

TARTU ÜLIKOOL
Loodus- ja täppisteaduste valdkond
Arvutiteaduse instituut
Andmeteaduse õppekava

Ami Sild

Psoriaasi kaasuvate haiguste uurimine Coxi regressiooni abil

Magistritöö (15 EAP)

Juhendaja(d): Raivo Kolde, PhD
Markus Haug, MSc

Tartu 2024

Psoriaasi kaasuvate haiguste uurimine Coxi regressiooni abil

Lühikokkuvõte:

Magistritöö eesmärgiks oli uurida, kuidas erinevad kaasuvate haiguste ohud psoriaasihaigetel ning mitte-psoriaasihaigetel. Psoriaas on raske krooniline nahahaigus, mille diagnoosi saanud inimesed kogevad palju nii füüsilist kui ka emotsionaalset koormust. Selle haigusega on seotud ka palju kaasuvaid haigusi ning kui nende tekkeid saaks ennetada või varases staadiumis koheselt ravima hakata, oleks see mugavam nii patsiendile kui ka riigile, kuna kaasuvate haiguste süvenemisega kaasnevad ka muud kulud.

Uurimuses kasutatud andmed on Tartu Ülikooli poolt kogutud andmed, mis hõlmavad endas terviseandmeid ligikaudu 10% Eesti elanike kohta. Kaasuvad haigused said valitud varasemalt olemasolevate uuringute põhjal. Lõppvõrdlusesse jõudis kokku 13 haigust.

Magistritöö tulemusena leidsime, milline on psoriaasihaigete tõenäosus haigestuda valitud kaasuvatesse haigustesse, mis on suurema ja mis väiksema ohuga. Selle põhjal saaksid arstid suunata tähelepanu patsientidele, kellel on suurem oht kindlate kaasuvate haigustega. Arstid saaksid selle abil kohandada patsientide raviplaani ning muuta ravi tõhusamaks. Samuti saab selle töö tulemusena teha sihtpäraseid sõluuringuid, et ennetada psoriaasihaigetel kaasuvate haiguste tekkimist.

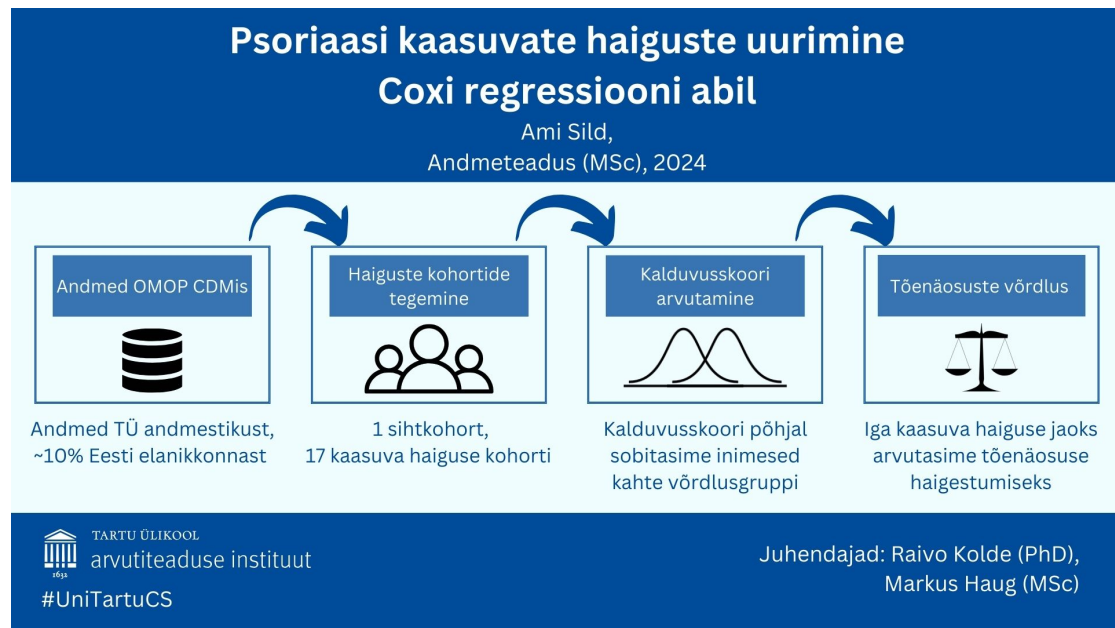
Võtmesõnad:

Terviseandmed, psoriaas, kalduvusskoor, kaasuvad haigused, Coxi võrdeliste riskide mudel

CERCS:

P160

Visuaalne abstrakt:



Analysis of Psoriasis Comorbidities Using Cox Regression

Abstract:

The aim of this thesis was to find out how does the risks of comorbidities vary between psoriasis patients and non-psoriasis patients. Psoriasis is a chronic skin condition, that brings daily physical and emotional burden for those who are diagnosed with it. This disease has many comorbidities. Early treatment could significantly increase the quality of life for patients and also decrease the costs in case the disease progresses further.

The data used in this research was collected by University of Tartu. It includes health data from approximately 10% of Estonian population. The comorbidities analyzed were selected based on existing research. A total of 13 comorbidities were included in the final analysis.

This Master's thesis could help doctors focus more on patients who are more likely to develop certain diseases. It could lead to changes in the treatment to prevent these comorbidities. The result of this thesis could also be used to make targeted screening tests to prevent comorbidities in psoriasis patients.

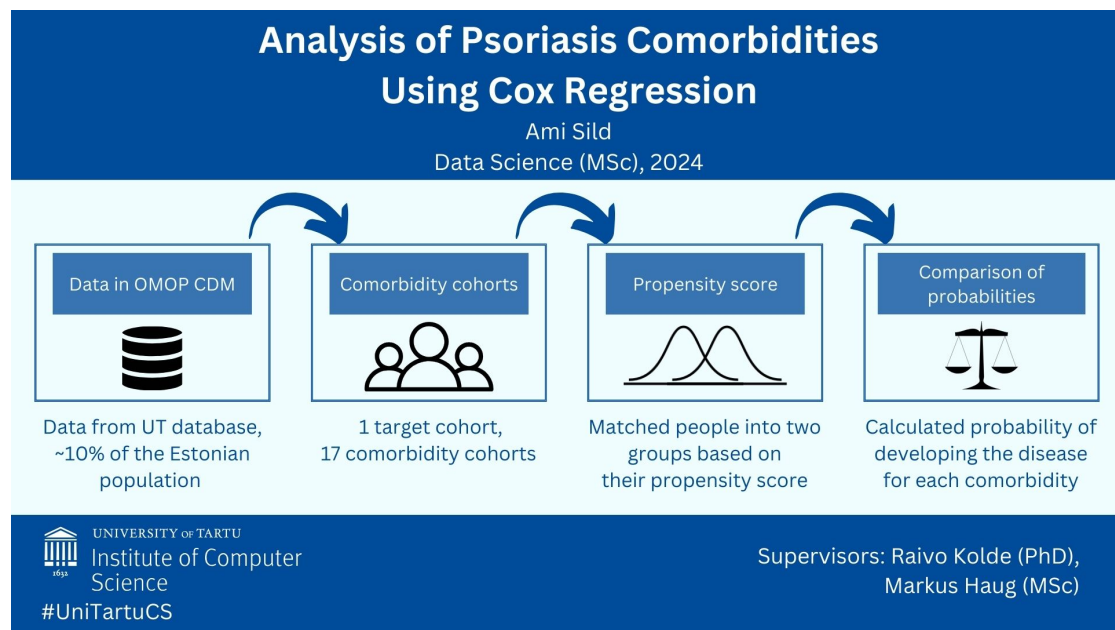
Keywords:

Health data, psoriasis, propensity score, comorbidities, Cox hazard ratio model

CERCS:

P160

Visual abstract:



Sisukord

1	Sissejuhatus	8
2	Mõistete seletused	10
3	Psoriaas ehk soomussammaspool	11
3.1	Määratlus ja omadused	11
3.2	Mõju patsiendile ja ühiskonnale	12
3.3	Diagnoos ja ravi	12
3.4	Kaasuvad haigused	13
3.4.1	Hüperlipideemia	14
3.4.2	Ülekaalulisus	14
3.4.3	Hüpertensioon	14
3.4.4	Osteoporoos	14
3.4.5	Parkinsoni tõbi	14
3.4.6	Crohni tõbi	14
3.4.7	Depressioon	15
3.4.8	Uveiit	15
3.4.9	Põletikuline artriit	15
3.4.10	Põletikuline soolehaigus	15
3.4.11	Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus	15
3.4.12	Erektsioonihäired	16
3.4.13	Lümfoom	16
4	Andmestik ja Metoodika	17
4.1	Uuringu disain	18
4.1.1	Sihtkohort	18
4.1.2	Kaasuvate haiguste kohordid	18
5	Teoreetiline raamistik	21
5.1	Kalduvusskoor	21
5.2	Populatsioonide sobitamine	22
5.3	Riskihinnangud	23
6	Parameetrid ja tulemused	24
6.1	Eeltöö ja konfiguratsioon	24
6.2	Kalduvusskoori arvutamine	24
6.3	Populatsiooni sobitamine	25
6.4	Kovariatsioonide tasakaalu kontroll	27
6.5	Coxi võrdeliste riskide mudel	28

7	Tulemused	30
8	Kokkuvõte	32
9	Tänu sõnad	33
	Viidatud kirjandus	37
	II. Litsents	38

1 Sissejuhatus

Psoriaas on raske nahahaigus, mille all kannatavad 2023. aasta juunikuu Postimehe väljaande sõnul hinnanguliselt üle 43 000 inimese Eestis [30]. See ilmneb patsiendi nahal punaste kuivade laikudena. Enamik levipiirkonda on jäsemete sirutuskülgedel ehk küünarnukkidel, põlvedel, aga samuti ka peanahal [5]. Mitmed uuringud on toonud välja erinevaid psoriaasi kaasuvaid haigusi. Ainuüksi psoriaasi diagnoos halvendab patsiendi elukvaliteeti, kuid sellele veel lisaks teised haigused vähendavad kvaliteeti veelgi enam. Tihtilugu on psoriaasi kaasuvad haigused aladiagnoositud ning alaravitud. Varajane ja tõhus põletikuvastane ravi võib aga psoriaasi haiguse olemust kergendada [25].

Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli uurida täpsemalt, kuidas varasemates uuringutes välja toodud psoriaasi kaasuvad diagnoosid kehtivad Eesti patsientide andmetel. Erinevatest uuringutest valisime välja 13 haigust, mille kohta arvutasime riskihinnangu. Töös kasutatavad andmed on Tartu Ülikooli poolt OMOP CDM formaati pandud Eesti Tervisekassa andmed, mis sisaldavad endas 10% Eesti elanikkonnast. Kogutud andmed pärinevad aastatest 2012-2019 [33].

Psoriaasi kaasuvaid haigusi on palju uuritud. Sellegi töö jaoks kasutasime varaseid uurimisi, et valida välja, milliseid kaasuvaid haigusi võrrelda [27][38]. 2011. aastal avaldatud uurimistöö järgi leiti, et Taiwani elanike andmestiku põhjal tuli hüpertensiooni riskihinnanguks 1.51 (usaldusvahemikega 1.47 ja 1.56) ning depressiooni hinnanguks 1.50 (1.39 ja 1.61) [35]. Varasemalt aga pole seda uuringut tehtud Eesti andmetel. Me analüüsisime, millised haigused nendest kolmeteistkümnest on suurema ohuga kui teised.

Kasutasime riskihinnagute arvutamiseks OHDSI ühingu poolt arendatud kohortuuringu läbiviimise protsessi, mis on rakendatud R-i *CohortMethod* paketis. See protsess on loodud, et hinnata ja võrrelda erinevate ekspositsioonide riske. Eesmärk on vähendada vaatlusuuringute kallutatust, kasutades populatsiooni sobitamist kalduvusskooridega. Tulemusena leidsime igale valitud kaasuvale haigusele riskihinnangu koos usalduspiiridega.

Töö tulemust saaks kasutada psoriaasahaigete sõeluuringute läbiviimiseks. Psoriaatikute kaasuvate haiguste varajane tuvastamine aitab vältida patsiendi elukvaliteedi langust ning vähendada ravikulusid.

Kaasuvate haiguste riskide leidmise algseks eesmärgiks oli modelleerida kulusid, kui patsient saab ravi ja kui patsient ei saa ravi. Kaasuvate haiguste vähenemine tooks endaga kaasa ka tervishoiukulude vähenemise. Töö käigus aga uurimise fookus muutus ning me keskendusime rohkem kaasuvate haiguste riskihinnangu arvutamisele. Kuigi me ei modelleerinud kulusid, saab siiski selle töö tulemust kasutada, et jätkada tööd kuludega.

Magistritöö sisaldab endas kaheksa peatükki. Esimesed kaks annavad teemast ülevaate ning toovad välja olulisemad mõisted ja nende selgitused. Kolmandas peatükis on konkreetsem seletus psoriaasi ning valitud kaasuvate haiguste kohta - mis need on ja kuidas

tekivad. Neljandas peatükis saab lugeda andmete ettevalmistamisest ning kohortide loomisest. Kohorte defineerisime Atlase veebipõhises platvormis ning andmed tulid Tartu Ülikooli kogutud andmestikust. Viiendas peatükis tutvustame täpsemalt arvutuste teoreetilist tausta. Selles peatükis on kirjas, mida me riskihinnangute arvutamiseks pidime kasutama. Kuuendas peatükis on kirjeldatud kogu tehtud praktilist osa. Seal saab ka lugeda parameetrite valikutest ning nende valikute põhjendustest. Seitsmes peatükk sisaldab endas saadud tulemusi, haiguste hinnanguid ja võrdlusi, millisel kaasaval haigusel oli kõige kõrgem riskihinnang ja millisel kõige madalam. Kaheksas ehk viimases peatükis on terve töö kokkuvõte.

Selle töö teostamiseks kasutasime R programmeerimiskeelt kogu arvutuste jaoks, Postgressi andmebaasi andmete kättesaamiseks, Atlase programmi kohortide loomiseks, Canva platvormi visuaalse abstrakti loomiseks ning *CohortMethod* paketti hinnangute arvutamiseks.

2 Mõistete seletused

AUC skoor – skoor, mis näitab, kui hästi mudel suudab kahte gruppi eristada. Skoori väärtused on vahemikus 0-1 ning kõrgem skoor näitab mudeli paremat võimekust gruppidel vahet teha (ing. kl. *Area Under the Curve*).

Kalduvusskoor – skoor, mis käesolevas töös näitab inimese kovariaatide põhjal kui suure tõenäosusega ta kuulub psoriaasihaigete kohorti (ing. kl. *propensity score*).

Kohort - grupp inimesi, kellel on ühised tunnused. Selles töös on grupid jaotatud haiguste diagnooside järgi.

Kovariaat - mudelisse lisatavad kirjeldavad tunnused.

Mõistete hulk – hulk valitud haigusi, mille põhjal hiljem loime kohorte (ingl. kl. *concept set*).

OHDSI – terviseandmete avatud lähtekoodiga programm, mille loodud paketti kasutasime siin töös (ingl. kl. *The Observational Health Data Sciences and Informatics*).

OMOP CDM – andmestandard, mille eesmärk on hoiustada terviseandmeid ühtses vormis, et lihtsustada andmete analüüsi ja töötlust (ingl. kl. *The Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model*).

Sihtkohort - uuritav kohort, käesolevas töös oli selleks psoriaasihaiged.

Võrdluskohort - võrdluskohort sihtkohordile, käesolevas töös oli selleks mitte-psoriaasihaiged.

3 Psoriaas ehk soomussammaspool

Psoriaas on kroonilise ägenemistega nahapõletik, mis esineb hinnanguliselt 2-3% inimestest maailmas [6]. Psoriaasi puhul muutub immuunsüsteem üliaktiivseks ning see põhjustab naharakkude kiiret paljunemist [32]. Kuigi tihtilugu arvatakse, et tegu on nakkusliku haigusega, siis tegelikkuses pole see nii. Praeguseks pole siiski suudetud psoriaasi täielik põhjus välja selgitada, kuid teadlased usuvad, et selle põhjuseks võivad olla nii geneetika kui ka väliskeskkonna tegurid [32].

Kuigi psoriaas võib tekkida igas vanuses, on täheldatud, et kõige sagedamini tekib see 15-20 aastaseks ning 50.-60. eluaastatel [25].

Tartu Ülikooli andmestiku põhjal, mis sisaldab endas ligikaudu 10% Eesti inimesi ning nende terviseandmeid [33], leidsime psoriaatikute arvuks 4777 inimest.

3.1 Määratlus ja omadused

Psoriaas avaldub haigestunud enamasti roosakate või lillakaspunaste laikudena, mis on ümbritsevast tervest nahast kõrgemal ning kaetud hõbevalge ketendusega. Tihti need laigud sügelevad või tekitavad põletavat tunnet. Laikude kujust sõltuvalt on sel haigusel erinevaid nimesid, näiteks punktkujuline, tilgakujuline, naastuline psoriaas jne. Kõige tüüpilisemad avaldumise kohad on peanahk, küünarnukid ja põlved [8].



Joonis 1. Psoriaasi laigud käte peal. [17]



Joonis 2. Psoriaasi laigud selja peal. [37]

3.2 Mõju patsiendile ja ühiskonnale

Tugev psoriaas käte ja näopiirkonnas võib haigestunu igapäevaelu tugevalt mõjutada. Tihtilugu võivad psoriaasihaiged tunda häbi oma välimuse pärast ning nad võivad kogeda enesehinnangu langust. Sellised emotsioonid võivad igapäeva elu tugevalt mõjutada. USA riiklik psoriaasifond (ingl. kl. *National Psoriasis Foundation*) leidis, et ligikaudu 75% psoriaasihaigetest tunnevad, et psoriaasil on nende elukvaliteedile mõõdukas kui suur negatiivne mõju [23].

Kuid psoriaasidiagnoos ei mõjuta mitte ainult individuaalseid psoriaasihaigeid vaid ka tervet ühiskonda. 2016. aastal uuriti varasemate uurimistööde põhjal psoriaasi ja psoriaatilise artriidi kulusid viies riigis: Saksamaal, Hispaanias, Prantsusmaal, Itaalias ja Suurbritannias. Psoriaasi otseste kulude alla läksid näiteks ravikulud, diagnostilised testid, visiidi kliinikusse jne. Kaudsete kulude alla läksid näiteks töölt puudumine, töötus, ennetähtaegne pensionile jäämine jne. Uuringus leiti, et aastane kulu patsiendi kohta oli \$2077 kuni \$13134 (USA dollarit) [24].

3.3 Diagnoos ja ravi

Psoriaasi diagnoosi saab inimene kliinilisel hindamisel, üksikutel juhtudel tehakse ka biopsia. Kuna tegu on visuaalselt silmapaistva haigusega, siis on võimalik diagnoosi

määrata suhteliselt kergelt [16].

Psoriaasi ravivahendid jaotuvad kolme kategooriasse: kreemid ja salvid, fototeraapia ning suukaudselt manustatavad või süstitavad ravimid [28]. Erinevaid ravimeetodeid kasutatakse vastavalt patsiendi psoriaasi raskusastmele ja vajadustele.

Psoriaasi raskusastet on aga keeruline määrata. Praeguse seisuga pole ühtegi konkreetset valemit ega vahendit selle arvutamiseks. Psoriaasi raskuse määrab hetkel ära see, kui suur pindala patsiendi kehas on psoriaasi laikudega kaetud ning kuidas psoriaas mõjutab patsiendi igapäevaelu kvaliteeti. Psoriaasi kergeks vormiks peetakse hetkel seda, kui patsiendi kehas on vähem kui 10% kaetud psoriaasiga. On olemas ka keerulisemaid meetodeid, kuidas hinnata psoriaasi raskusastet, kuid neid kasutatakse vaid uuringutes, mitte arstide igapäevatöös. [16]

3.4 Kaasuvad haigused

Psoriaas on autoimmuunhaigus, mis tähendab, et patsiendi immuunsüsteemi rakkudel on ebaadekvaatne tegevus [36]. Seetõttu kaasnevad psoriaasiga ka suurema tõenäosusega teised autoimmuunhaigused nagu põletikuline soolehaigus, artriit jne.

Kaasuvad haigused on haigused, mille patsient saab omal põhidiagnoosi kõrvale. Pärast esmast diagnoosi saadud järgnev diagnoos, mis seondub põhidiagnoosiga, ongi kaasuv haigus. See on põhihaiguse poolt põhjustatud kõrvaline terviseprobleem.

Teiste olemasolevate uuringute põhjal jääb psoriaasi kaasuva haigusena kõige rohkem silma psoriaatiline artriit. 2009. aasta uuringu põhjal põeb umbkaudu 30% psoriaatikutest psoriaatilist artriiti [27]. Käesolevas töös aga me psoriaatilist artriiti täpsemalt ei uurinud, kuna tegu on haigusega, mille diagnoosi pannaksegi vaid psoriaatikutele. On tehtud erinevaid uuringuid, kus on ka leitud seoseid psoriaasi ja metaboolse sündroomi ehk ainevahetussündroomi vahel. Sinna alla lähevad rasvumine, diabeet, hüpertensioon, düslipideemia ja osteoporoos [4].

2009. aasta uuringus on kaasuvate haigustena välja toodud veel ka ärevus ja depressioon, suhkrutõbi, metaboolne sündroom, südame-veresoonkonna haigused jne [27]. Kuigi varasemalt on juba palju uuritud psoriaasi kaasuvaid haigusi, oli meie eesmärgiks võrrelda konkreetsete kaasuvate haiguste riskihinnanguid.

Käesolevas töös uurisime täpsemalt järgnevaid haigusi: hüperlipideemia, ülekaalulisus, hüpertensioon, osteoporoos, Parkinsoni tõbi, Crohni tõbi, depressioon, uveiit, põletikuline artriit, põletikuline soolehaigus, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, erektsioonihäired ja lümfoom.

3.4.1 Hüperlipideemia

Hüperlipideemia on lipiidide tasakaaluhäired veres. Liigne lipiidide sisaldus võib suurendada südameataki ja insuldi riski. Hüperlipideemial puhul pole varajases staadiumis sümptomeid, mida jälgida. Haiguse süvenedes võib aga pingutuste ajal lüüa valu rindu või tekkida õhupuudus [9].

3.4.2 Ülekaalulisus

On leitud, et ülekaalulisus mõjutab psoriaasi mõlemat pidi. Psoriaasihaigel on suurem tõenäosus olla ülekaalus ning ülekaalus inimesel on suurem tõenäosus saada psoriaasidiagnoos. Kaalu vähendamine võib patsiendil psoriaasi raskusastet muuta ning haigus võib muutuda inimese jaoks kergemaks [29].

3.4.3 Hüpertensioon

Hüpertensioon ehk kõrgvererõhktõbi on haigus, kus inimese veresoonte rõhk on liiga kõrge (140/90 mmHg või kõrgem). See on levinud haigus, kuid võib muutuda tõsiseks, kui seda ei ravi. Kõrgvererõhktõve riski suurendavad kõrge vanus, geneetika, ülekaalulisus, füüsiline mitteaktiivsus, kõrge soolasisaldusega dieet ning liigne alkohol [10].

3.4.4 Osteoporoos

Osteoporoos on luuhaigus, mis avaldub luu mineraalse tiheduse ja massi vähenemise või luu struktuuri ja tugevuse muutumisel. Kuna selle tulemusena luu tugevus väheneb, suureneb luumurdude ja luude purunemise risk. Osteoporoosi diagnoosi saanud inimestel võivad tekkida luumurrud igas luus, kuid kõige sagedasemad kohad on puusaluus, selgroolülides või randme luudes [31].

3.4.5 Parkinsoni tõbi

Parkinsoni tõbi on krooniline neuroloogiline haigus. Selle tõttu võib inimene teha tahtmataid või kontrollimatuid liigutusi. Inimesel võib olla probleeme värinatega, jäikusega ning ka tasakaalu ja koordinatsiooni säilitamisega. Enamasti ilmnevad sümptomid järk-järgult. Haiguse edenedes võib inimestel esineda ka liikumis- ja kõnetakistusi. Samuti võib märkata ka vaimse tasandi muudatusi, näiteks võib tekkida depressioon ja mäluprobleemid [14].

3.4.6 Crohni tõbi

Crohni tõbi on osa põletikulisest soolehaigusest, mille tulemusena on tunda turset ja ärritus seedetraktis. Crohni tõve sümptomiteks on kõhuvalu, kõhulahtisus, kaalulangus

ja rektaalne veritsus. See on haigus, mis on inimesel terve elu ning kuigi seda saab ravimitega leevendada, pole seda võimalik täielikult ravida [2].

3.4.7 Depressioon

Kuna psoriaas on nahahaigus, on see ka kergesti silmajääv. Seetõttu võib psoriaasipatsientidel tekkida ebakindlus oma välimuse üle. 2006. aastal Itaalias läbiviidud uuring leidis, et uuritavate psoriaasiga haigete seast 62%-l patsientidest ilmnis depressiooni sümptomeid [26].

3.4.8 Uveiit

Uveiit on silmapõletik, mis tekib kui immuunsüsteem võitleb infektsiooniga. Selle tulemusena võib inimene tunnetada valu, silm võib punetada ning halvimal juhul võib inimene ka nägemise kaotada. Uveiit võib kiiresti kaduda, kuid võib ka tagasi tulla. Mõne juhtumi puhul võib tegu olla ka kroonilise uveiidiga. Uveidi sümptomiteks on udune nägemine, valu silmis, punased silmad, tundlikkus valgusele ja väiksed laigud või jooned, mis hõljuvad nägemise ees [20].

3.4.9 Põletikuline artriit

Põletikulise artriidi puhul hakkab keha kaitsesüsteem ründama liigeste kudesid. Selle tulemusena võib tekkida jäikus, valu ja liigestekahjustused. Liigesed võivad ka järkjärgult muuta kuju ja võib tekkida deformatsioone. Põletikulise artriidi puhul on varajane ravi oluline, et vältida mõne vormi korral ka siseorganite kahjustusi [11].

3.4.10 Põletikuline soolehaigus

Põletikuline soolehaigus on justkui segu kahest haigusest: Crohni tõvest ja haavandilisest jämesoolepõletikust. Selle sümptomid on sarnased Crohni tõvele - kõhuvalu, rektaalne verejooks ja kaalulangus kuid ka püsiv kõhulahtisus ja väsimus. Täpne tekkepõhjus pole teada, kuid teatakse, et seda mõjutab nõrgenenud immuunsüsteem [21].

3.4.11 Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (ingl. kl. lühend COPD) on krooniline põletikuline haigus, mis takistab kopsudes õhuvoolu liikumist. Selle sümptomiteks on hingamisraskused, köha, röga, energia puudumine ja hingamine vilistava heliga. COPD-i haigetel on ka suurem risk haigestuda südamehaigustesse ja kopsuvähki [1].

3.4.12 Ereksioonihäired

Kuna psoriaas võib tekitada depressiooni ja/või ärevus, võib see mõjutada ka patsiendi seksuaalvõimekust. 2016. aastal avaldatud uuringu põhjal olid ereksioonihäired 57% kerge psoriaasiga patsientidel, 47% raske psoriaasiga patsientidel ning 23% inimestel kontrollgrupis [22].

3.4.13 Lümfoom

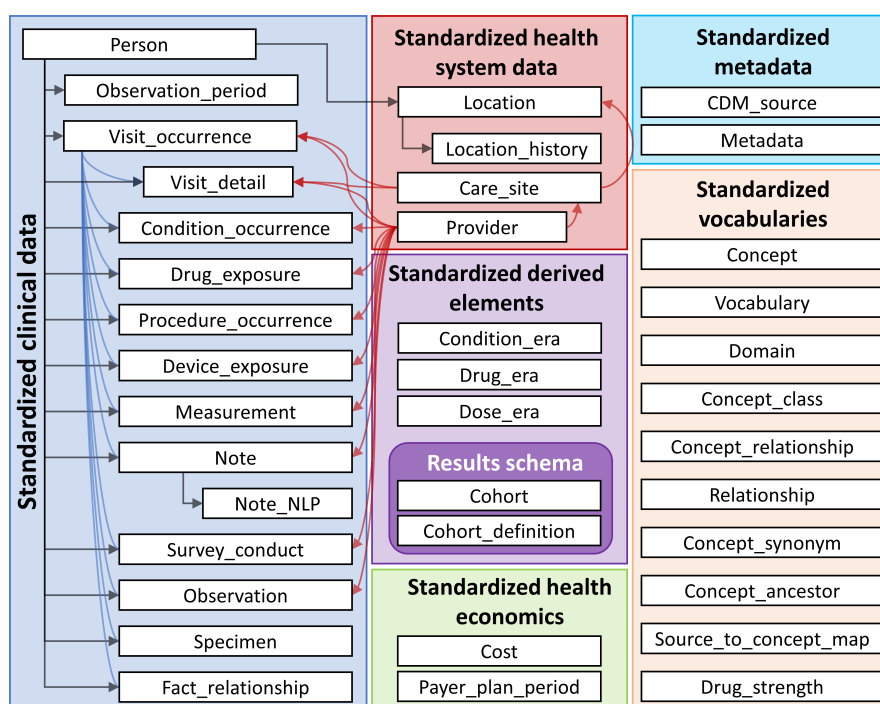
Lümfisüsteemi vähiks nimetatakse lümfoomi. Lümfisüsteemi kuuluvad lümfisõlmed, põrn, harknääre ja luuüdi. Sümptomiteks on lümfisõlmede turse, väsimus, palavik, õhupuudus ja sügelev nahk [12].

4 Andmestik ja Metoodika

Magistritöös kasutasime Tartu Ülikooli Postgres andmebaasi andmeid, mis sisaldavad endas ligikaudu 10% Eesti elanikest. Andmed pärinevad kolmest andmebaasist ja kokku 2012-2019 aastatest. Nendeks andmebaasideks on elektroonilised tervisekaardid (EHR), ravireseptid ja ravikindlustuse nõuded. Neid andmeid on omakorda teisaldatud OMOP CDMi formaati [33]. OMOP CDM on andmestandard, mille eesmärk on säilitada terviseandmeid konkreetses ülesehituses. Terviseandmeid on enamasti väga raske analüüsida, eriti kui andmed tulevad mitmest erinevast allikast. Üks kindel standard lihtsustab kordades analüüsiprotsessi [3]. Joonis 3 kirjeldab OMOPi andmemudeli ülesehitust.

Kogu analüüsi osa toimus R-is, kuid vajalike kohortide defineerimine toimus Atlases. Atlas on OHDSI poolt loodud veebipõhine tööriist, mis hõlbustab patsiendi tasemel analüüsimist CDM-i formaadis olevate vaatlusandmete põhjal [18]. Atlase rakenduses defineerisime erinevate uuritavate haiguste mõistete hulga ning kohordid. Pärast Atlases defineerimist kasutasime olemasolevaid kohorte, et jätkata kaasuvate haiguste analüüsimist.

Haiguste riskihinnangu arvutamiseks kasutasime OHDSI poolt loodud töövoogu, mis on rakendatud *CohortMethodi* pakettis.



Joonis 3. OMOP andmemudel. [34]

4.1 Uuringu disain

Kohort on grupp inimesi, kellel on defineeritud ühised omadused, näiteks kindlad haigused või ravimid, mida arst on välja kirjutanud. Kohort koosneb omakorda mõistete hulkadest, kus on täpsemalt defineeritud, milliseid haigusi soovime kohorti kaasata ning milliseid välja jätta. Meie töös olid kasutusel 15 kohorti. Sihtkohordiks oli psoritaatikute kohort, võrdluskohorti kuulusid psoriaasi diagnoosita inimesed ning ülejäänud 13 olid valitud kaasuvate haiguste kohordid.

Ekspositsioonid on tegurid, mille puhul uuritakse selle teguri mõju inimese tervisele. Meie uuringus oli ekspositsiooniks psoriaas ning tulemite puhul uurisime kokkupuute mõju. Tulemiteks olid erinevad valitud kaasuvad haigused ning uurisime, kuidas psoriaasi diagnoosi saamine mõjutab kaasuvate haiguste riskihinnanguid. Riskiperioodiks valisime ühe aasta enne varaseimat sündmust, kuna see garanteerib, et me jätame välja inimesed, kellel on puudulikud andmed või kelle kohta on liiga vähe andmeid. On oluline, et oleks piisavalt pikk jälgimisperiood, sest siis saame analüüsi tulemusena täpsema riskihinnangu.

4.1.1 Sihtkohort

Atlases määrasime ära sihtkohordi ning kaasuvate haiguste kohordid. Sihtkohordis on inimesed, kes on käesoleva uuringu põhifookuses. Ehk inimesed, kel on psoriaasi diagnoos. Täpsemini, valisime sihtkohorti kõik inimesed, kellel oli pandud diagnoosiks kas "*Psoriasis*", "*Psoriasis vulgaris*" või "*Psoriasis with arthropathy*". Kõikide puhul läksid arvesse ka nende diagnooside alamdiagnoosid, välja arvatud "*psoriatic arthritis with spine involvement*", "*psoriatic arthritis with distal interphalangeal joint involvement*", "*psoriatic arthritis mutilans*" ning "*psoriatic arthritis*". Need haigused jätsime välja, kuna algselt oli plaanis ka uurida psoriaatilise artriidi kohta. Kui oleksime need alamdiagnoosid siie jätnud, siis oleksime samu diagnoose omavahel võrrelnud ehk poleks olnud midagi analüüsida ega võrrelda. Kuid hiljem otsustasime psoriaatilise artriidi välja jätta, kuna leidsime, et seda diagnoosi saavadki ainult need, kellel juba on psoriaas. Sellisel juhul poleks riskihinnangut vaja arvutada, kuna mitte-psoriaatikutel on võimatu seda diagnoosi saada.

4.1.2 Kaasuvate haiguste kohordid

Atlases said kaasuvate haiguste kohordid defineeritud järgnevalt:

1. kohordi sisenemise sündmus pidi olema **uuritava kaasuva haiguse** esinemine
2. patsient pidi olema pideva vaatlusega vähemalt **365 päeva enne ja 0 päeva pärast** sündmuse indeksi kuupäeva

3. piirasime esialgseid sündmusi **varaseima sündmusega** inimese kohta
4. kohodi väljumiseks sai defineeritud, et sündmus kestab **kuni esialgse sündmusega võrreldes fikseeritud kestuseni**, ning selleks kestuseks oli **90 päeva**.

Kohortide ülesehituse kolmandas punktis on märgitud, et me piirasime esialgseid sündmusi varaseima sündmusega inimese kohta. See tähendab, et kohordisiseselt esinesid kõik inimesed ainult üks kord ning arvesse läks vaid esimene kord, kui nad diagnoosi said. Ehk kui inimene on saanud näiteks kolm erinevat korda hüpertensiooni diagnoosi, siis on meie kohordis kirjas vaid esimene kord. Kui võtta arvesse vaid esimene sündmus, siis saame vältida teiste võimalike segavate faktorite mõju.

Neljas punkt tähendas, et kaasasime patsiendi kohta andmeid kuni 90 päeva pärast kindla kaasuva haiguse diagnoosi saamist.

Kaasuvate haiguste nimekirja panime kokku varasemate uurimistööde põhjal. Alguses osutusid valitud kaasuvateks haigusteks järgmised haigused: hüperlipideemia, düslipideemia, ülekaalulisus, insuliiniresistentsus, hüpertensioon, pahaloomuline kasvaja, osteoporoos, Parkinsoni tõbi, Crohni tõbi, depressioon, uveiit, põletikuline artriit, põletikuline soolehaigus, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, erektsioonihäired ja lümfoom. Sihtkohordis defineerisime kõik, kes olid kordki saanud psoriaasi diagnoosi. Sihtkohordis oli kokku 4777 inimest.

Patsientide arv kaasuvate haiguste kohortides olid järgmised:

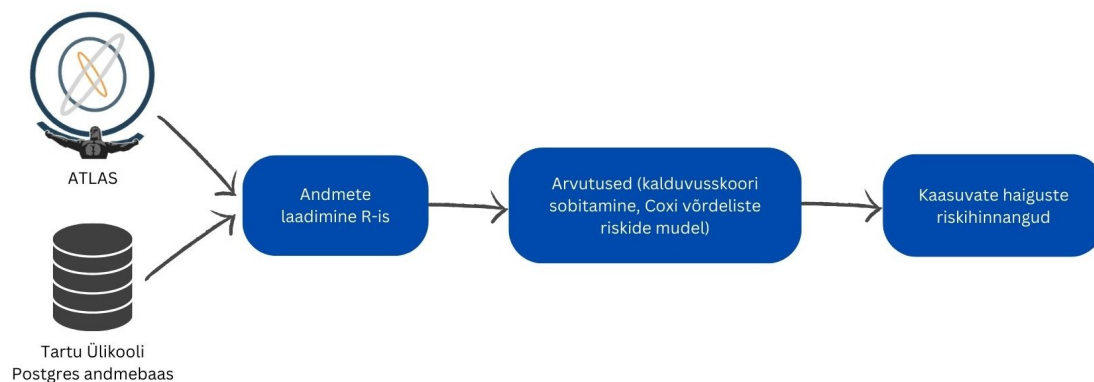
- Hüperlipideemia: 18958 inimest
- Düslipideemia: 0 inimest
- Ülekaalulisus: 13134 inimest
- Insuliiniresistentsus: 0 inimest
- Hüpertensioon: 942 inimest
- Pahaloomuline kasvaja: 3 inimest
- Osteoporoos: 3261 inimest
- Parkinsoni tõbi: 1023 inimest
- Crohni tõbi: 267 inimest
- Depressioon: 10269 inimest
- Uveiit: 817 inimest

- Põletikuline artriit: 1355 inimest
- Põletikuline soolehaigus: 171 inimest
- Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus: 703 inimest
- Ereksioonihäired: 597 inimest
- Lümfoom: 503 inimest

Kasutatavas andmestikus oli vaid umbes 10% Eesti elanikkonnast ja kaasuvate haiguste kohorte tehes nägime, et kolmes kohordis polnud eriti palju andmepunkte. Nendeks kolmeks haiguseks olid pahaloomuline kasvaja, insuliiniresistentsus ja düslipideemia. Väheste andmete tõttu jätsime need kolm oma uuringu järgnevatest osadest välja.

5 Teoreetiline raamistik

Kui Atlases olid kohordid defineeritud, jätkasime tööd edasi R-is. R-is sai loodud ühendus andmebaasiga, kust Atlase kohortide põhjal laadisime andmeid, mida uurisime. Joonisel 4 on toodud töö protsessid ja andmete liikumine. Selles magistritöös otsustasime kasutada kaasuvate haiguste tõenäosuste arvutamiseks OHDSI loodud töövoogu, mis on implementeeritud *CohortMethod* pakettis. OHDSI on programm, mis hõlmab endas terviseandmete analüüsi ning kõik selle programmi lahendused on avatud lähtekoodiga [13].



Joonis 4. Töö protsesside ja andmete liikumise järjekord

OHDSI loodud töövoog on mõeldud vaatlusandmete kohortuuringute jaoks. Sellega saime uurida seost ekspositsiooni ja tulemi vahel. Ekspositsiooniks oli meil psoriaas ning tulemiteks kaasuvad haigused. OHDSI loodud pakett sisaldab endas kõiki vajaminevaid tööriistaid. Käesolev töö kasutas kalduvusskoori kalkulatsiooni, tulemusmodeli sobitamist, Coxi regressiooni jne.

CohortMethod'i Githubi lehel oli saadaval seda paketti kasutatava uuringu dokumentatsioon, nimega "*Single studies using the CohortMethod package*". Käesolev lõputöö sai teostatud selle dokumentatsiooni põhjal [7].

Meie uuring jaotub edasi kolme ossa: kalduvusskoori arvutamine, populatsiooni sobitamine ja riskihinnangute arvutamine.

5.1 Kalduvusskoor

Vaatlusandmete analüüsis on kalduvusskoori arvutamine meetod, mille puhul saab hinnata ekspositsiooni mõju. Meie eesmärgiks oli leida, millist mõju avaldab psoriaasi ekspositsioon teistele kaasuvatele haigustele. Võrdluskohordiks olid meil inimesed, kel

pole kunagi olnud psoriaasi diagnoosi. Kuna soovisime võrrelda kaasuvate haiguste riskide erinevust psoriaatikute ja mittepsoriaatikute vahel, pidime kõigepealt need kaks gruppi kovariaatide suhtes tasakaalu viima. Kovariaadid on mudelisse lisatavad kirjeldavad tunnused. Käesolevas töös on nendeks tunnusteks inimesi kirjeldavad omadused, nagu näiteks vanus, sugu, geograafiline asukoht, varasem meditsiiniline ajalugu jne. Kui võtta andmestikust ette sihtkohordi ja võrdluskohordi, siis on nende kahe kohordi vahel väga palju segavaid faktoreid. Selliste faktorite tõttu pole ka võrdlus tehtav, kuna näiteks ei saa võrrelda 10-aastast poissi 53-aastase naisega. Kui inimesed on liiga erinevad, siis on ka nende tervis liiga erinev, et neid võrrelda.

Kalduvusskoor arvutatakse logistilise regressiooni abil, mis hindab, kas konkreetne sündmus toimus või ei. Käesolevas töös näitab see väärtus tõenäosust, et inimesel on psoriaas.

5.2 Populatsioonide sobitamine

Populatsioonide võrdlemise ning usaldusväärse tulemuse jaoks on oluline, et uuritavad grupid oleks omavahel võimalikult sarnased. 1983. aastal mõtlesid Paul R. Rosenbaum ja Donald Rubin välja sobitamise tehnika, mille eesmärk on hinnata ravi või muu sekkumise mõju, võttes arvesse kovariaate, mis ennustavad ravi saamist [15]. Sellest töös aga ei uurinud me mitte ravi saamise mõju kohta, vaid psoriaasi diagnoosi mõju kohta.

Kalduvusskoori põhjal sobitamine aitab vähendada erinevaid kõrvalekaldeid, mis tekivad segavatest teguritest. Kalduvusskooriga sobitamine töötab neljas osas:

1. Toimub kalduvusskoori hindamine (näiteks logistilise regressiooniga)
2. Igale inimesele sobitatakse nende kalduvusskoori põhjal vastav teine inimene. Selle jaoks on valida mitme meetodi vahel, näiteks saab kasutada *nearest neighbor* sobitamist, *caliper* sobitamist või täpset sobitamist jne. Meie kasutasime *caliper* sobitamist
3. Tuleb kontrollida, kas kovariaadid on tasakaalus siht- ja võrdluskohortide vahel
4. Hinnatakse mõju uue valimi põhjal [15].

Me kasutasime oma töös *MatchOnPs* funktsiooni, mis tuvastas sarnaste kalduvusskooriga inimesed. Selles funktsioonis kasutasime omakorda *caliperi* lähenemist, mis andis meile võimaluse teha üks ühele sobitamist. Kui konkreetsele isikule ei leidunud piisavalt lähedase kalduvusskooriga teist inimest, siis sellised isikud jäid *MatchOnPs* funktsiooniga analüüsist välja. Me ei saanud selliste inimste andmeid analüüsida, sest sarnase skooriga puuduva inimese puhul, poleks enam siht- ja võrdluskohordid olnud tasakaalus ning need poleks olnud enam võrreldavad.

5.3 Riskihinnangud

Riskihinnangute arvutamiseks kasutasime Coxi võrdeliste riskide mudelit, mida tihti kasutatakse elulemusanalüüsides. Selle mudeli lõi 1972. aastal Briti statistik Sir David Cox.

Meditiinilistes uuringutes tuleb sageli võtta arvesse mitmeid erinevaid kovariaate, mis võivad potentsiaalselt patsiendi prognoosi mõjutada. Kovariaatideks nimetatakse elulemusanalüüsides ennustatavaid tegureid. Näiteks kui uuritakse genotüüpe ning üks grupp uuringus osalejatest sisaldab ka vanemaid inimesi, siis võivad nende inimeste puhul ellujäämine olla mõjutatud kas genotüübist, vanusest või hoopiski mõlemast faktorist.

Coxi võrdeliste riskide mudelit arvutab tõenäosust, et jälgitab isik kogeb konkreetset sündmust mingi perioodi jooksul. Seetõttu kasutataksegi seda tihti mitme muutujaga konkreetse aja analüüsimises [19].

Coxi võrdeliste riskide mudeli valem on järgmine:

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\{b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p\}$$

Sellest valemist võib välja lugeda, et riskidefunktsioon $h(t)$ muutub kovariaatide hulga alusel (x_1, x_2, \dots, x_p) ning nende mõju mõõdetakse vastavate koefitsientide (b_1, b_2, \dots, b_p) suuruse järgi.

Käesolevas magistritöös rakendasime Coxi võrdeliste riskide mudelit, et uurida psoriaasihaigete erinevate kaasuvate haigestumiste tõenäosusi. Leidsime igale haigusele riskihinnangu ja 95% usaldusvahemiku.

6 Parameetrid ja tulemused

6.1 Eeltöö ja konfiguratsioon

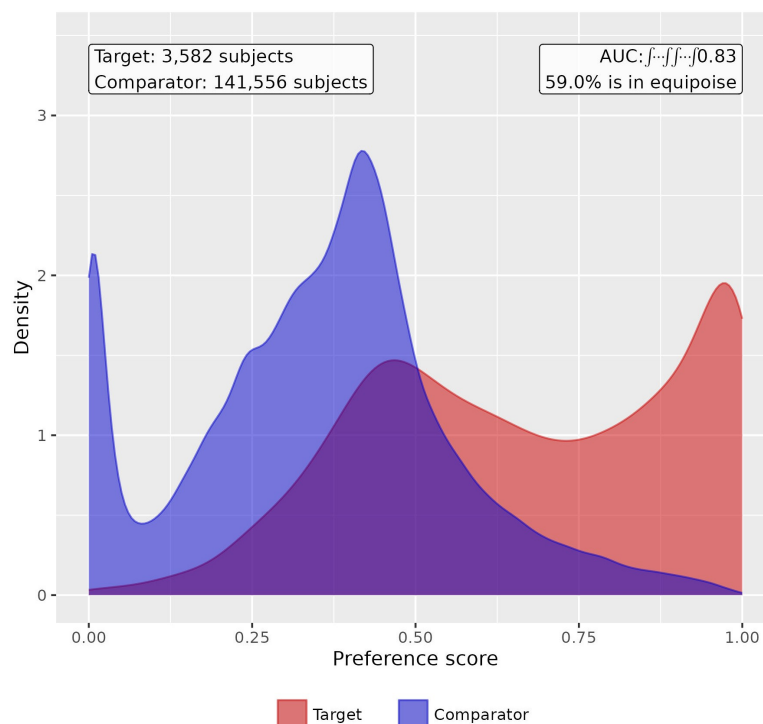
Esmalt pidime looma ühenduse serveriga. Github'is saadavas dokumentatsioonis toimus kohortide defineerimine koodis. Me lähenesime teisiti ning määrasime kohordid Atlases, mistõttu ei pidanud koodis neid eraldi defineerima.

Alustuseks defineerisime *covSettings* muutuja. See muutuja on vajalik, et *CohortMethod* pakett eraldaks analüüsiks vajalikud andmed: kohordid, kovariaadid ja muu vajalik. Mudelisse lisasime juurde veel ka näiteks soo ja vanuse tegurid. Eraldi pidime *excludedCovariateConceptIds* parameetrisse lisama psoriaasi kohorti kuuluvate haiguste id-d, et analüüsi käigus me ei võrdleks psoriaasi iseendaga. Kaasuvate haiguste puhul, mida soovisime analüüsida, lisasime ka *addDescendantsToExclude = TRUE* parameetriga kõikide alamhaigused. Alamhaiguste lisamine on oluline, sest meditsiiniliselt on haigused klassifitseeritud hierarhiliselt. Haigustel on mitmeid alamhaigusi ning me soovisime uurida ka kõiki kaasuvate haiguste alamgruppe, kuna see annab meile parema ülevaate patsiendi seisundist ning haiguse mõjust.

Pärast seda tuli defineerida, mis on meie uuritud töös sihtgrupi, võrdlusgrupi ning lõpptulemuste identifikaatorid. Sihtgrupiks olid psoriaasihaiged, võrdlusgrupis inimesed, kel pole kordagi olnud ühtegi psoriaasi diagnoosi ning lõpptulemuse identifikaatorid oli kõikide kaasuvate haiguste kohortide koodid.

6.2 Kalduvusskoori arvutamine

Kasutasime segavate faktorite eemaldamiseks kalduvusskoori sobitamist (*propensity score matching*). Arvutasime iga inimese kohta oma kalduvusskoori ning panime tulemused joonisele. Joonisel 5 on näha kahte gruppi: sihtkohort on punases ja võrdluskohort sinises. Keskele jäänud lilla ala märgib ära neid inimesi mõlemas grupis, kes kalduvusskoori põhjal sobivad omavahel. Sinna jääbki see osa inimesi, keda saame võrdlema hakata, et leida millises grupis on erinevate kaasuvate haiguste diagnoosi saamise tõenäosus suurem.



Joonis 5. Kalduvusskoori joonis

Arvutasime välja ka tasakaalu väärtuse (ingl. kl. *equipoise*). Madal tasakaaluväärtus näitab, et siht- ja võrdlusgrupi vahel on vähe kattumist. See väärtus jäi valitud kaasuvate haiguste puhul 0.58 ja 0.62 vahele. Nende põhjal saab öelda, et siht- ja võrdlusgrupp olid suhteliselt tasakaalustatud.

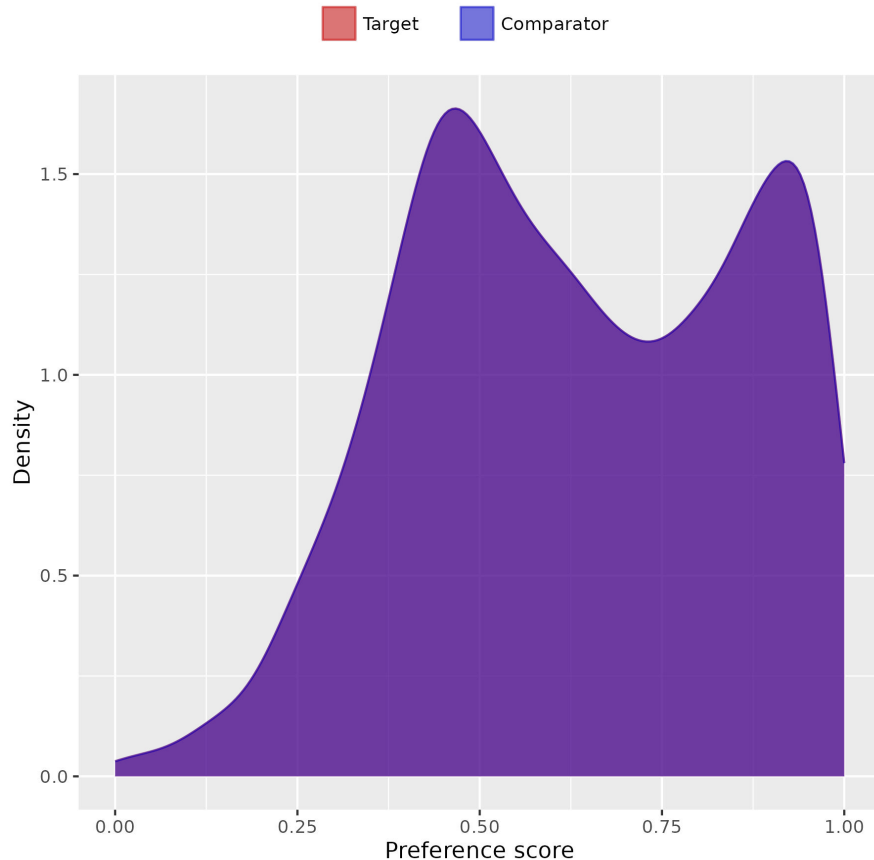
6.3 Populatsiooni sobitamine

Nüüd kui iga inimese kohta oli kalduvusskoor arvutatud, saime hakata gruppe sobitama. Sobitamine käis skooride põhjal ning *MatchOnPs* funktsiooniga. *MatchOnPs* sobitas omavahel sarnaste kalduvusskooridega inimesed.

MatchOnPs funktsioonis kasutasime nelja parameetrit: kalduvusskoori mudelit (igal kaasuvail haigusel on oma mudel), *caliper*, *caliperScale* ja *maxRatio*. *Caliperi* väärtuseks panime 0.2. See parameeter määratleb ära, kui sarnased peaksid olema meie inimesed erinevatest gruppidest, et neid omavahel sobitada. Kui *caliperi* väärtus oleks 0, siis ei tohiks kahe grupi vahel sobitatud inimeste kalduvusskooridel erinevusi olla. *CaliperScale*'ina kasutasime standardiseeritud logit (ingl. kl. *standardized logit*) skaalat, et määrata kalibreerimist. Standardiseeritud logit skaalal on kalduvusskoorid normaaljaotuses ning

see suurendab sobitamise efektiivsust. *MaxRatio* väärtuseks oli 1, mis näitab, et tegu oli üks ühele sobitamisega.

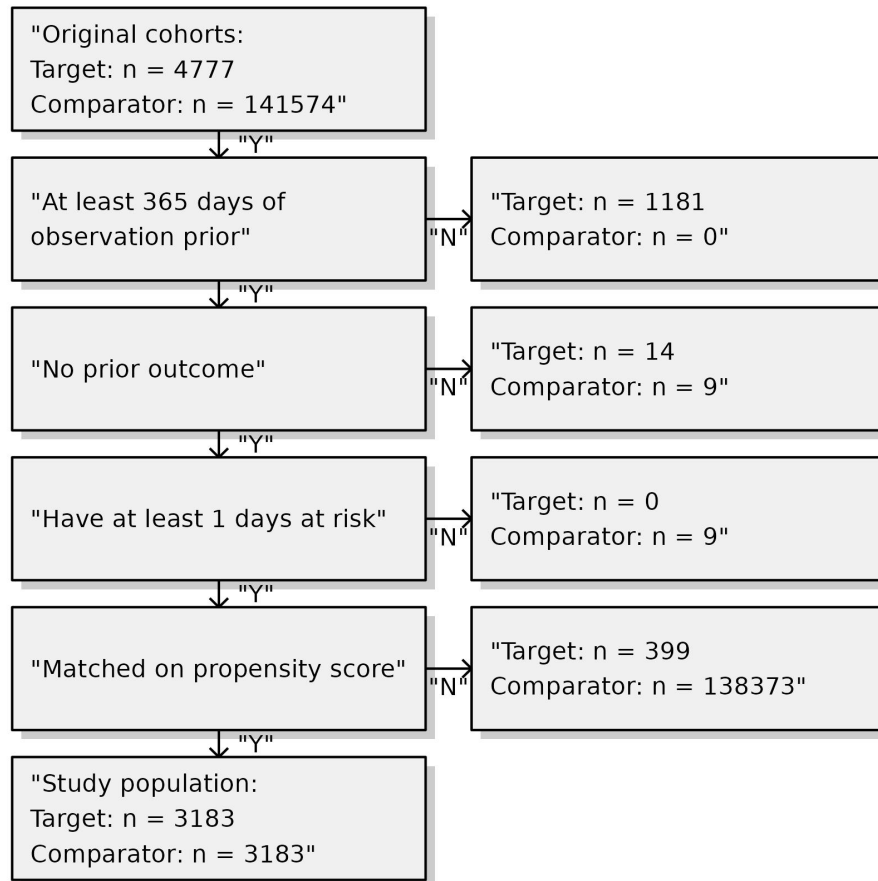
Tulemuseks saime võrdsete kovariaatidega grupid. Joonisel 6 on näha, kuidas võrreldes varasemaga, on nüüd alles jäänud vaid ühine ala sihtkohordi ja võrdluskohordi vahel.



Joonis 6. Sobitatud populatsioon

Joonistasime välja ka väljalangevusdiagrammi (ingl. kl. *attrition diagram*), kus oli selgelt näha, millises etapis ning kui palju inimesi arvutuste järgi välja on jäetud. Joonis 7 kujutab endast hüpertensiooni väljalangevusdiagrammi. Nagu näha, siis enne sobitamist olid originaalsetes kohortides 4777 inimest sihtkohordis ning 141574 võrdluskohordis. Sihtkohordist viskasime välja inimesi kõige rohkem esimese osas, kus pidid inimestel olema vaatlusperiood vähemalt 365 päeva enne haigestumist. Seal jäid välja 1181 inimest. Võrdlusgrupis kukkus kõige rohkem inimesi välja kalduvusskoori sobitamise etapis. Seal jäid välja 138373 inimest. Mõlemas grupis jäi järele 3183 inimest ehk kokku

6366 inimest. Järelejäänud inimesed olid gruppides tasakaalus ning nende põhjal saime arvutada riskihinnanguid.



Joonis 7. Väljalangevusdiagramm

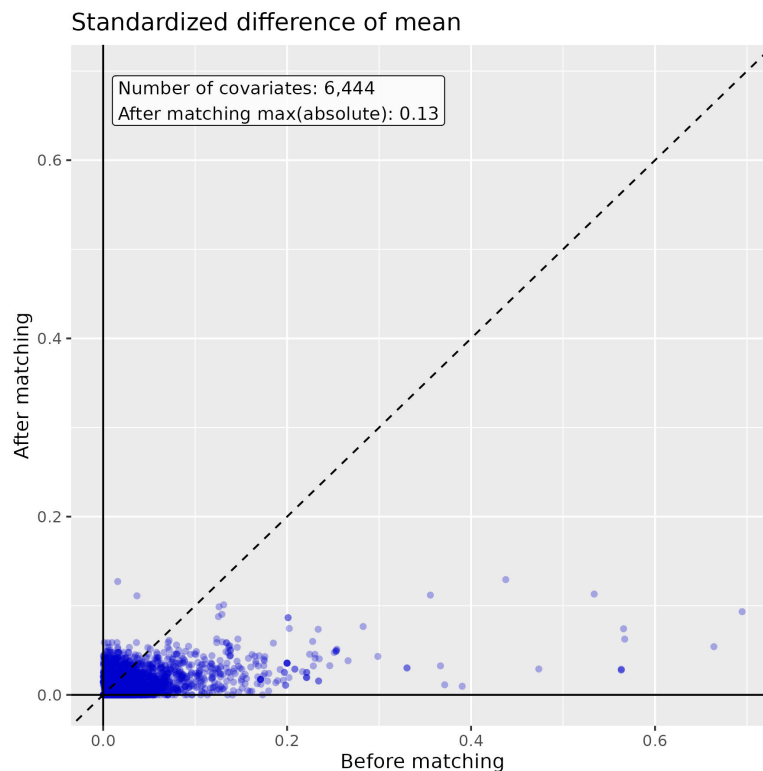
6.4 Kovariatsioonide tasakaalu kontroll

Enne hinnangute arvutamist, kontrollisime üle, kas kalduvusskoor suutis tasakaalustada omavahel ära kaks kohorti - psoriaasihaiged ja mittepsoriaasihaiged. Kovariaatide tasakaalu hindamiseks arvutasime välja tasakaalu ning panime tulemused joonisele. Selleks kasutasime *computeCovariateBalance* funktsiooni.

Joonisel 8 on näha kovariaatide erinevust enne ja pärast sobitamist. Iga punkt on üks konkreetne kovariaat ning telgedel on toodud nende standardiseeritud keskmise erinevus

(lühendina SDM). SDM näitab, kuidas kindla kovariatsiooni levimus erineb kahe rühma vahel.

Jooniselt on näha, et enne sobitamist olid kovariatsioonide erinevused suhteliselt laiad, varieeruvus oli peaaegu 0.7ni. Pärast kohortide sobitamist ja tasakaalustamist olid kovariatsioonide väärtused vähegi 0.15ni. Kohortide võrdlemise jaoks on vaja, et kaks kohorti oleks omavahel nii sarnased kui võimalik. Joonis 8 põhjal võime kinnitada, et varasem kohortide sobitamine töötas ja nüüd on siht- ja võrdlusgrupp valmis võrdlemiseks.



Joonis 8. Kovariatsiooni hajuvusdiagramml

6.5 Coxi võrdeliste riskide mudel

Kasutasime Coxi mudelit kaasuvate haiguste riskihinnangute arvutamiseks. Riskihinnangud näitavad, kuidas erineb kaasuvate haiguste diagnoosi saamise võimalused psoriaatikutel ja mitte-psoriaatikutel.

Funktsiooni *fitOutcomeMudel* sisestasime kolm parameetrit: *population*, *modelType* ja *stratified*. Populatsiooniks oli meil varasemalt välja arvutatud kalduvusskoori põhjal sobitatud populatsioon. Mudeli tüübiks oli Coxi mudel, kuna seda kasutatakse kõige

enam kohortuuringutes, et arvutada riskihinnangut. Viimasena lisasime ka *stratified = TRUE* ehk kasutasime hinnangu arvutamiseks kihistatud Coxi mudelit. Kihistamine on vajalik selleks, et analüüsi käigus arvestaks mudel andmestest olevate gruppide erinevusi, näiteks vanuseline või sooline erinevus. See tagab täpsema lõpptulemuse ja aitab vältida gruppidest sõltuvat moonutamist.

Sobitasime tulemused mudelile ning arvutasime iga kaasuva haiguse kohta eraldi välja hinnangu ning usalduspiirid. Tulemusena leidsime valitud kaasuvatele haigustele hinnangud, mis näitavad psoriaasi mõju suurust, ning usalduspiirid, mis näitavad hinnangu täpsust.

Joonisel 9 oleme toonud välja hüpertensiooni Coxi mudeli sobitamise tulemuse. Nagu näha, siis hinnanguks saime 0.41 (usalduspiiridega 0.2, 0.79). Sellest saab välja lugeda, et meie andmestiku põhjal pole psoriaatikutel suurem tõenäosus haigestuda hüpertensiooni.

```
Model type: cox
Stratified: TRUE
Use covariates: FALSE
Use inverse probability of treatment weighting: FALSE
Target estimand: att
Status: OK

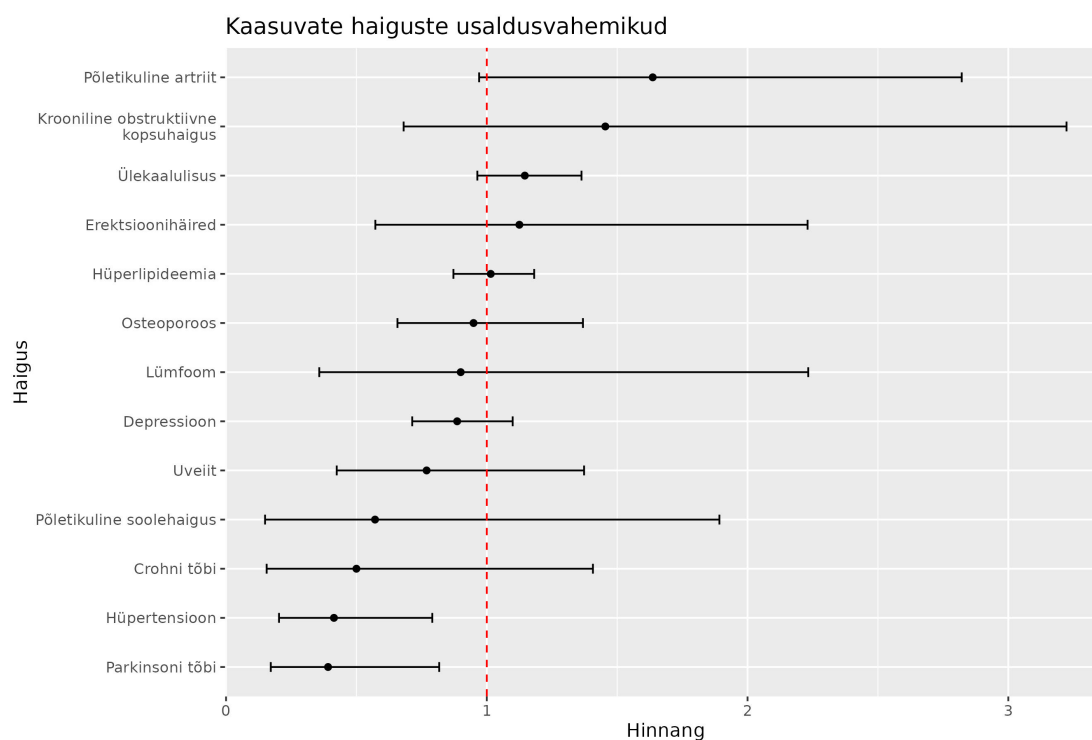
      Estimate lower .95 upper .95    logRr seLogRr
treatment  0.41379   0.20321   0.79094 -0.88239  0.3467
```

Joonis 9. Coxi mudeli sobitamise tulemus hüpertensioonil

Salvestasime saadud tulemused kokku ühte andmestikku ning joonistasime välja usaldusvahemike graafiku.

7 Tulemused

Kõigi kaasuvate haiguste puhul sobitasime Coxi riskide mudelit, mille tulemusena arvutasime hinnangu ning usalduspiirid hinnangule. Hinnangud näitavad, kummas grupis on suurem tõenäosus haigestuda konkreetsesse kaasuvasse haigusesse. Kaks gruppi, mida võrdlesime, olid psoriaasihaiged ja mitte-psoriaasihaiged.



Joonis 10. Kaasuvate haiguste usaldusvahemike graafik

Joonisel 10 on haigused järjestatud hinnangu tulemuse põhjal, suuremast väiksemani. Punase katkendliku joonena on eraldi välja toodud lävend - koht, kus hinnangu väärtuseks on üks. Kui kaasava haiguse hinnang oli suurem kui üks, siis on psoriaasihaigetel inimestel suurem tõenäosus saada seda haigust kaasuva haigusena. Kui hinnang oli väiksem kui üks, siis on tegu vastupidise olukorraga ning psoriaasihaigetel on väiksem tõenäosus saada seda haigust kaasuva haigusena. Kui hinnanguks on üks, siis on mõlema grupi haigestumise tõenäosus võrdne. Üheks selliseks haiguseks on näiteks hüperlipideemia. Selle hinnangu väärtus on 1.015 (alumiseks usalduspiiriks on 0.87 ning ülemiseks 1.18). Meie uuringu tulemusena pole psoriaasihaigetel väga suuremat ohtu hüperlipideemiasse haigestuda, kui neil, kel pole psoriaasi diagnoosi.

Kõige suurema usaldusvahemikuga haiguseks osutus krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (lühendiga COPD). Hinnanguliselt on psoriaatikutel COPD-i haigestumise tõenäosus 1.45 korda suurem kui mitte-psoriaatikutel. Usaldusvahemik on aga 0.68st 3.22ni. See viitab hinnangu suurele ebakindlusele, kuid enamik sellest vahemikust jääb siiski lävendis paremale poole. See näitab, et psoriaatikutel on pigem suurem risk haigestuda COPD-i. Suur usaldusvahemik võib tuleneda erinevatest teguritest, näiteks võib psoriaasi mõju COPD-i riskile erineda sõltuvalt inimesest või võib olla probleemiks väike valim.

Käesolevas töös uurisime kolmeteistkümne erineva kaasuva haiguse kohta. Nendest neljal haigusel on psoriaasihaigetel suurem tõenäosus haigestuda. Kõige suurema ohuga haiguseks osutus põletikuline artriit, mille puhul hinnanguks oli 1.64 (usalduspiiridega 0.97 ja 2.82). Meie andmete põhjal osutus kõige madalama hinnanguga haiguseks Parkinsoni tõbi. Parkinsoni tõve hinnang oli 0.39 (usalduspiiridega 0.17 ja 0.82).

Lävendit ületanud kaasuvateks haigusteks olid peale põletikulise artriidi ka krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, ülekaalulisus ja erektsioonihäired. Lävendi ümbrusesse jäid hüperlipideemia ja osteoporoos. Lävendist väiksema hinnanguga haiguste puhul on psoriaasihaigetel väiksem tõenäosus neisse haigestuda. Sellisteks haigusteks osutusid lümfoom, depressioon, uveiit, põletikuline soolehaigus, Crohni tõbi, hüpertensioon ja Parkinsoni tõbi.

Kui aga vaadata ka ülemisi usalduspiire, siis oleks kõige suurema mõjuga krooniline obstruktiivne kopsuhaigus. Ülemiste usalduspiiride järgi pole positiivse mõjuga vaid hüpertensioon ja Parkinsoni tõbi. Kõikide haiguste hinnangut ning usalduspiire saab näha tabelis 1.

Haigus	Hinnang	Alumine 95%	Ülemine 95%
Põletikuline artriit	1.636	0.971	2.821
Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus	1.455	0.681	3.223
Ülekaalulisus	1.146	0.964	1.363
Erektsioonihäired	1.125	0.573	2.230
Hüperlipideemia	1.015	0.872	1.182
Osteoporoos	0.949	0.657	1.369
Lümfoom	0.900	0.358	2.233
Depressioon	0.886	0.714	1.099
Uveiit	0.769	0.424	1.373
Põletikuline soolehaigus	0.571	0.150	1.892
Crohni tõbi	0.500	0.156	1.407
Hüpertensioon	0.414	0.203	0.791
Parkinsoni tõbi	0.391	0.172	0.817

Tabel 1. Haiguste hinnangud ja usaldusvahemikud

8 Kokkuvõte

Uurisime käesolevas töös Eesti inimeste andmete põhjal psoriaatikute esinevate kaasuvate haiguste riskihinnanguid. Töös kasutatavad andmed olid Tartu Ülikooli poolt OMOP CDMi formaati viidud eestlaste terviseandmed. Psoriaasi all kannatavad Eestis ligikaudu 43 000 inimest 2023. aasta Postimehe väljaande sõnul [30].

Varasemates uuringutes on küll palju käsitletud psoriaasiga kaasnevaid haigusi ning nende levimist psoriaatikute seas, kuid meie töö eesmärk oli uurida põhjalikumalt seoseid psoriaasi ja valitud kaasuvate haiguste vahel. Samuti keskendusime oma uurimuses Eesti andmete analüüsile, kuna geograafiline asukoht mõjutab tervisenäitajaid ja haiguste levikut.

Iga kaasuva haiguse puhul arvutasime välja riskihinnangud. Varasemate uuringutega võrreldes märkasime, et meie andmestikus ei tulnud haigused sama suure mõjuga, mis teised on leidnud. Näiteks leiti Taiwanis 2011. aasta uuringus hüpertensiooni riskihinnanguks 1.51 (usaldusvahemikega 1.47 ja 1.56), kuid meie andmetel tuli hinnanguks vaid 0.41 (0.20 ja 0.79). Samuti uuriti seal depressiooni, mille riskihinnanguks leiti 1.50 (1.39, 1.61), kuid meie saime hinnangu tulemusena 0.89 (0.71, 1.1). Sellised erinevused võivad tulla geograafilistest teguritest, kuid samuti ka väiksemahulisest andmestikust. Meie uuringus oli psoriaasihaigete kohordis 4777 inimest ning hüpertensiooni kohordis 942 inimest. Rohkemate andmete kogumine ja analüüs annaks võimaluse arvutada täpsemaid riskihinnanguid.

Uuritava kolmeteistkümne kaasuva haiguse seast leidsime, et kõige kõrgema riskihinnanguga haiguseks tuli põletikuline artriit, mille puhul oli psoriaatikutel 1.64 korda suurem tõenäosus haigestuda (usalduspiirid 0.97 ja 0.82). Kõige madalama hinnanguga oli Parkinsoni tõbi, mille riskihinnanguks oli 0.39 (0.17, 0.81).

Töö tulemusi saab kasutada, et jätkata tervishoiukulude modelleerimisega. Meditsiinilises valdkonnas on oluline teada, kuidas kulud muutuvad, kui vähendada psoriaatikutel kaasuvatesse haigustesse haigestumist. Eeldatavast on psoriaatikutel kõrgemad ravikulud, kui neil on kindlad kaasuvad haigused. Sellegipoolest oleks oluline leida, kui suur on see vahe, et võrrelda, kui suure mõjuga on psoriaatikute kaasuvate haiguste ennetamine ja ravi.

Selle töö tulemusi saaks ka rakendada psoriaasihaigete sõeluuringute jaoks. Tänu analüüsi tulemustele teame, et psoriaatikutel Eestis on suurenenud risk haigestuda teatud kaasuvatesse haigustesse nagu põletikuline artriit ja krooniline obstruktiivsene kopsuhaiguses. See võimaldaks luua sihipäraseid sõeluuringuid, et kaasuvaid haigusi varakult tuvastada. Sellise tuvastamise puhul saab patsient raviga alustada juba varases staadiumis ning saab ennetada haiguse süvenemist. Haiguse süvenemise peatamisel saame vähendada ravikulusid ning vältida patsiendi elukvaliteedi langust.

9 Tänuõnad

Ma tänan siiralt oma juhendajaid Raivo Koldet ja Markus Haugi, kes olid alati abivalmis, aitasid probleemide korral ning juhendasid, kui oli vaja teema fookus ümber suunata.

Samuti tänan Arunat, kes aeg-ajalt sundis mind töö kirjutamisest pause tegema, ning perekonda ja lähedasi, kes on mind õpingute ajal toetanud.

Viidatud kirjandus

- [1] COPD - Symptoms and causes — mayoclinic.org. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/copd/symptoms-causes/syc-20353679>. [Accessed 08-05-2024].
- [2] Crohn's Disease: What It Is, Symptoms, Causes & Treatment — my.clevelandclinic.org. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/9357-crohns-disease>. [Accessed 27-04-2024].
- [3] Data Standardization & OHDSI — ohdsi.org. <https://www.ohdsi.org/data-standardization/>. [Accessed 29-01-2024].
- [4] Dyslipidemia in Psoriasis: A Case Controlled Study — hindawi.com. <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/729157/>. [Accessed 25-04-2024].
- [5] Eesti külastatuim tervisenõustamise keskkond — kliinik.ee. https://www.kliinik.ee/haiguste_abc/psoriaas/id-1409. [Accessed 22-04-2024].
- [6] Get the Facts About Psoriasis and Psoriatic Arthritis — psoriasis.org. <https://www.psoriasis.org/psoriasis-statistics/#::~text=Prevalence&text=125%20million%20people%20worldwide%20%E2%80%9494%202, the%20World%20Psoriasis%20Day%20consortium>. [Accessed 11-04-2024].
- [7] GitHub - OHDSI/CohortMethod: An R package for performing new-user cohort studies in an observational database in the OMOP Common Data Model. — github.com. <https://github.com/OHDSI/CohortMethod>. [Accessed 16-04-2024].
- [8] Haigused - Inimene - Inimene — inimene.ee. <https://www.inimene.ee/haigused-ja-seisundid/list/haigused-ja-seisundid/psoriaas>. [Accessed 11-04-2024].
- [9] Hyperlipidemia (High Cholesterol): Levels, Causes, Symptoms & Diagnosis — my.clevelandclinic.org. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21656-hyperlipidemia>. [Accessed 08-05-2024].
- [10] Hypertension — who.int. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. [Accessed 26-04-2024].
- [11] Inflammatory Arthritis - Symptoms, Causes, Diagnosis & Treatments — arthritis.ca. [https://arthritis.ca/about-arthritis/arthritis-types-\(a-z\)/types/inflammatory-arthritis](https://arthritis.ca/about-arthritis/arthritis-types-(a-z)/types/inflammatory-arthritis). [Accessed 29-04-2024].

- [12] Lymphoma - Symptoms and causes — mayoclinic.org. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/lymphoma/symptoms-causes/syc-20352638>. [Accessed 08-05-2024].
- [13] OHDSI & 2013; Observational Health Data Sciences and Informatics — ohdsi.org. <https://www.ohdsi.org/>. [Accessed 16-04-2024].
- [14] Parkinson's Disease: Causes, Symptoms, and Treatments. <https://www.nia.nih.gov/health/parkinsons-disease/parkinsons-disease-causes-symptoms-and-treatments>. [Accessed 26-04-2024].
- [15] Propensity score matching - Wikipedia — en.wikipedia.org. https://en.wikipedia.org/wiki/Propensity_score_matching. [Accessed 15-05-2024].
- [16] Psoriaas — arst.ee. <https://arst.ee/haigused-ja-seisundid/psoriaas/>. [Accessed 15-04-2024].
- [17] Psoriasis: What It Is, Symptoms, Causes, Types & Treatment — my.clevelandclinic.org. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/6866-psoriasis>. [Accessed 29-01-2024].
- [18] Software Tools & 2013; OHDSI — ohdsi.org. <https://www.ohdsi.org/software-tools/>. [Accessed 22-04-2024].
- [19] Survival Analysis Part II: Multivariate data analysis – an introduction to concepts and methods — ncbi.nlm.nih.gov. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2394368/>. [Accessed 07-05-2024].
- [20] Uveitis | National Eye Institute — nei.nih.gov. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/uveitis>. [Accessed 27-04-2024].
- [21] What is inflammatory bowel disease (IBD)? | IBD — cdc.gov. <https://www.cdc.gov/ibd/what-is-IBD.htm>. [Accessed 27-04-2024].
- [22] F. Bardazzi, G. Ōdorici, F. Ferrara, M. Magnano, R. Balestri, and A. Patrizi. Sex and the pasi: patients affected by a mild form of psoriasis are more predisposed to have a more severe form of erectile dysfunction. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(8):1342–1348, 2016.
- [23] Monali J. Bhosle, Amit Kulkarni, Steven R. Feldman, and Rajesh Balkrishnan. Quality of life in patients with psoriasis. *Health and Quality of Life Outcomes*, 4(1):35, Jun 2006.

- [24] R. Burgos-Pol, J.M. Martínez-Sesmero, J.M. Ventura-Cerdá, I. Elías, M.T. Caloto, and M.Á. Casado. The cost of psoriasis and psoriatic arthritis in 5 european countries: A systematic review. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 107(7):577–590, 2016.
- [25] Maigi Eisen and Ave Vahlberg. Dermatoloogia. *Eesti Arst*, Oct. 2012.
- [26] Maria Esposito, Rosita Saraceno, Alessandro Giunta, Mara Maccarone, and Sergio Chimenti. An Italian Study on Psoriasis and Depression. *Dermatology*, 212(2):123–127, 03 2006.
- [27] Lyn Guenther and Wayne Gulliver. Psoriasis comorbidities. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 13(5_suppl):S77–S87, 2009. PMID: 19799830.
- [28] <https://www.facebook.com/nhswebsite/>. Psoriasis - Treatment — nhs.uk. <https://www.nhs.uk/conditions/psoriasis/treatment/>. [Accessed 15-04-2024].
- [29] Peter Jensen and Lone Skov. Psoriasis and obesity. *Dermatology*, 232(6):633–639, 2016.
- [30] Heli Lehtsaar-Karma. Seitse enim levinud müüti psoriaasi kohta — tervis.postimees.ee. <https://tervis.postimees.ee/7788475/seitse-enim-levinud-muuti-psoriaasi-kohta>. [Accessed 15-04-2024].
- [31] NIAMS. Osteoporosis — niams.nih.gov. <https://www.niams.nih.gov/health-topics/osteoporosis>. [Accessed 26-04-2024].
- [32] NIAMS. Psoriasis — niams.nih.gov. [https://www.niams.nih.gov/health-topics/psoriasis#:~:text=Psoriasis%20is%20a%20chronic%20\(long,can%20be%20affected%20as%20well](https://www.niams.nih.gov/health-topics/psoriasis#:~:text=Psoriasis%20is%20a%20chronic%20(long,can%20be%20affected%20as%20well). [Accessed 15-04-2024].
- [33] Marek Oja, Sirli Tamm, Kerli Mooses, Maarja Pajusalu, Harry-Anton Talvik, Anne Ott, Marianna Laht, Maria Malk, Marcus Lõo, Johannes Holm, Markus Haug, Hendrik Šuvalov, Dage Särg, Jaak Vilo, Sven Laur, Raivo Kolde, and Sulev Reisberg. Transforming estonian health data to the observational medical outcomes partnership (omop) common data model: lessons learned. *medRxiv*, 2023.
- [34] Observational Health Data Sciences and Informatics. Chapter 4 The Common Data Model | The Book of OHDSI — ohdsi.github.io. <https://ohdsi.github.io/TheBookOfOhdsi/CommonDataModel.html>. [Accessed 29-01-2024].
- [35] Tsen-Fang Tsai, Ting-Shun Wang, Sheng-Tzu Hung, Phiona I-Ching Tsai, Brad Schenkel, Mingliang Zhang, and Chao-Hsiun Tang. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in taiwan. *Journal of Dermatological Science*, 63(1):40–46, 2011.

- [36] Wikipedia. Autoimmuunhaigus — Wikipedia, the free encyclopedia. <http://et.wikipedia.org/w/index.php?title=Autoimmuunhaigus&oldid=6513156>, 2024. [Online; accessed 19-March-2024].
- [37] Wikipedia. Psoriasis — Wikipedia, the free encyclopedia. <http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Psoriasis&oldid=1200382245>, 2024. [Online; accessed 29-January-2024].
- [38] Fumikazu Yamazaki. Psoriasis: Comorbidities. *The Journal of Dermatology*, 48(6):732–740, 2021.

II. Litsents

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, **Ami Sild**,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose
Psoriaasi kaasuvate haiguste uurimine Coxi regressiooni abil,
mille juhendajad on Raivo Kolde ja Markus Haug,
reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi
DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks
Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative
Commonsi litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost
reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja
kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi
ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Ami Sild

15.05.2024