3%)	45 (81.8%)	p=0.258
Όχι	28 (27.7%)	10 (18.2%)	
Κολιστίνη + γλυκοπεπτιδία			
Ναι	78 (72.9%)	36 (64.3%)	p=0.338
Όχι	29 (27.1%)	20 (35.7%)	
Κολιστίνη + καρβαπενέμες			
Ναι	91 (85.1%)	48 (85.7%)	p=1.000
Όχι	16 (14.9%)	8 (14.3%)	
Κολιστίνη + Begalin			
Ναι	15 (14.0%)	11 (19.6%)	p=0.480
Όχι	92 (86.0%)	45 (80.4%)	
Κολιστίνη + Rifadin			
Ναι	8 (7.5%)	10 (17.9%)	<b>p=0.081</b>
Όχι	99 (92.5%)	46 (82.1%)	
Κολιστίνη + καρβαπενέμες (S)			
Ναι	17 (16.3%)	5 (9.1%)	p=0.308
Όχι	87 (83.7%)	50 (90.9%)	
Κολιστίνη + Begalin(S)			
Ναι	5 (4.8%)	3 (5.4%)	p=1.000 <sup>i</sup>
Όχι	99 (95.2%)	53 (94.6%)	

Κολιστίνη + Αμινογλυκοσίδες(S)			p=0.754 <sup>i</sup>
Ναι	7 (66.7%)	5 (8.9%)	
Όχι	98 (93.3%)	51 (91.1%)	
Κολιστίνη + καρβαπενέμες IR			p=0.375
Ναι	71 (68.3%)	42 (76.4%)	
Όχι	33 (31.7%)	13 (23.6%)	
Κολιστίνη + αμικικιλίνη -σουλπακτάμη IR			p=0.109
Ναι	7 (6.7%)	9 (16.1%)	
Όχι	97 (93.3%)	47 (83.9%)	

### 6.2.3 Ανάλυση υποομάδων ως προς συνδυασμούς αντιβιοτικών

Οι ασθενείς δεν έπαιρναν μόνο κολιστίνη, αλλά ένα σύνολο αντιβιοτικών. Επειδή λοιπόν μας ενδιέφερε στην έρευνά μας να δούμε αν η συνεργική δράση της κολιστίνης με κάποιο άλλο αντιβιοτικό οδηγεί σε καλύτερη πρόγνωση, δημιουργήσαμε διάφορες υποομάδες ασθενών ανάλογα με τα φάρμακα τα οποία έπαιρναν. Στη συνέχεια ελέγξαμε αν υπάρχουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις διάφορες ομάδες.

Ως κολιστίνη μονοθεραπεία έχουμε ορίσει την λήψη κολιστίνης μαζί με άλλα αντιβιοτικά στα οποία όμως το μικρόβιο δεν είναι S (susceptible,ευαίσθητο), αλλά είναι I/R (intermediate/ resistant, μετρίως ευαίσθητο/ ανθεκτικό). Συνεπώς, θεωρήσαμε ότι σε αυτή την περίπτωση το μόνο αντιβιοτικό που αναστέλλει τη δράση του μικροβίου είναι η κολιστίνη. Επίσης, στα αντιβιοτικά που έπαιρνε ο κάθε ασθενής έχουμε συμπεριλάβει μόνο αυτά που δόθηκαν για 3 τουλάχιστον μέρες (72 h). Σε διάστημα λιγότερο των 72 ωρών το αντιβιοτικό δεν προλαβαίνει να δράσει πλήρως.

Συγκεκριμένα δημιουργήσαμε τις εξής υποομάδες ασθενών:

1. κολιστίνη όλοι χωρίς καρβαπενέμες S έναντι κολιστίνη όλοι χωρίς καρβαπενέμες S και καρβαπενέμες (I/R), όπου χωρίσαμε τους ασθενείς σε δυο ομάδες: αυτούς που έπαιρναν κολιστίνη και δεν ήταν ευαίσθητοι στις καρβαπενέμες (ή δεν έπαιρναν

<sup>i</sup> Fisher's exact τιμή ελέγχου.

καθόλου καρβαπενέμες) και σε αυτούς που μαζί με την κολιστίνη έπαιρναν και καρβαπενέμες στις οποίες το μικρόβιο ήταν μετρίως ευαίσθητο ή ανθεκτικό (I/R). Θέλαμε να δούμε αν η προσθήκη καρβαπενεμών I/R στη θεραπεία οδηγούσε σε μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης, παρόλο που δεν ήταν ευαίσθητο το μικρόβιο στις καρβαπενέμες, λόγω συνεργικής δράσης με την κολιστίνη.

2. κολιστίνη χωρίς σουλμπακτάμη- αμπικιλίνη S έναντι κολιστίνη και σουλμπακτάμη- αμπικιλίνη (I/R). Αντίστοιχη με την παραπάνω ομάδα, αλλά αντί για καρβαπενέμες εξετάζουμε την προσθήκη σουλμπακτάμης- αμπικιλίνης I/R.
3. κολιστίνη μονοθεραπεία έναντι κολιστίνη μονοθεραπεία και γλυκοπεπτίδια. Τα γλυκοπεπτίδια εφόσον είναι αντιβιοτικά για *Gram* θετικά μικρόβια και προφανώς δεν γίνεται έλεγχος στο αντιβιογράμμα για την ευαισθησία του *A. baumannii* σε αυτά.
4. κολιστίνη μονοθεραπεία έναντι κολιστίνη μονοθεραπεία και ριφαμπικίνη.
5. κολιστίνη μονοθεραπεία χωρίς καρβαπενέμες I/R έναντι κολιστίνη μονοθεραπεία και καρβαπενέμες I/R.
6. κολιστίνη μονοθεραπεία χωρίς σουλμπακτάμη- αμπικιλίνη I/R έναντι κολιστίνη μονοθεραπεία και σουλμπακτάμη- αμπικιλίνη I/R.
7. κολιστίνη και άλλο αντιβιοτικό (S) έναντι κολιστίνη και άλλο αντιβιοτικό (S) και γλυκοπεπτίδια.
8. κολιστίνη και άλλο αντιβιοτικό (S) έναντι κολιστίνη και άλλο αντιβιοτικό (S) και ριφαμπικίνη.
9. κολιστίνη και άλλο αντιβιοτικό (S) (χωρίς καρβαπενέμες (S)) έναντι κολιστίνη και άλλο αντιβιοτικό (S) και καρβαπενέμες (I/R).
10. κολιστίνη και άλλο αντιβιοτικό (S) (χωρίς αμπικιλίνη- σουλμπακτάμη (S)) έναντι κολιστίνη και άλλο αντιβιοτικό (S) και αμπικιλίνη- σουλμπακτάμη (I/R).

Βάση των αποτελεσμάτων τα οποία παρουσιάζονται στον Πίνακα 12, παρατηρούμε ότι ως προς την έκβαση της λοίμωξης, ενδέχεται να υπάρχει αρνητική επίδραση με την προσθήκη αμπικιλίνης-σουλμπακτάμης I/R στην θεραπεία του ασθενούς, ενώ δεν ήταν ευαίσθητο το μικρόβιο στην αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη ( $p=0.075$ ). Επιπλέον, αρνητική επίδραση φαίνεται να υπάρχει και για όσους έπαιρναν αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη I/R σε συνδυασμό με κολιστίνη μονοθεραπεία, δηλαδή όταν το μικρόβιο δεν ήταν ευαίσθητο σε κανένα άλλο αντιβιοτικό παρα μόνο στη κολιστίνη ( $p=0.061$ ). Συνεπώς, ενδέχεται να υπάρχει κάποια συνεργιστική δράση της κολιστίνης με το συγκεκριμένο αντιβιοτικό, αλλά δεν φαίνεται να επιδρά τελικά στην έκβαση του ασθενούς (επιβίωση/θνητότητα).

**Πίνακας 12:** Αποτελέσματα του ελέγχου των δίτιμων επεξηγηματικών μεταβλητών ως προς την έκβαση της λοίμωξης και ως προς τη θνητότητα.

Συνδυασμοί Αντιβιοτικών	Βελτίωση της λοίμωξης N(%)	Επιδείνωση της λοίμωξης N(%)	p-value	Επιβίωση N(%)	Θνητότητα N(%)	p-value
Κολιστίνη όλοι εκτός καρβαπενέμες S	22 (78.57%)	6 (21.43%)	p=1.000	19 (67.86%)	9 (32.14%)	p=0.783
» + καρβαπενέμες (I/R)	89 (78.76%)	24 (21.24%)		71 (62.83%)	42 (37.17%)	
Κολιστίνη όλοι εκτός αμικιλίνη-σουλμπακτάμη S	116 (82.86%)	24 (17.14%)	p=0.075 <sup>i</sup>	95 (67.86%)	45 (32.14%)	p=0.175
» + αμικιλίνη-σουλμπακτάμη (I/R)	9 (60%)	6 (40%)		7 (46.67%)	8 (53.33%)	
Κολιστίνη μονοθεραπεία	26 (74.29%)	9 (25.71%)	p=0.678	20 (57.14%)	15 (42.86%)	p=0.600
» + γλυκοπεπτίδια	67 (79.76%)	17 (20.24%)		54 (64.29%)	30 (35.71%)	
Κολιστίνη μονοθεραπεία	14 (73.68%)	5 (26.32%)	p=0.561 <sup>i</sup>	12 (63.16%)	7 (36.84%)	p=1.000
» + καρβαπενέμες (I/R)	79 (79%)	21 (21%)		62 (62.0%)	38 (38.0%)	
Κολιστίνη μονοθεραπεία	83 (79.05%)	22 (20.95%)	0.503 <sup>i</sup>	68 (64.76%)	37 (35.24%)	p=0.196
» + ριφαμπικίνη	10 (71.43%)	4 (28.57%)		6 (42.86%)	8 (57.14%)	
Κολιστίνη μονοθεραπεία	87 (80.56%)	21 (19.44%)	p=0.061 <sup>i</sup>	70 (64.81%)	38 (35.19%)	p=0.099 <sup>i</sup>
» + αμικιλίνη-σουλμπακτάμη (I/R)	6 (54.55%)	5 (45.45%)		4 (36.36%)	7 (63.64%)	
Κολιστίνη + τουλάχιστον ένα ακόμα αντιβιοτικό S	8 (80%)	2 (20%)	p=0.592 <sup>i</sup>	6 (60%)	4 (40%)	p=0.404 <sup>i</sup>
» + γλυκοπεπτίδια	25 (89.29%)	3 (10.71%)		22 (78.57%)	6 (21.43%)	
Κολιστίνη + τουλάχιστον ένα ακόμα αντιβιοτικό S	29 (85.29%)	5 (14.71)	p=1.000 <sup>i</sup>	26 (76.47%)	8 (33.33%)	p=0.279
» + ριφαμπικίνη	4 (100%)	0 (0%)		2 (50%)	2 (50%)	
Κολιστίνη + τουλάχιστον ένα ακόμα αντιβιοτικό S, εκτός καρβαπενεμών	2 (66.67%)	1 (33.33%)	p=1.000 <sup>i</sup>	2 (66.67%)	1 (33.33)	p=1.000 <sup>i</sup>
» + καρβαπενέμες (I/R)	10 (76.92%)	3 (23.08%)		9 (69.23%)	4 (30.77%)	
Κολιστίνη + τουλάχιστον ένα ακόμα αντιβιοτικό S, εκτός αμικιλίνη-σουλμπακτάμης	24 (88.89%)	3 (11.11%)	p=0.512 <sup>i</sup>	20 (74.07%)	7 (25.93%)	p=0.604 <sup>i</sup>
» + αμικιλίνη-σουλμπακτάμη (I/R)	4 (80%)	1 (20%)		3 (60%)	2 (40%)	

<sup>i</sup> Fisher's exact τιμή ελέγχου.

### 6.3 Πολυπαραγοντική ανάλυση

Η επιτυχημένη μοντελοποίηση ενός σύνθετου συνόλου δεδομένων έγκειται στην σύνθεση της επιστήμης, των στατιστικών μεθόδων και της εμπειρίας του αναλυτή. Ο στόχος κάθε φορά είναι η δημιουργία ενός μοντέλου απλού και εύκολο στην ερμηνεία του. Προσπαθούμε να ελαχιστοποιήσουμε τις μεταβλητές που εισάγονται τελικά σε αυτό, ώστε το μοντέλο να είναι πιο εύκολο να γενικευτεί και να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη νέων παρατηρήσεων. Όσες περισσότερες μεταβλητές εισάγονται στο μοντέλο, τόσο μεγαλύτερα τα εκτιμώμενα σφάλματα και τόσο πιο πολύ το μοντέλο εξαρτάται από τις παρατηρήσεις μας (το δείγμα μας).

Συγκεκριμένα στον τομέα της Υγείας, οι Επιδημιολόγοι προτείνουν να εισάγονται στο μοντέλο μας όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές με κλινική σημασία όπως π.χ. η ηλικία, ασχέτως με τη στατιστική σημασία τους. Η λογική πίσω από αυτή τη προσέγγιση βασίζεται στο γεγονός ότι είναι δυνατόν μεταβλητές οι οποίες ανεξάρτητα από τις υπόλοιπες δεν επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την εξαρτημένη μεταβλητή, σε συνδυασμό με τις υπόλοιπες να ασκούν μεγάλη επιρροή (counfounding). Όμως, μια τέτοια προσέγγιση μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα υπερπροσαρμογής (overfitting) και άρα να έχουμε μεγάλα σφάλματα.

Μια άλλη προσέγγιση είναι να εισάγουμε στο μοντέλο μεταβλητές οι οποίες στην μονοπαραγοντική ανάλυση εμφανίζουν μέτριο βαθμό συσχέτισης με την εξαρτημένη μεταβλητή, δηλαδή έχουν  $p < 0.25$ . Το 0.25 επιλέχθηκε ως τιμή βάση της δουλειάς των Mickey και Greenland [1]. Όμως, και σε αυτή την προσέγγιση υπάρχει ένα βασικό μειονέκτημα: Αγνοεί το γεγονός ότι ένα σύνολο μεταβλητών, που η κάθε μια ανεξάρτητα έχει μια ασθενή συσχέτιση με την εξαρτημένη μεταβλητή, μπορεί να γίνει ένας σημαντικός προσδιοριστικός παράγοντας όταν υπάρχουν ταυτόχρονα όλες οι μεταβλητές στο μοντέλο μας.

Για αυτό τον λόγο επιλέξαμε στην κατασκευή των μοντέλων μας να χρησιμοποιήσουμε τμηματική παλινδρόμηση (stepwise regression). Η μέθοδος αυτή δημιουργεί ακολουθιακά το μοντέλο και επιτρέπει την εξέταση πιθανών μοντέλων που δεν θα είχαμε μπορέσει να εξετάσουμε με άλλο τρόπο. Υπάρχουν διάφοροι μέθοδοι τμηματικής παλινδρόμησης. Στην έρευνά μας χρησιμοποιήσαμε προς τα πίσω αφαίρεση (backwards elimination). Στην μέθοδο αυτή εισάγονται αρχικά όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές στο μοντέλο και αφαιρείται σε κάθε βήμα η λιγότερο σημαντική μεταβλητή  $X_j$ , η μεταβλητή δηλαδή που αν την αφαιρέσουμε από το μοντέλο μας δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δυο μοντέλα. Η επιλογή γίνεται βάση κάποιο στατιστικού ελέγχου που βασίζεται στον λόγο πιθανοφανειών. Συγκεκριμένα η R χρησιμοποιεί το κριτήριο AIC για να επιλέξει την μεταβλητή που αφαιρεί σε κάθε βήμα. Σε κάθε βήμα αφαιρεί την μεταβλητή εκείνη που η αφαίρεσή της οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση του AIC.

Τέλος, όσες παρατηρήσεις είχαν κάποια ελλείπουσα τιμή (missing value) σε κάποια ανεξάρτητη μεταβλητή αγνοήθηκαν από την ανάλυση μας. Συνολικά, οι πλήρεις

παρατηρήσεις μας, για τις οποίες είχαμε πληροφορία για κάθε επεξηγηματική μεταβλητή, ήταν 139. Με βάση τις 139 αυτές παρατηρήσεις πήραμε και τα αντίστοιχα μοντέλα.

### 6.3.1 Έκβαση ασθένειας

Εισήγαμε στην ανάλυση μας μόνο όσες ανεξάρτητες μεταβλητές είχαν περισσότερες από 5 παρατηρήσεις σε κάθε υποομάδα, σε κάθε κελί δηλαδή του πίνακα συνάφειας.

Προσαρμόσαμε στα δεδομένα μας το logit μοντέλο, το probit μοντέλο και το log μοντέλο. Τα μοντέλα είχαν  $AIC = 107.9$ ,  $AIC = 108.28$  και  $AIC = 108.38$  αντίστοιχα. Βλέπουμε ότι τα μοντέλα δίνουν παρόμοια αποτελέσματα, οπότε επιλέγουμε το logit που έχει την μικρότερη τιμή AIC και ταυτόχρονα είναι πιο εύκολο στην ερμηνεία του .

Για την έκβαση της ασθένειας, όπως φαίνεται στον Πίνακα 13, οι ανεξάρτητες κατηγορικές μεταβλητές που εισήχθησαν στο τελικό μας μοντέλο είναι η ύπαρξη καρδιαγγειακού νοσήματος, η προηγούμενη νοσηλεία του ασθενούς στο νοσοκομείο εντός τριμήνου, η υποβολή του ασθενούς σε μετάγγιση αίματος, η χορήγηση στεροειδών στον ασθενή, η εντόπιση της λοίμωξης στο αναπνευστικό σύστημα και η συγχορήγηση Αμπικιλίνης-σουλμπακτάμης σε ασθενείς το μικρόβιο των οποίων ήταν ανθεκτικό στην Αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη. Από τις ανεξάρτητες συνεχείς μεταβλητές η ηλικία, το apache II score και η διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ πριν την έναρξη χορήγησης κολιστίνης συμπεριλήφθηκαν στο τελικό μοντέλο.

Από τις μεταβλητές αυτές στατιστικά σημαντικές είναι η χορήγηση στεροειδών ( $p\text{-value} = 0.036$ ), η εντόπιση της λοίμωξης στο αναπνευστικό σύστημα ( $p\text{-value} < 0.001$ ), η συγχορήγηση Αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη I/R ( $p\text{-value} = 0.024$ ) και η διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ πριν την έναρξη της κολιστίνης ( $p\text{-value} = 0.005$ ). Ένδειξη διαφοροποίησης ανάμεσα στις δυο ομάδες, βελτίωση ασθένειας και επιδείνωση ασθένειας, φαίνεται να υπάρχει ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι καρδιαγγειακού νοσήματος, την υποβολή ή όχι του ασθενούς σε μετάγγιση αίματος και την ηλικία του ασθενούς.

Επιβαρυντικοί παράγοντες για την έκβαση της ασθένειας είναι οι εξής:

- Η μεταβλητή apache II score (OR=0.960, CI: (0.060,0.907)), κατά μια μονάδα αύξηση της μεταβλητής apache II score, αναμένεται να οδηγήσει σε μείωση της σχετικής πιθανότητας βελτίωσης της λοίμωξης κατά 4%.
- Η ηλικία (OR=0.960, CI: (0.919,1.002)), αύξηση της ηλικίας κατά μια μονάδα αναμένεται να οδηγήσει σε μείωση της σχετικής πιθανότητας βελτίωσης της λοίμωξης κατά 4%.
- Η ύπαρξη καρδιαγγειακού νοσήματος (OR=0.27, CI: (0.069,1.071)), δηλαδή οι ασθενείς οι οποίοι έχουν καρδιαγγειακό νόσημα αναμένεται να έχουν κατά 73%



φορές μικρότερη σχετική πιθανότητα βελτίωσης της λοίμωξης σε σχέση με όσους δεν έχουν καρδιαγγειακό νόσημα.

- Η υποβολή σε μετάγγιση αίματος (OR=0.240, CI: (0.055,1.050)), δηλαδή οι ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε μετάγγιση αίματος έχουν κατά 76% φορές μικρότερη σχετική πιθανότητα βελτίωσης της λοίμωξης σε σχέση με όσους δεν έχουν υποβληθεί σε μετάγγιση.
- Η λήψη στεροειδών (OR=0.233, CI: (0.060,0.907)), δηλαδή οι ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει στεροειδή έχουν κατά 76.7% φορές μικρότερη σχετική πιθανότητα βελτίωσης της λοίμωξης σε σχέση με όσους δεν έχουν λάβει στεροειδή.
- Η χορήγηση Αμπικιλίνης-σουλμπακτάμης I/R (OR=0.135, CI: (0.024,0.765)), δηλαδή οι ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει Αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη, ενώ το μικρόβιο δεν ήταν ευαίσθητο στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό (I/R), έχουν κατά 86.5% φορές μικρότερη σχετική πιθανότητα βελτίωσης της λοίμωξης σε σχέση με όσους δεν είχαν λάβει Αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη I/R.

Προστατευτικοί παράγοντες είναι οι εξής:

- Η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (OR=1.151, CI: (1.043,1.271)), αύξηση κατά μια μονάδα της διάρκειας παραμονής στην ΜΕΘ αναμένεται να οδηγήσει σε αύξηση της σχετικής πιθανότητας βελτίωσης της λοίμωξης κατά 15.1%.
- Η λοίμωξη του αναπνευστικού (OR=27.922, CI: (6.436,121.129)), οι ασθενείς στους οποίους η λοίμωξη εντοπίζεται στο αναπνευστικό σύστημα έχουν κατά 27.921 φορές μεγαλύτερη σχετική πιθανότητα βελτίωσης της λοίμωξης σε σχέση με όσους η λοίμωξη δεν εντοπίζεται στο αναπνευστικό σύστημα.

**Πίνακας 13:** Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για την έκβαση της ασθένειας, χρησιμοποιώντας βηματική προς τα πίσω παλινδρόμηση (backwards stepwise regression).

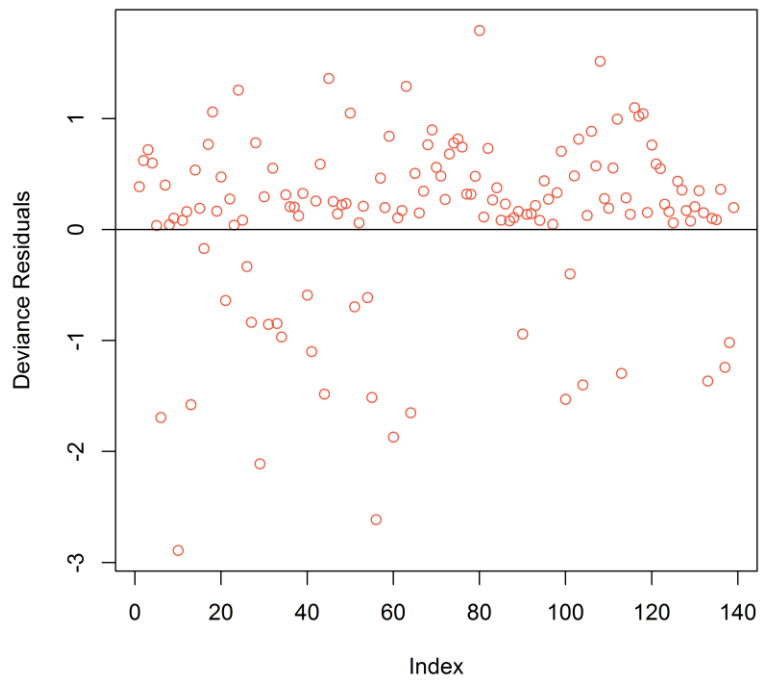
Μεταβλητές	OR	P – Value (95 % Δ.Ε.)
Καρδιαγγειακά νοσήματα		
Ναι	0.27	<b>p=0.062</b> (0.069,1.071)
Όχι	αναφ.	
Προηγούμενη νοσηλεία		
Ναι	2.96	p=0.099 (0.812,10.752)
Όχι	αναφ.	

Μετάγγιση αίματος		
Ναι	0.240	<b>p=0.058</b> (0.055,1.050)
Όχι	αναφ.	
Στεροειδή		
Ναι	0.233	<b>p=0.036</b> (0.060,0.907)
Όχι	αναφ.	
Λοίμωξη του αναπνευστικού		
Ναι	27.922	<b>p&lt;0.001</b> (6.436,121.129)
Όχι	αναφ.	
Αμπικιλίνη-σουλμπακτάμη I/R		
Ναι	0.135	<b>p=0.024</b> (0.024,0.765)
Όχι	αναφ.	
Ηλικία	0.960	<b>p=0.063</b> (0.919,1.002)
Apache II score	0.935	p=0.150 (0.853,1.025)
Διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ πριν την έναρξη της κολιστίνης	1.151	<b>p=0.005</b> (1.043,1.271)

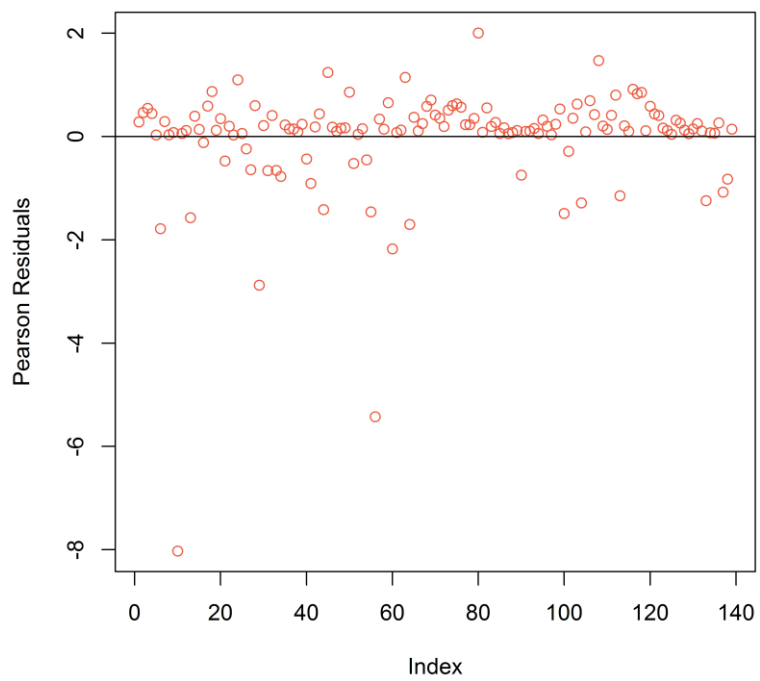
### Έλεγχοι προσαρμογής του μοντέλου

Αφού προσαρμόσουμε το παραπάνω μοντέλο στα δεδομένα μας, είναι αναγκαίο να γίνουν κάποιον έλεγχοι της καταλληλότητάς του. Πρώτον, πραγματοποιούμε το Hosmer-Lemeshow έλεγχο και η p-τιμή του ελέγχου είναι  $p=0.54$ . Άρα, δεν απορρίπτουμε τη μηδενική υπόθεση της καλής προσαρμογής σε επίπεδο σημαντικότητας 5% και συνεπώς το μοντέλο μας θεωρείται ότι προσαρμόζεται ικανοποιητικά στα δεδομένα μας. Στη συνέχεια πραγματοποιούμε και γραφικούς ελέγχους υπολοίπων.

Επιπλέον, σχεδιάζουμε τα υπόλοιπα deviance και τα υπόλοιπα Pearson για να ελέγξουμε για ακραίες τιμές.



*Διάγραμμα 7: Το γράφημα των υπολοίπων deviance για το προσαρμοσμένο μοντέλο.*



*Διάγραμμα 8: Το γράφημα των υπολοίπων Pearson για το προσαρμοσμένο μοντέλο.*

Παρατηρούμε στα Διαγράμματα 7 και 8 την ύπαρξη κάποιων 2 ακραίων τιμών. Συνολικά, θεωρούμε ότι το μοντέλο μας προσαρμόζεται ικανοποιητικά στα δεδομένα μας.

### 6.3.2 Θνητότητα

Στον Πίνακα 14 παρουσιάζονται οι μεταβλητές που εισήχθησαν στο μοντέλο μας, μετά από backwards selection. Οι κατηγορικές μεταβλητές που εισήχθησαν στο μοντέλο μας είναι η ύπαρξη καρδιαγγειακού νοσήματος, η ύπαρξη αιματολογικού νοσήματος, η υποβολή σε μετάγγιση αίματος, η λήψη στεροειδών, η εμφάνιση νεφροτοξικότητας και ο συνδυασμός κολιστίνης με γλυκοπεπτίδια. Οι συνεχείς μεταβλητές που εισήχθησαν είναι το Apache II score, η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο πριν από την έναρξη της κολιστίνης, η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ πριν από την έναρξη της κολιστίνης και η μέση ημερήσια δόση κολιστίνης.

Προσαρμόσαμε στα δεδομένα μας το logit μοντέλο, το probit μοντέλο και το log μοντέλο. Τα μοντέλα είχαν  $AIC = 151.45$ ,  $AIC = 151.01$  και  $AIC = 148.09$  αντίστοιχα. Βλέπουμε ότι τα μοντέλα δίνουν παρόμοια αποτελέσματα, οπότε επιλέγουμε το logit που είναι πιο εύκολο στην ερμηνεία του .

Από τις μεταβλητές που εισήγαμε στο μοντέλο στατιστικά σημαντικές είναι η ύπαρξη καρδιαγγειακού νοσήματος ( $p\text{-value} < 0.001$ ), η υποβολή σε μετάγγιση αίματος ( $p\text{-value} = 0.039$ ), η εμφάνιση νεφροτοξικότητας ( $p\text{-value} = 0.007$ ), ο συνδυασμός κολιστίνης με γλυκοπεπτίδια ( $p\text{-value} = 0.035$ ), το Apache II score ( $p\text{-value} = 0.003$ ). Διαφοροποίηση ανάμεσα στις δυο ομάδες, επιβίωση ή θάνατος, φαίνεται να υπάρχει ανάλογα με τη διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ ( $p\text{-value} = 0.072$ ).

Επιβαρυντικοί παράγοντες για την θνητότητα είναι:

- Η ύπαρξη καρδιαγγειακού νοσήματος (OR=0.183, CI: (0.068,0.491)), δηλαδή οι ασθενείς που έχουν καρδιαγγειακό νόσημα έχουν κατά 81.7% μειωμένη σχετική πιθανότητα να επιβιώσουν, σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν καρδιαγγειακό νόσημα.
- Η υποβολή σε μετάγγιση αίματος (OR=0.318, CI: (0.097,0.941)), δηλαδή οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μετάγγιση αίματος έχουν κατά 68.2% μειωμένη σχετική πιθανότητα να επιβιώσουν, σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν υποβληθεί.
- Η εμφάνιση νεφροτοξικότητας (OR=0.183, CI: (0.054,0.623)), δηλαδή οι ασθενείς που έχουν εμφανίσει νεφροτοξικότητα έχουν κατά 81.7% μειωμένη σχετική πιθανότητα να επιβιώσουν, σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνισαν.

- Το Apache II score (OR= 0.888, CI: (0.821,0.959)), αύξηση κατά μια μονάδα του Apache II score οδηγεί σε μείωση της σχετικής πιθανότητας επιβίωσης τους ασθενούς κατά 17.9%.

Προστατευτικοί παράγοντες είναι:

- Η χορήγηση γλυκοπεπτιδίων σε συνδυασμό με την κολιστίνη (OR=3.019, CI: (1.182,8.423)), δηλαδή οι ασθενείς που λάμβαναν γλυκοπεπτίδια έχουν κατά 2.019 αυξημένη σχετική πιθανότητα επιβίωσης σε σχέση με αυτούς που δεν λάμβαναν.
- Η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (OR=1.064, CI: (0.995,1.136)), αύξηση κατά μια μέρα της διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ οδηγεί σε αύξηση της σχετικής πιθανότητας επιβίωσης τους ασθενούς κατά 6.3%.

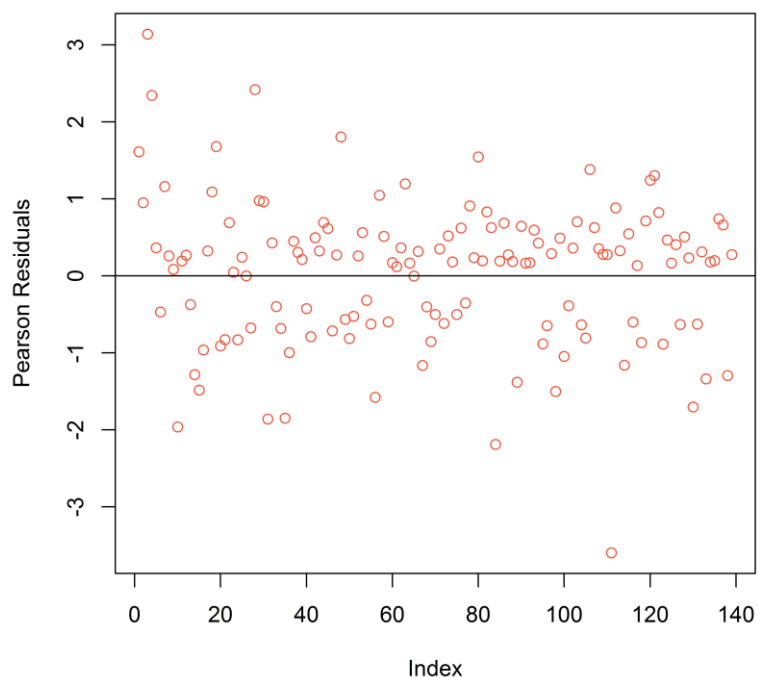
**Πίνακας 14:** Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για την θνητότητα, χρησιμοποιώντας τμηματική προς τα πίσω παλινδρόμηση (backwards stepwise regression).

Μεταβλητές	Odds Ratio	P – Value (95 % Δ.Ε.)
Καρδιαγγειακά νοσήματα		
Ναι	0.183	<b>p&lt;0.001</b> (0.068,0.491)
Όχι	αναφ.	
Αιματολογικό νόσημα		
Ναι	0.318	p=0.104 (0.080,1.266)
Όχι	αναφ.	
Μετάγγιση αίματος		
Ναι	0.303	<b>p=0.039</b> (0.097,0.941)
Όχι	αναφ.	
Στεροειδή		
Ναι	0.457	p=0.133 (0.164,1.270)
Όχι	αναφ.	
Νεφροτοξικότητα		
Ναι	0.183	<b>p= 0.007</b> (0.054,0.623)
Όχι	αναφ.	
Κολιστίνη + γλυκοπεπτίδια		
Ναι	3.019	<b>p=0.035</b> (1.082,8.423)
Όχι	αναφ.	
Apache II score	0.888	<b>p=0.003</b> (0.821,0.959)
Διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο πριν την έναρξη της κολιστίνης	0.960	p=0.160 (0.906,1.016)

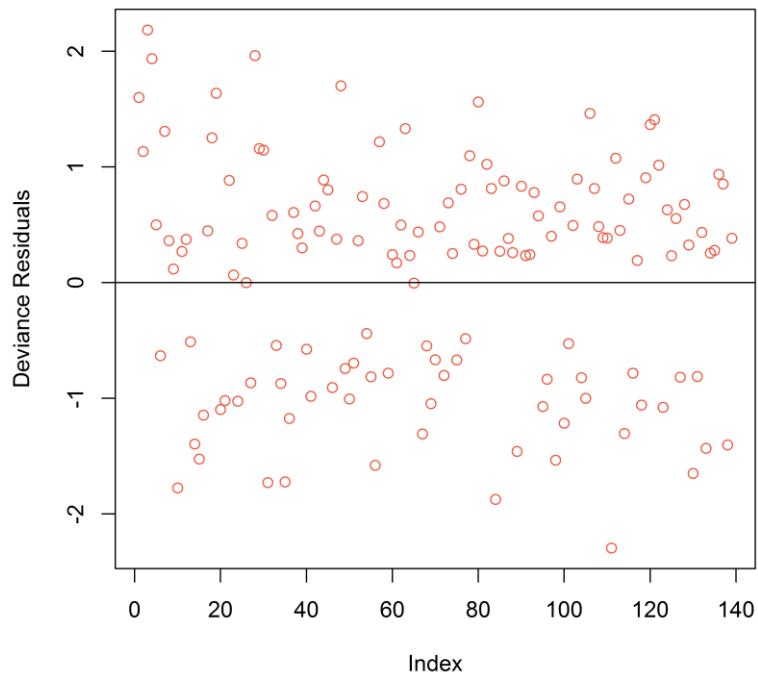
Διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ πριν την έναρξη της κολιστίνης	1.063	<b>p=0.072</b> (0.995,1.136)
Μέση ημερήσια δόση κολιστίνης	1.179	p=0.106 (0.966,1.441)

### Έλεγχοι προσαρμογής του μοντέλου μας

Η τιμή του στατιστικού του Hosmer-Lemeshow test είναι 4.35 με  $p= 0.83$ . Συνεπώς, το λογιστικό μοντέλο φαίνεται να προσαρμόζεται ικανοποιητικά στα δεδομένα μας. Επίσης, και από τα Διαγράμματα 9 και 10 των υπολοίπων Pearson και Deviance αντίστοιχα, παρατηρούμε την ύπαρξη μιας μόνο ακραίας τιμής. Συνολικά, το μοντέλο μας φαίνεται να προσαρμόζεται ικανοποιητικά στα δεδομένα μας.



**Διάγραμμα 2:** Το γράφημα των υπολοίπων Pearson για το προσαρμοσμένο μοντέλο.



*Διάγραμμα 10: Το γράφημα των υπολοίπων Deviance για το προσαρμοσμένο μοντέλο.*



## Αναφορές

1. Mickey M. R., Greenland S., (1989). The impact of confounder selection criteria on effect estimation, *Am. J. Epidemiol*, **129**:125-137.
2. Crawley J. M., (2012). *The R Book*, John Wiley & Sons.

## Κεφάλαιο 7: Συμπεράσματα

Το πρόβλημα της επιλογής της κατάλληλης θεραπείας, ειδικά στη σημερινή εποχή που δεν έχουμε παραγωγή νέων αντιβιοτικών και ταυτόχρονα έχουμε έναν αυξανόμενο αριθμό μικροβίων που είναι ανθεκτικά στα ήδη υπάρχοντα, αποτελεί μείζον ζήτημα για την ιατρική κοινότητα.

Το έναυσμα για τη συγκεκριμένη έρευνα αποτέλεσε ο συνδυασμός κολιστίνης με γλυκοπεπτίδια. Ενώ τα γλυκοπεπτίδια δεν δρουν έναντι των *Gram* αρνητικών μικροβίων, υπάρχουν ενδείξεις ότι σε συνδυασμό με την κολιστίνη δρουν συνεργιστικά και οδηγούν σε καλύτερη πρόγνωση. Δεν υπάρχει βέβαια επαρκές πλήθος ιατρικών δεδομένων για να επιβεβαιώσει την παραπάνω υπόθεση, αν και έχουν ήδη πραγματοποιηθεί κάποιες μελέτες πάνω στο συγκεκριμένο θέμα. Αρχικά, πραγματοποιήθηκαν μελέτες *in vitro*, δηλαδή στο εργαστήριο, οι οποίες είχαν θετικά αποτελέσματα σχετικά με τη συνέργεια κολιστίνης – γλυκοπεπτίδια έναντι *Gram* αρνητικών ανθεκτικών μικροβίων [1]. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν και μελέτες *in vivo*, δηλαδή σε ανθρώπους, οι οποίες όμως είναι κυρίως αναδρομικές [2,3,4]. Πλέον, δεδομένου των θετικών ενδείξεων που έχουμε από τις ήδη υπάρχουσες μελέτες, κρίνεται απαραίτητο να γίνουν κλινικές δοκιμές, ώστε να εξάγουμε ένα πιο εμπειρισταωμένο συμπέρασμα. Επιπλέον, είναι αναγκαίο να γίνει έρευνα, ώστε να αναδειχθούν οι μηχανισμοί εκείνοι που οδηγούν στη συνέργεια αυτή και να έχουμε και μια βιολογική αιτιολόγησή της.

Η κολιστίνη στο παρελθόν θεωρούνταν ότι προκαλεί νεφροτοξικότητα, για αυτό τον λόγο δεν χρησιμοποιούνταν ευρέως. Επιπλέον, τα αντιβιοτικά της κλάσης των β-λακταμασών ήταν περισσότερο αποτελεσματικά και λιγότερο νεφροτοξικά, οπότε και ήταν προτιμότερα [5]. Όμως, πλέον όλο και περισσότερα μικρόβια είναι ανθεκτικά σε αυτά και η κολιστίνη φαίνεται να αποτελεί τη μόνη λύση εναντίον τους. Επιπλέον, έρευνες δείχνουν ότι δεν προκαλεί τόση νεφροτοξικότητα, όσο πιστεύαμε [6].

Λόγω της μεγάλης έκτασης του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής, υπάρχει έντονη ερευνητική δραστηριότητα σχετικά με τη κολιστίνη και πιθανούς συνδυασμούς με άλλα αντιβιοτικά, με στόχο να βρεθούν θεραπευτικοί συνδυασμοί που θα προκαλούν λιγότερη νεφροτοξικότητα και θα οδηγούν σε μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης. Επιπλέον, υπάρχουν στελέχη *A. baumannii* τα οποία αναπτύσσουν αντοχή στην κολιστίνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας [7,8,9], εγείροντας έτσι ανησυχίες ότι η θεραπεία μόνο με κολιστίνη δεν έχει την

απαραίτητη δραστηριότητα για να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία [10]. Ο συνδυασμός κολιστίνης – γλυκοπεπίδια, αν και ανορθόδοξος, φαίνεται να αποτελεί μια πιθανή λύση και θεωρείται εύλογο να μελετηθεί περαιτέρω. Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή έχει γίνει για το συνδυασμό κολιστίνης και ριφαμπικίνης [11], αλλά δεν έδειξε υπεροχή του συνδυασμού έναντι της μονοθεραπείας. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν ακόμα καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές για τη σύγκριση θεραπευτικών αγωγών για τη λοίμωξη από πολύ-ανθεκτικό *A. baumannii*.

Συμπερασματικά, καθίσταται επιτακτική η εκπόνηση κατάλληλα σχεδιασμένων ερευνών, καθώς η μικροβιακή αντοχή έχει πλέον πάρει τεράστιες διαστάσεις και αποτελεί το σημαντικότερο ίσως πρόβλημα της σύγχρονης Ιατρικής. Σήμερα, υπάρχει έντονος ο φόβος ότι θα υπάρξουν στελέχη παν-ανθεκτικών μικροβίων που δεν θα μπορούν να αντιμετωπιστούν [12].

Στόχος αυτής της εργασίας ήταν εφαρμοστούν στατιστικές τεχνικές σε ιατρικά δεδομένα, να μελετηθούν τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα και ιδιαίτερα αυτό της λογιστικής παλινδρόμησης, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως στις βιοϊατρικές επιστήμες, και τέλος να επιστήσει την προσοχή στο, σε πολλούς άγνωστο, πρόβλημα της μικροβιακής αντίστασης στα αντιβιοτικά, το οποίο σήμερα βρίσκεται σε κρίσιμο σημείο και χρήζει άμεσης αντιμετώπισης.

Μετά από ανάλυση των δεδομένων, καταλήξαμε στα εξής συμπεράσματα:

- Καταρχάς, στο 80.98% των ασθενών παρατηρήθηκε βελτίωση της λοίμωξης, αλλά τελικά επιβίωσε το 65.64%. Το υπόλοιπο 15.34% πέθανε από άλλες αιτίες.
- Παρατηρούμε ότι νεφροτοξικότητα εμφάνισε το 11.04% των ασθενών. Από αυτούς που εμφάνισαν νεφροτοξικότητα στο 66.67% παρατηρήθηκε βελτίωση της λοίμωξης, αλλά μόνο το 33% τελικά επιβίωσε. Πιθανόν εδώ να οφείλεται και ένα μέρος της διαφοράς στα ποσοστά ανάμεσα σε αυτούς που παρατηρήθηκε βελτίωση της λοίμωξης και σε όσους τελικά επιβίωσαν.
- Σχετικά με την έκβαση της λοίμωξης επιβαρυντικά δρουν το apache II score, η ηλικία, η ύπαρξη καρδιαγγειακού νοσήματος, η υποβολή σε μετάγγιση αίματος, η λήψη στεροειδών και η προσθήκη Αμπικιλλίνης-σουλμπακτάμης I/R. Οι παραπάνω παράγοντες έχουν ως αποτέλεσμα να οδηγούν σε επιδείνωση της ασθένειας.

- Προστατευτικά δρουν η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και η εντόπιση της λοίμωξης στο αναπνευστικό σύστημα. Δηλαδή, παρατηρούμε μεγαλύτερα ποσοστά βελτίωσης της λοίμωξης σε ασθενείς οι οποίοι παρέμειναν για μεγαλύτερη διάρκεια στη ΜΕΘ, καθώς και για ασθενείς στους οποίους η λοίμωξη εντοπίζεται στο αναπνευστικό σύστημα.
- Στην τελική έκβαση του ασθενούς (επιβίωση / θάνατος) επιβαρυντικά έδρασαν η ύπαρξη καρδιαγγειακού νοσήματος, η υποβολή σε μετάγγιση αίματος, η εμφάνιση νεφροτοξικότητας, το apache II score.
- Προστατευτικός παράγοντας στην έκβαση του ασθενούς ήταν η συγχορήγηση γλυκοπεπτιδίων (βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη) μαζί με την κολιστίνη, κάτι που έρχεται σε συμφωνία με κάποιες *in vitro* μελέτες που έχουν γίνει [13]. Επίσης, προστατευτικά δρα και η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ.

Εδώ να τονίσουμε ότι οι ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε η έρευνα ήταν σε κρίσιμη κατάσταση και είχαν παράλληλα με τη λοίμωξη άλλα σοβαρά υποκείμενα νοσήματα. Ήταν δηλαδή βαριά περιστατικά, τα οποία μπορεί να νοσηλεύονταν ήδη στη ΜΕΘ για άλλα αίτια και κόλλησαν το μικρόβιο του *Acinetobacter baumannii* μέσα στο νοσοκομείο, δηλαδή πρόκειται για ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις. Οπότε, το ότι η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ είναι προστατευτικός παράγοντας, τόσο για την έκβαση της λοίμωξης, όσο και για την έκβαση του ασθενούς, μπορεί να είναι παραπλανητικό ως συμπέρασμα και να οφείλεται ακριβώς στη σοβαρότητα της κατάστασης των ασθενών.

Συμπερασματικά, είναι αναγκαία η πραγματοποίηση κλινικών δοκιμών και όχι αναδρομικών μελετών, οι οποίες είναι καλύτερα σχεδιασμένες και εξασφαλίζουν την εξουδετέρωση συγχυτικών παραγόντων. Επίσης, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν αυτές οι μελέτες σε ασθενείς που δεν βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση και που δεν έχουν άλλα υποκείμενα νοσήματα, ώστε να εξάγουμε πιο έγκυρα συμπεράσματα. Τέλος, προφανώς και το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε λανθασμένες αντιλήψεις που είναι ριζωμένες στον Έλληνα ασθενή, αλλά και σε μη ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών από τους γιατρούς, που έχουν οδηγήσει στις τεράστιες διαστάσεις που έχει πάρει σήμερα το πρόβλημα. Οπότε, θα ήταν χρήσιμο να δημιουργηθούν προγράμματα ενημέρωσης από τους φορείς της Δημόσιας Υγείας, ώστε να ενημερωθούν οι πολίτες για το συγκεκριμένο πρόβλημα και την έκταση του και να ευαισθητοποιηθούν σχετικά με τη χρήση αντιβιοτικών.

Ταυτόχρονα, θα πρέπει να υπάρχει καλύτερος έλεγχος στα νοσοκομεία σχετικά με τις συνταγογραφήσεις των αντιβιοτικών. Τα αντιβιοτικά θα πρέπει να δίνονται μόνο όταν έχει πράγματι ο ασθενής βακτηριακή λοίμωξη, και όχι π.χ. ιογενή, και αφού πρώτα έχει εξακριβωθεί το παθογόνο το οποίο είναι υπεύθυνο για αυτή, βάσει της κλινικής εικόνας του ασθενούς και εργαστηριακών εξετάσεων. Η εφαρμογή ορθολογικής συνταγογράφησης των αντιβιοτικών, ιδιαιτέρως ο περιορισμός της άσκοπης υπερκατανάλωσης των κεφαλοσπορινών της γ' γενιάς και των καρβαπενεμών, οι οποίες αποτελούν τον ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αντοχής στα στελέχη *Acinetobacter*, είναι ο μόνος τρόπος να εμποδιστεί η ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής και να επανέλθουν οι ευαισθησίες των μικροβίων στα αντιβιοτικά.

## Αναφορές

1. Vidailiac C., Benichou L., Duval R.E., (2012). In vitro synergy of colistin combinations against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae* isolates, *Antimicrob Agents Chemother.*, **56**:4856-61. PMID: 22751540.
2. Hornsey M., Phee L., Longshaw C., Wareham D.W., (2013). In vivo efficacy of telavancin/colistin combination therapy in a *Galleria mellonella* model of *Acinetobacter baumannii* infection, *Int J Antimicrob Agents*, **41**:285-7.
3. Garnacho-Montero J., (2013). Clinical efficacy and safety of the combination of colistin plus vancomycin for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Chemotherapy*, **59**:225-31. PMID: 24356297.
4. Petrosillo N., (2014). Clinical experience of colistin-glycopeptide combination in critically ill patients infected with Gram-negative bacteria, *Antimicrob Agents Chemother.*, **58**:851-8. PMID: 24277037.
5. Paul M., et al., (2010). Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study, *J Antimicrob Chemother.*, **65**:1019-27.
6. Hartzell J.D., (2009). Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center, *Clin Infect Dis.*, **48**:1724-8.
7. Hawley J. S., Murray C. K., Jorgensen J. H., (2008). Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **52**: 351-352.
8. Ko K. S., et al., (2007). High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea, *J. Antimicrob. Chemother.*, **60**: 1163-1167.
9. Rodriguez C. H., et al., (2009). Selection of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in postneurosurgical meningitis in an intensive care unit with high presence of heteroresistance to colistin. *Diagn, Microbiol. Infect. Dis.*, **65**: 188-191.

10. Pachón-Ibáñez, et al., (2010). Efficacy of rifampin and its combinations with imipenem, sulbactam, and colistin in experimental models of infection caused by imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **54**: 1165-1172.
11. Durante-Mangoni E., (2013). Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial, *Clin Infect Dis.*, **57**:349-58. PMID: 23616495.
12. <http://www.theguardian.com/society/2014/jan/08/resistance-antibiotics-tipping-point-jeremy-farrar>
13. Wareham D. W., Gordon N. C., Hornsey M., (2011). In vitro activity of teicoplanin combined with colistin versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*, *J. Antimicrob. Chemother.*, **66**:1047-51. PMID: 21393131.

*(Υπογραφή)*

.....

ΜΑΝΟΥΣΟΥ ΚΥΡΙΑΚΗ

Διπλωματούχος Ε.Μ.Π.

© 2014 – All rights reserved

---