

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



**ΤΜΗΜΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ
ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ**

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΛΗΨΙΑ

Ζωγραφίδου Ελισαβέτα

Διπλωματική Εργασία
που υποβλήθηκε στο Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής
Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς ως μέρος των απαιτήσεων
για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στην
Εφαρμοσμένη Στατιστική

Πειραιάς
Ιούνιος 2017

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εγκρίθηκε ομόφωνα από την Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή που ορίστηκε από τη ΓΣΕΣ του Τμήματος Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς στην υπ' αριθμ. συνεδρίαση του σύμφωνα με τον Εσωτερικό Κανονισμό Λειτουργίας του Προγράμματος Σπουδών στην Εφαρμοσμένη Στατιστική.

Τα μέλη της επιτροπής ήταν :

- Πολίτης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής (Επιβλέπων)
- Αντζουλάκος Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής
- Τζαβελάς Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής

Η έγκριση της Διπλωματικής Εργασίας από το Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα.

UNIVERSITY OF PIRAEUS



**DEPARTMENT OF STATISTICS
AND INSURANCE SCIENCE**

**POSTGRADUATE PROGRAM IN
APPLIED STATISTICS**

**PHARMACEUTICAL METHODS AND THERAPY FOR
PATIENTS WITH EPILEPSY**

By

Zografidou Elisaveta

MSc Dissertation

Submitted to the Department of Statistics and Insurance Science of
the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements
for the degree of Master of Science in Applied Statistics

Piraeus, Greece

June 2017

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω με θέρμη τον Αναπληρωτή Καθηγητή του τμήματος Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς, κ. Πολίτη Κωνσταντίνο, για την επιστημονική καθοδήγηση που μου προσέφερε σε όλη τη διάρκεια της ακαδημαϊκής μου πορείας, καθώς και για την εμπιστοσύνη του αλλά και την ψυχολογική του υποστήριξη στην προσπάθεια που έκανα για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Αντζουλάκο Δημήτριο, καθώς και τον κ. Τζαβελά Γεώργιο, για τις απαραίτητες γνώσεις που μου μετέδωσαν, τόσο προπτυχιακά όσο και μεταπτυχιακά, αλλά και για τις χρήσιμες συμβουλές τους για την διπλωματική μου, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω να δώσω στον Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, κ. Γκατζώνη Στέργιο, ο οποίος μου εμπιστεύτηκε το θέμα της μελέτης αλλά και το απαραίτητο δείγμα για την διεξαγωγή της.

Φυσικά, θέλω να ευχαριστήσω τους γονείς μου, οι οποίοι δίνοντας μου αγάπη, στήριξη και τα απαραίτητα εφόδια, φρόντισαν να με μάθουν να μάχομαι διαρκώς για το καλύτερο, να γίνω πρώτα από όλα άνθρωπος ελεύθερα σκεπτόμενος αλλά και επιστήμονας με συνεχή θέληση για εξέλιξη.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην κ. Σταματάκη Κατερίνα, η οποία δίνοντας νόημα στην έννοια της ανιδιοτελούς φιλίας, στάθηκε δίπλα μου σε όλες τις δυσκολίες της ζωής μου και καθ' όλη την διάρκεια της ενασχόλησης με την παρούσα εργασία, μου χάρισε έμπνευση και δύναμη για την ολοκλήρωσή της. Έτσι και αλλιώς, ένα από τα βαθιά πιστεύω μου είναι ότι οι φίλοι αποτελούν την οικογένεια που εμείς επιλέγουμε στην ζωή μας!

Περίληψη

Βιοστατιστική είναι ο κλάδος της στατιστικής που ασχολείται με την εφαρμογή στατιστικών μεθόδων σε κλινικά προβλήματα. Ως επιστήμη, αποτελεί θεμέλιο λίθο στην εξέλιξη των ιατρικών πρακτικών, αφού με τη χρήση επιστημονικής μεθοδολογίας επέτρεψε την συλλογή ιατρικών δεδομένων, την ανάλυσή τους καθώς και την ερμηνεία των αντίστοιχων αποτελεσμάτων.

Επιληψία είναι μια ομάδα από διαφορετικές διαταραχές που έχουν ως κοινό σημείο τους επαναλαμβανόμενους παροξυσμούς με αιφνίδια, υπέρμετρα και ανώμαλη εκφόρτιση εγκεφαλικών νευρώνων. Οι επιληπτικοί παροξυσμοί μπορεί να προκαλούν σπασμούς (εάν συμμετέχει ο κινητικός φλοιός) ή και οπτικές, ακουστικές ή οσφρητικές ψευδαισθήσεις (εάν συμμετέχει ο βρεγματικός ή ο ινιακός φλοιός).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει τους γενετικούς και φαρμακευτικούς παράγοντες, οι οποίοι συνδέονται με την νόσο της επιληψίας και ενδέχεται να επηρεάζουν την εμφάνιση παρενεργειών στους ασθενείς. Επίσης, παρουσιάζονται δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, καθώς διερευνάται η τυχόν σχέση τους με την νόσο.

Οι στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των δεδομένων και την εξαγωγή συμπερασμάτων ήταν η περιγραφική ανάλυση (μονοδιάστατη και δισδιάστατη), οι έλεγχοι κανονικότητας των δεδομένων, οι έλεγχοι ανεξαρτησίας, οι μη παραμετρικοί έλεγχοι υποθέσεων, η ανάλυση κυρίων συνιστωσών, η παραγοντική ανάλυση αλλά και η λογιστική παλινδρόμηση. Η εφαρμογή τους έγιναν σε δεδομένα που παραχωρήθηκαν από το τμήμα Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών .

Abstract

Biostatistics is the branch of statistics that deals with the application of statistical methods in clinical problems. This science is a cornerstone in the evolution of medical practice, since the use of scientific methodology allowed the collection of medical data, their analysis and the interpretation of the corresponding results.

Epilepsy is a group of different disorders, which have as their common point, repeated exacerbations with sudden, excessive and abnormal discharge of brain neurons. Epileptic seizures can cause convulsions (if the motor cortex participates) or visual, auditory or olfactory hallucinations (if the parietal or occipital cortex is involved).

The purpose of this study is to investigate genetic and pharmaceutical factors, which are associated with epilepsy and may affect the occurrence of side effects in patients. There are also presented demographic and clinical characteristics of patients, which are investigated for their possible relationship to the disease.

The statistical methods which have been used to analyze the data and to draw conclusions, was descriptive analysis (one-dimensional and two-dimensional), normality tests, tests of independence, non parametric hypothesis tests, the principal components analysis, the factor analysis and logistic regression. The sample was granted by the Pharmacy Department of the University of Athens.

Περιεχόμενα

Περίληψη

Abstract

Κατάλογος Πινάκων

Κατάλογος Διαγραμμάτων

Κεφάλαιο 1 : Εισαγωγή..... 1

Κεφάλαιο 2: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΓΕΝΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ..... 3

2.1 Εισαγωγή..... 3

2.2 Η Νόσος της Επιληψίας..... 3

2.3 Ταξινόμηση των επιληψιών..... 4

2.4 Αίτια της Νόσου της Επιληψίας..... 6

2.5 Παράγοντες Κινδύνου της Νόσου της Επιληψίας..... 7

2.6 Διάγνωση της Νόσου της Επιληψίας..... 8

2.7 Έναρξη θεραπείας της Νόσου της Επιληψίας..... 9

2.8 Φαρμακευτική Αντιμετώπιση της Νόσου της Επιληψίας..... 10

2.9 Ψυχοκοινωνική Εικόνα Επιληπτικών Ασθενών..... 12

Κεφάλαιο 3: Περιγραφική Ανάλυση Δεδομένων..... 14

3.1 Εισαγωγή..... 14

3.2 Περιγραφική ανάλυση των δημογραφικών και γενικών χαρακτηριστικών του συνόλου των ασθενών..... 14

• Φύλο..... 14

• Τόπος Καταγωγής..... 15

• Επαγγελματική Απασχόληση..... 16

• Ηλικία Ασθενών 17

• Ηλικία Εμφάνισης των Πρώτων Συμπτωμάτων της Νόσου..... 19

• Οικογενειακό Ιστορικό..... 21

• Βάρος των Ασθενών (σε kg)..... 23

• Ύψος των Ασθενών (σε cm)..... 24

• Κατηγοριοποίηση του δείκτη μάζας BMI των ασθενών..... 24

• Κάπνισμα..... 26

3.3 Περιγραφική ανάλυση της φαρμακευτικής αγωγής του συνόλου των ασθενών..... 29

• Αριθμός φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ανά ημέρα..... 30

• Φαρμακευτικές Ουσίες..... 34

• Κατηγοριοποίηση Φαρμακευτικών Ουσιών..... 39

• Παρενέργειες Φαρμακευτικών Ουσιών..... 42

➤ Παρενέργειες Φαρμακευτικής Αγωγής με βάση τα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών..... 43

➤ Παρενέργειες Φαρμακευτικής Αγωγής με βάση την κατηγορία φαρμάκου και την φαρμακευτική ουσία αυτής (Αφορά μόνο ασθενείς που εμφάνισαν κάποιου είδους παρενεργειών)..... 47

➤ Είδος Παρενεργειών της Φαρμακευτικής Αγωγής 49

Κεφάλαιο 4: Πίνακες Συνάφειας και Μη Παραμετρικοί Έλεγχοι Υποθέσεων.....	54
4.1 Εισαγωγή.....	54
4.2 Θεωρητικό Υπόβαθρο.....	54
4.2.1. Έλεγχος των ροών (Runs Test) για ένα τυχαίο δείγμα.....	55
4.2.2. Έλεγχος Κανονικότητας Kolmogorov-Smirnov	56
4.2.3. Μη παραμετρικοί έλεγχοι για δύο ανεξάρτητα δείγματα.....	57
4.2.4. Μη παραμετρικοί έλεγχοι για k ανεξάρτητα δείγματα.....	58
4.2.5. Έλεγχος Ανεξαρτησίας χ^2 του Pearson.....	59
4.2.6. Έλεγχος για Τάση.....	60
4.3 Έλεγχος των ροών (Runs Test) για το σύνολο του δείγματος.....	61
4.4 Στατιστική Ανάλυση Ποσοτικών μεταβλητών του δείγματος.....	62
4.4.1 Έλεγχος Κανονικότητας Kolmogorov-Smirnov για τον ημερήσιο αριθμό φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς.....	63
4.4.2 Μη παραμετρικοί έλεγχοι για τον ημερήσιο αριθμό φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς.....	65
4.5 Στατιστική Ανάλυση Κατηγορικών μεταβλητών του δείγματος.....	67
4.5.1 Στατιστική ανάλυση της φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών.....	67
4.5.2 Στατιστική ανάλυση των παρενεργειών που παρουσιάζουν οι ασθενείς...	70
Κεφάλαιο 5: Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών – Παραγοντική Ανάλυση.....	73
5.1 Εισαγωγή	73
5.2 Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών.....	74
5.3 Ανάλυση Παραγόντων.....	82
Κεφάλαιο 6: Λογιστική Παλινδρόμηση.....	91
6.1 Εισαγωγή.....	91
6.2 Θεωρητικό Υπόβαθρο.....	91
6.2.1. Το μοντέλο της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης.....	92
6.2.2. Στατιστική συμπερασματολογία για τους συντελεστές του μοντέλου.....	92
6.2.3. Έλεγχος καλής προσαρμογής του μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης...	93
6.3 Εφαρμογή στα δεδομένα.....	94
Κεφάλαιο 7: Συμπεράσματα.....	100
Παράρτημα.....	104
Βιβλιογραφία.....	113

Κατάλογος Πινάκων

	Σελίδα
Πίνακας 3.1 : Ποσοστά τύπου καταγωγής των ασθενών	15
Πίνακας 3.2 : Ποσοστά επαγγελματικής κατάστασης των ασθενών	16
Πίνακας 3.3 : Ποσοστά ασθενών ανάλογα με την ηλικιακή τους κλάση	17
Πίνακας 3.4 : Ποσοστά ασθενών ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων	19
Πίνακας 3.5 : Ποσοστά ηλικιακής τάξης εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων ανά φύλο	20
Πίνακας 3.6 : Ποσοστά οικογενειακού ιστορικού των ασθενών	21
Πίνακας 3.7 : Ποσοστά κατηγοριοποίησης των ασθενών με βάση το BMI	25
Πίνακας 3.8 : Ποσοστά καπνίσματος πακέτου τσιγάρων ανά ημέρα, για τους καπνίζοντες ασθενείς	27
Πίνακας 3.9 : Πίνακας περιγραφικών μέτρων για την κατανομή του πλήθους φαρμάκων που καταναλώνουν ημερησίως οι ασθενείς, ανά ηλικιακή ομάδα	32
Πίνακας 3.10 : Πίνακας περιγραφικών μέτρων για την κατανομή του πλήθους φαρμάκων που καταναλώνουν ημερησίως οι ασθενείς, ανά κατηγορία BMI	33
Πίνακας 3.11 : Πίνακας ποσοστών των ασθενών για κάθε φαρμακευτική ουσία	34
Πίνακας 3.12 : Πίνακας συνδυασμών φαρμακευτικών ουσιών και το πλήθος ασθενών στους οποίους χορηγούνται	37
Πίνακας 3.13 : Πίνακας φαρμακευτικών ουσιών και το πλήθος των ασθενών στους οποίους χορηγούνται ανάλογα με την ηλικιακή τους τάξη	38
Πίνακας 3.14: Πίνακας ποσοστών των ασθενών για κάθε Κατηγορία Φαρμάκων	39
Πίνακας 3.15 : Πίνακας συνδυασμών των κατηγοριών των φαρμακευτικών ουσιών και το πλήθος ασθενών στους οποίους χορηγούνται	40
Πίνακας 3.16 : Πίνακας κατηγοριών των φαρμακευτικών ουσιών και το πλήθος των ασθενών στους οποίους χορηγούνται ανάλογα με την ηλικιακή τους τάξη	41
Πίνακας 3.17 : Πίνακας ποσοστών των ασθενών που εμφάνισαν	43

	παρενέργειες στα φάρμακα ανάλογα με την ηλικιακή τους τάξη	
Πίνακας 3.18 :	Πίνακας ποσοστών των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες στα φάρμακα ανάλογα με την φαρμακευτική ουσία αυτών	48
Πίνακας 3.19 :	Πίνακας ποσοστών των ασθενών ανάλογα με το είδος παρενέργειας που εμφάνισαν	50
Πίνακας 4.1 :	Έλεγχος Ανεξαρτησίας Συνεχών μεταβλητών του δείγματος	61
Πίνακας 4.2 :	Έλεγχος Ανεξαρτησίας Κατηγορικών μεταβλητών του δείγματος	61
Πίνακας 4.3:	Έλεγχος Κανονικότητας του ημερήσιου αριθμού φαρμάκων που χορηγούνται στους ασθενείς.	63
Πίνακας 4.4 :	Μη παραμετρικοί έλεγχοι Ισότητας κατανομών	65
Πίνακας 4.5 :	Σχέση φαρμακευτικών Ουσιών που χορηγούνται στους ασθενείς και παράγοντα	67
Πίνακας 4.6 :	Σχέση συνδυασμού φαρμακευτικών Ουσιών που χορηγείται στους ασθενείς και παράγοντα	69
Πίνακας 4.7 :	Σχέση τύπου παρενεργειών στους ασθενείς και παράγοντα	71
Πίνακας 5.1 :	Πίνακας Συσχετίσεων Τυποποιημένων Δεδομένων	76
Πίνακας 5.2 :	Πίνακας Ιδιοτιμών και ποσοστά Μεταβλητότητας που επεξηγούν	78
Πίνακας 5.3 :	Πίνακας Συσχέτισης Αρχικών μεταβλητών και Κυρίων Συνιστωσών	79
Πίνακας 5.4 :	Πίνακας Κυρίων Συνιστωσών	81
Πίνακας 5.5 :	Πίνακας Καταλληλότητας εφαρμογής Παραγοντικής Ανάλυσης	85
Πίνακας 5.6 :	Πίνακας Μεταβλητότητας που καλύπτεται από τους παράγοντες	86
Πίνακας 5.7 :	Κοινή διακύμανση (communality) των Παραγόντων	87
Πίνακας 5.8 :	Περιστρεμμένος πίνακας φορτίων	88
Πίνακας 5.9 :	Πίνακας κοινών Παραγόντων	89

Κατάλογος Διαγραμμάτων

		Σελίδα
Διάγραμμα 3.1:	Ραβδόγραμμα ποσοστών για την καταγωγή των ασθενών	15
Διάγραμμα 3.2:	Ραβδόγραμμα Ποσοστών για το επάγγελμα των ασθενών	16
Διάγραμμα 3.3:	Ραβδόγραμμα Ποσοστών για το επάγγελμα των ασθενών ανά φύλο	17
Διάγραμμα 3.4:	Ραβδόγραμμα ποσοστών για τις ηλικιακές κλάσεις των ασθενών	18
Διάγραμμα 3.5:	Ραβδόγραμμα ποσοστών για τις ηλικιακές κλάσεις των ασθενών ανά φύλο	19
Διάγραμμα 3.6:	Ραβδόγραμμα ποσοστών των ασθενών ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων	20
Διάγραμμα 3.7:	Ποσοστά ασθενών ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων και ανά φύλο	22
Διάγραμμα 3.8:	Ποσοστά οικογενειακού ιστορικού των ασθενών ανά φύλο	22
Διάγραμμα 3.9:	Ποσοστά οικογενειακού ιστορικού των ασθενών ανά προέλευση καταγωγής	22
Διάγραμμα 3.10:	α) Ιστόγραμμα για τα κιλά των ασθενών, β) Θηκόγραμμα για τα κιλά των ασθενών	23
Διάγραμμα 3.11:	α) Ιστόγραμμα για το ύψος των ασθενών, β) Θηκόγραμμα για το ύψος των ασθενών	24
Διάγραμμα 3.12:	Ραβδόγραμμα ποσοστών κατηγοριοποίησης του δείκτη μάζας BMI των ασθενών	25
Διάγραμμα 3.13:	Ραβδόγραμμα ποσοστών κατηγοριοποίησης των ασθενών σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματος BMI ανά φύλο	26
Διάγραμμα 3.14:	Ραβδόγραμμα ποσοστών καπνιστικής συνήθειας των ασθενών ανά φύλο	27
Διάγραμμα 3.15:	Ποσοστά τσιγάρων ανά ημέρα καπνιζόντων ασθενών	28
Διάγραμμα 3.16:	Ποσοστά τσιγάρων ανά ημέρα καπνιζόντων ασθενών	28

και ανά φύλο

Διάγραμμα 3.17:	α) Ιστόγραμμα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως, β) Θηκόγραμμα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως	30
Διάγραμμα 3.18:	α) Ιστόγραμμα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως ανά φύλο, β) Θηκόγραμμα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως ανά φύλο	30
Διάγραμμα 3.19:	i) Ιστογράμματα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως ανά ηλικιακή τάξη, ii) Θηκόγραμμα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως ανά ηλικιακή τάξη	31
Διάγραμμα 3.20:	i) Ιστογράμματα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως ανά κατηγορία BMI, ii) Θηκόγραμμα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως ανά κατηγορία BMI	32
Διάγραμμα 3.21:	Θηκογράμματα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως ανά κατηγορία BMI και ανά φύλο	33
Διάγραμμα 3.22:	Ραβδόγραμμα συχνοτήτων των φαρμακευτικών ουσιών που χορηγούνται στους ασθενείς του δείγματος	36
Διάγραμμα 3.23:	Ραβδόγραμμα ποσοστών εμφάνισης παρενεργειών στους ασθενείς ανάλογα με την ηλικιακή τους τάξη	43
Διάγραμμα 3.24:	Ραβδόγραμμα ποσοστών των ασθενών που έχουν εμφανίσει παρενέργειες σύμφωνα με την ηλικιακή τους τάξη	44
Διάγραμμα 3.25:	Ραβδόγραμμα ποσοστών εμφάνισης παρενεργειών στους ασθενείς ανάλογα με την κατηγοριοποίηση του δείκτη μάζας σώματος	45
Διάγραμμα 3.26:	Ραβδόγραμμα ποσοστών των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή ανά κατηγοριοποίηση BMI	45
Διάγραμμα 3.27:	α) Ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με το πλήθος φαρμάκων που λαμβάνουν ημερησίως	46

β) Θηκόγραμμα της κατανομής των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με το πλήθος φαρμάκων που λαμβάνουν ημερησίως

Διάγραμμα 3.28:	Ραβδόγραμμα ποσοστών εμφάνισης παρενεργειών στους ασθενείς ανάλογα με την καπνιστική τους συνήθεια	47
Διάγραμμα 3.29:	Κυκλικό διάγραμμα Κατηγορίας φαρμάκου που προκαλεί παρενέργειες στους ασθενείς του δείγματος	47
Διάγραμμα 3.30:	Ραβδόγραμμα ποσοστών των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες στα φάρμακα ανάλογα με την φαρμακευτική ουσία αυτών	48
Διάγραμμα 3.31:	Ραβδόγραμμα ποσοστών του φύλου των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες στα φάρμακα ανάλογα με την φαρμακευτική ουσία αυτών	49
Διάγραμμα 3.32:	Ραβδόγραμμα ποσοστών του είδους παρενεργειών που δήλωσαν οι ασθενείς	50
Διάγραμμα 3.33:	Ραβδόγραμμα ποσοστών του είδους παρενεργειών που δήλωσαν οι ασθενείς ανά φύλο	51
Διάγραμμα 3.34:	Ραβδόγραμμα ποσοστών του είδους παρενεργειών που δήλωσαν οι ασθενείς ανά χρήση φαρμακευτικής ουσίας	51
Διάγραμμα 5.1:	Scree Plot των Κυρίων Συνιστωσών	78
Διάγραμμα 5.2:	Scree Plot των κοινών Παραγόντων	87

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Η παρούσα μελέτη αφορά δείγμα ασθενών της νόσου της επιληψίας, παραθέτει και αναλύει κλινικά, δημογραφικά και εργασιακά τους χαρακτηριστικά καθώς και διερευνά με στατιστικές μεθόδους την φαρμακευτική αγωγή των ασθενών και τυχών παρενέργειες που εμφανίζουν οι ασθενείς αλλά και το είδος αυτών.

Η επιληψία είναι μία νευρολογική πάθηση η οποία επηρεάζει το νευρικό σύστημα. Είναι άμεσα συνδυσασμένη με τα συμπτώματά της, τις επιληπτικές κρίσεις. Συνήθως διαγιγνώσκεται αφότου ένα άτομο εμφανίσει τουλάχιστον δύο κρίσεις, οι οποίες δεν προκαλούνται από κάποια γνωστή ιατρική πάθηση. Οι επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται όταν η νόσος προκαλείται από διαταραχές στην ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Οι κρίσεις αυτές μπορεί να σχετίζονται με εγκεφαλική βλάβη ή μια οικογενειακή τάση, αλλά τις περισσότερες φορές η αιτία είναι άγνωστη.

Στόχος λοιπόν της μελέτης είναι να ερευνηθεί κατά πόσο οι παράγοντες του δείγματος επηρεάζουν την ασθένεια της επιληψίας, εάν η θεραπευτική αγωγή που ακολουθούν οι ασθενείς προκαλεί παρενέργειες αλλά και τι είδος παρενεργειών εμφανίζουν οι ασθενείς.

Αρχικά, παρουσιάζονται βασικές πληροφορίες για την εν λόγω ασθένεια και συγκεκριμένα δίνεται ο ορισμός της νόσου, η ιστορική της ανασκόπηση, στοιχεία της ταξινόμησης των επιληπτικών κρίσεων, τα αίτια που προκαλούν τα συμπτώματα της επιληψίας, οι παράγοντες κινδύνου της ασθένειας, γενικές πληροφορίες για τη διάγνωση της, την χρονική έναρξη της θεραπείας καθώς και την φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται για την αντιμετώπισή της. Ακόμη, βασιζόμενοι σε έρευνες του παρελθόντος αλλά και σε αντίστοιχου θέματος διπλωματική που εκπονήθηκε για το Πανεπιστήμιο Πειραιώς από τον κ. Δ. Νικολάκη ("Ψυχοκοινωνική εικόνα των επιληπτικών ασθενών στην Ελλάδα", 2013), παρουσιάζονται συμπεράσματα που αφορούν την ψυχοκοινωνική εικόνα των επιληπτικών ασθενών στην Ελλάδα.

Στη συνέχεια, πραγματοποιείται μονοδιάστατη αλλά και δισδιάστατη περιγραφική ανάλυση των ποσοτικών και ποιοτικών παραγόντων της μελέτης (Κεφάλαιο 3). Δίνονται τα αντίστοιχα ποσοστά και τα κατάλληλα γραφήματα που αφορούν αρχικά χαρακτηριστικά των ασθενών και αφετέρου, την φαρμακευτική αγωγή που έχει χορηγηθεί στους ασθενείς του δείγματος και τις παρενέργειες αυτής. Προκειμένου να δοθεί μια πιο σαφής εικόνα, γίνεται κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών ουσιών, δημιουργείται μία νέα μεταβλητή που αφορά των συνδυασμό φαρμάκων, έτσι ώστε να εντοπιστεί ποιοι ασθενείς ακολουθούν μονοθεραπεία αλλά και ποιοι συνδυασμοί είναι οι επικρατέστεροι, όπως επίσης γίνεται ομαδοποίηση του είδους των παρενεργειών των ασθενών.

Δεδομένων λοιπόν των ευρημάτων της περιγραφικής ανάλυσης, εκτελείται στατιστική διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την φαρμακευτική αγωγή των ασθενών αλλά

και των παρενεργειών αυτής. Αναλυτικά, ελέγχεται εάν ο μέσος αριθμός ημερήσιων φαρμάκων που λαμβάνουν οι επιληπτικοί ασθενείς διαφέρει στα διάφορα στρώματα των δημογραφικών και άλλων χαρακτηριστικών των ασθενών καθώς και αν οι φαρμακευτικές ουσίες που λαμβάνουν οι ασθενείς, οι συνδυασμοί αυτών αλλά και οι παρενέργειες που εμφανίζουν οι ασθενείς, είναι ανεξάρτητες από τον εκάστοτε παράγοντα. Η στατιστική μεθοδολογία που χρησιμοποιείται, περιλαμβάνει έλεγχο των ροών για την τυχαιότητα του δείγματος, έλεγχο κανονικότητας των δεδομένων, μη παραμετρικούς ελέγχους υποθέσεων για ανεξάρτητα δείγματα, ελέγχους ανεξαρτησίας χ^2 και ελέγχους για γραμμική τάση.

Με στόχο την ελάττωση της διάστασης των πληροφοριών του δείγματος, εφαρμόζεται πολυμεταβλητή ανάλυση. Αρχικά, εφαρμόζεται η τεχνική της ανάλυσης Κυρίων Συνιστωσών (PCA) με στόχο την δημιουργία ενός μικρού αριθμού ασυσχέτιστων γραμμικών συνδυασμών, οι οποίοι θα περιέχουν όσο το δυνατόν μεγαλύτερο μέρος της πληροφορίας των υπό μελέτη δεδομένων. Έπειτα, εφαρμόζεται ανάλυση Παραγόντων (FA), με στόχο την ανίχνευση κάποιων παραγόντων, οι οποίοι επηρεάζουν όλες τις διαθέσιμες μεταβλητές και μοντελοποιούν τη συμπεριφορά τους.

Τέλος, κάνοντας χρήση της λογιστικής παλινδρόμησης, παρατίθεται το κατάλληλο προβλεπτικό μοντέλο, το οποίο θα ερμηνεύει την πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών στους επιληπτικούς ασθενείς, κάνοντας χρήση δύο εξηγηματικών μεταβλητών. Στη συνέχεια, αποκλειστικά για τους ασθενείς που εμφάνισαν παρενέργειες κατασκευάζεται ένα λογιστικό μοντέλο, το οποίο περιγράφει την πιθανότητα ένας ασθενής να εμφανίσει κάποιου είδους ψυχική (μη παθολογική) διαταραχή, δεδομένων κάποιων παραγόντων.

Για την διαχείριση των δεδομένων του δείγματος αλλά και την εφαρμογή των στατιστικών τεχνικών, έγινε χρήση των στατιστικών πακέτων SPSS και MINITAB. Επίσης, θα παρουσιαστούν και θα συγκριθούν αποτελέσματα αντίστοιχων ερευνών, βασιζόμενοι σε εγχώρια αλλά και διεθνή δημοσιευμένα άρθρα και μελέτες.

Κεφάλαιο 2

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΓΕΝΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

2.1 Εισαγωγή

Σκοπός του κεφαλαίου είναι η παράθεση βασικών πληροφοριών για τη νόσο της επιληψίας, συγκεκριμένα, θα δοθεί ο ορισμός της νόσου, η ιστορική της ανασκόπηση, στοιχεία της ταξινόμησης των επιληπτικών κρίσεων, τα αίτια που προκαλούν τα συμπτώματα της επιληψίας, τους παράγοντες κινδύνου της ασθένειας. Επίσης θα δοθούν γενικές πληροφορίες για τη διάγνωση της επιληψίας, την χρονική έναρξη της θεραπείας, την φαρμακευτική αντιμετώπισή της καθώς και την λογική εκλογής του κατάλληλου φαρμάκου. Επιπρόσθετα, θα παρουσιασθούν συμπεράσματα που αφορούν την ψυχοκοινωνική εικόνα των επιληπτικών ασθενών στην Ελλάδα, από αντίστοιχες έρευνες του παρελθόντος. Πηγές των πληροφοριών του παρόντος κεφαλαίου αποτέλεσαν δημοσιευμένα άρθρα σε επιστημονικά περιοδικά, εγχώρια αλλά και διεθνή, αλλά και ιστοσελίδες ιατρικού ενδιαφέροντος.

2.2 Η Νόσος της Επιληψίας

Η επιληψία αποτελεί μια διαταραχή της λειτουργίας των ηλεκτρικών κυκλωμάτων του ανθρώπινου εγκεφάλου(νευρολογική διαταραχή) που οδηγεί στην περιστασιακή εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, οι οποίες όμως δεν προκαλούνται από άμεσο αναγνωρίσιμο αίτιο (πχ. μεταβολική διαταραχή όπως υπονατρίαζιμία, υπασβεστιαζιμία, τοξικά αίτια, οξεία λοίμωξη) [Blume W.2001]. Δυνητικά, οποιοσδήποτε μπορεί να καταληφθεί από μια τέτοια κρίση, αλλά οι περισσότεροι άνθρωποι εμφανίζουν αντίσταση στην εκδήλωση των κρίσεων αυτών. Όταν ένα άτομο έχει μικρή αντίσταση και οι κρίσεις επαναλαμβάνονται, τότε λέμε ότι το άτομο αυτό πάσχει από επιληψία [Fisher R.2005]. Ανάλογα με το είδος και τη βαρύτητα της επιληψίας, οι κρίσεις μπορεί να εμφανίζονται από εξαιρετικά σπάνια έως πολύ συχνά [World Health Organization 2001].

Η λέξη «επιληψία» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Ιπποκράτη (460-357 π.Χ.) και υποδηλώνει την αιφνίδια κατάληψη. Η ιδέα ότι ο επιληπτικός καταλαμβάνεται από υπερφυσικές θεϊκές ή δαιμόνιες δυνάμεις, έκανε τους ανθρώπους να πιστεύουν ότι η επιληπτική κρίση ήταν ένας κακός οιωνός. Έτσι, η επιληπτική κρίση εμφανιζόμενη σαν προσωποποίηση του κακού, ενέπνευσε ορισμένες θρησκευτικές κινήσεις και σε κάποιες περιπτώσεις, επειδή έχει στοιχεία δύναμης και φαντασίας, θεωρήθηκε ένδειξη εξουσίας (π.χ. Ναπολέων) και δημιουργικής ικανότητας (π.χ. Ντοστογιέφσκι, Μπετόβεν). Συστηματικές μελέτες για την νόσο αυτή λοιπόν, άρχισαν το 19ο αιώνα με κύριο ερευνητή τον Hughlings Jackson, ο οποίος έδωσε και τον μέχρι σήμερα γενικά αποδεκτό από τους ειδικούς ορισμό για τα αίτια της νόσου: «η επιληψία οφείλεται σε επεισοδιακή και αιφνίδια εκφόρτιση, υπερβολική και ταχεία που καταλαμβάνει ικανό αριθμό νευρώνων της

φαιάς ουσίας του εγκεφάλου» [Μπαλλής 98]. Έκτοτε οι γνώσεις μας για την επιληψία έχουν διευρυνθεί σημαντικά, τόσο στο τρόπο διάγνωσης, με την βοήθεια ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων (ΗΕΓ) και ψηφιακών απεικονίσεων του εγκεφάλου (Magnetic Resonance Imaging - MRI, Computer Tomography - CT), όσο και στην αντιμετώπιση της ασθένειας με νέα φάρμακα και χειρουργικές επεμβάσεις [Cockerell 96]. (Πηγές : <http://www.epilepsy-greece.gr> , Πακέτο εργασίας ΠΕ3.1: Ανάλυση Συστήματος και προσδιορισμός προδιαγραφών, 2005)

Μελέτες έχουν δείξει ότι η επιληψία ως νόσος δεν γνωρίζει γεωγραφικά, κοινωνικά ή εθνικά σύνορα, επηρεάζει εξίσου και τα δυο φύλα και μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Σήμερα υπολογίζεται ότι γύρω στα 50 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως πάσχουν από ενεργό επιληψία (40 εκατομμύρια στις αναπτυσσόμενες χώρες και 10 εκατομμύρια στις αναπτυγμένες χώρες). Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να τονισθεί ότι άτομα τα οποία έχουν υποστεί μία μόνο, είτε γενικά λίγες επιληπτικές κρίσεις, δεν θεωρούνται επιληπτικοί ασθενείς, αφού η επιληψία αποτελεί μία χρόνια νόσο. Όμως και αυτά τα περιστατικά μελετώνται μαζί με τις χρόνιες καταστάσεις. Όσον αφορά τον επιπολασμό της νόσου, η μεγαλύτερη ποσοστιαία αναλογία εμφάνισης της επιληψίας παρουσιάζεται σε παιδιά (βρέφη έως και εφήβους) και στο γηραιότερο πληθυσμό, πάνω από 60 ετών [Hauser92], με την μεγαλύτερη επίπτωση (περίπου 75%) να παρατηρείται σε ηλικίες κάτω των 20 ετών [Cockerell96]. Η επίπτωση της επιληψίας κυμαίνεται μεταξύ 50 και 122 ανά 100.000 κατοίκους, ανά έτος [Cockerell96]. Έχει εκτιμηθεί ότι σε ποσοστό από 2% έως 4% των παιδιών της Ευρώπης και της Αμερικής, έχουν εμφανίσει τουλάχιστον ένα επιληπτικό σπασμό, που συνήθως συνδυάζεται με εμπύρετο νόσημα, πριν την ηλικία των τεσσάρων ετών [Hauser94]. Ειδικότερα για την Ελλάδα, εκτιμάται ότι υπάρχουν γύρω στους 100 χιλιάδες επιληπτικούς ασθενείς.

(Πηγή: Βοζίκης Α.2013)

2.3 Ταξινόμηση των επιληψιών

Η «Διεθνής Ένωση κατά της Επιληψίας» (International League Against Epilepsy - ILAE) έχει προβεί σε αρκετές ταξινομήσεις, οι οποίες αφορούν την επιληψία και τα επιληπτικά σύνδρομα (International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes) [ILAE 85, ILAE 89] και ξεχωριστά τις επιληπτικές κρίσεις (International Classification of Epileptic Seizures) [ILAE 81]. Αναλυτικά, σύμφωνα με την διεθνή ταξινόμηση, σε σχέση με την εστία της επιληπτικής κρίσης, οι επιληψίες διακρίνονται σε 4 βασικές κατηγορίες:

- σε εστιακές επιληψίες (δηλαδή συσχετιζόμενες με την εντόπιση / localization related) και σύνδρομα, όταν οι κρίσεις είναι εστιακές, δηλαδή η διαταραχή σχετίζεται με συγκεκριμένη περιοχή του ενός ημισφαιρίου. Εδώ συμπεριλαμβάνονται και οι δευτερευόντως γενικευμένες επιληψίες, όπου οι κρίσεις ξεκινούν αρχικά από κάποια συγκεκριμένη εστία και στην συνέχεια γενικεύονται.

- σε γενικευμένες επιληψίες και σύνδρομα, όταν υπάρχουν γενικευμένες (οι οποίες ενεργοποιούνται και από τα δύο ημισφαίρια) επιληπτικές κρίσεις .
- σε επιληψίες και σύνδρομα, ακαθόριστα αν είναι εστιακές ή γενικευμένες .
- σε ειδικά σύνδρομα, όταν οι επιληπτικές κρίσεις συσχετίζονται με συγκεκριμένες καταστάσεις.

Επιπλέον, οι δύο πρώτες κατηγορίες, διακρίνονται ανάλογα με τις αιτίες που προκαλούν τις επιληπτικές κρίσεις σε:

- ιδιοπαθείς, που οφείλονται στην «προδιάθεση» του εγκεφάλου να προκαλέσει επιληπτική κρίση (πιθανολογείται κληρονομική προδιάθεση).
- συμπτωματικές, όταν υπάρχει εμφανής αιτία που προξένησε την επιληπτική κρίση (επίκτητες βλάβες του εγκεφαλικού φλοιού, περιορισμένης έκτασης).
- κρυπτογενείς (από το 1989) όπου δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί η αιτία.

Λόγω του ότι η επιληψία προκαλείται από μη φυσιολογική δραστηριότητα των κυττάρων του εγκεφάλου, οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να επηρεάσουν σχεδόν κάθε διαδικασία που συντονίζει ο εγκέφαλος. Τα συμπτώματα μιας επιληπτικής κρίσης, λοιπόν, μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Προσωρινή σύγχυση
- Βλέμμα στο κενό
- Ανεξέλεγκτες και σπασμωδικές κινήσεις των χεριών και των ποδιών
- Απώλεια της συνείδησης
- Ψυχικά συμπτώματα

Τα συμπτώματα ποικίλλουν, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις, ένας επιληπτικός ασθενής τείνει να εκδηλώνει τα ίδια συμπτώματα σε κάθε επεισόδιο. Η ταξινόμηση λοιπόν των κρίσεων βάσει των συμπτωμάτων γίνεται ως εξής :

Εστιακές Κρίσεις :

- Εστιακές κρίσεις χωρίς απώλεια της συνείδησης (απλές εστιακές επιληπτικές κρίσεις). Αυτές οι κρίσεις δεν προκαλούν απώλεια της συνείδησης. Παρατηρείται αλλαγή στα συναισθήματα ή στον τρόπο που το άτομο αντιλαμβάνεται τα πράγματα γύρω του (όσφρηση, αφή, γεύση ακοή). Μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε ακούσιες σπασμωδικές κινήσεις ενός μέρους του σώματος, όπως το ένα χέρι, ή το ένα πόδι και αυθόρμητα αισθητήρια συμπτώματα, όπως τσούξιμο, ζάλη και “φώτα που αναβοσβήνουν”.
- Εστιακές κρίσεις με απώλεια συνείδησης (σύνθετες εστιακές επιληπτικές κρίσεις). Αυτές οι κρίσεις συνεπάγονται αλλαγή, ή απώλεια της συνείδησης. Κατά τη διάρκεια μιας σύνθετης μερικής κατάσχεσης, το άτομο μπορεί να “κοιτάζει στο κενό” και να μην ανταποκρίνεται κανονικά στο περιβάλλον του, ή να κάνει

επαναλαμβανόμενες κινήσεις, όπως το τρίψιμο στο χέρι, μάσημα, κατάποση, ή περπάτημα σε κύκλους.

Τα συμπτώματα στις εστιακές κρίσεις συχνά συγχέονται με άλλες νευρολογικές διαταραχές, όπως η ημικρανία, η ναρκοληψία και η ψυχική ασθένεια.

Γενικευμένες Κρίσεις :

- Επιληπτικές κρίσεις απουσίας: Εμφανίζονται συχνά στα παιδιά και χαρακτηρίζονται από “βλέμμα στο κενό”, ή λεπτές κινήσεις του σώματος, όπως το να ανοιγοκλείνουν τα μάτια, ή να χτυπάνε τα χείλη μεταξύ τους. Αυτές οι κρίσεις μπορεί να προκαλέσουν και μία σύντομη απώλεια συνείδησης.
- Τονικές κρίσεις: Προκαλούν δυσκαμψία των μυών και επηρεάζουν συνήθως του μυς στην πλάτη, τα χέρια και τα πόδια, γι' αυτό και το άτομο συνήθως πέφτει στο έδαφος.
- Ατονικές επιληπτικές κρίσεις: Προκαλούν πλήρη απώλεια του ελέγχου των μυών, η οποία μπορεί να αναγκάσει το άτομο να καταρρεύσει ξαφνικά.
- Κλονικές κρίσεις: Συνδέονται με τις επαναλαμβανόμενες, ή ρυθμικές, σπασμωδικές κινήσεις των μυών. Αυτές οι κρίσεις επηρεάζουν συνήθως τον λαιμό, το πρόσωπο και τα χέρια.
- Μυοκλονικές επιληπτικές κρίσεις: Εκδηλώνονται συνήθως ως ξαφνικά, σύντομα τραντάγματα, ή συσπάσεις των χεριών και των ποδιών.
- Τονικοκλονικές κρίσεις: Είναι το πιο ακραίο είδος επιληπτικής κρίσης και μπορεί να προκαλέσουν απότομη απώλεια της συνείδησης, ακούσια σύσφιξη των μυών και τρέμουλο και, μερικές φορές, απώλεια του ελέγχου της κύστης, ή δάγκωμα της γλώσσας.

(Πηγές : Θερμόπουλος Μ. , 2016, Βοζίκης Α., 2013)

2.4 Αίτια της Νόσου της Επιληψίας

Η επιληψία δεν έχει καμία αναγνωρίσιμη αιτία, περίπου στο 50% των ατόμων στα οποία διαγιγνώσκεται. Στους υπόλοιπους ασθενείς, μπορεί να αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες, όπως σε :

- Γενετική επίδραση: Ορισμένοι τύποι επιληψίας, οι οποίοι κατηγοριοποιούνται με βάση το είδος της κατάσχεσης και το τμήμα του εγκεφάλου που επηρεάζεται, είναι κληρονομικές. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι πιθανό ότι υπάρχει μια γενετική

επιρροή. Οι ερευνητές έχουν συνδέσει ορισμένους τύπους επιληψίας σε συγκεκριμένα γονίδια, αν και υπολογίζεται ότι έως και 500 γονίδια θα μπορούσαν να συνδέονται με την πάθηση.

- Τραύμα στην κεφαλή: Ένα τραύμα στην κεφαλή, ως αποτέλεσμα ενός ατυχήματος, μπορεί να προκαλέσει επιληψία.
- Εγκεφαλικά προβλήματα: Κάποια βλάβη στον εγκέφαλο, όπως είναι οι όγκοι του εγκεφάλου, ή τα εγκεφαλικά επεισόδια, μπορεί να προκαλέσουν επιληψία. Το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η κύρια αιτία επιληψίας σε ενήλικες άνω των 35 ετών.
- Μεταδοτικές ασθένειες: Μολυσματικές ασθένειες, όπως μηνιγγίτιδα, AIDS και ιογενή εγκεφαλίτιδα, μπορεί να προκαλέσουν επιληψία.
- Προγεννητικός τραυματισμός: Πριν από τη γέννηση, τα μωρά είναι ευαίσθητα σε εγκεφαλικές βλάβες που θα μπορούσαν να προκληθούν από διάφορους παράγοντες, όπως κάποια μόλυνση της μητέρας, κακή διατροφή, ή έλλειψη επαρκούς οξυγόνου. Μια βλάβη στον εγκέφαλο μπορεί να οδηγήσει σε επιληψία, ή εγκεφαλική παράλυση.
- Αναπτυξιακές διαταραχές: Η επιληψία μπορεί μερικές φορές να συνδέεται με αναπτυξιακές διαταραχές, όπως ο αυτισμός και η νευροϊνωμάτωση.

(Πηγή : Θερμόπουλος Μ. , 2016)

2.5 Παράγοντες Κινδύνου της Νόσου της Επιληψίας

Ορισμένοι παράγοντες, οι οποίοι μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο της επιληψίας, είναι οι ακόλουθοι:

- Ηλικία: Η επιληψία είναι η πιο συχνή κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, ή μετά την ηλικία των 60 ετών, αλλά γενικά μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία.
- Οικογενειακό ιστορικό: Αν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό επιληψίας, ο κίνδυνος ανάπτυξης μιας επιληπτικής κρίσης αυξάνεται.
- Εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλες αγγειακές παθήσεις: Το εγκεφαλικό και άλλες ασθένειες των αιμοφόρων αγγείων μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη του εγκεφάλου και στη συνέχεια σε εμφάνιση επιληψίας.
- Άνοια: Η άνοια μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της επιληψίας σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας.

- Λοιμώξεις του εγκεφάλου: Λοιμώξεις, όπως η μηνιγγίτιδα, η οποία προκαλεί φλεγμονή στον εγκέφαλο, ή στο νωτιαίο μυελό, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου της επιληψίας.
- Κατασχέσεις στην παιδική ηλικία: Ο πολύ υψηλός πυρετός στην παιδική ηλικία μπορεί μερικές φορές να σχετίζεται με επιληπτικές κρίσεις. Τα παιδιά που έχουν επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες οφείλονται σε υψηλό πυρετό, δεν θα αναπτύξουν σίγουρα επιληψία, αν και ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος εάν υπάρχουν και άλλα προβλήματα του νευρικού συστήματος, ή οικογενειακό ιστορικό επιληψίας.

(Πηγή : Θερμόπουλος Μ. , 2016)

2.6 Διάγνωση της Νόσου της Επιληψίας

Η διάγνωση της νόσου της επιληψίας, βασικά στηρίζεται στα χαρακτηριστικά του τύπου της επιληπτικής κρίσης, η οποία παρατηρείται στον ασθενή. Πολλοί άνθρωποι είναι δυνατόν κατά την διάρκεια της ζωής τους να παρουσιάσουν κάποια μεμονωμένη επιληπτική κρίση και σε αυτές τις περιπτώσεις δεν ταξινομείται το συμβάν. Όταν όμως παρατηρείται παρουσία περισσότερων της μίας επιληπτικών κρίσεων, τότε παρουσιάζει ενδιαφέρον η διάγνωση της νόσου. Σε αρκετές περιπτώσεις, μετά το πέρας της κρίσης, ο ασθενής δεν θυμάται τι έγινε και για αυτό τον λόγο η περιγραφή των συμπτωμάτων στον ιατρό, γίνεται από τους συγγενείς του. Επιπλέον ο ιατρός θα προβεί σε ορισμένες εξετάσεις, οι οποίες θα τον βοηθήσουν στην τελική του διάγνωση.

Τα ευρήματα που προέρχονται από το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα είναι συχνά πολύ χρήσιμα για την διάγνωση της επιληψίας και χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του τύπου της επιληπτικής κρίσης [ILA E89]. Δυστυχώς, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δίνει πληροφορίες για την ηλεκτρική δραστηριότητα, μόνο κατά την διάρκεια της καταγραφής και αξιολογείται μόνο αν παρατηρηθούν επιληπτικού τύπου κυματομορφές. Ένα φυσιολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δεν αποκλείει την ύπαρξη επιληψίας. Άλλα εργαστηριακά ευρήματα, που είναι δυνατόν να δώσουν χρήσιμες πληροφορίες, κυρίως για την αιτία της επιληπτικής κρίσης, είναι αυτά που προέρχονται από διάφορες ψηφιακές απεικονίσεις του εγκεφάλου (MRI / CT). Όμως σε πολλές περιπτώσεις αυτά τα ευρήματα είναι φυσιολογικά και δεν μπορούν να αξιολογηθούν αποτελεσματικά. Συχνά επίσης γίνονται αιματολογικές εξετάσεις για να διαπιστωθεί η γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς, αλλά και για να αποκλεισθεί κάποια μεταβολική αιτία, η οποία είναι δυνατόν να προκαλέσει τις κρίσεις.

Τέλος, ο συνδυασμός και άλλων κλινικών παρατηρήσεων, όπως η διάρκεια κρίσης, η ψυχοκινητική ανάπτυξη, τα νευρολογικά ευρήματα κλπ., με κάποια δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, κληρονομικότητα κλπ.), βοηθά σημαντικά στην τελική διάγνωση. Επίσης, ο συνδυασμός αυτός, διευκολύνει τον προσδιορισμό του αν κάποια περίπτωση

επιληψίας είναι συμπτωματική ή ιδιοπαθής ή αν πρόκειται για ειδικό σύνδρομο, το οποίο συσχετίζεται με συγκεκριμένες αιτίες.

(Πηγή : Βοζίκης Α., 2013)

2.7 Έναρξη θεραπείας της Νόσου της Επιληψίας

Ένα ερώτημα που απασχολεί την ιατρική κοινότητα είναι το πότε πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση της αντιεπιληπτικής αγωγής. Στο παρελθόν, επικρατούσε η άποψη ότι η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει από την εμφάνιση της πρώτης κρίσης, βασιζόμενη στη λογική ότι όσο περισσότερο παραμένει η νόσος χωρίς θεραπεία, τόσο πιο δύσκολα ελέγχεται. Σύμφωνα με μελέτη που διεξήχθη τις αρχές της δεκαετίας του '70, τέθηκαν σε παρακολούθηση δύο ομάδες των 100 παιδιών έκαστη, μετά την πρώτη τους επιληπτική κρίση. Η μία ομάδα δεν έλαβε φαρμακευτική αγωγή, ενώ στην άλλη ομάδα χορηγήθηκε Φαινοβαρβιτάλη. Ύστερα από τέσσερα χρόνια, τα 91 παιδιά που δεν έλαβαν φαρμακευτική αγωγή, εμφάνισαν σε αυτό το χρονικό διάστημα, τουλάχιστον μία επιληπτική κρίση. Αντίθετα, μόνο 19 παιδιά, από εκείνα που έλαβαν αγωγή, παρουσίασαν στην διάρκεια της παρακολούθησης, μία ή και περισσότερες κρίσεις της νόσου. [Livingston S., 1972].

Σήμερα, η χορήγηση της αντιεπιληπτικής αγωγής εξαρτάται από την πιθανότητα υποτροπής των κρίσεων. Εκτιμάται ότι το 9%-10% του γενικού πληθυσμού θα εμφανίσει σε κάποια φάση της ζωής του ένα επεισόδιο απώλειας συνείδησης [Hart Ym., 1990]. Από τα άτομα αυτά, μόνο το 1/3 θα νοσήσει μελλοντικά από επιληψία και μάλιστα το 30% θα εμφανίσει τη δεύτερη κρίση μέσα σε ένα χρόνο, το 40% μέσα σε δύο χρόνια και το 50% μέσα σε 5 χρόνια [Appengers JF., 1994]. Πλέον λοιπόν, επικρατεί η άποψη ότι η αντιεπιληπτική αγωγή δεν θα πρέπει να χορηγείται από την πρώτη, αλλά μετά από τη δεύτερη επιληπτική κρίση.

Προβληματισμός προκαλείται και στην περίπτωση κατά την οποία το χρονικό διάστημα ανάμεσα στις δύο πρώτες κρίσεις είναι σχετικά μεγάλο, δεδομένου ότι η χορήγηση της αντιεπιληπτικής αγωγής διακόπτεται τουλάχιστον μετά από μία τριετία. Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι όσοι ασθενείς εμφάνισαν δεύτερη επιληπτική κρίση δεν θα κάνουν κατ' ανάγκη και τρίτη, παρά μόνο το 50%-70% από αυτούς [Hauser WA., 1982, Hirtz DG., 1984].

(Πηγή : Ν. Τριανταφύλλου, 2000)

2.8 Φαρμακευτική Αντιμετώπιση της Νόσου της Επιληψίας

Η αποτελεσματικότερη θεραπεία για τον έλεγχο των κρίσεων της επιληψίας, σύμφωνα με την ιατρική και την φαρμακευτική κοινότητα, είναι η χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων στους ασθενείς. Η κατάλληλη επιλογή του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (ΑΕΦ), εξαρτάται από τη μορφή των επιληπτικών κρίσεων. Το βασικό κριτήριο επιλογής ΑΕΦ είναι η αποτελεσματικότητά του, η οποία έχει στόχο την πλήρη εξάλειψη των επιληπτικών κρίσεων με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Δυστυχώς όμως, μέχρι σήμερα, δεν έχει βρεθεί το ιδεώδες ΑΕΦ, δηλαδή εκείνο που είναι ασφαλές και αποτελεσματικό, που έχει καλή συχνότητα ημερήσιας χορήγησης, που χορηγείται εύκολα από όλες τις οδούς, που έχει μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα, που δε συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες, που δεν ασκεί επαγωγική ή ανασταλτική δράση και του οποίου η αποβολή ακολουθεί γραμμική κινητική.

Η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι οι ευρέως φάσματος αντιεπιληπτικές ουσίες (βαλπροϊκό οξύ, λαμοτριγίνη, τοπιραμάτη, λεβετιρακετάμη, ζονισαμίδη, φαινοβαρβιτάλη, βενζοδιαζεπίνες) μπορεί να χορηγηθούν σε όλες τις μορφές των επιληπτικών κρίσεων. Πρέπει να τονισθεί όμως, το γεγονός ότι μία τέτοιου ουσία, μπορεί να είναι αποτελεσματική για κάποιον ασθενή, αλλά μπορεί και να μη ρυθμίζει ή ενδέχεται και να αυξάνει την συχνότητα κρίσεων κάποιου άλλου ασθενούς. Σε αντίθεση, τα περιορισμένου φάσματος αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, βιγκαπατρίνη, γκαμπαπεντίνη, τιαγκαμπίνη, οξυκαρβαζεπίνη, λακοσαμίδη) χορηγούνται για τις απλές και σύνθετες εστιακές επιληπτικές κρίσεις και τις δευτερογενώς γενικευμένες τονικο-κλονικές κρίσεις.

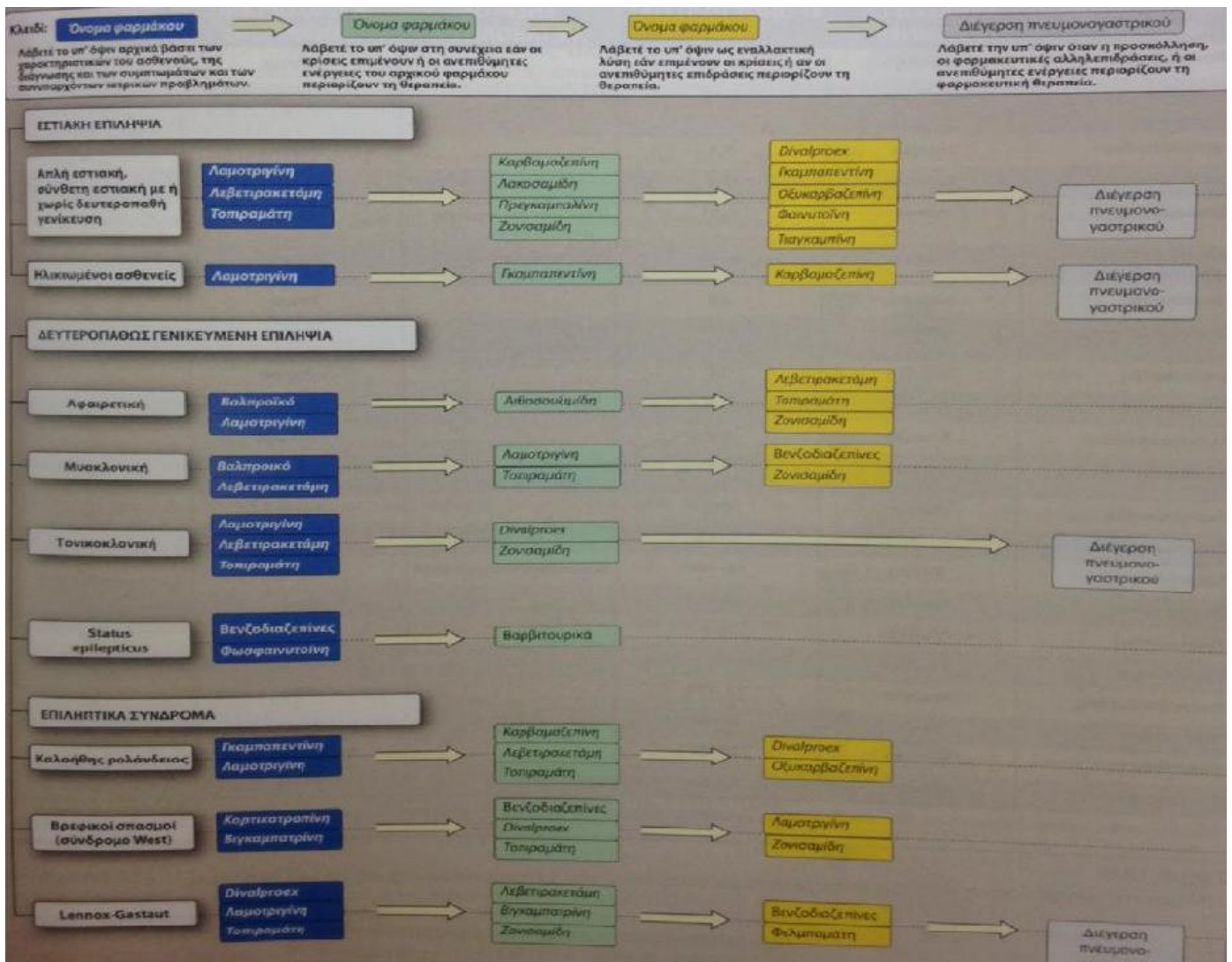
Οι σημαντικότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την τελική επιλογή του ΑΕΦ είναι η ηλικία του ασθενούς, το φύλο, η νοητική κατάσταση, η πιθανότητα εγκυμοσύνης, η συνύπαρξη άλλων παθήσεων που αποτελούν αντένδειξη για συγκεκριμένα ΑΕΦ, η πιθανότητα φαρμακοκινητικής ή φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα, η γενετήσια λειτουργία, η συνοσηρότητα (ημικρανία, διπολική διαταραχή, νευροπαθητικός πόνος), το σωματικό βάρος, ο αναμενόμενος χρόνος θεραπείας (ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από μακροχρόνια λήψη φαρμάκου) και το οικονομικό κόστος της φαρμακευτικής αγωγής. Βέβαια, θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών που προκαλούν καταστολή ή διαταραχή συμπεριφοράς σε παιδιά (φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, βενζοδιαζεπίνες), αλλά και η χορήγηση ουσιών σε γυναίκες που μπορούν να προκαλέσουν υπερτροφία ούλων, υπερτρίχωση, ακμή (φαινυτοΐνη) ή αύξηση σωματικού βάρους (βαλπροϊκό) κ.ο.κ. Επίσης, δεν χορηγούνται σε άνδρα ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν ανικανότητα (πριμιδόνη) ή βιγκαπατρίνη σε άτομο με ιστορικό ψυχικής νόσου. Σε καρδιοπαθείς ασθενείς οφείλεται να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή. Σε ασθενή λοιπόν με καρδιακή ανεπάρκεια αποφεύγεται η χορήγηση ΑΕΦ που μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών (καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη) αλλά και σε ασθενείς με διαταραχές του ρυθμού η χορήγηση καρβαμαζεπίνης. Παράλληλα, στους ηλικιωμένους συνιθίζεται η χορήγηση ουσιών με τις μικρότερες επιπτώσεις στις γνωσιακές λειτουργίες (βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη, λαμοτριγίνη) [N. Τριανταφύλλου, 2000].

Παρόλο που υπολογίζεται ότι 70-80% των επιληπτικών ασθενών είναι καλά ρυθμισμένοι με μονοθεραπεία ή με συνδυασμό δυο ή περισσότερων αντιεπιληπτικών φαρμάκων, το 20-

30% των ασθενών συνεχίζουν να παρουσιάζουν επιληπτικές κρίσεις (φαρμακοανθεκτική επιληψία) ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εξ αιτίας της πολλαπλής αντιεπιληπτικής αγωγής και των υψηλών δόσεων φαρμάκων. Στους ασθενείς αυτούς λοιπόν, μπορούν να εφαρμοστούν εναλλακτικές μορφές θεραπείας, όπως η χειρουργική της επιληψίας, ο ερεθισμός του πνευμονογαστρικού και η κετογενής διαίτα.

Τέλος, εκτιμάται ότι, μετά τη διακοπή της αντιεπιληπτικής θεραπευτικής αγωγής, το 20% των ασθενών θα εμφανίσει υποτροπή μέσα σε ένα χρόνο και περίπου το 25% μέσα σε δύο χρόνια [Mastroiolo C, 1992]. Όταν παρέλθουν δύο χρόνια από τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής, η υποτροπή των κρίσεων είναι σπάνια [Annegers JF., 1994].

Η ακόλουθη εικόνα παρουσιάζει συνοπτικά, την προτεινόμενη φαρμακευτική αγωγή (φαρμακευτικές ουσίες-εμπορικές ονομασίες φαρμάκων), σύμφωνα με την ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων :



(Πηγή : Αγαθονίκος Α., Ν. Τριανταφύλλου 2000)

2.9 Ψυχοκοινωνική Εικόνα Επιληπτικών Ασθενών

Οι ασθενείς με επιληψία είναι από τα πλέον ευάλωτα μέλη της κοινωνίας και αυτό αποδίδεται εν μέρει στην ίδια την ασθένειά τους, αλλά συγχρόνως και στο κοινωνικό στίγμα που συνδέεται με την νόσο τους και με άλλα νευρολογικά και διανοητικά προβλήματα και αναπηρίες. Η αυξημένη ανεργία και η υποαπασχόληση των ατόμων με επιληψία είναι σύνηθες φαινόμενο σε όλο τον κόσμο, το οποίο έχει επιτείνει την περιθωριοποίησή τους. Σχετική έρευνα στο Ηνωμένο Βασίλειο αποκάλυψε ποσοστό ανεργίας 46% για τα άτομα με επιληψία, σε σύγκριση με ποσοστό ανεργίας 19% της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου. Το πρόβλημα επιτείνεται από το γεγονός, ότι σε ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες υπάρχουν συγκεκριμένα νομικά εμπόδια που περιορίζουν την πρόσβαση των ατόμων με επιληψία στην αγορά εργασίας. Αυτός ο συνδυασμός θεσμικών και κοινωνικών περιορισμών, οδηγεί τους επιληπτικούς ασθενείς να παρουσιάζουν χαμηλότερες επιδόσεις στο χώρο εργασίας, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.

Παρά το γεγονός ότι οι κρίσεις δεν φαίνεται να επηρεάζουν τις σχέσεις με το άλλο φύλο, η συντριπτική πλειοψηφία των Ελλήνων ασθενών είναι ανύπαντροι, εύρημα το οποίο διαφοροποιείται συγκριτικά με συναφείς μελέτες άλλων χωρών [Thompson Pj.1992]. Ίσως το γεγονός αυτό να υποδηλώνει την έντονη επίδραση του κοινωνικού περιγύρου και των προκαταλήψεων που συνδέονται με την επιληψία στην Ελλάδα ακόμα και σήμερα. Εξάλλου, σε πολλές αναπτυγμένες χώρες του δυτικού κόσμου, σχετικά πρόσφατα, καταργήθηκαν νομοθετικές διατάξεις που απαγόρευαν στους επιληπτικούς να παντρεύονται [De Boer HM,2002]. Επιπρόσθετα, η δυνατότητα οδήγησης αποτελεί σημαντικό παράγοντα επηρεασμού της ζωής των ατόμων με επιληψία. Σχετικές νομοθετικές ρυθμίσεις ποικίλλουν από χώρα σε χώρα, ωστόσο στα άτομα με επιληψία συχνά απαγορεύεται να κατέχουν άδεια οδήγησης, εφόσον δεν είναι ελεύθερα κρίσεων. Ο αποτελεσματικός έλεγχος των κρίσεων αυτών μπορεί να δώσει στα άτομα με επιληψία τη δυνατότητα να οδηγούν, να αυξήσουν το βαθμό ελευθερίας τους και τελικά να βελτιώσουν τη ποιότητα της ζωής τους [Drazkowski J.2007].

Βασιζόμενοι λοιπόν, στην διπλωματική εργασία του Νικολάκη Δ., με τίτλο «Ψυχοκοινωνικό προφίλ επιληπτικών ασθενών: Μεταβολές στην τελευταία δεκαετία», η οποία εκπονήθηκε για το ΠΜΣ Εφαρμοσμένης Στατιστικής του Πανεπιστημίου Πειραιά το 2010 και σε συνεργασία με τον ιατρό Γκατζώνη Σ., θα αναφερθούν κάποια συμπεράσματα της έρευνας αυτής. Σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη στην χώρα μας, κατά την χρονική διάρκεια 2008-2009, βασισμένη σε ερωτηματολόγια που δόθηκαν σε 91 επιληπτικούς ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν σε μεγάλο δημόσιο νοσοκομείο, τα άτομα αυτά εμφανίζουν διάφορα προβλήματα που έχουν σημαντική επίπτωση στο επίπεδο της ποιότητας ζωής τους. Οι συχνές κρίσεις, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, η ψυχολογική συννοσηρότητα και ο κοινωνικός στιγματισμός είναι σημαντικοί παράγοντες, που σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου και προκαλούν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των επιληπτικών ασθενών. Όμως, παρά τα προαναφερθέντα προβλήματα της Ελληνικής πραγματικότητας, αποτυπώνεται σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών κατά την τελευταία δεκαετία. Η βελτίωση αυτή συνδέεται κυρίως με τη μειωμένη συχνότητα των κρίσεων, την καλύτερη κλινική διαχείριση της ασθένειάς τους και την αυξημένη δυνατότητα μόρφωσης και απασχόλησης. Και παρά την ύπαρξη

προκαταλήψεων ακόμα και σήμερα στην Ελληνική κοινωνία σχετικά με την επιληψία, η προαναφερθείσα έρευνα έδειξε ότι τα συγκεκριμένα άτομα δεν είναι πλέον περιθωριοποιημένα και προσπαθούν να ζουν μια φυσιολογική ζωή με τους αναγκαίους περιορισμούς της ασθένειάς τους.

Κεφάλαιο 3

Περιγραφική Ανάλυση Δεδομένων

3.1 Εισαγωγή

Σκοπός του 3^{ου} Κεφαλαίου είναι η παρουσίαση των περιγραφικών στατιστικών στοιχείων που αφορούν τα δεδομένα της παρούσας έρευνας. Θα παρουσιαστούν στοιχεία για την φύση των δεδομένων και αναφορές βασισμένες σε εγχώρια αλλά και ξένη βιβλιογραφία, με θέμα σχετικό με την παρούσα μελέτη. Η περιγραφική ανάλυση θα αφορά, σε πρώτο στάδιο, τα δημογραφικά και άλλα γενικά χαρακτηριστικά των επιληπτικών ασθενών του δείγματος και σε δεύτερο στάδιο, την φαρμακευτική αγωγή που έχει χορηγηθεί στους ασθενείς του δείγματος και τις παρενέργειες αυτής.

Τα άτομα του δείγματος αποτελούν ασθενείς της νόσου της επιληψίας, οι οποίοι επισκέφτηκαν το Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός». Το δείγμα παραχωρήθηκε από τον Αναπληρωτή Καθηγητή του Πανεπιστημίου Αθηνών και διακεκρμένο Νευρολόγο, κ. Γκατζώνη Στέργιο, και τα στοιχεία του δείγματος δόθηκαν από το Τμήμα Φαρμακευτικής, του Πανεπιστημίου Αθηνών.

3.2 Περιγραφική ανάλυση των δημογραφικών και γενικών χαρακτηριστικών του συνόλου των ασθενών

- **Φύλο**

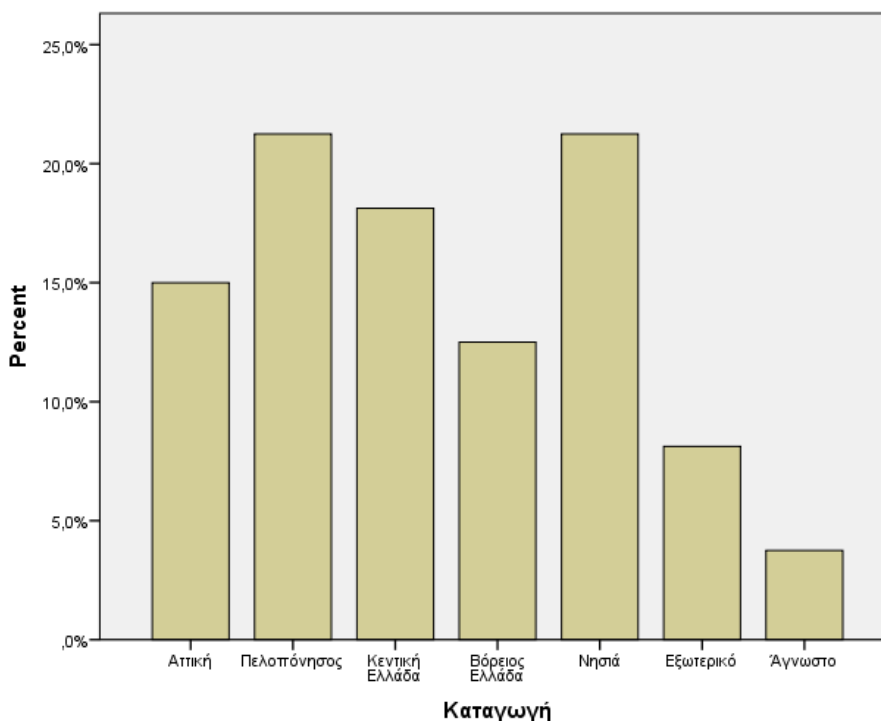
Σύμφωνα με την εγχώρια αλλά και την διεθνή βιβλιογραφία, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποιο από τα δύο φύλα παρουσιάζει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου της επιληψίας. Το σύνολο του δείγματος των 160 ασθενών, αποτελείται από 83 γυναίκες (ποσοστό 51,9%) και 77 άνδρες .

- **Τόπος Καταγωγής**

Η καταγωγή των ασθενών με επιληψία είναι ένα δημογραφικό χαρακτηριστικό που έχει ενδιαφέρον να εξετασθεί για το αν σχετίζεται με την εμφάνιση ή την αύξηση των κρίσεων που προκαλεί η νόσος. Ο παράγοντας καταγωγή λοιπόν, έχει χωριστεί σε 7 κατηγορίες, σύμφωνα με το αν ο ασθενής προέρχεται από την Αττική, την Πελοπόννησο, την Κεντρική Ελλάδα, την Βόρειο Ελλάδα, τα νησιά, το εξωτερικό ή είναι αγνώστου καταγωγής. Διαγραμματικά και σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα έχουμε:

Πίνακας 3.1 : Ποσοστά τόπου καταγωγής των ασθενών

Καταγωγή	Ποσοστό ασθενών
Αττική	15%
Πελοπόννησος	21,3%
Κεντρική Ελλάδα	18,1%
Βόρειος Ελλάδα	12,5%
Νησιά	21,3%
Εξωτερικό	8,1%
Άγνωστη	3,8%



Διάγραμμα 3.1: Ραβδόγραμμα ποσοστών για την καταγωγή των ασθενών

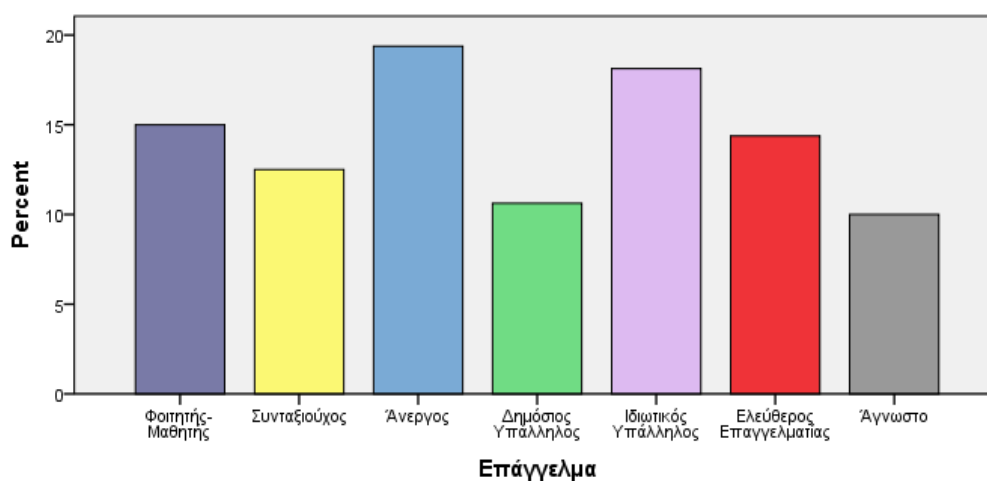
Παρατηρείται λοιπόν ότι σχεδόν το μισό δείγμα των ασθενών, σε ποσοστό 42,3%, κατάγεται από την Πελοπόννησο (ποσοστό 21,3%) και τα νησιά (ποσοστό 21,3%), ενώ μόνο το 3,8% είναι αγνώστου προελεύσεως.

- **Επαγγελματική Απασχόληση**

Άλλο ένα δημογραφικό χαρακτηριστικό των ασθενών που έχει ενδιαφέρον να εξετασθεί είναι η επαγγελματική τους απασχόληση. Γνωρίζοντας πως ο παράγοντας του άγχους μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση κρίσεων επιληψίας και δεδομένων των οικονομικών συνθηκών της χώρας μας τα τελευταία χρόνια, τότε το αν ο ασθενής εργάζεται ή όχι, αλλά και οι ευθύνες του επαγγέλματος του, ίσως αποτελούν παράγοντα κινδύνου. Σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα και το αντίστοιχο διάγραμμα :

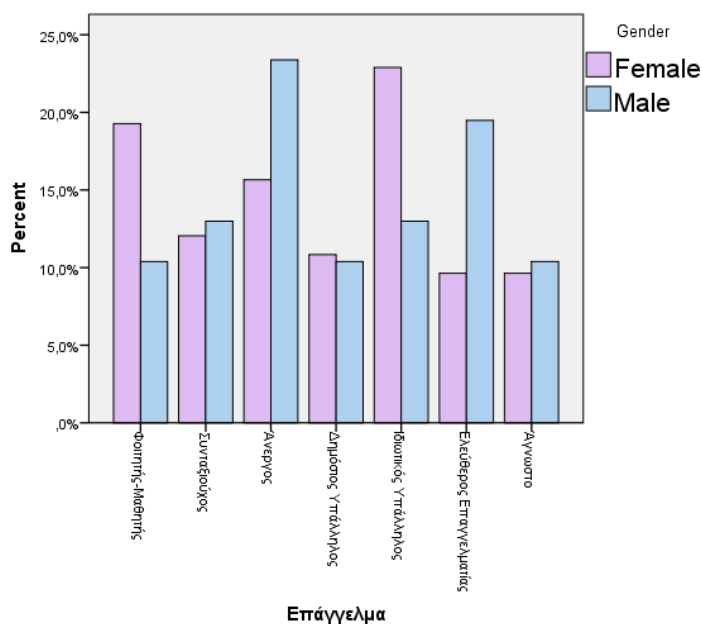
Πίνακας 3.2 : Ποσοστά επαγγελματικής κατάστασης των ασθενών

Επαγγελματική κατάσταση	Ποσοστό ασθενών
Μαθητής-Φοιτητής	15%
Συνταξιούχος	12,5%
Άνεργος	19,4%
Δημόσιος Υπάλληλος	10,6%
Ιδιωτικός Υπάλληλος	18,1%
Ελεύθερος Επαγγελματίας	14,4%
Άγνωστο	10%



Διάγραμμα 3.2: Ραβδόγραμμα Ποσοστών για το επάγγελμα των ασθενών

Παρατηρείται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών είναι άνεργοι (19,4%) ή εργάζονται στον ιδιωτικό τομέα (18,1%). Επίσης ένα μεγάλο ποσοστό (15%) των ασθενών ανήκει στην μαθητική ή στην φοιτητική κοινότητα. Ένα ακόμα γράφημα που θα είχε ενδιαφέρον είναι το ακόλουθο, όπου ανάλογα με το φύλο των ασθενών παρατηρείται ότι οι περισσότεροι άνδρες είναι άνεργοι (ποσοστό 23,4%) ενώ οι περισσότερες γυναίκες (ποσοστό 22,9%) είναι ιδιωτικοί υπάλληλοι.



Διάγραμμα 3.3: Ραβδόγραμμα Ποσοστών για το επάγγελμα των ασθενών ανά φύλο

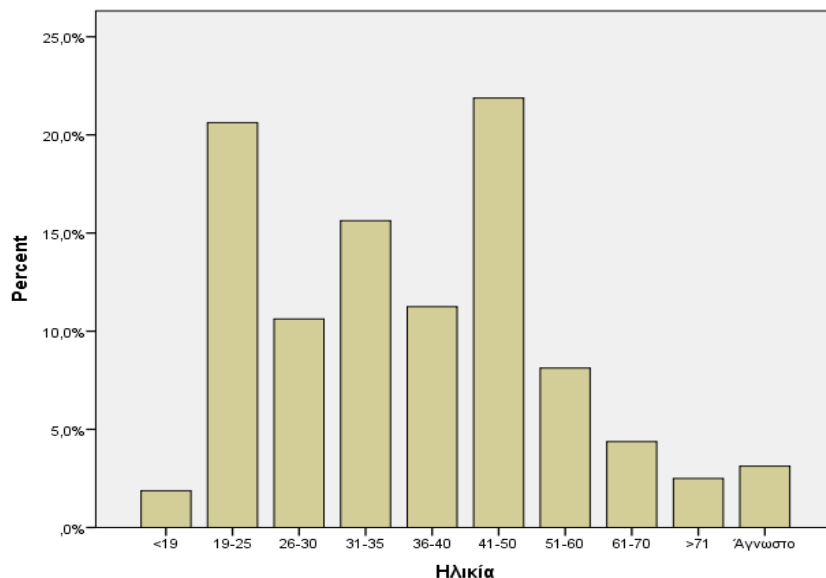
• Ηλικία Ασθενών

Σύμφωνα με την επιστημονική βιβλιογραφία η ηλικία μπορεί να αποτελέσει παράγοντα αύξησης του κινδύνου της επιληψίας και συγκεκριμένα είναι πιο συχνή κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, ή μετά την ηλικία των 60 ετών, αλλά γενικά μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Έχοντας κατηγοριοποιήσει λοιπόν την ηλικία που είχαν οι ασθενείς όταν συλλέχθηκαν τα δεδομένα σε 10 κλάσεις, εμφανίζονται τα παρακάτω αποτελέσματα :

Πίνακας 3.3 : Ποσοστά ασθενών ανάλογα με την ηλικιακή τους κλάση

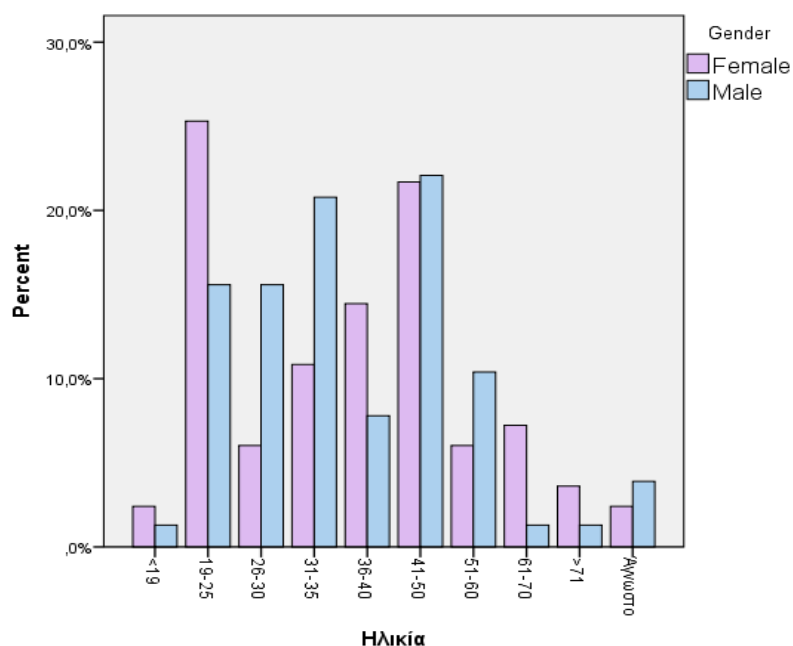
Ηλικία	Ποσοστά Ασθενών
<19	1,9%
19-25	20,6%
26-30	10,6%
31-35	15,6%
36-40	11,3%
41-50	21,9%
51-60	8,1%
61-70	4,4%
>71	2,5%
Άγνωστο	3,1%

Παρουσιάζεται και το αντίστοιχο διάγραμμα :



Διάγραμμα 3.4: Ραβδόγραμμα ποσοστών για τις ηλικιακές κλάσεις των ασθενών

Το μεγαλύτερο ποσοστό των επιληπτικών ασθενών, της τάξης του 21,9%, ανήκει στην δεκαετία των 40 (41-50 ετών), ενώ το 20,6% των ασθενών είναι μεταξύ 19 έως 25 ετών. Στην συγκεκριμένη έρευνα βέβαια παρατηρείται ότι τα ποσοστά ασθενών παιδικής ηλικίας αλλά και τα ποσοστά των ηλικιωμένων είναι αρκετά μικρά, αφού αθροιστικά αποτελούν το 8,8% του δείγματος. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και το ακόλουθο γράφημα, σύμφωνα με το οποίο παρατηρείται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών γυναικείου φύλου (25,3% του γυναικείου πληθυσμού) ανήκει στην ηλικιακή κλάση των 19-25, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ανδρικού φύλου (22,1% του ανδρικού πληθυσμού) ανήκει στην ηλικιακή κλάση των 41-50.



Διάγραμμα 3.5: Ραβδόγραμμα ποσοστών για τις ηλικιακές κλάσεις των ασθενών ανά φύλο

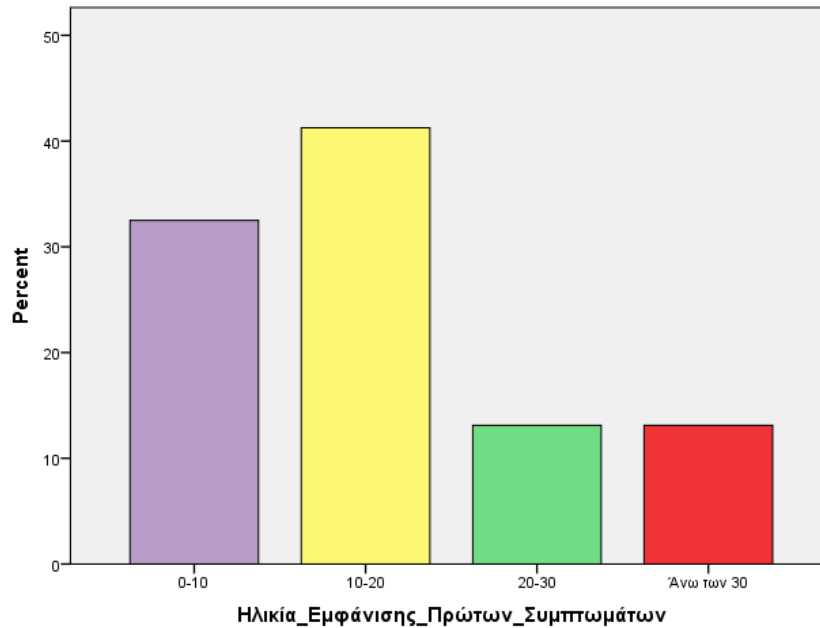
- **Ηλικία Εμφάνισης των Πρώτων Συμπτωμάτων της Νόσου**

Η ηλικία στην οποία εμφάνισαν τα πρώτα συμπτώματα οι ασθενείς είναι άλλη μια παράμετρος που παρουσιάζει επιστημονικό ενδιαφέρον, καθώς μπορεί να καθορίσει την διάρκεια λήψης φαρμακευτικής αγωγής, την περιοδικότητα εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων, την γενική κατάσταση υγείας του ασθενή με την πάροδο των ετών κ.α. Αναλυτικά, παρουσιάζεται ο πίνακας ποσοστών του συνόλου των ασθενών ανάλογα με την δεκαετία εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων :

Πίνακας 3.4 : Ποσοστά ασθενών ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων

Ηλικιακή Τάξη	Ποσοστό Ασθενών
0-10	32,5%
10-20	41,3%
20-30	13,1%
>30	13,1%

Η ηλικιακή κατανομή της εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων της νόσου, παρουσιάζεται επίσης στο επόμενο ραβδόγραμμα :



Διάγραμμα 3.6: Ραβδόγραμμα ποσοστών των ασθενών ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων

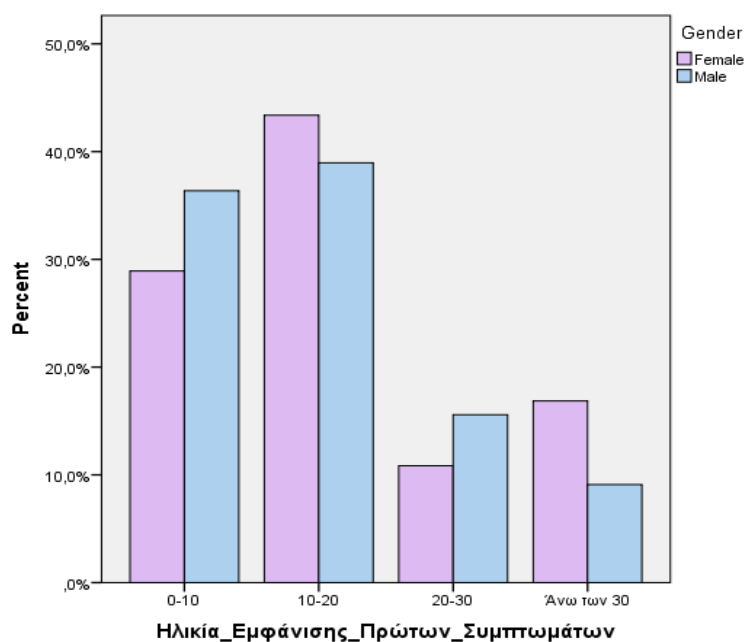
Παρατηρείται λοιπόν ότι το συντριπτικό ποσοστό του 73,8% του δείγματος, εμφάνισε τα πρώτα συμπτώματα σε ηλικία μικρότερη των 20 ετών. Αναλυτικά, το 32,5% τα εμφάνισε σε παιδική ηλικία (0-10 ετών) και το 41,3% τα εμφάνισε στην εφηβική ηλικία (10-20 ετών). Εάν γίνει διαχωρισμός ανάλογα με το φύλο των ασθενών παρουσιάζεται ο παρακάτω πίνακας :

Πίνακας 3.5 : Ποσοστά ηλικιακής τάξης εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων ανά φύλο

Gender * Ηλικία_Εμφάνισης_Πρώτων_Συμπτωμάτων Crosstabulation

		Ηλικία_Εμφάνισης_Πρώτων_Συμπτωμάτων				Total	
		0-10	10-20	20-30	Άνω των 30		
Gender	Female	% within Gender	28,9%	43,4%	10,8%	16,9%	100,0%
		% of Total	15,0%	22,5%	5,6%	8,8%	51,9%
	Male	% within Gender	36,4%	39,0%	15,6%	9,1%	100,0%
		% of Total	17,5%	18,8%	7,5%	4,4%	48,1%
Total	% within Gender	32,5%	41,3%	13,1%	13,1%	100,0%	
	% of Total	32,5%	41,3%	13,1%	13,1%	100,0%	

Δίνεται επίσης το αντίστοιχο διάγραμμα :



Διάγραμμα 3.7: Ποσοστά ασθενών ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων και ανά φύλο

Όπως ήταν αναμενόμενο τα μεγαλύτερα ποσοστά και των δύο φύλων εμφανίζονται στις δύο πρώτες ηλικιακές κλάσεις, δηλαδή από 0-20 ετών. Εκείνο όμως που παρουσιάζει ενδιαφέρον είναι ότι στην παιδική ηλικία (0-10 ετών) το ποσοστό των ανδρών που παρουσιάζει τα πρώτα συμπτώματα της νόσου είναι σαφώς μεγαλύτερο από εκείνο των γυναικών (36,4% έναντι 28,9%). Αντίθετα στην ηλικία άνω των 30 ετών φαίνεται να εμφανίζουν τα πρώτα συμπτώματα σε μεγαλύτερο ποσοστό οι γυναίκες απ' ότι οι άνδρες (16,9% έναντι 9,1%).

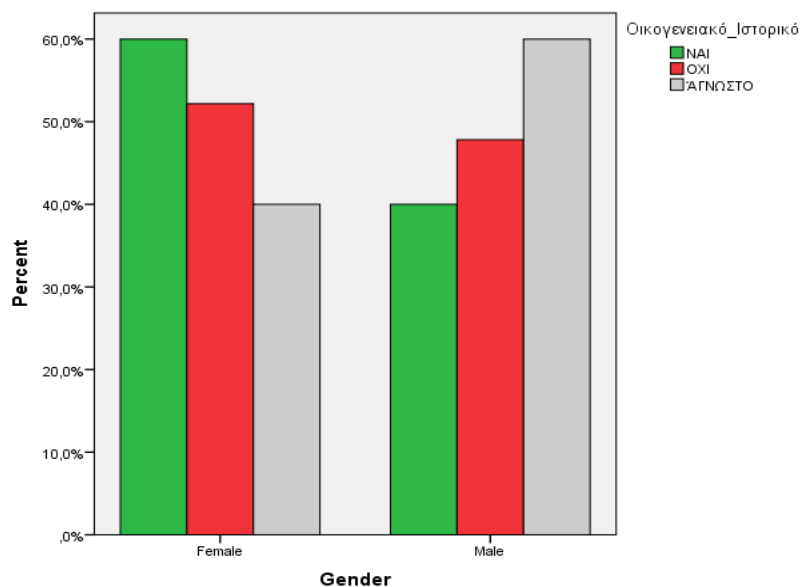
- **Οικογενειακό Ιστορικό**

Στο ερώτημα για το αν η επιληψία είναι μια κληρονομική νόσος δεν υπάρχει ακόμα μία γενική απάντηση. Παρόλο που έχουν βρεθεί αρκετά γονίδια που συνδέονται με την επιληπτογένεση, δεν αναιρείται το γεγονός ότι ένας επιληπτικός γονέας μπορεί να φέρει στον κόσμο ένα υγιές παιδί. Στην συγκεκριμένη έρευνα οι ασθενείς απάντησαν στο ερώτημα για το αν υπήρχε ιστορικό της νόσου στην οικογένεια τους ή όχι. Βέβαια πρέπει να σημειωθεί ότι ένα μεγάλο ποσοστό δεν γνώριζε για το αν κάποιος συγγενής είχε παρουσιάσει την νόσο, τουλάχιστον μέχρι την στιγμή συλλογής των δεδομένων. Παρακάτω λοιπόν παρουσιάζονται τα εξής αποτελέσματα :

Πίνακας 3.6 : Ποσοστά οικογενειακού ιστορικού των ασθενών

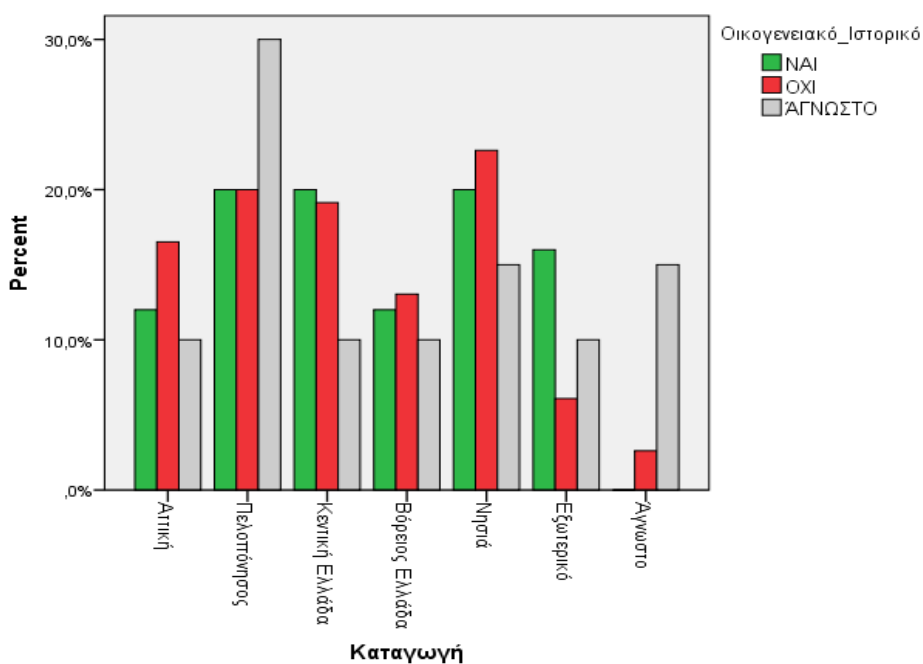
Οικογενειακό Ιστορικό	Ποσοστό Ασθενών
Ναι	15.6%
Όχι	71.9%
Άγνωστο	12.5%

Η πλειοψηφία λοιπόν των ασθενών σε ποσοστό 71,9%, δεν έχει κάποιο ιστορικό επιληψίας στην οικογένειά του. Παρακάτω όμως θα δοθούν κάποια γραφήματα που παρουσιάζουν ενδιαφέρον :



Διάγραμμα 3.8: Ποσοστά οικογενειακού ιστορικού των ασθενών ανά φύλο

Όσον αφορά τους ασθενείς που έχουν ιστορικό επιληψίας στην οικογένεια τους, παρατηρείται ότι οι περισσότεροι είναι γυναικείου φύλου, σε ποσοστό 60% του συνολικού πληθυσμού.

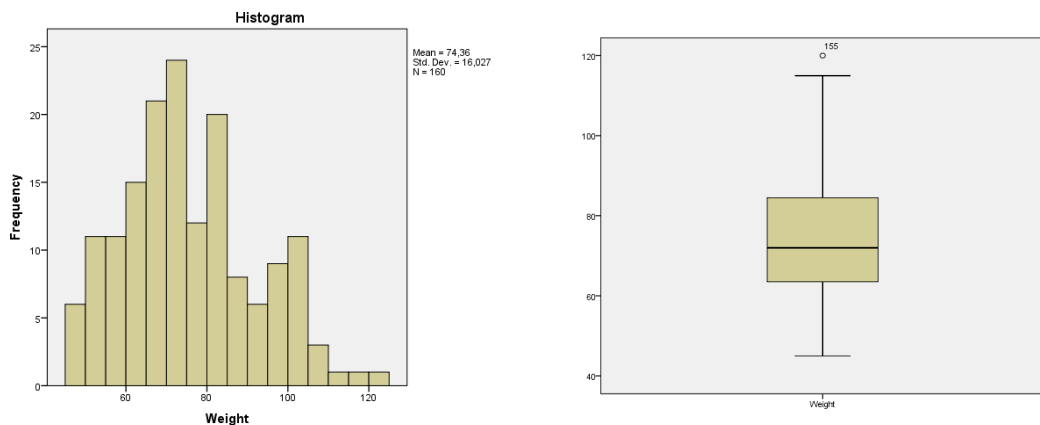


Διάγραμμα 3.9: Ποσοστά οικογενειακού ιστορικού των ασθενών ανά προέλευση καταγωγής

Όπως είναι εμφανές από το άνωθεν διάγραμμα, η πλειοψηφία των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό επιληψίας προέρχεται από την Πελοπόννησο, την Κεντρική Ελλάδα και τα νησιά, σε ποσοστό 20%, για κάθε περιοχή.

- **Βάρος των Ασθενών (σε kg)**

Άλλη μία παράμετρος που θα μελετηθεί είναι το βάρος των επιληπτικών ασθενών. Η κατανομή του βάρους των 160 ασθενών σύμφωνα με το δείγμα είναι η εξής :

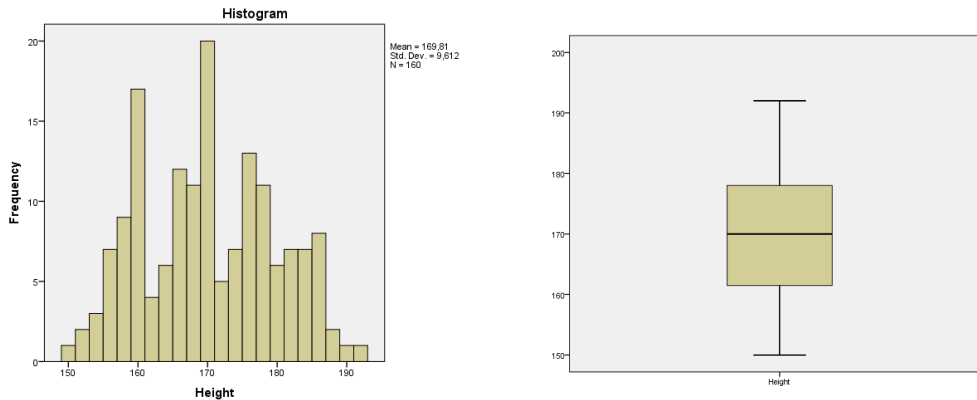


Διάγραμμα 3. 10: α) Ιστόγραμμα για τα κιλά των ασθενών, β) Θηκόγραμμα για τα κιλά των ασθενών

Το βάρος λοιπόν του δείγματος ισούται κατά μέσο όρο με 74.36 kg. ενώ η διάμεσος ισούται με 72 kg. Η χαμηλότερη τιμή βάρους των ασθενών είναι 42 κιλά ενώ η μεγαλύτερη τιμή βάρους είναι 120 κιλά. Στο θηκόγραμμα παρατηρείται μόνο μία ακραία τιμή, που αφορά γυναίκα ηλικίας 26-30 ετών.

- **Ύψος των Ασθενών (σε cm)**

Η κατανομή του ύψους των 160 ασθενών σύμφωνα με το δείγμα είναι η εξής :



Διάγραμμα 3. 11: α) Ιστόγραμμα για το ύψος των ασθενών, β) Θηκόγραμμα για το ύψος των ασθενών

Το ύψος λοιπόν του δείγματος ισούται κατά μέσο όρο με 169.81 cm. ενώ η διάμεσος ισούται με 170 cm. Η χαμηλότερη τιμή ύψους των ασθενών είναι 150 cm ενώ η μεγαλύτερη τιμή ύψους είναι 192 cm. Στο ιστόγραμμα δεν παρατηρείται καμίας μορφής συμμετρία καθώς και στο θηκόγραμμα δεν εμφανίζονται ακραίες τιμές.

- **Κατηγοριοποίηση του δείκτη μάζας BMI των ασθενών**

Έχοντας υπολογίσει τον δείκτη μάζας BMI για το σύνολο του δείγματος, σύμφωνα με τον μαθηματικό τύπο :

$$BMI = 10000 * \frac{Βάρος (σε kg)}{Υψος^2 (σε cm) } ,$$

στη συνέχεια, ο δείκτης έχει ταξινομηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη παγκοσμίως αποδεκτή κατηγοριοποίηση (www.wikipedia.org) :

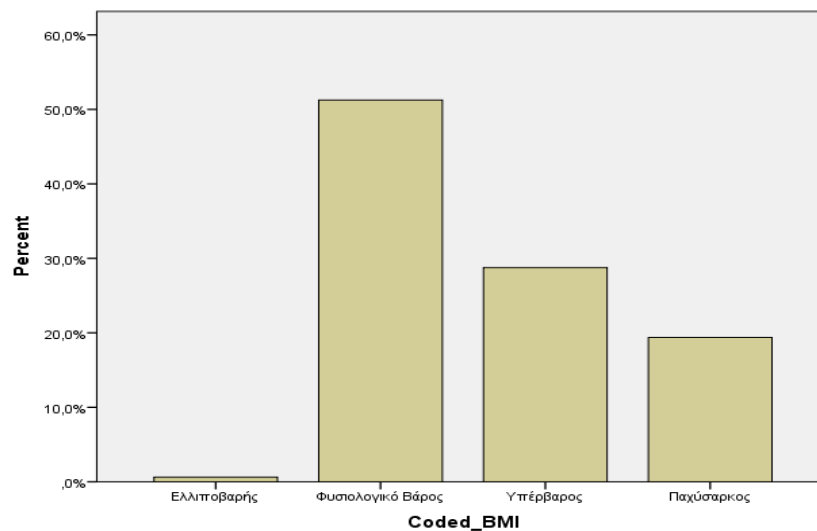
- Ποσοστό λίπους μικρότερο από 18,5 : δείχνει ότι το άτομο είναι **ελλιποβαρές**.
- Ποσοστό λίπους μεταξύ 18,5 και 24,9 : δείχνει ότι το άτομο έχει **φυσιολογικό βάρος**.

- Ποσοστό λίπους μεταξύ 25 και 29,9 : δείχνει ότι το άτομο είναι **υπέρβαρο**.
- Ποσοστό λίπους 30 και μεγαλύτερο : δείχνει ότι το άτομο πάσχει από **παχυσαρκία**.

Έτσι δίνονται τα ακόλουθα αποτελέσματα και το αντίστοιχο ραβδόγραμμα :

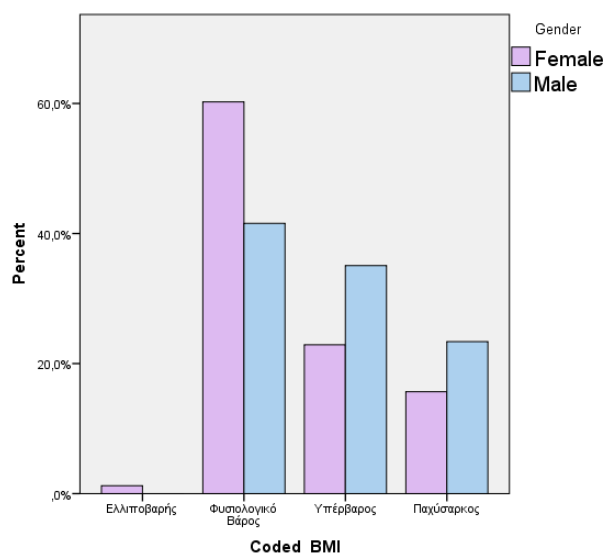
Πίνακας 3.7 : Ποσοστά κατηγοριοποίησης των ασθενών με βάση το BMI

Κατηγοριοποίηση BMI	Ποσοστό Ασθενών
Ελλιποβαρής	0.6%
Φυσιολογικό Βάρος	51.3%
Υπέρβαρος	28.8%
Παχύσαρκος	19.4%



Διάγραμμα 3.12: Ραβδόγραμμα ποσοτών κατηγοριοποίησης του δείκτη μάζας BMI των ασθενών

Παρατηρείται λοιπόν ότι ο μισός πληθυσμός των ασθενών, συγκεκριμένα σε ποσοστό 51,3%, έχει φυσιολογικό βάρος, μόνο ένας ασθενής γυναικείου φύλου και ηλικίας 19-25 ετών είναι ελλιποβαρής και το 19,4% του δείγματος αντιμετωπίζει πρόβλημα παχυσαρκίας. Ενδιαφέρον θα είχαν τα αποτελέσματα της κατηγοριοποίησης του δείκτη μάζας BMI ανάλογα με το φύλο των ασθενών.



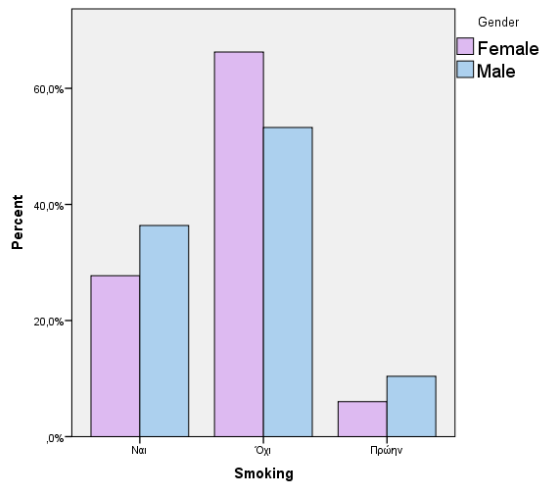
Διάγραμμα 3.13: Ραβδόγραμμα ποσοστών κατηγοριοποίησης των ασθενών σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματος BMI ανά φύλο

Σύμφωνα λοιπόν με το άνωθεν διάγραμμα, παρατηρείται ότι το 60,2% του γυναικείου πληθυσμού έχει φυσιολογικό βάρος όπως και το αντίστοιχο 41,6% του ανδρικού πληθυσμού. Στις κατηγορίες των υπέρβαρων και των παχύσαρκων τα ποσοστά των ανδρών είναι σαφώς πιο αυξημένα από εκείνα των γυναικών.

- **Κάπνισμα**

Σύμφωνα με μελέτη [Barabara A., 2009], η οποία δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *Epilepsia*, οι γυναίκες που καπνίζουν ή έχουν καπνίσει έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης επιληπτικών κρίσεων. Στην έρευνα συμμετείχαν 100.000 γυναίκες και σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής, οι καπνίστριες έχουν δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο επιληψίας σε σύγκριση με τις μη καπνίστριες, καθώς και εκείνες που έχουν κόψει το κάπνισμα εμφάνισαν 46% μεγαλύτερο κίνδυνο της ασθένειας. Επίσης σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, το κάπνισμα μειώνει τη ροή του οξυγόνου στους ιστούς, ενώ μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε προβλήματα ύπνου ή νευρολογικές διαταραχές. Δεν είναι ακόμα σαφείς οι μηχανισμοί που προκαλούν την νόσο της επιληψίας, αλλά σύμφωνα με τους ερευνητές, η αποφυγή του καπνίσματος είναι ένας προτεινόμενος τρόπος αποτροπής της ίδιας της νόσου και της συχνής εμφάνισης κρίσεων. Σύμφωνα με επιστημονικές μελέτες, τα υψηλά επίπεδα της νικοτίνης στον οργανισμό μπορούν να προκαλέσουν ακόμα και σπασμούς σε ζώα και ανθρώπους. Επομένως το κάπνισμα θεωρείται ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου από την ιατρική κοινότητα. Στην συγκεκριμένη ανάλυση, σύμφωνα με το δείγμα των 160 ασθενών, το 31,9% του δείγματος είναι καπνιστές, το 60% όχι και το 8,1% έχει σταματήσει να καπνίζει.

Σύμφωνα με το φύλο των ασθενών δίνεται το ακόλουθο διάγραμμα :



Διάγραμμα 3.14: Ραβδόγραμμα ποσοστών καπνιστικής συνήθειας των ασθενών ανά φύλο

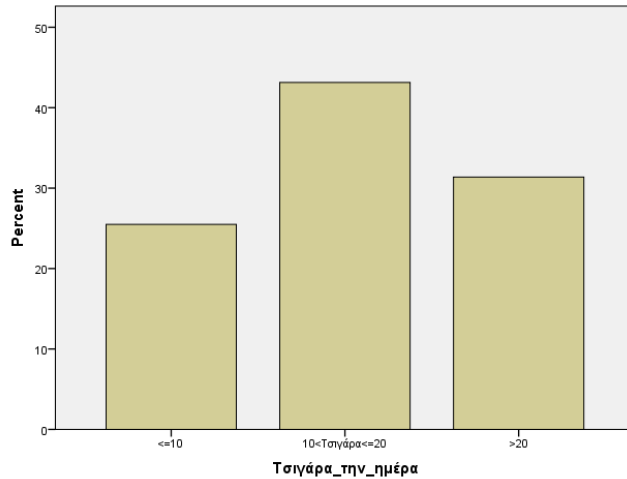
Διαπιστώνεται λοιπόν ότι η πλειοψηφία των καπνιστών αλλά και των πρώην καπνιστών απαρτίζεται από άνδρες ασθενείς, σε ποσοστό 36,4% του ανδρικού πληθυσμού και 10,4% αντίστοιχα. Το 66,3% του γυναικείου πληθυσμού δεν έχει υιοθετήσει την καπνιστική συνήθεια.

Όσον αφορά τους καπνιστές του δείγματος, έγινε διαχωρισμός ανάλογα με το πόσα τσιγάρα καπνίζουν την ημέρα (μισό πακέτο τσιγάρα, ένα πακέτο τσιγάρα, πάνω από ένα πακέτο τσιγάρα ανά ημέρα). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα :

Πίνακας 3.8 : Ποσοστά καπνίσματος πακέτου τσιγάρων ανά ημέρα, για τους καπνίζοντες ασθενείς

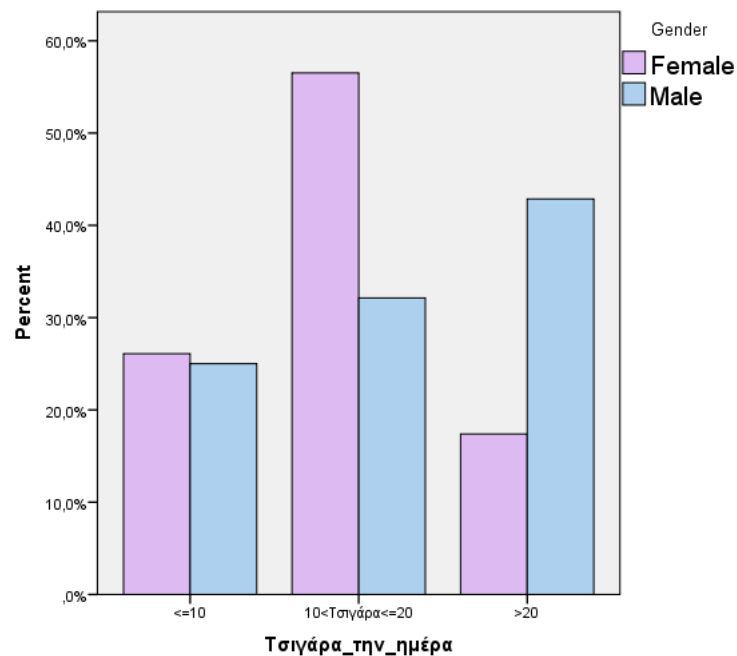
Τσιγάρα ανά Ημέρα	Ποσοστά Καπνιζόντων Ασθενών
<=10	25,5%
<=20	41,3%
>20	31,4%

Επίσης δίνεται το ακόλουθο διάγραμμα :



Διάγραμμα 3.15: Ποσοστά τσιγάρων ανά ημέρα καπνιζόντων ασθενών

Σε ποσοστό λοιπόν 41,3%, οι ασθενείς καπνίζουν από 10 έως 20 τσιγάρα ημερησίως, ενώ ένα μεγάλο ποσοστό, της τάξεως του 31,4% καπνίζει πάνω από ένα πακέτο τσιγάρων ημερησίως. Ανάλογα με το φύλο των καπνιστών, παρατηρείται ότι το 56,5% του γυναικείου πληθυσμού των καπνιζόντων, κάνει από 10 έως 20 τσιγάρα την ημέρα, ενώ το 42,9% του ανδρικού πληθυσμού των καπνιζόντων, κάνει ημερησίως πάνω από 20 τσιγάρα. Τα αποτελέσματα αυτά φαίνονται στο ακόλουθο γράφημα :



Διάγραμμα 3.16 Ποσοστά τσιγάρων ανά ημέρα καπνιζόντων ασθενών και ανά φύλο

3.3 Περιγραφική ανάλυση της φαρμακευτικής αγωγής του συνόλου των ασθενών

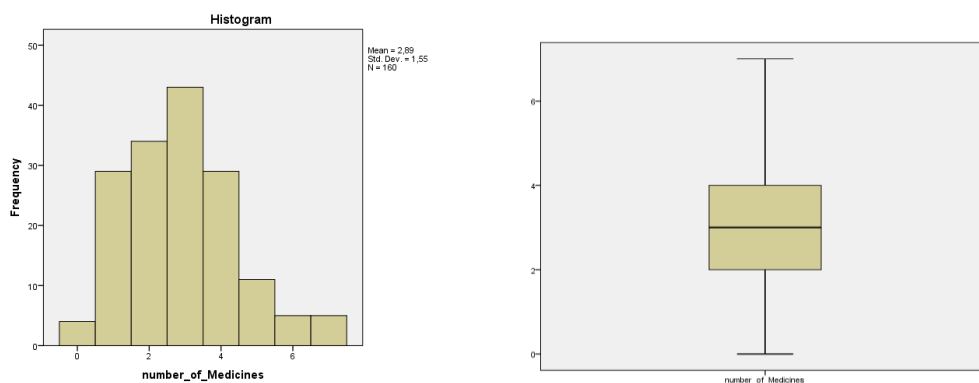
Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, η επιληψία είναι μια οικογένεια από διαφορετικές, επαναλαμβανόμενες παροξυσμικές διαταραχές που έχουν ως κοινό σημείο την αιφνίδια, υπέρμετρη και άτακτη εκφόρτωση εγκεφαλικών νευρώνων. Οι φαρμακευτικές ουσίες που χορηγούνται για την καταπολέμηση της νόσου στοχεύουν στην καταστολή ή την μείωση της συχνότητας εμφάνισης κρίσεων, αναστέλλουν την έναρξη της ηλεκτρικής εκφόρτισης στην εστία και εμποδίζουν τη διάδοση της ανώμαλης ηλεκτρικής εκφόρτισης σε παρακείμενες περιοχές του εγκεφάλου. Είθισται η φαρμακευτική αγωγή να ξεκινά με μονοθεραπεία. Βέβαια μέχρι σήμερα η φαρμακοθεραπεία δεν είναι 100% αποτελεσματική, αλλά οι παροξυσμοί μπορούν να ελεγχθούν απόλυτα στο 50% περίπου των επιληπτικών ασθενών. Ακόμη, η φαρμακευτική αγωγή καθώς και η απαιτούμενη δοσολογία εξαρτάται από τον τύπο της επιληψίας αλλά και την τοξικότητα του φαρμάκου. (Πηγή: www.wikipedia.org)

Η [φαινοτοΐνη](#) είναι συνήθως η φαρμακευτική ουσία εκλογής για την έναρξη της θεραπείας, ιδιαίτερα σε ενήλικους. Η [καρβαμαζεπίνη](#) είναι πολύ αποτελεσματική και συχνά αποτελεί την φαρμακευτική ουσία πρώτης εκλογής. Η [φαινοβαρβιτάλη](#) είναι πρώτης εκλογής στη θεραπευτική αντιμετώπιση υποτροπιαζουσών επιληπτικών κρίσεων σε παιδιά, συμπεριλαμβανομένων και των πυρετικών σπασμών. Το [βαλπροϊκό οξύ](#) είναι η πιο αποτελεσματική διαθέσιμη ουσία για την αντιμετώπιση της μυοκλονικής επιληψίας. Η [αιθουσοξιμίδη](#) αποτελεί ουσία πρώτης εκλογής για τις κρίσεις αφαίρεσης. Η [διαζεπάμη](#) είναι η ουσία εκλογής στην οξεία θεραπευτική αντιμετώπιση της επιληπτικής κατάστασης. Νέα αντιεπιληπτικά, η [γκαμπαπεντίνη](#) και η [λαμοτριγίνη](#), έχουν εγκριθεί για την αντιμετώπιση της απλής μερικής ή της σύνθετης μερικής επιληψίας, καθώς και της γενικευμένης τονικοκλονικής επιληψίας. Νέες ουσίες, αποτελεσματικές στους ασθενείς που ανθίστανται στη θεραπεία εμφανίζοντας μερική επιληψία είναι οι [τιαγκαμπίνη](#), [τοπιραμάτη](#) και [βιγκαμπατρίνη](#). (Πηγή: www.wikipedia.org)

Στην συγκεκριμένη έρευνα, σύμφωνα με την επίσημη ιστοσελίδα φαρμάκων www.galinos.gr, έχουν ταξινομηθεί οι εμπορικές ονομασίες των φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς του δείγματος ανάλογα με την φαρμακευτική τους ουσία αλλά και με την κατηγορία στην οποία ανήκουν. Αναλυτικά, δίνονται οι πίνακες κατηγοριοποίησης στο παράρτημα (A1,A2). Έτσι, παρουσιάζεται στη συνέχεια η αντίστοιχη περιγραφική ανάλυση για το δείγμα των ασθενών.

- **Αριθμός φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ανά ημέρα.**

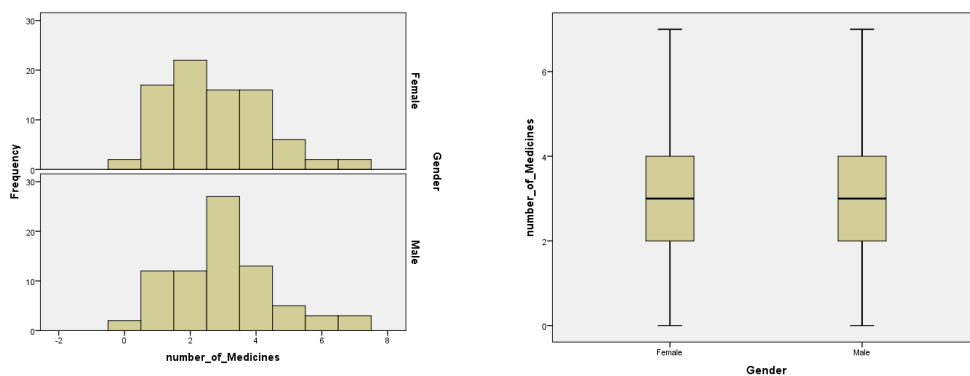
Η κατανομή του πλήθους των φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως είναι η εξής :



Διάγραμμα 3.17 : α) Ιστόγραμμα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως, β) Θηκόγραμμα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως

Κατά μέσο όρο λοιπόν, οι ασθενείς καταναλώνουν 2,89 (σχεδόν 3) φάρμακα ημερησίως. Υπάρχουν βέβαια και τέσσερις ασθενείς που δεν παίρνουν κανένα φάρμακο, ενώ ο μέγιστος αριθμός φαρμάκων ημερησίως που καταναλώνουν κάποιοι ασθενείς είναι 7. Όπως φαίνεται και από το θηκόγραμμα η διάμεσος ισούται με 3 και δεν εμφανίζονται ακραίες τιμές.

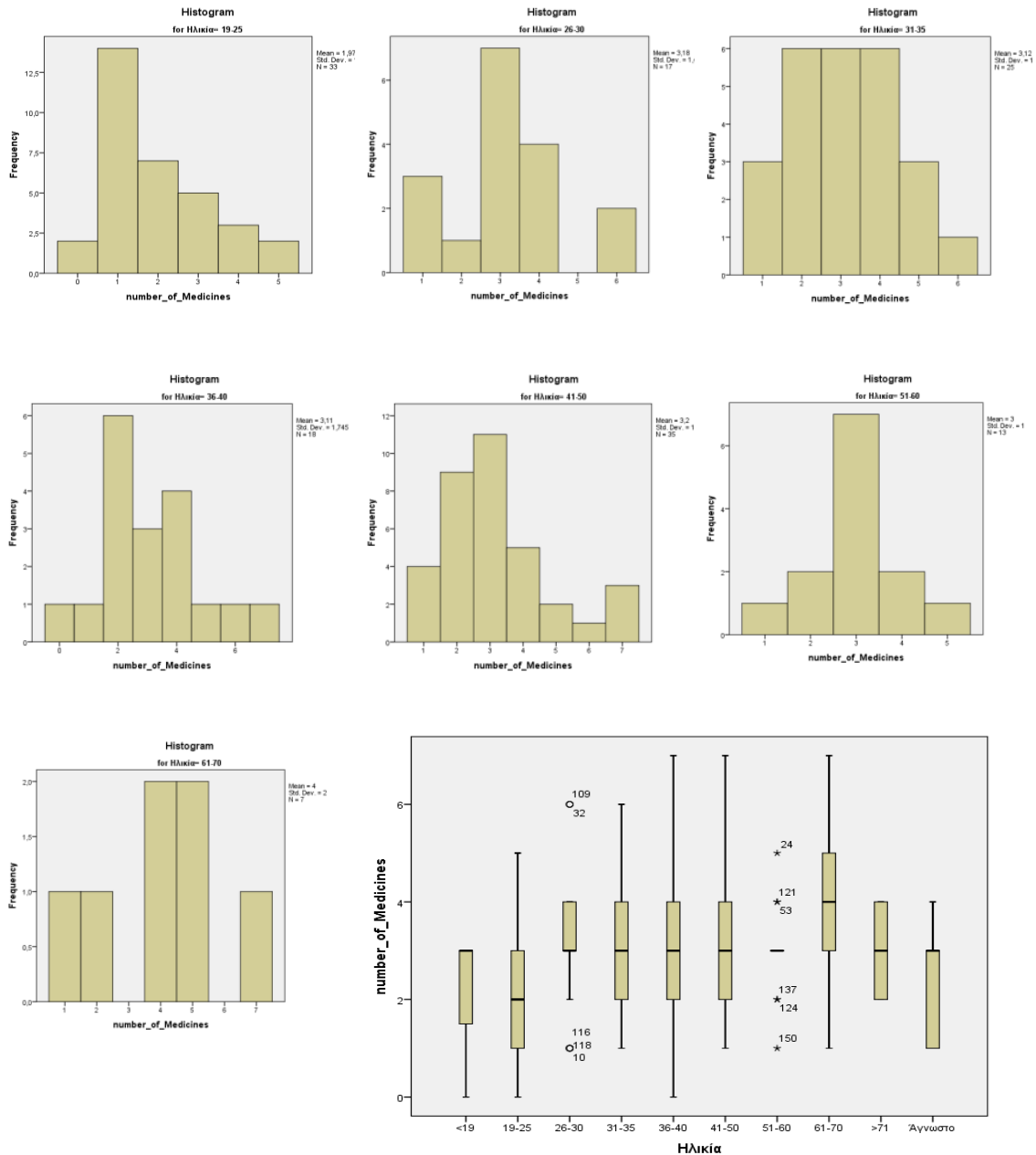
Εξετάζοντας την ημερήσια κατανάλωση φαρμάκων ανάλογα με το φύλο των ασθενών δίνονται τα ακόλουθα αποτελέσματα :



Διάγραμμα 3.18 : α) Ιστόγραμμα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως ανά φύλο, β) Θηκόγραμμα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως ανά φύλο

Όπως είναι εμφανές από το άνωθεν ιστογράμμα οι κατανομές διαφέρουν αρκετά στα δύο φύλα. Η μέση τιμή του πλήθους φαρμάκων που καταναλώνουν την ημέρα οι γυναίκες ισούται με 2,76, ενώ η αντίστοιχη μέση τιμή για τους άνδρες ισούται με 3,03. Η διάμεσος είναι κοινή και για τα δύο φύλα και ισούται με 3.

Εξετάζοντας την ημερήσια κατανάλωση φαρμάκων ανάλογα με την ηλικιακή τάξη των ασθενών δίνονται τα ακόλουθα αποτελέσματα :



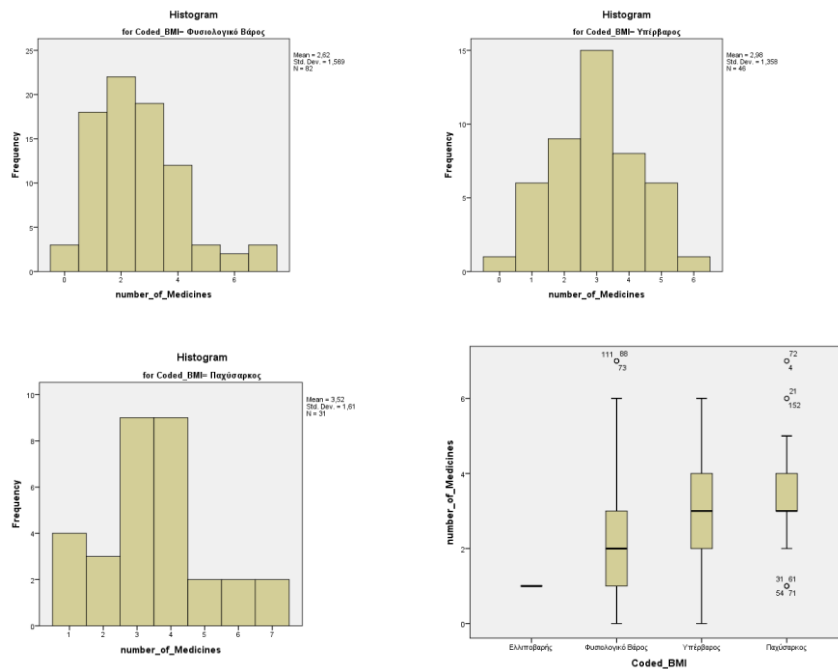
Διάγραμμα 3.19 : i) Ιστογράμματα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως ανά ηλικιακή τάξη, ii) Θηκόγραμμα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως ανά ηλικιακή τάξη

Φυσικά οι κατανομές διαφέρουν κατά πολύ μεταξύ τους σε κάθε ηλικιακή ομάδα και το θηκόγραμμα δείχνει συγκεντρωτικά μια πιο ξεκάθαρη εικόνα. Η διάμεσος της κατανομής του πλήθους φαρμάκων που καταναλώνονται ημερησίως ισούται με 3 φάρμακα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, πλην των ασθενών ηλικίας 19-25 ετών (με διάμεσο ίση με 2 φάρμακα ημερησίως) και των ασθενών ηλικίας 61-70 ετών (με διάμεσο ίση με 4 φάρμακα ημερησίως).

Πίνακας 3.9 : Πίνακας περιγραφικών μέτρων για την κατανομή του πλήθους φαρμάκων που καταναλώνουν ημερησίως οι ασθενείς, ανά ηλικιακή ομάδα

Ηλικία	Mean	Median	Variance	Minimum	Maximum	Std. Deviation
<19	2,00	3,00	3,000	0	3	1,732
19-25	1,97	2,00	1,780	0	5	1,334
26-30	3,18	3,00	2,154	1	6	1,468
31-35	3,12	3,00	1,860	1	6	1,364
36-40	3,11	3,00	3,046	0	7	1,745
41-50	3,20	3,00	2,753	1	7	1,659
51-60	3,00	3,00	1,000	1	5	1,000
61-70	4,00	4,00	4,000	1	7	2,000
>71	3,00	3,00	1,333	2	4	1,155
Άγνωστο	2,40	3,00	1,800	1	4	1,342
Total	2,89	3,00	2,402	0	7	1,550

Εξετάζοντας την ημερήσια κατανάλωση φαρμάκων ανάλογα με την κατηγοριοποίηση του δείκτη μάζας σώματος BMI των ασθενών δίνονται τα ακόλουθα αποτελέσματα :



Διάγραμμα 3.20 : i) Ιστογράμματα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως ανά κατηγορία BMI, ii) Θηκόγραμμα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως ανά κατηγορία BMI

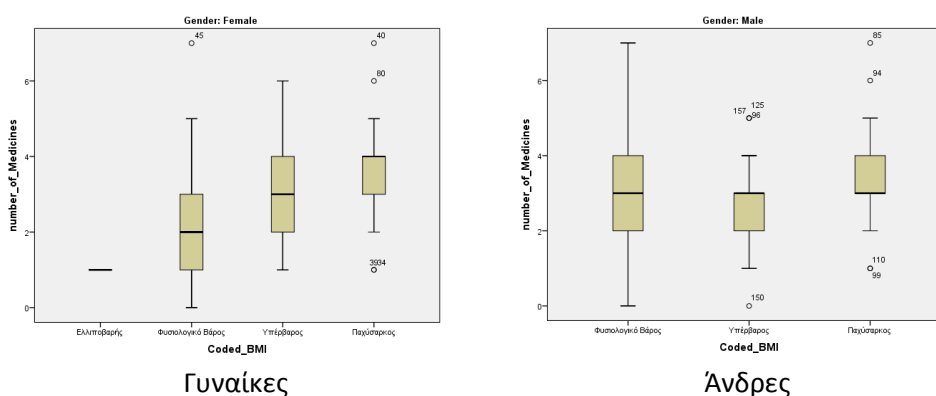
Οι κατανομές διαφέρουν μεταξύ τους σε κάθε κατηγορία του δείκτη μάζας σώματος και να επισημανθεί ότι δεν έχει δημιουργηθεί ιστόγραμμα για την κατηγορία “λιποβαρής” καθώς απαρτίζεται μόνο από έναν ασθενή, ο οποίος κάνει χρήση ενός φαρμάκου την ημέρα. Η κατανομή που αντιστοιχεί στην κατηγορία “υπέρβαρος” φαίνεται να είναι πιο συμμετρική από τις υπόλοιπες, σύμφωνα με το ιστόγραμμα αλλά και το αντίστοιχο θηκόγραμμα. Στο συγκεντρωτικό θηκόγραμμα λοιπόν, είναι φανερό ότι η διάμεσος διαφέρει στις κατηγορίες του BMI και παρατηρείται πληθώρα ακραίων τιμών, ειδικά στην κατηγορία “παχύσαρκος” . Μια πιο ξεκάθαρη εικόνα δίνεται και από τον παρακάτω πίνακα :

Πίνακας 3.10 : Πίνακας περιγραφικών μέτρων για την κατανομή του πλήθους φαρμάκων που καταναλώνουν ημερησίως οι ασθενείς, ανά κατηγορία BMI

Coded_BMI	Mean	Median	Minimum	Maximum	Variance	Std. Error of Mean
Ελλιποβαρής	1,00	1,00	1	1	.	.
Φυσιολογικό Βάρος	2,62	2,00	0	7	2,460	,173
Υπέρβαρος	2,98	3,00	0	6	1,844	,200
Παχύσαρκος	3,52	3,00	1	7	2,591	,289
Total	2,89	3,00	0	7	2,402	,123

Είναι απόλυτα σαφές ότι η μέση ημερήσια κατανάλωση φαρμάκων αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος των ασθενών. Οι παχύσαρκοι ασθενείς καταναλώνουν κατά μέσο όρο 3,52 φάρμακα ημερησίως σε αντίθεση με τους ασθενείς φυσιολογικού βάρους που καταναλώνουν 2,62 φάρμακα ημερησίως. Ακόμη, στην κατανομή που αντιστοιχεί στους παχύσαρκους ασθενείς παρατηρείται και η μεγαλύτερη διασπορά.

Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα θηκογράμματα που αφορούν την ημερήσια κατανάλωση φαρμάκων σε κάθε κατηγορία του BMI ανά φύλο, που εμφανίζονται παρακάτω :



Διάγραμμα 3.21 : Θηκογράμματα για το πλήθος φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ημερησίως ανά κατηγορία BMI και ανά φύλο

Στους ασθενείς γυναικείου φύλου, η διάμεσος αυξάνεται βαθμιαία ανά κατηγορία BMI ενώ παρατηρούνται λίγες έκτροπες τιμές. Σε αντίθεση με τους άνδρες ασθενείς, οι οποίοι έχουν κοινή διάμεσο 3 σε κάθε κατηγορία του BMI αλλά εμφανίζουν μεγάλο πλήθος έκτροπων τιμών.

- **Φαρμακευτικές Ουσίες**

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω στο δείγμα των ασθενών έχουν χορηγηθεί 65 διαφορετικές φαρμακευτικές ουσίες. Παρακάτω παρουσιάζεται ο πίνακας των ποσοστών των ασθενών που καταναλώνουν τις φαρμακευτικές αυτές ουσίες :

Πίνακας 3.11 : Πίνακας ποσοστών των ασθενών για κάθε φαρμακευτική ουσία

	Responses		Percent of Cases
	N	Percent	
ακετυλοσαλικυλικό_οξύ	4	0,9%	2,6%
Αλμοδιπίνη	1	0,2%	0,6%
Αλπραζολάμη	2	0,4%	1,3%
Αλφουζοσίνη	1	0,2%	0,6%
Αμισουλπρίδη	1	0,2%	0,6%
Ανιρακετάμη	1	0,2%	0,6%
Αριπιπραζόλη	1	0,2%	0,6%
Ασβέστιο	1	0,2%	0,6%
Ασπартική_Ινσουλίνη	1	0,2%	0,6%
Βαλπροϊκό_Οξύ	37	8,1%	23,7%
Βενλαφαξίνη	5	1,1%	3,2%
Βιγαμπατρίνη	2	0,4%	1,3%
Βιταμίνη_B9	2	0,4%	1,3%
Βοτουλινική_τοξίνη	1	0,2%	0,6%
Βρωμαζεπάμη	1	0,2%	0,6%
Δενοσουμάμπη	1	0,2%	0,6%
Διαζεπάμη	4	0,9%	2,6%
Δρονεδρόνη	1	0,2%	0,6%
Εζετιμίμη	1	0,2%	0,6%
Εσκιταλοπράμη	8	1,8%	5,1%
Εσλικαρβαζεπίνη	1	0,2%	0,6%
Ζονισαμίδη	15	3,3%	9,6%
Ινσουλίνη	1	0,2%	0,6%
Καρβαμαζεπίνη	36	7,9%	23,1%
Κλοβαζάμη	18	3,9%	11,5%
Κλοναζεπάμη	8	1,8%	5,1%
Κλοπιδογρέλη	1	0,2%	0,6%
Κουετιαπίνη	2	0,4%	1,3%
Λακοσαμίδη	23	5,0%	14,7%
Λαμοτριγίνη	32	7,0%	20,5%
Λεβετιρακετάμη	71	15,5%	45,5%
Λεβοθυροξίνη	17	3,7%	10,9%
Λοραζεπάμη	2	0,4%	1,3%
Λοσαρτάνη	1	0,2%	0,6%
Μεθυλπρεδνιζολόνη	1	0,2%	0,6%
Μιρταζαπίνη	1	0,2%	0,6%
Μεσαλαζίνη	1	0,2%	0,6%
Μετφορμίνη	2	0,4%	1,3%

Νεπιβολόλη	1	0,2%	0,6%
Νορφλοξασίνη	1	0,2%	0,6%
Ντουλοξετίνη	2	0,4%	1,3%
Ολανζαπίνη	1	0,2%	0,6%
Ομεπραζόλη	1	0,2%	0,6%
Οξυκαρβαζεπίνη	42	9,2%	26,9%
Παντοπραζόλη	1	0,2%	0,6%
Παρακεταμόλη	1	0,2%	0,6%
Παροξετίνη	1	0,2%	0,6%
Περαμπανέλη	1	0,2%	0,6%
Πρεγκαμπαλίνη	8	1,8%	5,1%
Πριμιδόνη	3	0,7%	1,9%
Ριβαροξαβάνη	1	0,2%	0,6%
Ρισπεριδόνη	8	1,8%	5,1%
Ροσουβαστατίνη	1	0,2%	0,6%
Ρουφιναμίδη	1	0,2%	0,6%
Σερτραλίνη	2	0,4%	1,3%
Σιμβαστανίνη	2	0,4%	1,3%
Σιταλοπράμη	8	1,8%	5,1%
Ταμσουλοσίνη	1	0,2%	0,6%
Τοπιραμάτη	33	7,2%	21,2%
Τριμεμπουτίνη	1	0,2%	0,6%
Φαινοβαρβιτάλη	13	2,8%	8,3%
Φαινυτοΐνη	9	2,0%	5,8%
Φλουοξετίνη	4	0,9%	2,6%
Total	457	100,0%	292,9%

Με κίτρινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι φαρμακευτικές ουσίες με τα μεγαλύτερα ποσοστά χρήσης. Συγκεκριμένα, το 15,5% των ασθενών κάνει χρήση Λεβετιρακετάμης, στο 9,2% χορηγείται Οξυκαρβαζεπίνη, στο 8,1% χορηγείται Βαλπροϊκό Οξύ, στο 7,9% χορηγείται Καρβαμαζεπίνη, στο 7,2% χορηγείται Τοπιραμάτη και στο 7% Λαμοτριγίνη. Φυσικά, οι περισσότεροι ασθενείς καταναλώνουν περισσότερες από μία φαρμακευτικές ουσίες, και όπως φαίνεται στον πίνακα, κατά μέσον όρο ο κάθε ασθενής κάνει χρήση σχεδόν 3 διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών. Εναλλακτικά τα αποτελέσματα μπορούν να ερμηνευτούν ως εξής: το 45,5% των ασθενών, μεταξύ των φαρμακευτικών ουσιών που παίρνει ημερησίως, καταναλώνει Λεβετιρακετάμη, το 26,9% παίρνει Οξυκαρβαζεπίνη, το 23,7% παίρνει Βαλπροϊκό Οξύ, το 23,1% παίρνει Καρβαμαζεπίνη, το 21,2% παίρνει Τοπιραμάτη και το 20,5% παίρνει Λαμοτριγίνη.

Πίνακας 3.12 : Πίνακας συνδυασμών φαρμακευτικών ουσιών και το πλήθος ασθενών στους οποίους χορηγούνται

Συνδυασμοί φαρμακευτικών ουσιών	Πλήθος Ασθενών
Λεβητιρακετάμη (Μονοθεραπεία)	8
Οξυκαρβαζεπίνη (Μονοθεραπεία)	7
Καρβαμαζεπίνη (Μονοθεραπεία)	5
Βαλπροϊκό Οξύ (Μονοθεραπεία)	4
Λεβητιρακετάμη- Καρβαμαζεπίνη	7
Λεβητιρακετάμη- Οξυκαρβαζεπίνη- Τοπιραμάτη	3
Λαμοτριγίνη (Μονοθεραπεία)	3
Λεβητιρακετάμη- Οξυκαρβαζεπίνη	2
Λεβητιρακετάμη- Οξυκαρβαζεπίνη- Λοραζεπάμη	2
Λεβητιρακετάμη-Λαμοτριγίνη	2
Λακοσαμίδη-Τοπιραμάτη	2
Λεβητιρακετάμη- Λακοσαμίδη	2
Κλοβαζάμη-Λεβοθυροξίνη- Οξυκαρβαζεπίνη-Τοπιραμάτη	2
Λεβητιρακετάμη- Καρβαμαζεπίνη- Λακοσαμίδη	2
Λεβητιρακετάμη-Εσκιταλοπράμη	2
Βαλπροϊκό Οξύ- Λαμοτριγίνη	2

Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι η Λεβητιρακετάμη εμφανίζεται σε άλλους 41 διαφορετικούς μεταξύ τους συνδυασμούς, η Οξυκαρβαζεπίνη σε άλλους 25 συνδυασμούς, το Βαλπροϊκό Οξύ σε άλλους 30 συνδυασμούς, η Καρβαμαζεπίνη σε άλλους 22 συνδυασμούς, η Τοπιραμάτη σε άλλους 26 συνδυασμούς και η Λαμοτριγίνη σε άλλους 25 συνδυασμούς.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και ο ακόλουθος πίνακας ο οποίος είναι διαμορφωμένος σύμφωνα με τις ηλικιακές ομάδες των ασθενών :

Πίνακας 3.13 : Πίνακας φαρμακευτικών ουσιών και το πλήθος των ασθενών στους οποίους χορηγούνται ανάλογα με την ηλικιακή τους τάξη

		Σnew*Ηλικία Crosstabulation										
		Ηλικία										Total
		<19	19-25	26-30	31-35	36-40	41-50	51-60	61-70	>71	Άγνωστο	
ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Count	0	2	0	0	0	1	0	1	0	0	4
Αλμοδιπίνη	Count	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Αλπραζολάμη	Count	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
Αλφουζοσίνη	Count	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Αμισουλπρίδη	Count	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Ανιρακετάμη	Count	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Αρυτιπραζόλη	Count	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Ασβέστιο	Count	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Ασπαρατική Ινσουλίνη	Count	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Βαλπροικό Οξύ	Count	0	4	3	11	3	9	2	2	2	1	37
Βενλαφαξίνη	Count	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	5
Βιγμπατρίνη	Count	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
Βιταμίνη Β9	Count	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Βοτουλινική τοξίνη	Count	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Βρωμαζεπάμη	Count	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Δενοσομάμπη	Count	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Διαζεπάμη	Count	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	4
Δρονεδαρόνη	Count	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Εζετιμίπη	Count	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Εσκιταλοπράμη	Count	0	2	1	2	0	2	1	0	0	0	8
Εσλικαρβαζεπίνη	Count	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Ζονισαμίδη	Count	0	3	2	2	1	4	2	1	0	0	15
Ινσουλίνη	Count	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Καρβαμαζεπίνη	Count	0	9	5	5	2	13	1	1	0	0	36
Κλοβαζάμη	Count	0	3	2	0	5	4	2	0	1	1	18
Κλοναζεπάμη	Count	0	1	1	4	0	2	0	0	0	0	8
Κλοπιδογρέλη	Count	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Κουετιαπίνη	Count	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Λακσοαμίδη	Count	0	6	3	5	2	3	1	0	2	1	23
Λαμοτριγίνη	Count	0	6	3	7	2	8	4	1	1	0	32
Λεβετιρακετάμη	Count	1	13	11	12	5	11	7	5	3	3	71
Λεβοθυροξίνη	Count	0	2	2	2	1	8	1	1	0	0	17
Λοραζεπάμη	Count	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
Λοσαρτάνη	Count	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Μεθυλπρεδνιζολόνη	Count	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Μιρταζαπίνη	Count	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Μεσαλαζίνη	Count	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Μετφορμίνη	Count	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
Νεμπιβολόλη	Count	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Νορφλοξασίνη	Count	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Ντουλοξετίνη	Count	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
Ολανζαπίνη	Count	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Ομεπραζόλη	Count	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Οξυκαρβαζεπίνη	Count	1	10	3	6	6	7	5	2	1	1	42
Παντοπραζόλη	Count	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Παρακεταμόλη	Count	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Παροξετίνη	Count	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Περαμπανέλη	Count	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Πρεγκαμπαλίνη	Count	0	3	1	1	1	1	1	0	0	0	8
Πριμιδόνη	Count	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	3
Ριβαροξαβάνη	Count	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Ρισπεριδόνη	Count	0	1	1	1	1	1	2	1	0	0	8
Ροσουβασατίνη	Count	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Ρουφιναμίδη	Count	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1

Σερτραλίνη	Count	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
Σιμβαστανίνη	Count	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2
Σιταλοπράμη	Count	0	1	0	1	1	4	1	0	0	0	8
Ταμσουλοσίνη	Count	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Τοπιραμάτη	Count	0	9	4	8	5	3	2	0	0	2	33
Τριμεμπουτίνη	Count	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Φαινοβαρβιτάλη	Count	0	3	0	2	3	3	1	0	0	1	13
Φαινυτοΐνη	Count	0	0	0	2	3	0	1	1	1	1	9
Φλουοξετίνη	Count	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0	4
Total	Count	2	32	16	25	17	35	13	7	4	5	156

Percentages and totals are based on respondents.

Παρατηρείται λοιπόν ότι οι ουσίες που προαναφέρθηκαν και χορηγούνται πιο συχνά στους επιληπτικούς ασθενείς, απευθύνονται σε άτομα κυρίως κάτω των 60 ετών, ενώ στους ανήλικους ασθενείς (κάτω των 19 ετών) , πλην δύο εξαιρέσεων , δεν χορηγούνται καθόλου φαρμακευτικές ουσίες.

- **Κατηγοριοποίηση Φαρμακευτικών Ουσιών**

Οι 65 φαρμακευτικές ουσίες έχουν ταξινομηθεί σε 9 γενικές κατηγορίες, έτσι ώστε να γίνουν πιο εύκολα αντιληπτά τα αποτελέσματα. Οι 9 αυτές κατηγορίες είναι οι εξής : Αντιεπιληπτικό (φάρμακο), Αντιθρομβωτικό, Αντικαταθλιπτικό, Στομάχου (Αντιόξινο, Γαστρεντερικές Διαταραχές, Πεπτικό), Διαβήτη , Θυρεοειδής, Καρδιαγγειακό, Ψυχότροπο, Άλλο (Βιταμίνη, Μυοχαλαρωτικό, Ορμόνες, Ουροποιητικό, Συμπλήρωμα). Παρακάτω δίνεται ο πίνακας των ποσοστών των ασθενών σε αντιστοιχία με τις κατηγορίες φαρμάκων που τους χορηγούνται :

Πίνακας 3.14 Πίνακας ποσοστών των ασθενών για κάθε Κατηγορία Φαρμάκων

New Frequencies				
		Responses		Percent of Cases
		N	Percent	
	Αντιεπιληπτικό	156	58,0%	100,0%
	Αντιθρομβωτικό	6	2,2%	3,8%
	Αντικαταθλιπτικό	28	10,4%	17,9%
	Στομάχου	4	1,5%	2,6%
	Διαβήτη	3	1,1%	1,9%
	Θυρεοειδής	17	6,3%	10,9%
	Καρδιαγγειακό	8	3,0%	5,1%
	Ψυχότροπο	38	14,1%	24,4%
Άλλο	9	3,3%	5,8%	
Total		269	100,0%	172,4%

Αναλυτικά, το σύνολο των ασθενών όπως ήταν αναμενόμενο παίρνει κάποιο αντιεπιληπτικό φάρμακο, στο 10,4% χορηγείται Αντικαταθλιπτικό, στο 14,1% χορηγείται Ψυχότροπο, στο 6,3% χορηγείται φάρμακο του θυρεοειδούς, στο 3% χορηγείται καρδιαγγειακό φάρμακο, 2,2% χορηγείται αντιθρομβωτικό φάρμακο, στο 1,5% χορηγείται φάρμακο στομάχου, στο 1,1% χορηγείται φάρμακο για τον διαβήτη και στο 3,3% κάποιο άλλο φάρμακο. Όπως προαναφέρθηκε όλοι οι ασθενείς καταναλώνουν κάποια αντιεπιληπτική φαρμακευτική ουσία και κάποιοι από αυτούς παίρνουν συνδυαστικά φάρμακα και από τις άλλες κατηγορίες. Σύμφωνα λοιπόν με τον παραπάνω πίνακα, κατά μέσον όρο ο κάθε ασθενής κάνει χρήση σχεδόν 2 διαφορετικών κατηγοριών φαρμακευτικών ουσιών. Εναλλακτικά, τα αποτελέσματα μπορούν να ερμηνευτούν ως εξής: το 24,4% των ασθενών, μεταξύ των φαρμακευτικών ουσιών που του χορηγούνται ημερησίως, παίρνει Ψυχότροπο, το 17,9% παίρνει Αντικαταθλιπτικό, το 10,9% παίρνει φάρμακο του θυρεοειδούς, το 5,1% παίρνει Καρδιαγγειακό, το 3,8% παίρνει Αντιθρομβωτικό, το 2,6% παίρνει φάρμακο Στομάχου, το 1,9% παίρνει φάρμακο για τον διαβήτη και το 5,8% παίρνει κάποιο άλλο είδος φαρμάκου. Στην ανάλυση, βέβαια έχουν εξαιρεθεί οι 4 ασθενείς που δεν ακολουθούν καμία φαρμακευτική αγωγή.

Όσον αφορά τους συνδυασμούς των κατηγοριών, στις οποίες ανήκουν οι φαρμακευτικές ουσίες που λαμβάνουν οι επιληπτικοί ασθενείς ημερησίως, παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα :

Πίνακας 3.15 : Πίνακας συνδυασμών των κατηγοριών των φαρμακευτικών ουσιών και το πλήθος ασθενών στους οποίους χορηγούνται

Συνδυασμοί Κατηγοριών Φαρμάκων	Πλήθος Ασθενών
Αντιεπιληπτικό	82
Αντιεπιληπτικό-Ψυχότροπο	20
Αντιεπιληπτικό-Αντικαταθλιπτικό	11
Αντιεπιληπτικό-Αντικαταθλιπτικό-Ψυχότροπο	8
Αντιεπιληπτικό-Θυρεοειδής	4
Αντιεπιληπτικό-Αντικαταθλιπτικό-Θυρεοειδής	4
Αντιεπιληπτικό-Ψυχότροπο- Θυρεοειδής	3

Υπάρχουν φυσικά άλλοι 24 συνδυασμοί κατηγοριών των φαρμακευτικών ουσιών και βέβαια όλοι περιλαμβάνουν ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο.

Στη συνέχεια παρουσιάζεται και ο ακόλουθος πίνακας . ο οποίος είναι διαμορφωμένος σύμφωνα με τις ηλικιακές ομάδες των ασθενών .

Πίνακας 3.16 : Πίνακας κατηγοριών των φαρμακευτικών ουσιών και το πλήθος των ασθενών στους οποίους χορηγούνται ανάλογα με την ηλικιακή τους τάξη

		§new*Ηλικία Crosstabulation										
		Ηλικία										Total
		<19	19-25	26-30	31-35	36-40	41-50	51-60	61-70	>71	Άγνωστο	
Αντιεπιληπτικό	Count	2	32	16	25	17	35	13	7	4	5	156
Αντιθρομβωτικό	Count	0	2	0	0	0	2	0	1	0	1	6
Αντικαταθλιπτικό	Count	0	6	3	4	2	9	4	0	0	0	28
Στομάχου	Count	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	4
Διαβήτης	Count	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	3
Θυρεοειδής	Count	0	2	2	2	1	8	1	1	0	0	17
Καρδιαγγειακό	Count	0	1	0	1	1	1	2	1	0	1	8
Ψυχοτρόπο	Count	0	8	5	1	6	7	5	2	2	2	38
Άλλο	Count	0	3	1	1	1	2	0	1	0	0	9
Total	Count	2	32	16	25	17	35	13	7	4	5	156

Percentages and totals are based on respondents.

Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες των επιληπτικών ασθενών όπως είναι φυσικό χορηγούνται αντιεπιληπτικές φαρμακευτικές ουσίες και η μεγαλύτερη συχνότητα χορήγησης εμφανίζεται σε ηλικίες 19-25 ετών αλλά και 41-50 ετών. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι αντικαταθλιπτικά φάρμακα αλλά και ψυχοτρόπες ουσίες καταναλώνουν κυρίως ασθενείς 41-50 ετών αλλά και 19-25 ετών. Μια ερμηνεία που θα μπορούσε να δοθεί σε αυτή την παρατήρηση είναι γιατί οι ηλικιακές αυτές ομάδες χαρακτηρίζονται από έντονο στρες και ψυχολογική πίεση, αφού οι μεν έχουν έντονη εργασιακή πίεση σε συνδυασμό ίσως με οικογενειακές υποχρεώσεις και οι δε έχουν ίσως ακαδημαϊκές υποχρεώσεις ή βρίσκονται σε προσπάθεια επαγγελματικής αποκατάστασης. Στη συνέχεια, παρατηρείται ότι η πλειοψηφία των ασθενών που κάνει χρήση φαρμακευτικών ουσιών για τον θυρεοειδή είναι επίσης ηλικίας 41-50 ετών. Τέλος όπως διαπιστώθηκε και προηγουμένως σε ασθενείς άνω των 70 ετών παρατηρείται εμφανώς μειωμένη χορήγηση οποιασδήποτε φαρμακευτικής ουσίας, από αυτές που εξετάζουμε.

- **Παρενέργειες Φαρμακευτικών Ουσιών**

Γενικά, λόγω του ότι τα αντιεπιληπτικά φάρμακα χορηγούνται στους ασθενείς για πολλούς μήνες και συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, προκαλούν σε σημαντικό βαθμό τις μακροχρόνιες συνέπειές τους, όπως είναι η οστεοπόρωση, η υπερτροφία των ούλων, η αύξηση του σωματικού βάρους, η δυσκολία στη συγκέντρωση και τη μνήμη κ.α. Στην αρχική περίοδο χορήγησής τους, προκαλούν συμπτώματα κόπωσης, ζάλης ή πονοκεφάλου που βαθμιαία σταματούν σε σύντομο χρονικό διάστημα, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Επισημαίνεται ότι τα νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι σχετικά πιο ασφαλή. Τονίζεται όμως ότι στις γυναίκες ασθενείς, ορισμένες αντιεπιληπτικές ουσίες απαγορεύονται στην περίοδο της κύησης, καθότι έχει αποδειχθεί η τερατογόνος δράση τους. (Πηγή : www.neurocenter.gr)

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, τα οποία χορηγούνται σε ασθενείς με στόχο την βελτίωση της διάθεσής τους, την θεραπεία του άγχους, της κατάθλιψης και της αϋπνίας παρουσιάζουν δυστυχώς μια σωρεία ανεπιθύμητων παρενεργειών. Συγκεκριμένα, προκαλούν υπνηλία, ψευδαισθήσεις, σύγχυση, αποπροσανατολισμό, αύξησς εμφάνισης Διαβήτη Τύπου 2, προβλήματα με το ανοσοποιητικό σύστημα, θνησιγένεια, γενετικές ανωμαλίες κ.α. Μάλιστα, από το 2005 τα αντικαταθλιπτικά σκευάσματα σε ΗΠΑ, Καναδά, και ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες αναγράφουν στη συσκευασία τους προειδοποιήσεις όπως «πιθανός κίνδυνος αυτοκτονίας». (Πηγές : www.iatronet.gr , www.bioathens.com)

Οι ψυχοτρόπες ουσίες είναι χημικές ουσίες που διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δρουν κυρίως επί του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) επηρεάζοντας τη λειτουργία του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα μεταβολές στην αντίληψη, τη διάθεση, τη συνείδηση, τη γνωστική λειτουργία, και τη συμπεριφορά. Έχουν θεραπευτική χρησιμότητα, π.χ., ως αναισθητικά, αναλγητικά, ή για τη θεραπεία των ψυχιατρικών και ψυχικών διαταραχών, θεραπεία εξαρτήσεων, θεραπεία κατάθλιψης και ελάττωσης του άγχους. Παρόλα αυτά όμως είναι τρομερά εξαρτησιογόνες και προκαλούν σύνδρομο καθ' ύπνον αποφρακτικής άπνοιας, αναπνευστική ανεπάρκεια, βαρεία μυασθένεια, ηπατική ανεπάρκεια κ.α. Επισημαίνεται ότι σύμφωνα με μελέτη που δημοσιεύτηκε στο British Journal of Clinical Pharmacology [P. D. Stonier 2004], οι άνθρωποι που εμπλέκονται σε τροχαία ατυχήματα είναι πιο πιθανό να έχουν λάβει αντικαταθλιπτικά και ψυχοτρόπα φάρμακα για χρονικό διάστημα ημερών, εβδομάδων ή μηνών. (Πηγές : www.wikipedia.org , www.bioathens.com)

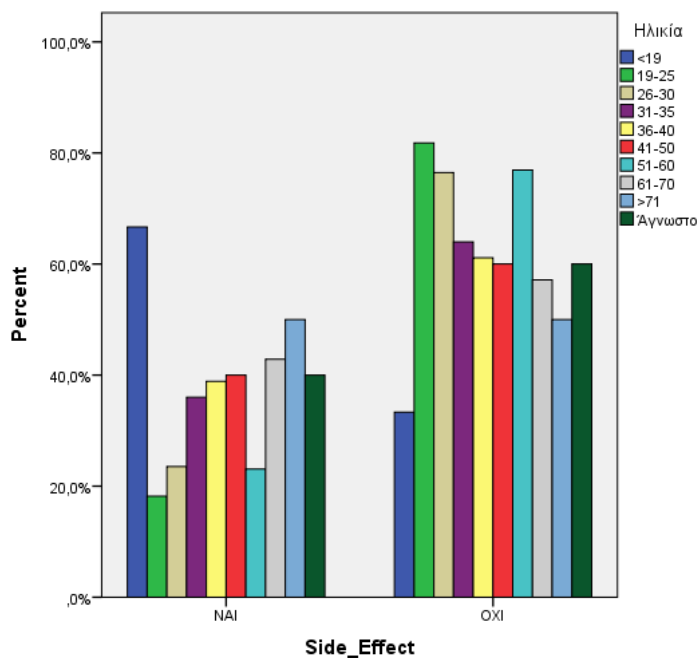
➤ **Παρενέργειες Φαρμακευτικής Αγωγής με βάση τα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών**

Στην συγκεκριμένη Ανάλυση, από το δείγμα των 160 ασθενών, το 32,5% των ασθενών (52 ασθενείς) εμφάνισαν παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή που τους χορηγήθηκε. Από τους ασθενείς λοιπόν που εμφάνισαν παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή που τους χορηγήθηκε, το 59,6% απαρτίζεται από γυναίκες (31 ασθενείς) ενώ το υπόλοιπο 40,4% απαρτίζεται από άνδρες.

Εάν γίνει διαχωρισμός των ασθενών σύμφωνα με τον παράγοντα της εμφάνισης παρενεργειών και ανάλογα με την ηλικιακή τους κλάση, διαμορφώνεται ο ακόλουθος πίνακας και το αντίστοιχο διάγραμμα :

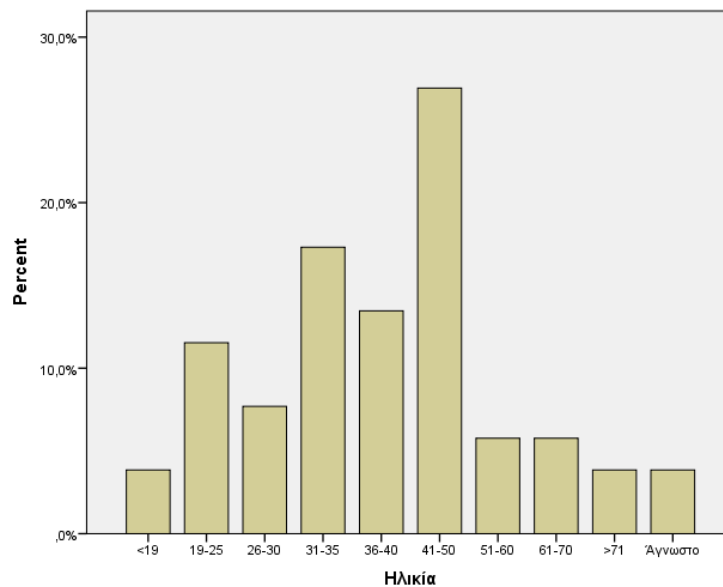
Πίνακας 3.17 : Πίνακας ποσοστών των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες στα φάρμακα ανάλογα με την ηλικιακή τους τάξη

Ηλικία	Ποσοστά Ασθενών
<19	66,7%
19-25	18,2%
26-30	23,5%
31-35	36%
36-40	38,9%
41-50	40%
51-60	23,1%
61-70	42,9%
>71	50%
Άγνωστο	32,5%



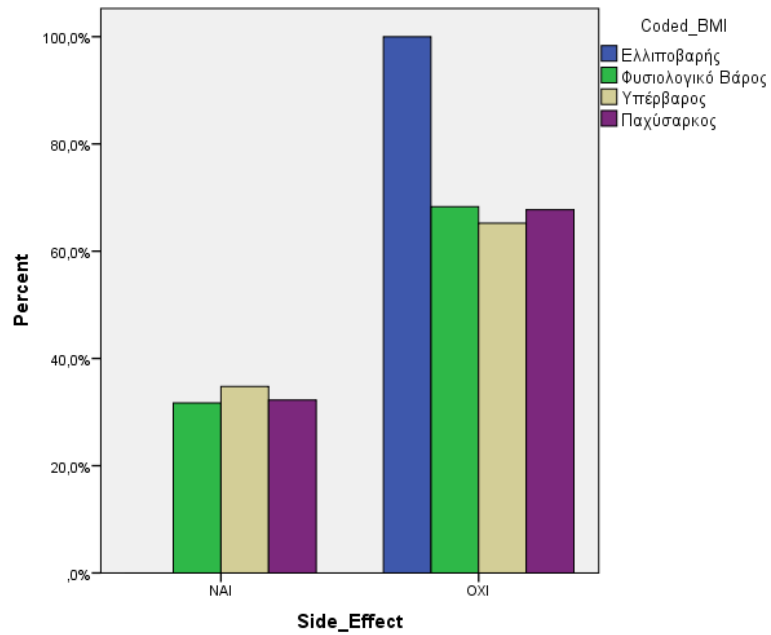
Διάγραμμα 3.23: Ραβδόγραμμα ποσοστών εμφάνισης παρενεργειών στους ασθενείς ανάλογα με την ηλικιακή τους τάξη

Συμπερασματικά, σε ασθενείς μικρότερους των 19 ετών, η πλειοψηφία αυτών, σε ποσοστό 66,7%, εμφάνισαν παρενέργειες στην φαρμακευτική αγωγή που έλαβαν. Το μισό δείγμα των ασθενών με ηλικία μεγαλύτερη των 71 ετών εμφάνισαν επίσης παρενέργειες, ενώ στην ηλικιακή τάξη 19-25 ετών παρουσιάζεται το μικρότερο ποσοστό εμφάνισης του παράγοντα (18,2%). Εξετάζοντας μόνο το δείγμα των 52 ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες, η πλειοψηφία των ασθενών είναι ηλικίας 41-50 ετών σε ποσοστό 26,9% αλλά και ηλικίας 31-35 ετών σε ποσοστό 17,3%. Ακολουθούν οι ασθενείς ηλικίας 36-40 ετών σε ποσοστό 13,5% και οι ασθενείς 19-25 σε ποσοστό 11,5%. Το ποσοστό παρενεργειών είναι εμφανώς χαμηλό, 3,8%, σε ανήλικους ασθενείς (<19 ετών) αλλά και σε ηλικιωμένους (>71 ετών). Διευκρινιστικά, δίνεται το ακόλουθο γράφημα



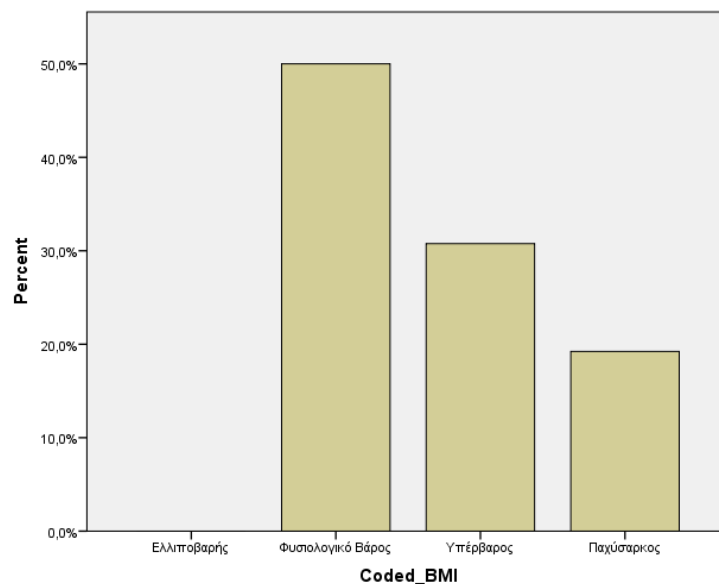
Διάγραμμα 3.24: Ραβδόγραμμα ποσοστών των ασθενών που έχουν εμφανίσει παρενέργειες σύμφωνα με την ηλικιακή τους τάξη

Εάν γίνει διαχωρισμός ανάλογα με την κατηγοριοποίηση του δείκτη μάζας BMI των ασθενών, παρατηρείται ότι από τους ασθενείς με φυσιολογικό βάρος, το 31,7% εμφάνισαν παρενέργειες, από τους υπέρβαρους ασθενείς, είχε παρενέργειες το 34,8%, ενώ το 32,3% των παχύσαρκων εμφάνισε και αυτό παρενέργειες. Διαγραμματικά, παρουσιάζεται το ακόλουθο γράφημα :



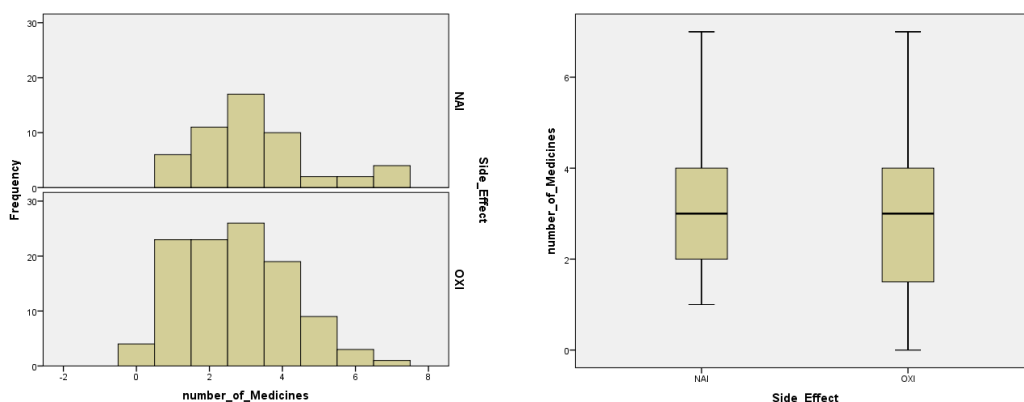
Διάγραμμα 3.25: Ραβδόγραμμα ποσοστών εμφάνισης παρενεργειών στους ασθενείς ανάλογα με την κατηγοριοποίηση του δείκτη μάζας σώματος

Από τους 52 ασθενείς που εμφάνισαν παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή, το 50% αυτών είναι φυσιολογικού βάρους, το 30,8% είναι υπέρβαροι ενώ το 19,2% είναι παχύσαρκοι. Δίνεται και το αντίστοιχο διάγραμμα.



Διάγραμμα 3.26: Ραβδόγραμμα ποσοστών των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή ανά κατηγοριοποίηση BMI

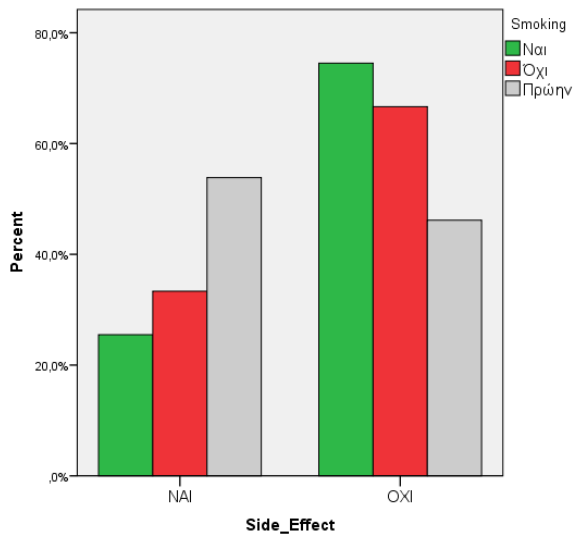
Εάν γίνει διαχωρισμός ανάλογα με το πλήθος φαρμάκων που παίρνουν ημερησίως οι ασθενείς, δίνονται τα ακόλουθα γραφήματα :



Διάγραμμα 3.27: α) Ιστογράμμο συχνοτήτων της κατανομής των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με το πλήθος φαρμάκων που λαμβάνουν ημερησίως β) Θηκόγραμμα της κατανομής των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με το πλήθος φαρμάκων που λαμβάνουν ημερησίως

Είναι φανερό ότι οι κατανομές των ασθενών δεν εμφανίζουν ενδείξεις κανονικότητας και στα αντίστοιχα θηκογράμματα δεν υπάρχουν ακραίες τιμές. Κατά μέσον όρο λοιπόν, οι ασθενείς που εμφανίζουν παρενέργειες λαμβάνουν 3,25 φάρμακα ημερησίως, ενώ η διάμεσος είναι ίση με 3 φάρμακα ανά ημέρα. Πιο συγκεκριμένα το 32,7% των ασθενών με παρενέργειες, λαμβάνει 3 φάρμακα ημερησίως, το 22,2% λαμβάνει 2 φάρμακα, το 19,2% λαμβάνει 4 φάρμακα, το 11,5% λαμβάνει 1 φάρμακο, το 3,8% λαμβάνει 5 και 6 φάρμακα αντίστοιχα και το 7,7% λαμβάνει 7 φάρμακα ημερησίως.

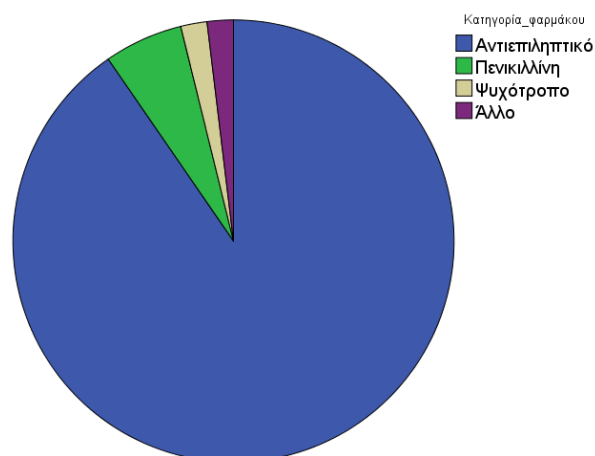
Τέλος, εάν οι ασθενείς διαχωριστούν σύμφωνα με την καπνιστική τους συνήθεια, παρατηρείται ότι το 25,5% των καπνιζόντων ασθενών εμφάνισαν παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή, ενώ το 53,8% των πρώην καπνιστών, είχαν επίσης παρενέργειες, όπως φαίνεται και στο παρακάτω γράφημα.



Διάγραμμα 3.28: Ραβδόγραμμα ποσοτών εμφάνισης παρενεργιών στους ασθενείς ανάλογα με την καπνιστική τους συνήθεια

- **Παρενέργειες Φαρμακευτικής Αγωγής με βάση την κατηγορία φαρμάκου και την φαρμακευτική ουσία αυτής (Αφορά μόνο ασθενείς που εμφάνισαν κάποιου είδους παρενεργειών)**

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το ακόλουθο διάγραμμα, σύμφωνα με το οποίο το 90,4% των παρενεργιών προκαλείται από φάρμακο αντιεπιληπτικής δράσης, το 5,8% από Πενικιλίνη και αθροιστικά 3,8% από ψυχοτρόπο ουσία ή άλλο φάρμακο .



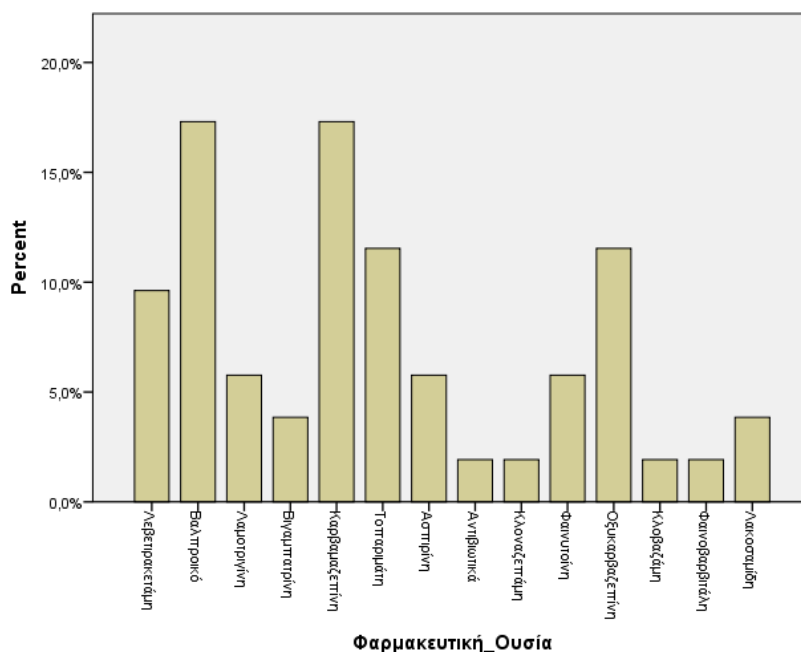
Διάγραμμα 3.29: Κυκλικό διάγραμμα Κατηγορίας φαρμάκου που προκαλεί παρενέργειες στους ασθενείς του δείγματος

Εάν τώρα εξεταστεί η ύπαρξη παρενεργειών ανάλογα με την φαρμακευτική ουσία που λαμβάνουν, διαμορφώνεται ο ακόλουθος πίνακας :

Πίνακας 3.18 : Πίνακας ποσοτών των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες στα φάρμακα ανάλογα με την φαρμακευτική ουσία αυτών

Φαρμακευτική Ουσία	Ποσοστό Ασθενών
Λεβητρακετάμη	9,6%
Βαλπροικό	17,3%
Λαμοτριγίνη	5,8%
Βιγαπατρίνη	3,8%
Καρβαμαζεπίνη	17,3%
Τοπαριμάτη	11,5%
Ασπιρίνη	5,8%
Αντιβιοτικά	1,9%
Κλοναζεπάμη	1,9%
Φαινυτοΐνη	5,8%
Οξυκαρβαζεπίνη	11,5%
Κλοβαζάμη	1,9%
Φαινοβαρβιτάλη	1,9%
Λακοσαμίδη	3,8%

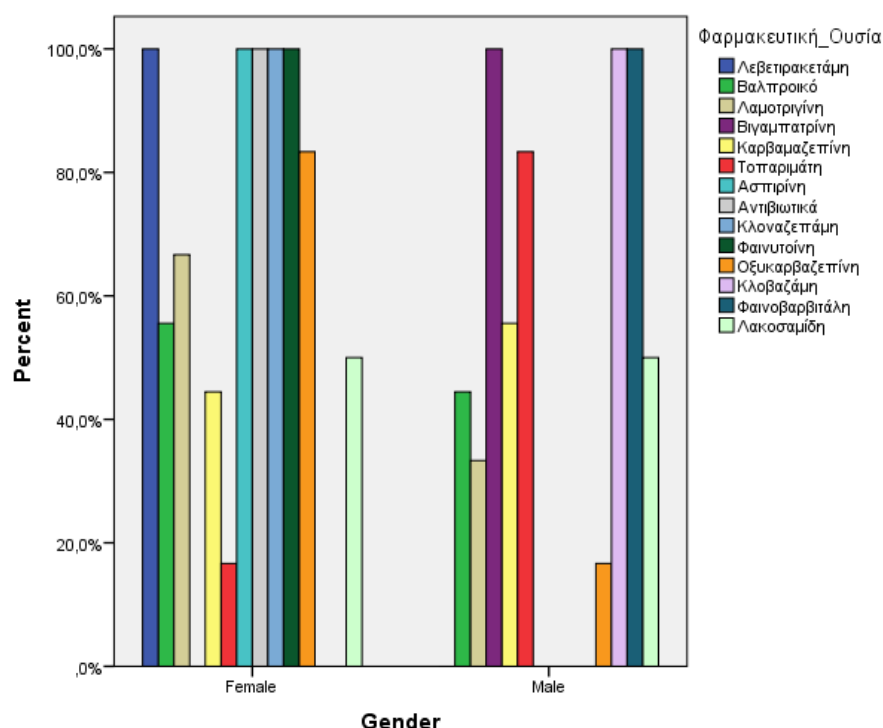
Τα μεγαλύτερα ποσοστά λοιπόν προκαλούνται από το Βαλπροικό Οξύ και την Καρβαμαζεπίνη (17,3%), ακολουθούν η Τοπιραμάτη και η Οξυκαρβαζεπίνη σε ποσοστό 11,5% και η Λεβητρακετάμη σε ποσοστό 9,6%. Δίνεται και το αντίστοιχο διάγραμμα.



Διάγραμμα 3.30: Ραβδόγραμμα ποσοτών των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες στα φάρμακα ανάλογα με την φαρμακευτική ουσία αυτών

Εάν γίνει κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών ουσιών που προκαλούν παρενέργειες ανάλογα και με το φύλο των ασθενών, παρατηρείται ότι Λεβεπρακετάμη, η Ασπιρίνη, τα Αντιβιοτικά, η Κλοναζεπάμη και η Φαινυτοΐνη, προκαλούν παρενέργειες μόνο σε γυναίκες ασθενείς, ενώ η Βιγαμπατρίνη, η Κλοβαζάμη και η Φαινοβαρβιτάλη, προκαλούν παρενέργειες μόνο σε άντρες ασθενείς. Η Καρβαμαζεπίνη και η Τοπιραμάτη προκαλούν σε μεγαλύτερο ποσοστό παρενέργειες στους άνδρες (από τους ασθενείς που προκαλεί παρενέργειες η Καρβαμαζεπίνη, το 55,6% είναι άνδρες και από τους ασθενείς που προκαλεί παρενέργειες η Τοπιραμάτη το 83,3% είναι επίσης άνδρες). Η Οξυκαρβαζεπίνη και το Βαλπροϊκό Οξύ προκαλούν σε μεγαλύτερο ποσοστό παρενέργειες στις γυναίκες και ειδικά όσον αφορά τους ασθενείς στους οποίους προκαλεί παρενέργειες η Οξυκαρβαζεπίνη το 83,3% είναι γυναίκες.

Και διαγραμματικά :

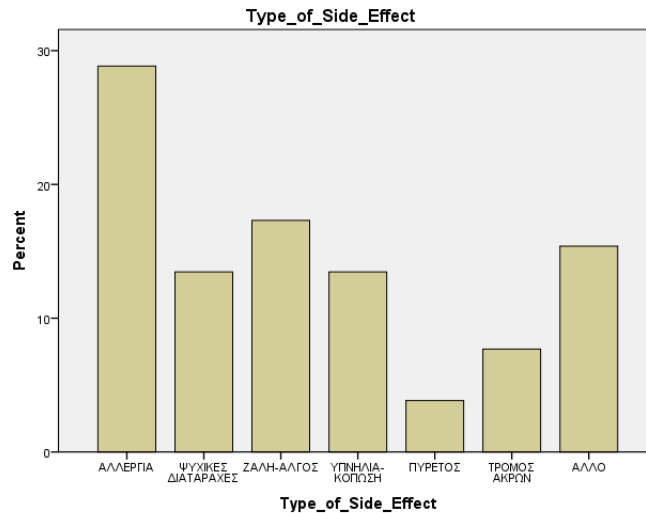


Διάγραμμα 3.31: Ραβδόγραμμα ποσοστών του φύλου των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες στα φάρμακα ανάλογα με την φαρμακευτική ουσία αυτών

➤ Είδος Παρενεργειών της Φαρμακευτικής Αγωγής

Οι παρενέργειες που δήλωσαν ότι παρουσίασαν οι 52 ασθενείς από την φαρμακευτική αγωγή που τους χορηγήθηκε, έχουν χωριστεί σε 7 διαφορετικές κατηγορίες. Αναλυτικά, οι κατηγορίες αυτές είναι οι εξής :

Αλλεργία, Ψυχικές Διαταραχές (εκνευρισμός, νευρικήτητα, επιθετικότητα, κατάθλιψη), Ζάλη-Κεφαλαλγία-Διπλωπία, Υπνηλία-Κόπωση, Τρόμος άκρων, Πυρετός, Άλλο(τριχόπτωση, αυξομείωση σωματικού βάρους, καθυστέρηση στην εμμηνόρυση, αύξηση γ-Gt) και δίνεται το αντίστοιχο διάγραμμα :



Διάγραμμα 3.32: Ραβδόγραμμα ποσοστών του είδους παρενεργειών που δήλωσαν οι ασθενείς

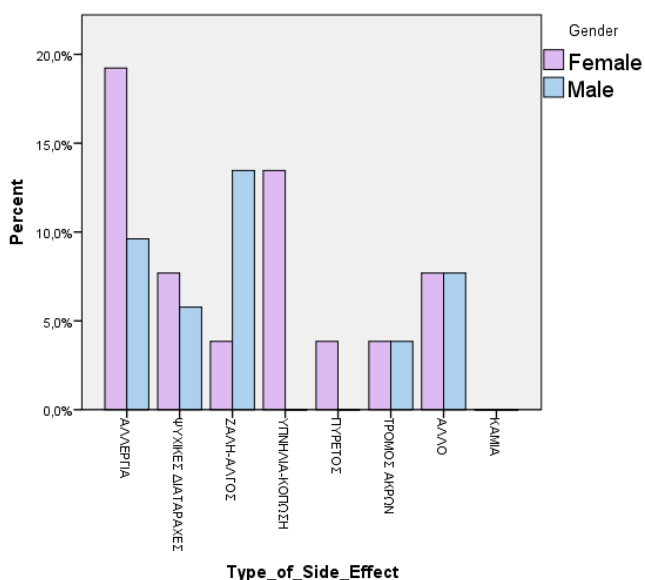
Το μεγαλύτερο ποσοστό παρενεργειών ανήκει στην κατηγορία των αλλεργιών , σε αντίθεση με τον πυρετό που εμφανίζεται σε πολύ μικρό ποσοστό των επιληπτικών ασθενών. Ο ακόλουθος πίνακας δίνει τα ακριβή ποσοστά ασθενών ανά κατηγορία παρενέργειας .

Πίνακας 3.19 : Πίνακας ποσοστών των ασθενών ανάλογα με το είδος παρενέργειας που εμφάνισαν

Είδος Παρενέργειας	Ποσοστό ασθενών
Αλλεργία	28,8%
Ψυχικές Διαταραχές	13,5%
Ζάλη-Άλγος-Διπλωπία	17,3%
Υπνηλία-Κόπωση	13,5%
Πυρετός	3,8%
Τρόμος Ακρων	7,7%
Άλλο	15,4%

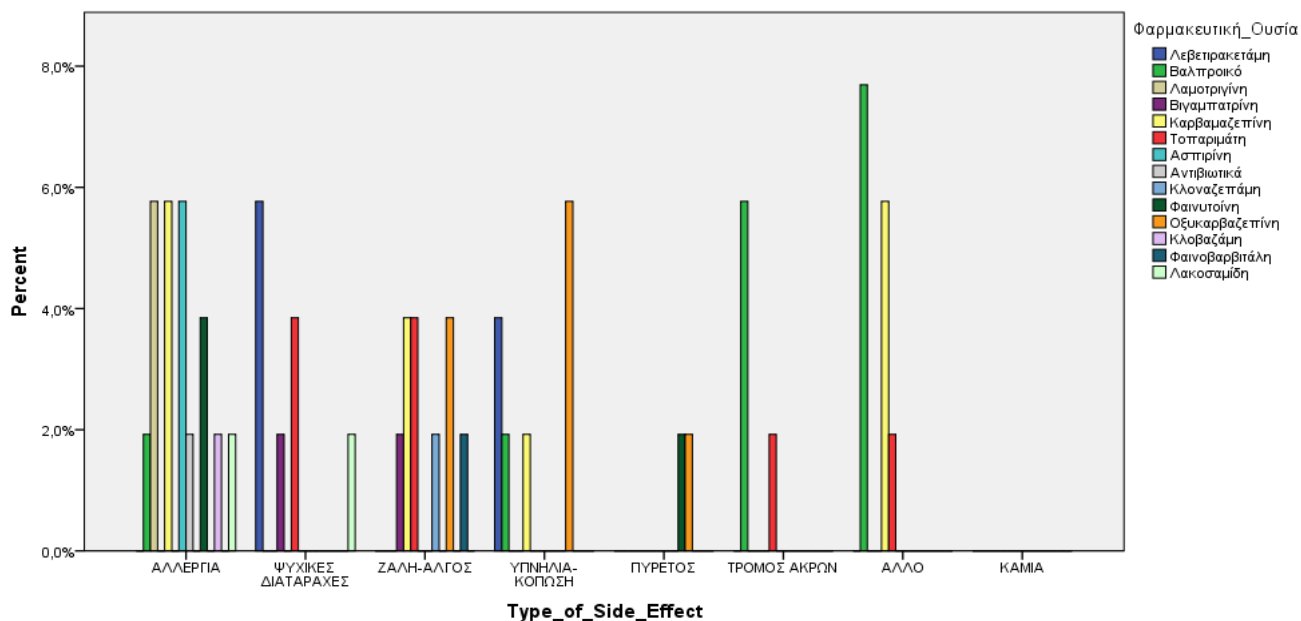
Ενδιαφέρον παρουσιάζει το ακόλουθο διάγραμμα, το οποίο απεικονίζει το είδος των παρενεργειών ανάλογα με το φύλο του ασθενή. Αναλυτικά, Υπνηλία-Κόπωση εμφάνισαν μόνο οι γυναίκες (13,5%), το 19,2% του συνολικού ποσοστού των ασθενών (28,8%) που εμφάνισαν αλλεργία ήταν γυναίκες σε σχέση με το 9,6% που ήταν άνδρες, από το 17,3% των ασθενών που εμφάνισαν Ζάλη-Άλγος-Διπλωπία το 13,5% ήταν άνδρες σε σχέση με το

3,8% των γυναικών και τέλος από το 13,5% των ασθενών που εμφάνισαν Ψυχικές διαταραχές, το 7,7% ήταν άνδρες ενώ το 5,8% ήταν γυναίκες.



Διάγραμμα 3.33: Ραβδόγραμμα ποσοτών του είδους παρενεργιών που δήλωσαν οι ασθενείς ανά φύλο

Τέλος, δίνεται το ακόλουθο διάγραμμα, το οποίο απεικονίζει το είδος των παρενεργιών που εμφανίζονται στους 52 ασθενείς από κάθε φαρμακευτική ουσία :



Διάγραμμα 3.34): Ραβδόγραμμα ποσοτών του είδους παρενεργιών που δήλωσαν οι ασθενείς ανά χρήση φαρμακευτικής ουσίας

Από το 28% των ασθενών που εμφάνισαν συμπτώματα αλλεργίας, τα μεγαλύτερα ποσοστά φαρμακευτικών ουσιών που προκαλούν αυτόν τον τύπο παρενέργειας είναι η Λαμοτριγίνη (5,8%), η Καρβαμαζεπίνη (5,8%), η Ασπιρίνη (5,8%) και η Φαινυτοΐνη (3,8%). Ψυχικές διαταραχές, από το 13,5% των ασθενών που τις εμφάνισαν, κατά κύριο λόγο προκαλεί η Λεβετιρακετάμη (5,8%) αλλά και η Τοπιραμάτη (3,8%). Ζάλη –κεφαλαλγία, από το 17,3% του δείγματος που εμφανίστηκε, προκαλούν κυρίως η Καρβαμαζεπίνη (3,8%), η Τοπιραμάτη (3,8%) και η Οξυκαρβαζεπίνη (3,8%). Το 13,5% των ασθενών του δείγματος είχαν συμπτώματα υπνηλίας και κόπωσης, τα οποία προκλήθηκαν κυρίως από την ουσία της Οξυκαρβαζεπίνης σε ποσοστό 5,8%, ενώ τρόμο των άκρων προκαλεί κυρίως το Βαλπροϊκό Οξύ σε ποσοστό 5,8%, από το 7,7% του συνολικού ποσοστού ατόμων με αυτόν τον τύπο παρενέργειας.

Κλείνοντας το κεφάλαιο αυτό, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα κάποιας μελέτης που δημοσιεύτηκε ως άρθρο με τίτλο «Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior», στην ιστοσελίδα Neurology.org. Μια σύγχρονη λοιπόν μετανάλυση τυχαιοποιημένων δοκιμών, αποκάλυψε ότι τα AEDs (antiepileptic drugs) αυξάνουν τον κίνδυνο καταθλιπτικής συμπεριφοράς και αυτοκτονικών τάσεων. Τα δεδομένα της έρευνας αυτής, ανακλήθηκαν από την βάση δεδομένων της United Kingdom General Practice Research Database. Από τους συνολικά 44.300 επιληπτικούς ασθενείς, επιλέχθηκαν 453 περιπτώσεις ασθενών και 8.962 μάρτυρες (σε αντιστοιχία ηλικίας αλλά και φύλου). Τα AEDs χωρίστηκαν σε τέσσερις κατηγορίες :

- a) βαρβιτουρικά
- b) παραδοσιακά AEDs
 - νεότερα AEDs i) με χαμηλό ρίσκο πρόκλησης κατάθλιψης.
(Λαμοτριγίνη, Πρεγκαμπαλίνη,
Οξυκαρβαζεπίνη, Γκαμπαπεντίνη)
 - ii) με υψηλό ρίσκο πρόκλησης κατάθλιψης.
(Λεβετιρακετάμη, Τοπιραμάτη,
Τιαγκαμπίνη, Βιγαμπατρίνη)

Τα αποτελέσματα ήταν ότι, η σχετική πιθανότητα, ένας ασθενής, ο οποίος παίρνει νεότερα AEDs υψηλού ρίσκου, να εμφανίσει καταθλιπτική συμπεριφορά σε ένα χρόνο είναι 2,8 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη σχετική πιθανότητα να μην εμφανίσει τέτοιο ψυχικό σύμπτωμα (OR = 3.08; 95% [CI] 1.22–7.77). Η σχετική πιθανότητα, ένας ασθενής, ο οποίος παίρνει βαρβιτουρικά, να εμφανίσει καταθλιπτική συμπεριφορά σε ένα χρόνο είναι 0.34 φορές μικρότερη από την αντίστοιχη σχετική πιθανότητα να μην εμφανίσει αυτό το σύμπτωμα (OR = 0.66; 95% CI 0.25–1.73). Η σχετική πιθανότητα, ένας ασθενής, ο οποίος παίρνει παραδοσιακά AEDs, να

εμφανίσει καταθλιπτική συμπεριφορά είναι 0.26 φορές μικρότερη από την αντίστοιχη σχετική πιθανότητα να μην εμφανίσει τέτοιο σύμπτωμα (OR = 0.74; 95% CI 0.53–1.03). Τέλος, η σχετική πιθανότητα, ένας ασθενής, ο οποίος παίρνει νεότερα AEDs χαμηλού ρίσκου, να εμφανίσει καταθλιπτική συμπεριφορά είναι 0.13 φορές μικρότερη από την αντίστοιχη σχετική πιθανότητα να μην εμφανίσει τέτοιου είδους σύμπτωμα (OR = 0.87; 95% CI 0.47–1.59)

Συμπερασματικά, τα νεότερα AEDs υψηλού ρίσκου, έχουν υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε κλινικές δοκιμές και μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αυτοτραυματισμού και αυτοκτονικών τάσεων. Για τις υπόλοιπες κατηγορίες AEDs, δεν παρατηρείται αύξηση του κινδύνου.

Σημειώνεται ότι η παρούσα μελέτη συμφωνεί με τα αποτελέσματα της παραπάνω έρευνας, αφού παρενέργειες ψυχικών διαταραχών εμφανίζονται σε ασθενείς που λαμβάνουν Λεβετιρακετάμη, Τοπιραμάτη και Βιγαπατρίνη. Οι φαρμακευτικές αυτές ουσίες ανήκουν στην κατηγορία των νεότερων AEDs υψηλού ρίσκου, όπως προαναφέρθηκε.

Κεφάλαιο 4

Πίνακες Συνάφειας και Μη Παραμετρικοί Έλεγχοι Υποθέσεων

4.1 Εισαγωγή

Το Κεφάλαιο αυτό έχει ως στόχο στατιστική διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την φαρμακευτική αγωγή των ασθενών αλλά και των παρενεργειών που εμφανίζουν λόγω της αγωγής αυτής. Επίσης, θα ασχοληθούμε με το αν ο μέσος αριθμός ημερήσιων φαρμάκων που λαμβάνουν οι επιληπτικοί ασθενείς διαφέρει στα διάφορα στρώματα των δημογραφικών και άλλων χαρακτηριστικών των ασθενών.

Αρχικά, παρουσιάζονται συνοπτικά και σε θεωρητικό επίπεδο όλοι οι έλεγχοι που θα εφαρμοστούν για την στατιστική συμπερασματολογία που πραγματεύεται το παρόν κεφάλαιο. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται έλεγχοι κανονικότητας και ισότητας των κατανομών για τους παράγοντες συνεχούς φύσης, με στόχο την εύρεση στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των δημογραφικών και άλλων χαρακτηριστικών των ασθενών.

Έχοντας δημιουργήσει τους απαραίτητους πίνακες συνάφειας μεταξύ των φαρμακευτικών ουσιών που χορηγούνται στους ασθενείς αλλά και του τύπου παρενεργειών που εμφανίζουν, με τους εκάστοτε παράγοντες, εφαρμόζονται κατάλληλα οι έλεγχοι ανεξαρτησίας χ^2 .

Κρίνεται απαραίτητο να ορισθεί από την αρχή το επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=10\%$, βάσει του οποίου θα διεξαχθούν όλοι οι ακόλουθοι έλεγχοι, οποιασδήποτε μορφής.

4.2 Θεωρητικό Υπόβαθρο

Παρακάτω παρουσιάζονται συνοπτικά, οι έλεγχοι που θα εφαρμοστούν σε αυτό το κεφάλαιο, για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων της παρούσας μελέτης.

Το μεγαλύτερο τμήμα της θεωρητικής παρουσίασης πηγάζει από τις Πανεπιστημιακές Σημειώσεις του κ. Χ. Ευαγγελάρα «Ανάλυση Δεδομένων Με Τη Χρήση Στατιστικών Πακέτων : Σημειώσεις για το SPSS V19, (2012) », αλλά και από τις Πανεπιστημιακές Σημειώσεις των κ. Αθ. Σαχλά και Σ.Μπερσίμη «Βιοστατιστική και Στατιστικές Μέθοδοι στην Επιδημιολογία, (2014-2015) » .

4.2.1. Έλεγχος των ροών (Runs Test) για ένα τυχαίο δείγμα

Έστω ότι λαμβάνεται ένα δείγμα x_1, x_2, \dots, x_n μεγέθους n από έναν πληθυσμό και στόχος είναι να ελεγχθεί εάν οι x_i αποτελούν τυχαίο δείγμα από κάποια κατανομή F , δηλαδή αν οι x_i είναι ανεξάρτητες τυχαίες μεταβλητές. Αν η F είναι δίτιμη, τότε ένα δείγμα της μορφής AAABBB ή AABBAABB, θα δημιουργούσε κάποιες υποψίες για την τυχειότητά του. Μία ακολουθία ίδιων συμβόλων (π.χ. 000 ή 00 ή 1111 ή A) καλείται ροή (μήκους 3,2,4,1 αντίστοιχα). Αν η F δεν είναι δίτιμη, δηλαδή το δείγμα μπορεί να πάρει περισσότερες τιμές, τότε ένα σημείο διαχωρισμού στο δείγμα (cut point), θεωρείται συνήθως η μέση τιμή ή η διάμεσος των παρατηρήσεων. Με αυτόν τον τρόπο, θέτοντας για παράδειγμα 0 αν η τιμή του δείγματος είναι μικρότερη από το σημείο διαχωρισμού και 1 αν είναι μεγαλύτερη, δημιουργείται από το δείγμα μια σειρά από χαρακτήρες 0 και 1. Στη συνέχεια, υπολογίζεται ο αριθμός των ροών (R) που δημιουργούνται και αν αυτός ο αριθμός είναι πολύ μικρός ή πολύ μεγάλος, τότε αμφισβητείται η τυχειότητα του δείγματος.

Η μηδενική υπόθεση που εξετάζεται είναι η εξής :

$$H_0 : \text{Το δείγμα είναι τυχαίο}$$

$$H_1 : \text{Το δείγμα δεν είναι τυχαίο}$$

Η κατανομή της R είναι προσεγγιστικά κανονική με

$$\mu = \frac{2N_0N_1}{N} + 1 \text{ και } \sigma^2 = \frac{(\mu - 1)(\mu - 2)}{N - 1},$$

όπου N_0 ο αριθμός των μηδενικών στην ακολουθία που σχηματίζεται και N_1 ο αριθμός των μονάδων. Έτσι υπολογίζεται η τιμή της συνάρτησης

$$Z = \frac{R - \mu}{\sigma}$$

και συγκρίνεται με τις κρίσιμες τιμές της τυποποιημένης κανονικής κατανομής.

Σημειώνεται ότι αρκετές φορές χρησιμοποιείται και η διόρθωση συνέχειας, οπότε η στατιστική συνάρτηση είναι η: $Z = (R - \mu \pm 0,5)/\sigma$.

4.2.2. Έλεγχος Κανονικότητας Kolmogorov-Smirnov

Από την στιγμή συλλογής των δεδομένων, θα πρέπει να αποφασιστεί ποιος έλεγχος υπόθεσης θα εφαρμοστεί σε αυτά. Οι έλεγχοι υποθέσεων διακρίνονται σε παραμετρικούς και μη παραμετρικούς ελέγχους. Οι παραμετρικοί έλεγχοι εφαρμόζονται όταν τα δεδομένα ακολουθούν μία γνωστή κατανομή (συνήθως μας ενδιαφέρει η κανονική κατανομή), ενώ σε αντίθετη περίπτωση θα πρέπει να εφαρμόζεται μη παραμετρική μέθοδος.

Ένας από τους πιο διαδεδομένους ελέγχους που χρησιμοποιούνται για να ελεγχθεί εάν τα δεδομένα ακολουθούν μία συγκεκριμένη κατανομή, είναι ο έλεγχος των **Kolmogorov-Smirnov** για ένα δείγμα. Ο έλεγχος αυτός χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο όταν το δείγμα είναι «μεγάλο», καθώς τότε δίνει καλύτερα αποτελέσματα.

Κατά τον έλεγχο των Kolmogorov-Smirnov, η μηδενική υπόθεση που ελέγχεται είναι της μορφής :

$$H_0: F(x) = F_0(x) \quad , \quad \forall x \in R.$$

Αυτό σημαίνει ότι το δείγμα προέρχεται από έναν πληθυσμό με συνάρτηση κατανομής $F_0(x)$. Η εναλλακτική υπόθεση είναι ότι το δείγμα δεν προέρχεται από τον συγκεκριμένο πληθυσμό και γράφεται ως :

$$H_1: F(x) \neq F_0(x) \quad , \quad \text{για κάποιο } x.$$

Για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης, έναντι της εναλλακτικής, υπολογίζεται η στατιστική συνάρτηση :

$$D_n = \sup |F_n(x) - F_0(x)|,$$

η οποία ονομάζεται απόσταση Kolmogorov μεταξύ της $F_n(x)$ και της $F_0(x)$.

Η στατιστική απόσταση D_n είναι το μέγιστο της απόλυτης τιμής της διαφοράς της συνάρτησης κατανομής της $F_0(x)$ από την εμπειρική συνάρτηση $F_n(x) = \frac{k}{n}$, όπου k είναι ο αριθμός των παρατηρήσεων που είναι μικρότερες ή ίσες από την τιμή x (πλήθος των $x_i \leq x$). Η H_0 απορρίπτεται σε επίπεδο σημαντικότητας α , όταν η τιμή της στατιστικής συνάρτησης D_n είναι μεγαλύτερη από την τιμή $D_{n,\alpha}$. Η τιμή $D_{n,\alpha}$ δίνεται σε κατάλληλους πίνακες, αλλά και σε στατιστικά πακέτα, όπως το SPSS και η R.

Εάν η $F_0(x)$ είναι η συνάρτηση κατανομής της κανονικής κατανομής, τότε η παραπάνω διαδικασία χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της υπόθεσης, ότι τα δεδομένα προέρχονται από την κανονική κατανομή.

4.2.3. Μη παραμετρικοί έλεγχοι για δύο ανεξάρτητα δείγματα

Προκειμένου να ελεγχθεί η μηδενική υπόθεση ότι δύο ανεξάρτητα δείγματα προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό (ή εναλλακτικά έχουν την ίδια κατανομή), χρησιμοποιείται ο κατάλληλος μη παραμετρικός έλεγχος **U** των **Mann-Whitney**.

Υποθέτουμε την ύπαρξη ενός δείγματος x_1, x_2, \dots, x_n μεγέθους n από έναν πληθυσμό, και ένα δεύτερο δείγμα y_1, y_2, \dots, y_m μεγέθους m από έναν δεύτερο πληθυσμό. Ο έλεγχος των Mann-Whitney είναι ένας βαθμολογικός έλεγχος της υπόθεσης :

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2$$

βάσει των δύο ανεξάρτητων δειγμάτων μεγέθους n και m . Στην περίπτωση των ανεξάρτητων ομάδων, δεν είναι απαραίτητο τα δείγματα να έχουν το ίδιο μέγεθος.

Αρχικά, αναμειγνύουμε τα δύο δείγματα (δημιουργώντας ένα δείγμα), κατατάσσουμε σε αύξουσα σειρά τις παρατηρήσεις και καταγράφουμε την τάξη κάθε παρατήρησης. Εάν δύο ή περισσότερες παρατηρήσεις είναι ίσες κατ' απόλυτη τιμή, οι τάξεις τους αντικαθίστανται με την μέση τιμή των τάξεων. Αθροίζουμε τις τάξεις των παρατηρήσεων του νέου δείγματος X και συμβολίζουμε το άθροισμα με R_x . Υπολογίζεται η ποσότητα U_x ως εξής :

$$U_x = R_x - m(m + 1)/2$$

Στη συνέχεια υπολογίζεται η μέση τιμή της U_x ως εξής :

$$E(U_x) = \frac{nm}{2},$$

και η διακύμανση της U_x ως :

$$Var(U_x) = \frac{nm(m + n + 1)}{12}.$$

Τέλος, υπολογίζεται η στατιστική συνάρτηση

$$Z = \frac{U_x - E(U_x)}{\sqrt{Var(U_x)}},$$

η οποία ακολουθεί προσεγγιστικά την τυπική κανονική κατανομή όταν ισχύει η μηδενική υπόθεση της ισότητας των δύο μέσων τιμών.

Για τον έλεγχο των υποθέσεων :

a)	$H_0: \mu_1 \leq \mu_2$	b)	$H_0: \mu_1 \geq \mu_2$	c)	$H_0: \mu_1 = \mu_2$
	$H_1: \mu_1 > \mu_2$		$H_1: \mu_1 < \mu_2$		$H_1: \mu_1 \neq \mu_2$

οι αντίστοιχες κρίσιμες περιοχές είναι οι :

$$\text{a) } Z \geq Z_\alpha \quad \text{b) } Z \leq -Z_\alpha \quad \text{c) } |Z| \geq Z_{\alpha/2}.$$

Αναλυτικά, η μηδενική υπόθεση $H_0: \mu_1 \leq \mu_2$ απορρίπτεται έναντι της εναλλακτικής $H_1: \mu_1 > \mu_2$, εάν η τιμή της στατιστικής συνάρτησης Z είναι μεγαλύτερη ή ίση από την τιμή Z_α . Αντίστοιχα, απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση $H_0: \mu_1 \geq \mu_2$ έναντι της εναλλακτικής $H_1: \mu_1 < \mu_2$, εάν η τιμή της στατιστικής συνάρτησης Z είναι μικρότερη ή ίση από την τιμή $-Z_\alpha$. Τέλος, απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση $H_0: \mu_1 = \mu_2$ έναντι της εναλλακτικής $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$, εάν η στατιστική συνάρτηση Z έχει τιμή που είναι μικρότερη από την τιμή $-Z_{\alpha/2}$ ή μεγαλύτερη από την τιμή $Z_{\alpha/2}$.

4.2.4. Μη παραμετρικοί έλεγχοι για k ανεξάρτητα δείγματα

Εάν διαπιστωθεί ότι τα δεδομένα δεν ακολουθούν την Κανονική κατανομή, προκειμένου να μελετηθούν οι τιμές μιας μεταβλητής, σε k διαφορετικές και ανεξάρτητες πληθυσμιακές ομάδες, χρησιμοποιείται ο μη παραμετρικός έλεγχος H των **Kruskal-Wallis**. Να σημειωθεί ότι ο έλεγχος αυτός, είναι ο ανάλογος, μη παραμετρικός, έλεγχος της ανάλυσης διασποράς.

Θεωρώντας k ανεξάρτητα δείγματα μεγέθους $n_i, i = 1, 2, \dots, k$ το καθένα και $n = n_1 + n_2 + \dots + n_k$, ελέγχουμε εάν τα k δείγματα προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό ή όχι. Η υπόθεση λοιπόν που ελέγχεται είναι η εξής :

H_0 : Τα k δείγματα προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό

H_1 : Τα k δείγματα δεν προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό

Αρχικά αναμειγνύονται τα δείγματα ώστε να αποτελούν ένα ενιαίο δείγμα και στη συνέχεια οι παρατηρήσεις διατάσσονται κατά αύξουσα σειρά μεγέθους. Συμβολίζουμε με $R_i, i = 1, 2, \dots, k$, το άθροισμα των βαθμών του i δείγματος στο ενιαίο δείγμα μεγέθους n . (Σημειώνεται ότι καθένα από τα n_i θα πρέπει να είναι μεγαλύτερο από 5.)

Η στατιστική συνάρτηση βάση της οποίας γίνεται ο έλεγχος είναι η εξής :

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1).$$

Αποδεικνύεται ότι η ποσότητα H ακολουθεί προσεγγιστικά την χ_{k-1}^2 κατανομή και η υπόθεση H_0 απορρίπτεται όταν $H > \chi_{k-1, \alpha}^2$. Αν υπάρχουν δεσμοί, δηλαδή αν κάποια τιμή εμφανίζεται στο ενιαίο δείγμα περισσότερο από μία φορές, τότε ο τύπος του στατιστικού H διορθώνεται ως εξής : Υπολογίζεται η ποσότητα

$$c = 1 - \frac{1}{n(n^2-1)} \sum_{i=1}^p \mu_i (\mu_i^2 - 1),$$

όπου ρ το πλήθος των πολλαπλών τιμών και μ_i η πολλαπλότητα της τιμής i . Τότε, $H' = \frac{H}{c}$ και η H_0 απορρίπτεται αν $H' > \chi_{k-1, \alpha}^2$. Σημειώνεται ότι για $k=2$ το κριτήριο των Kruskal-Wallis είναι ισοδύναμο με το κριτήριο των Mann-Whitney.

4.2.5. Έλεγχος Ανεξαρτησίας χ^2 του Pearson

Ο έλεγχος χ^2 χρησιμοποιείται γενικά για να εκτιμήσουμε αν δύο ή περισσότερα δείγματα, τα οποία αποτελούνται από δεδομένα συχνοτήτων, διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους. Εναλλακτικά, χρησιμοποιείται κυρίως για την ανάλυση πινάκων διασταύρωσης ή συνάφειας, με βάση δύο κατηγορικές μεταβλητές.

Σε ένα πίνακα συνάφειας με r γραμμές και c στήλες, συμβολίζουμε με O_{ij} τη συχνότητα εμφάνισης του κελιού (i,j) , δηλαδή αυτού που δημιουργείται από την γραμμή i και την στήλη j . Στόχος είναι η διερεύνηση του αν η μεταβλητή «γραμμή» και η μεταβλητή «στήλη» είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους. Η υπόθεση ανεξαρτησίας λοιπόν διατυπώνεται ως εξής :

$$H_0: p_{ij} = p_{i \cdot} \cdot p_{\cdot j}$$

Η στατιστική συνάρτηση που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης είναι η :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Όπου E_{ij} είναι οι αναμενόμενες συχνότητες και δίνονται από τη σχέση :

$E_{ij} = \frac{O_{i \cdot} \cdot O_{\cdot j}}{n}$, όπου $O_{i \cdot}$ και $O_{\cdot j}$ τα περιθώρια αθροίσματα των γραμμών και των στηλών, αντίστοιχα, και n το μέγεθος του δείγματος.

Η προαναφερθείσα λοιπόν στατιστική συνάρτηση χ^2 , υπό την H_0 , ακολουθεί την χ^2 κατανομή με $(r-1)(c-1)$ βαθμούς ελευθερίας. Απορρίπτεται δηλαδή η μηδενική υπόθεση και θεωρείται ότι οι δύο μεταβλητές δεν είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους, εάν η τιμή της στατιστικής συνάρτησης είναι ίση ή μεγαλύτερη από την τιμή $\chi_{(r-1)(c-1), \alpha}^2$, δηλαδή το ποσοστημόριο της κατανομής χ^2 με $(r-1)(c-1)$ βαθμούς ελευθερίας.

Στην περίπτωση που το μέγεθος του δείγματος είναι μικρό, αντί του ελέγχου ανεξαρτησίας χ^2 του Pearson, εφαρμόζεται ο ακριβής έλεγχος του Fisher (Fisher's exact test). Ο έλεγχος αυτός χρησιμοποιεί την κατανομή των συχνοτήτων O_{ij} δοθέντων των περιθωρίων αθροισμάτων $O_{i \cdot}$, $O_{\cdot j}$ και συγκρίνει τον πίνακα του δείγματος μόνο με εκείνους τους πίνακες που έχουν τα ίδια περιθώρια αθροίσματα, σε αντίθεση με τον χ^2 έλεγχο, που τον συγκρίνει με όλους τους δυνατούς πίνακες.

4.2.6. Έλεγχος για Τάση

Ο έλεγχος χ^2 εφαρμόζεται μόνο στην περίπτωση που οι δύο ποιοτικές μεταβλητές είναι κατηγορικές. Στην περίπτωση που η μία μεταβλητή είναι διατάξιμη, δεν εξετάζεται η ύπαρξη εξάρτησης μεταξύ των δύο μεταβλητών, αλλά εάν υπάρχει γραμμική τάση. Ουσιαστικά, εξετάζεται η ύπαρξη γραμμικής τάσης στα ποσοστά, ως προς τις κατηγορίες της διατάξιμης μεταβλητής. Σε αυτήν λοιπόν την περίπτωση, χρησιμοποιείται ο έλεγχος χ^2 για τάση (linear trend test).

Η υποθέσεις του ελέγχου είναι οι εξής :

$$H_0 : p_{1|1} = p_{1|2} = \dots = p_{1|k}$$

$$H_1 : p_{1|1} \leq p_{1|2} \leq \dots \leq p_{1|k}$$

όπου $p_{1|i} = a + bx_i$, με το x_i να είναι τα σκορ που αποδίδονται στις κατηγορίες της διατάξιμης μεταβλητής.

Η στατιστική συνάρτηση του ελέγχου είναι η εξής :

$$X_{\tau\alpha\sigma\eta}^2 = M^2 = \frac{[\sum_{i=1}^k r_i x_i - R\bar{x}]^2}{pq[\sum_{i=1}^k n_i x_i^2 - N\bar{x}^2]}$$

όπου r_i είναι η συχνότητα του «ναι» στο επίπεδο x_i , n_i είναι ο αριθμός των ατόμων στην κατηγορία αυτή, και

$$N = \sum_{i=1}^k n_i, \quad R = \sum_{i=1}^k r_i, \quad p = \frac{R}{N}, \quad q = 1 - p, \quad \bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^k n_i x_i}{N}.$$

Όταν ισχύει η μηδενική υπόθεση της ισότητας των ποσοστών, η στατιστική συνάρτηση ακολουθεί προσεγγιστικά την κατανομή χ^2 με 1 βαθμό ελευθερίας και η κρίσιμη περιοχή είναι η $\chi^2 \geq X_{1,\alpha}^2$.

Απορρίπτοντας δηλαδή την μηδενική υπόθεση, θεωρείται ότι τουλάχιστον δύο από τα ποσοστά δεν είναι ίσα μεταξύ τους, εάν η τιμή της στατιστικής συνάρτησης είναι μεγαλύτερη ή ίση από την τιμή $X_{1,\alpha}^2$. Το τεστ γραμμικής τάσης ορίζεται επίσης ως $M^2 = (N - 1)r^2$, όπου r^2 είναι ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson.

4.3 Έλεγχος των ροών (Runs Test) για το σύνολο του δείγματος

Πριν εφαρμοστεί οποιαδήποτε Στατιστική Ανάλυση, θα πρέπει πρώτα να ελεγχθεί η ανεξαρτησία των υπό μελέτη παρατηρήσεων, για το σύνολο του δείγματος. Ο έλεγχος της ανεξαρτησίας λοιπόν, θα γίνει σύμφωνα με τον Έλεγχο των Ροών (Runs Test) , εξετάζοντας τις υποθέσεις :

$$H_0 : \text{Το δείγμα είναι τυχαίο από κάποια κατανομή } F$$

$$H_1 : \text{Δεν ισχύει η } H_0$$

Στην περίπτωση που η F δεν είναι δίτιμη, όπως και στην πλειοψηφία των της παρούσας ανάλυσης, σημείο διαχωρισμού (cut Point) του δείγματος θεωρείται η μέση τιμή. (Πηγή : Ευαγγελάρας Χ., 2012).

Παρακάτω παρουσιάζονται οι πίνακες των αποτελεσμάτων του ελέγχου, δίνοντας την μέση τιμή της κάθε μεταβλητής, το πλήθος των τιμών που είναι μικρότερες αλλά και αντίστοιχα μεγαλύτερες από το cut point, ο αριθμός των ροών που έχουν δημιουργηθεί, η τιμή της εκάστοτε στατιστικής συνάρτησης Z και τέλος το ανάλογο p-value του ελέγχου :

Πίνακας 4.1 : Έλεγχος Ανεξαρτησίας Συνεχών μεταβλητών του δείγματος

Τεστ Ανεξαρτησίας	Βάρος	Ύψος	Ημερήσιος Αριθμός Φαρμάκων	Κάπνισμα
Test Value ^a	74,36	169,81	2,89	1,76
Cases < Test Value	88	74	67	51
Cases >= Test Value	72	86	93	109
Total Cases	160	160	160	160
Number of Runs	74	98	77	73
Z	-,993	2,784	-,308	,459
Asymp. Sig. (2-tailed)	,321	,005	,758	,646
a. Mean				

Πίνακας 4.2 : Έλεγχος Ανεξαρτησίας Κατηγορικών μεταβλητών του δείγματος

	Φύλο	Επάγγελμα	Ηλικία	Καταγωγή	Ηλικία Εμφάνισης Συμπτωμάτων	Οικογενειακό Ιστορικό	Coded_BMI	Τσιγάρα ανά ημέρα
Test Value ^a	1,48	2,89	4,71	3,43	2,07	1,97	2,67	3,35
Cases < Test Value	83	67	78	87	118	25	83	54
Cases >= Test Value	77	93	82	73	42	135	77	106
Total Cases	160	160	160	160	160	160	160	160
Number of Runs	88	77	88	74	64	45	74	77
Z	1,130	-,308	1,119	-1,021	,215	,548	-1,094	,790
Asymp. Sig. (2-tailed)	,259	,758	,263	,307	,829	,584	,274	,430
a. Mean								

Όπως είναι λοιπόν εμφανές, το p-value των ελέγχων είναι κατά πολύ μεγαλύτερο από το επίπεδο σημαντικότητας α που έχει ορισθεί, δίνοντας σαφείς ενδείξεις μη απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης της ανεξαρτησίας, για όλες τις υπό μελέτη μεταβλητές, εκτός από την μεταβλητή ύψος. Συμπερασματικά, οι παρατηρήσεις όλων των μεταβλητών, πλην του ύψους των ασθενών, μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελούν τυχαίο δείγμα από κάποια κατανομή F.

Έχοντας εξασφαλίσει την ανεξαρτησία του δείγματος, μπορούν να εφαρμοστούν έλεγχοι κανονικότητας, έλεγχοι ισότητας κατανομών αλλά και έλεγχοι του χ^2 ανεξαρτησίας.

4.4 Στατιστική Ανάλυση Ποσοτικών μεταβλητών του δείγματος

Από το πλήθος των υπό μελέτη μεταβλητών του δείγματος των επιληπτικών ασθενών, η μόνη ποσοτική μεταβλητή που παρουσιάζει ενδιαφέρον στατιστικής αλλά και ερμηνευτικής ανάλυσης, είναι εκείνη που εκφράζει τον αριθμό φαρμάκων, τα οποία χορηγούνται ημερησίως στους 160 ασθενείς.

Η ανάλυση θα χωριστεί σε δύο στάδια. Αρχικά, θα ελεγχθεί η Κανονικότητα του εν λόγω δείγματος, έτσι ώστε να αποφασισθεί ποιος είναι ο κατάλληλος παραμετρικός ή μη παραμετρικός έλεγχος και στη συνέχεια θα διεξαχθεί στατιστική συμπερασματολογία βάσει του επιλεγμένου ελέγχου.

4.4.1 Έλεγχος Κανονικότητας Kolmogorov-Smirnov για τον ημερήσιο αριθμό φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς

Με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS, έχει εφαρμοστεί ο έλεγχος Kolmogorov-Smirnov, προκειμένου να ελεγχθεί η υπόθεση :

$$H_0 : X \sim F_0,$$

όπου F_0 είναι η κανονική κατανομή, και εναλλακτική υπόθεση ότι τα δεδομένα δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή. Εφαρμόζοντας λοιπόν τον έλεγχο κανονικότητας για την κατανομή του ημερήσιου αριθμού φαρμάκων για το σύνολο του δείγματος, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης (p -value=0,001 και $Z=0,006$). Στη συνέχεια, παρουσιάζεται ο ακόλουθος συγκεντρωτικός πίνακας, ο οποίος εμπεριέχει την εκάστοτε τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου, το αντίστοιχο p -value καθώς και το συμπέρασμα του αν απορρίπτεται ή όχι η μηδενική υπόθεση της κανονικότητας για κάθε επίπεδο των παραγόντων, σε ε.σ. $\alpha=10\%$:

Πίνακας 4.3 : Έλεγχος Κανονικότητας του ημερήσιου αριθμού φαρμάκων που χορηγούνται στους ασθενείς.

	Τιμή Στατιστικής Συνάρτησης	P-value	Κατάσταση Μηδενικής Υπόθεσης
Φύλο :			
Άνδρας	0,195	<0,001	Απορρίπτεται
Γυναίκα	0,184	<0,001	Απορρίπτεται
Επάγγελμα :			
Φοιτητής-Μαθητής	0,295	<0,001	Απορρίπτεται
Συνταξιούχος	0,187	0,066	Απορρίπτεται
Άνεργος	0,169	0,024	Απορρίπτεται
Δημ. Υπάλληλος	0,275	0,001	Απορρίπτεται
Ιδ. Υπάλληλος	0,243	<0,001	Απορρίπτεται
Ελ. Επαγγελματίας	0,228	0,003	Απορρίπτεται
Άγνωστο	0,166	0,200	Δεν απορρίπτεται
Ηλικία :			
<19	0,985	.	
19-25	0,251	<0,001	Απορρίπτεται
26-30	0,217	0,033	Απορρίπτεται
31-35	0,154	0,128	Δεν απορρίπτεται
36-40	0,182	0,117	Δεν απορρίπτεται
41-50	0,234	<0,001	Απορρίπτεται
51-60	0,269	0,011	Απορρίπτεται
61-70	0,214	0,200	Δεν απορρίπτεται
>71	0,307	.	
Άγνωστο	0,273	0,200	Δεν απορρίπτεται
Καταγωγή :			
Αττική	0,191	0,023	Απορρίπτεται
Πελοπόννησος	0,163	0,022	Απορρίπτεται

Κεντρική Ελλάδα	0,173	0,027	Απορρίπτεται
Βόρειος Ελλάδα	0,175	0,111	Δεν απορρίπτεται
Νησιά	0,193	0,002	Απορρίπτεται
Εξωτερικό	0,128	0,200	Δεν απορρίπτεται
Άγνωστο	0,254	0,200	Δεν απορρίπτεται
Ηλικία Συμπτωμάτων :			
0-10	0,203	<0,001	Απορρίπτεται
10-20	0,130	0,007	Απορρίπτεται
20-30	0,193	0,040	Απορρίπτεται
Άνω των 30	0,179	0,078	Απορρίπτεται
Κάπνισμα :			
Ναι	0,170	0,001	Απορρίπτεται
Όχι	0,190	<0,001	Απορρίπτεται
Πρώην	0,168	0,200	Δεν απορρίπτεται
Οικογενειακό Ιστορικό:			
Ναι	0,228	0,002	Απορρίπτεται
Όχι	0,160	<0,001	Απορρίπτεται
Άγνωστο	0,186	0,067	Απορρίπτεται
Coded BMI :			
Φυσιολογικός	0,179	<0,001	Απορρίπτεται
Υπέρβαρος	0,168	0,002	Απορρίπτεται
Παχύσαρκος	0,188	0,007	Απορρίπτεται
Παρενέργειες :			
Ναι	0,216	<0,001	Απορρίπτεται
Όχι	0,146	<0,001	Απορρίπτεται

Σύμφωνα λοιπόν με τον άνωθεν πίνακα αποτελεσμάτων, παρατηρείται ότι σε όλες τις μεταβλητές, υπάρχει τουλάχιστον μία κατηγορία που δίνει ισχυρές ενδείξεις απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης, με p-value πολύ μικρότερο από το επίπεδο σημαντικότητας α που έχει οριστεί. Συμπερασματικά, υπάρχουν ενδείξεις απόρριψης της κανονικότητας του δείγματος και έτσι στη συνέχεια θα εφαρμοστούν οι κατάλληλοι μη παραμετρικοί έλεγχοι. Ελέγχοντας, την περίπτωση του αν η κατανομή του ημερήσιου αριθμού φαρμάκων για το σύνολο του δείγματος ακολουθεί κάποια άλλη γνωστή κατανομή, διεξάγεται το συμπέρασμα ότι υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ακολουθεί κατανομή Poisson (p -value=0.990, $Z=0,442$).

4.4.2 Μη παραμετρικοί έλεγχοι για τον ημερήσιο αριθμό φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς

Έχοντας απορρίψει λοιπόν την κανονικότητα της μεταβλητής του ημερήσιου αριθμού φαρμάκων, θα εφαρμοστούν οι αντίστοιχοι μη παραμετρικοί έλεγχοι, ο έλεγχος του Mann-Whitney (U) για δύο ανεξάρτητα δείγματα και ο έλεγχος του Kruskal Wallis (H) για k ανεξάρτητα δείγματα. Παρακάτω δίνεται ο συγκεντρωτικός πίνακας, ο οποίος εμπεριέχει την εκάστοτε τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου, το αντίστοιχο p-value καθώς και το συμπέρασμα του αν απορρίπτεται ή όχι η μηδενική υπόθεση ισότητας των μέσων :

Πίνακας 4.4 : Μη παραμετρικοί έλεγχοι Ισότητας κατανομών

	Τιμή Στατιστικής Συνάρτησης	P-value	Κατάσταση Μηδενικής Υπόθεσης
Φύλο	2869,00 (U)	0.255	Δεν απορρίπτεται
Επάγγελμα	20.624 (H)	0.002	Απορρίπτεται
Ηλικία	19,556 (H)	0,021	Απορρίπτεται
Καταγωγή	4,023 (H)	0,673	Δεν απορρίπτεται
Ηλικία Πρώτων Συμπτωμάτων	0,399 (H)	0,940	Δεν απορρίπτεται
Κάπνισμα	1,518 (H)	0,468	Δεν απορρίπτεται
Οικογενειακό Ιστορικό	3,041 (H)	0,219	Δεν απορρίπτεται
Coded_BMI	10,667 (H)	0,014	Απορρίπτεται
Παρενέργειες	2333,500 (U)	0,077	Απορρίπτεται

Ελέγχοντας λοιπόν τις υποθέσεις :

$$H_0: \text{Τα } k \text{ δείγματα προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό}$$

$$H_1: \text{Τα } k \text{ δείγματα δεν προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό}$$

όπου υπάρχουν ενδείξεις απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης, διεξάγονται τα ακόλουθα συμπεράσματα :

- Ο έλεγχος του Kruskal Wallis (H) αποκάλυψε σημαντική διαφορά στον μέσο αριθμό φαρμάκων που καταναλώνουν οι επιληπτικοί ασθενείς μεταξύ των επτά διαφορετικών κατηγοριών επαγγέλματος. Η τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου είναι $\chi^2(6)=20,624$ με αντίστοιχο p-value=0.002, μικρότερο από τα α επίπεδο σημαντικότητας. Οι ασθενείς που είναι συνταξιούχοι και αγνώστου επαγγέλματος, καταναλώνουν κατά μέσον όρο περισσότερα φάρμακα από τους υπόλοιπους ασθενείς (με μέση τιμή περίπου ίση με 4 φάρμακα ανά ημέρα και οι δύο κατηγορίες επαγγελματιών των ασθενών), ενώ οι φοιτητές και μαθητές

καταναλώνουν 1 φάρμακο την ημέρα, κατά μέσον όρο. Ο μέσος αριθμός φαρμάκων των υπόλοιπων ομάδων ισούται σχεδόν με 3 φάρμακα ανά μέρα.

- Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στον μέσο αριθμό φαρμάκων που καταναλώνουν ημερησίως οι ασθενείς μεταξύ των δέκα διαφορετικών ηλικιακών ομάδων. Η τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου είναι $\chi^2(9)=19,556$ με αντίστοιχο $p\text{-value}=0.021$. Συγκεκριμένα, κατά μέσον όρο οι ασθενείς ηλικίας 61-70 ετών, καταναλώνουν τα περισσότερα φάρμακα ημερησίως (σχεδόν 4 φάρμακα ανά ημέρα), ενώ οι ασθενείς ηλικίας 19-25 ετών, καταναλώνουν τα λιγότερα φάρμακα (σχεδόν 2 φάρμακα ανά ημέρα).
- Διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά στον μέσο αριθμό φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς ανά ημέρα, μεταξύ των τεσσάρων διαφορετικών κατηγοριών που σχηματίστηκαν βάσει του δείκτη μάζας σώματος (BMI). Η τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου είναι $\chi^2(3)=10,667$ και με αντίστοιχο $p\text{-value}=0.014$. Αναλυτικά, οι υπέρβαροι και οι παχύσαρκοι ασθενείς καταναλώνουν κατά μέσον όρο τα περισσότερα φάρμακα ημερησίως (σχεδόν 3 φάρμακα ανά ημέρα), ενώ οι ελλιποβαρείς ασθενείς, καταναλώνουν τα λιγότερα φάρμακα (1 φάρμακο ανά ημέρα).
- Τέλος, ο έλεγχος των Mann-Whitney (U) εφαρμόστηκε για τον έλεγχο της υπόθεσης ότι ο μέσος ημερήσιος αριθμός φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς που δεν παρουσιάζουν παρενέργειες διαφέρει από τον μέσο αριθμό φαρμάκων που χορηγούνται σε ασθενείς που εμφανίζουν παρενέργειες. Το αποτέλεσμα του ελέγχου ήταν στατιστικά σημαντικό και η μηδενική υπόθεση απορρίφθηκε με $p\text{-value}=0.077$. Επομένως, ο μέσος αριθμός ημερήσιας κατανάλωσης φαρμάκων διαφέρει μεταξύ εκείνων των ασθενών που εμφανίζουν παρενέργειες και εκείνων που δεν εμφανίζουν. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που εμφανίζουν παρενέργειες καταναλώνουν κατά μέσον όρο 3,235 φάρμακα ημερησίως, ενώ εκείνοι που δεν εμφάνισαν κάποιου είδους παρενέργεια, καταναλώνουν ημερησίως 2,71 φάρμακα κατά μέσον όρο.

Συνοπτικά, έχοντας απορρίψει την κανονικότητα των δεδομένων και σύμφωνα με τους παραπάνω μη παραμετρικούς ελέγχους, ο μέσος ημερήσιος αριθμός φαρμάκων που χορηγείται στους ασθενείς, διαφέρει ανάλογα με το επάγγελμα τους, την ηλικία τους, την κατηγορία που ανήκουν σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματος αλλά και το αν παρουσιάζουν ή όχι παρενέργειες από την φαρμακευτική τους αγωγή. Τα συμπεράσματα αυτά ήταν αναμενόμενα σύμφωνα με την περιγραφική ανάλυση, η οποία διεξήχθη στο προηγούμενο κεφάλαιο.

4.5 Στατιστική Ανάλυση Κατηγορικών μεταβλητών του δείγματος

Η πλειοψηφία λοιπόν των μεταβλητών της παρούσας ανάλυσης αποτελούν ποιοτικές, ή αλλιώς κατηγορικές, μεταβλητές. Αφορούν, όπως προαναφέρθηκε, δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (επάγγελμα, τόπος καταγωγής, ηλικία, φύλο), την ηλικία εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων της νόσου της επιληψίας, την ύπαρξη ή όχι οικογενειακού ιστορικού της ασθένειας, τις φαρμακευτικές ουσίες χορήγησης και την κατηγοριοποίηση αυτών, την ύπαρξη ή όχι παρενεργειών από την θεραπευτική αγωγή αλλά και τον τύπο παρενεργειών που εμφανίζουν οι ασθενείς.

Ο κατάλληλος έλεγχος για την διερεύνηση στατιστικά σημαντικής σχέσης μεταξύ αυτών των παραμέτρων είναι ο χ^2 έλεγχος ανεξαρτησίας. Θα εξετασθεί η ύπαρξη συνάφειας μεταξύ των φαρμακευτικών ουσιών που χορηγούνται στους ασθενείς, του συνδυασμού των φαρμακευτικών ουσιών, της κατηγορίας φαρμάκου και του τύπου παρενεργειών που εμφανίζουν οι ασθενείς, με τους εκάστοτε παράγοντες.

4.5.1 Στατιστική ανάλυση της φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών

Όπως έχει προαναφερθεί στους ασθενείς χορηγείται φαρμακευτική αγωγή μέσα από ένα σύνολο 65 διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών. Σε ορισμένους ασθενείς χορηγείται μονοθεραπεία (δηλαδή λαμβάνουν μόνο μία φαρμακευτική ουσία) και σε άλλους συνδυασμός φαρμακευτικών ουσιών. Υπενθυμίζεται βέβαια ότι υπάρχουν τέσσερις ασθενείς που δεν λαμβάνουν καμία φαρμακευτική θεραπεία.

Εξετάζοντας λοιπόν τις υποθέσεις :

H_0 : Οι φαρμακευτικές ουσίες που λαμβάνουν οι ασθενείς είναι ανεξάρτητες από τον παράγοντα
 H_1 : Όχι H_0

δίνεται ο ακόλουθος πίνακας με την τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου χ^2 του Pearson, το αντίστοιχο p-value καθώς και το συμπέρασμα του αν απορρίπτεται ή όχι η μηδενική υπόθεση ανεξαρτησίας :

Πίνακας 4.5 : Σχέση φαρμακευτικών Ουσιών που χορηγούνται στους ασθενείς και παράγοντα

	Τιμή Στατιστικής Συνάρτησης	P-value	Κατάσταση Μηδενικής Υπόθεσης
Επάγγελμα	436,993	0,032	Απορρίπτεται
Ηλικία	720,273	<0,001	Απορρίπτεται
Ηλικία Πρώτων Συμπτωμάτων	236,429	0,016	Απορρίπτεται
Φύλο	84,291	0,045	Απορρίπτεται
Οικογενειακό Ιστορικό	133,632	0,349	Δεν απορρίπτεται

Κάπνισμα	161,580	0,024	Απορρίπτεται
Coded_BMI	142,590	0,997	Δεν απορρίπτεται
Παρενέργειες	78,082	0,111	Δεν απορρίπτεται

Βασιζόμενοι στο p-value του ελέγχου, όπου υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης στο επίπεδο σημαντικότητας α που έχει ορισθεί, διεξάγονται τα ακόλουθα συμπεράσματα :

- Υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ των φαρμακευτικών ουσιών που λαμβάνει ο ασθενής και του επαγγέλματός του. Η τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου είναι $\chi^2(384)=436.993$ και με αντίστοιχο p-value=0.032.
- Φαίνεται να υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ των φαρμακευτικών ουσιών που λαμβάνει ο ασθενής και της ηλικιακής του κλάσης. Η τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου είναι $\chi^2(576)=720,273$ και με αντίστοιχο p-value<0.001.
- Υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ των φαρμακευτικών ουσιών που λαμβάνει ο ασθενής και της ηλικίας εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων της νόσου. Η τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου είναι $\chi^2(192)=236.429$ και με αντίστοιχο p-value=0.016.
- Φαίνεται να υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ του παράγοντα φύλου των φαρμακευτικών ουσιών που λαμβάνουν οι ασθενείς Η τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου είναι $\chi^2(64)=84.291$ και με αντίστοιχο p-value=0.045.
- Τέλος, διαπιστώνεται ότι υπάρχει ισχυρή σχέση μεταξύ των φαρμακευτικών ουσιών που λαμβάνουν οι ασθενείς και της καπνιστικής τους συνήθειας. Η τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου είναι $\chi^2(128)=161.580$ και με αντίστοιχο p-value=0.024.

Συγκεντρωτικά λοιπόν, διαπιστώνεται ότι οι παράγοντες επάγγελμα, φύλο, ηλικία, ηλικία πρώτων συμπτωμάτων και κάπνισμα επηρεάζουν την χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών στους ασθενείς του δείγματος.

Προκειμένου να γίνει μια πιο ξεκάθαρη ανάλυση των φαρμακευτικών ουσιών και βασιζόμενοι στους συνδυασμούς αυτών, όπως βρέθηκαν στο κεφάλαιο της περιγραφικής ανάλυσης, δημιουργήθηκε μια καινούρια μεταβλητή με οκτώ διαφορετικές κατηγορίες. Η μεταβλητή αυτή θα ονομάζεται «Συνδυασμός φαρμακευτικών ουσιών » και τα επίπεδά της θα είναι τα εξής :

Συνδυασμός φαρμακευτικών ουσιών

1	Λεβητρακετάμη (Μονοθεραπεία)
2	Οξυκαρβαζεπίνη (Μονοθεραπεία)
3	Καρβαζεπίνη (Μονοθεραπεία)
4	Βαλπροϊκό Οξύ (Μονοθεραπεία)
5	Λαμοτριγίνη (Μονοθεραπεία)
6	Λεβητρακετάμη - Καρβαζεπίνη
7	Λεβητρακετάμη- Οξυκαρβαζεπίνη Λεβητρακετάμη- Οξυκαρβαζεπίνη-Τοπιραμάτη Λεβητρακετάμη- Οξυκαρβαζεπίνη-Λοραζεπάμη Λεβητρακετάμη – Λαμοτριγίνη Λεβητρακετάμη – Λακοσαμίδη Λεβητρακετάμη – Λακοσαμίδη – Καρβαζεπίνη Λεβητρακετάμη - Εσκιταλοπράμη
8	Λοιποί συνδυασμοί

Επανεξετάζοντας λοιπόν, τις υποθέσεις :

H_0 : Οι συνδυασμοί φαρμακευτικών ουσιών που λαμβάνουν οι ασθενείς είναι ανεξάρτητοι από τον παράγοντα

H_1 : Δεν ισχύει η H_0

δίνεται ο ακόλουθος πίνακας αποτελεσμάτων :

Πίνακας 4.6 : Σχέση συνδυασμού φαρμακευτικών Ουσιών που χορηγείται στους ασθενείς και παράγοντα

	Τιμή Στατιστικής Συνάρτησης	P-value	Κατάσταση Μηδενικής Υπόθεσης
Επάγγελμα	54.776	0.089	Απορρίπτεται
Ηλικία	6.025	0.014	Απορρίπτεται
Ηλικία Πρώτων Συμπτωμάτων	0.121	0.728	Δεν απορρίπτεται
Φύλο	9.717	0.205	Δεν απορρίπτεται
Οικογενειακό Ιστορικό	14.748	0.396	Δεν απορρίπτεται
Κάπνισμα	14.698	0.399	Δεν απορρίπτεται
Coded_BMI	40.114	0.007	Απορρίπτεται
Παρενέργειες	6.029	0.536	Δεν απορρίπτεται

Σύμφωνα με τον άνωθεν πίνακα αποτελεσμάτων, όταν παρατηρούνται ενδείξεις απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης της ανεξαρτησίας, διεξάγεται η ακόλουθη στατιστική συμπερασματολογία :

- Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 ανεξαρτησίας, υπάρχουν στατιστικές ενδείξεις ότι υπάρχει σχέση μεταξύ του επαγγέλματος των ασθενών και του συνδυασμού φαρμακευτικών ουσιών που τους χορηγούνται. Η τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου είναι $\chi^2(42)=54,776$ και με αντίστοιχο p-value=0.089.
- Για την διερεύνηση της ύπαρξης γραμμικής σχέσης μεταξύ του συνδυασμού φαρμακευτικών ουσιών και της ηλικίας των ασθενών, εφαρμόστηκε ο έλεγχος χ^2 για τάση (linear trend test). Προκύπτει λοιπόν, ότι υπάρχει σημαντική γραμμική σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών. Η τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου είναι $\chi^2(1)=6.025$ και με αντίστοιχο p-value=0.014.
- Τέλος, διαπιστώνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της κατηγορίας BMI των ασθενών και του συνδυασμού φαρμακευτικών ουσιών που τους χορηγούνται. Η τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου είναι $\chi^2(21)=40.114$, με p-value=0.007.

Ανακεφαλαιωτικά, διαπιστώνεται ότι οι παράγοντες επάγγελμα, ηλικία και κατηγορία BMI επηρεάζουν την χορήγηση του εκάστοτε συνδυασμού φαρμακευτικών ουσιών στους επιληπτικούς ασθενείς του δείγματος. Παρατηρείται διαφορά αποτελεσμάτων σε σχέση με το αρχικό σύνολο των φαρμακευτικών ουσιών, γεγονός που ήταν αναμενόμενο, αφού η καινούρια μεταβλητή που φτιάχτηκε ασχολείται με τις αντιεπιληπτικές και μόνο ουσίες και τον συνδυασμό αυτών. Αντίθετα στο σύνολο των φαρμακευτικών ουσιών, υπενθυμίζεται ότι υπάρχουν ουσίες που αφορούν και άλλες παθήσεις, πλην της επιληψίας, δηλαδή υπάρχουν ουσίες που αφορούν τον θυρεοειδή, το καρδιαγγειακό σύστημα, τον διαβήτη, αντικαταθλιπτικά και άλλα.

4.5.2 Στατιστική ανάλυση των παρενεργειών που παρουσιάζουν οι ασθενείς

Από το δείγμα των 160 επιληπτικών ασθενών, το 32,5% (52 ασθενείς) , εμφάνισε παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή που τους έχει χορηγηθεί. Επισημαίνεται ότι σύμφωνα με τους προηγούμενους ελέγχους, ο μόνος παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει την εμφάνιση παρενεργειών είναι ο ημερήσιος αριθμός φαρμάκων.

Όπως διατυπώθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο, οι παρενέργειες αυτές έχουν διαχωριστεί σε επτά διαφορετικές κατηγορίες (Αλλεργία, Ψυχικές διαταραχές, Ζάλη-Άλγος-Διπλωπία, Υπνηλία-Κόπωση, Πυρετός, Τρόμος άκρων και άλλο). Σκοπός είναι να εντοπισθεί ποιοι παράγοντες σχετίζονται με το είδος των παρενεργειών που παρουσιάζουν οι ασθενείς.

Εφαρμόζοντας λοιπόν, τον χ^2 έλεγχο ανεξαρτησίας στο σύνολο των 52 ασθενών που παρουσιάζουν παρενέργειες για τον έλεγχο των υποθέσεων :

$$H_0 : \text{Οι παρενέργειες που εμφανίζουν οι ασθενείς είναι ανεξάρτητες από τον παράγοντα}$$

$$H_1 : \text{Δεν ισχύει η } H_0$$

δίνεται ο ακόλουθος πίνακας αποτελεσμάτων, ο οποίος περιλαμβάνει την εκάστοτε τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου, το αντίστοιχο p-value καθώς και το συμπέρασμα του αν απορρίπτεται ή όχι η μηδενική της ανεξαρτησίας :

Πίνακας 4.7 : Σχέση τύπου παρενεργειών στους ασθενείς και παράγοντα

	Τιμή Στατιστικής Συνάρτησης	P-value	Κατάσταση Μηδενικής Υπόθεσης
Φύλο	12,112	0,060	Απορρίπτεται
Ηλικία	0.748	0,387	Δεν απορρίπτεται
Κάπνισμα	13,869	0,309	Δεν απορρίπτεται
Coded_BMI	10,396	0,581	Δεν απορρίπτεται
Οικογενειακό Ιστορικό	10,814	0,545	Δεν απορρίπτεται
Φαρμακευτική Ουσία	102,451	0,033	Απορρίπτεται
Κατηγορία Φαρμάκου	13,645	0,752	Δεν απορρίπτεται
Ημερήσιος Αριθμός Φαρμάκων	16,975 (H)	0.009	Απορρίπτεται
Συνδυασμός Φαρμακευτικών Ουσιών	46.784	0.282	Δεν απορρίπτεται

Όπου υπάρχουν ενδείξεις απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης της ανεξαρτησίας, διεξάγεται η ακόλουθη στατιστική συμπερασματολογία :

- Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 ανεξαρτησίας, υπάρχουν στατιστικές ενδείξεις ότι υπάρχει σχέση μεταξύ του φύλου των ασθενών και του τύπου παρενεργειών που εμφανίζουν. Η τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου είναι $\chi^2(6)=12.112$, με p-value=0.060. Συγκεκριμένα, όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο της περιγραφικής ανάλυσης, από το δείγμα των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες το 59,6% ήταν γυναίκες. Όσον αφορά τους τύπους παρενεργειών, αναφέρεται ότι υπνηλία-κόπωση και πυρετό εμφάνισαν μόνο οι γυναίκες, ενώ ζάλη-άλγος εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό οι άνδρες ασθενείς (συγκεκριμένα το 77,8%).
- Υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ των φαρμακευτικών ουσιών που λαμβάνουν οι ασθενείς και τύπου παρενεργειών που παρουσιάζουν. Η τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου είναι $\chi^2(78)=102.451$, με p-value=0.033. Αναλυτικά, σε μεγαλύτερο ποσοστό οι ουσίες που καταναλώνουν οι ασθενείς που εμφάνισαν αλλεργία είναι η Λαμοτριγίνη, η Ασπιρίνη και η Καρβαμαζεπίνη (με ποσοστα20% αντίστοιχα). Ψυχικές διαταραχές εμφάνισε το 42,9% των ασθενών που παίρνει Λεβητιρακετάμη, από

τους ασθενείς που εμφάνισαν υπνηλία-κόπωση το 42,9% έκανε χρήση Οξυκαρβαζεπίνης, από τους ασθενείς που εμφάνισαν πυρετό στο 50% χορηγήθηκε Οξυκαρβαζεπίνη και στο υπόλοιπο 50% χορηγήθηκε Φαινυτοΐνη. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν ως παρενέργεια τρόμο των άκρων, το 75,5% έκανε χρήση Βαλπροϊκού Οξέως και το υπόλοιπο 25% έκανε χρήση Τοπιραμάτης. Στις άλλες δύο κατηγορίες παρενεργειών διακυμαίνονται αρκετά τα ποσοστά για κάθε φαρμακευτική ουσία που χορηγείται στους επιληπτικούς ασθενείς του δείγματος.

- Τέλος, έχοντας απορρίψει την κανονικότητα των δεδομένων, με p-values πολύ μεγαλύτερα από το ορισμένο επίπεδο σημαντικότητας α , ο μη παραμετρικός έλεγχος του Kruskal Wallis (H), υποδεικνύει σημαντική διαφορά στον μέσο αριθμό φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς μεταξύ των επτά διαφορετικών τύπων παρενεργειών που εμφανίζουν. Η τιμή της στατιστικής συνάρτησης του ελέγχου είναι $\chi^2(6)=16.975$ με αντίστοιχο p-value=0.009. Αναφέρεται ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν τρόμο των άκρων καταναλώνουν κατά μέσον όρο 4,5 φάρμακα ημερησίως, ενώ οι ασθενείς που εμφάνισαν υπνηλία-κόπωση καταναλώνουν κατά μέσον όρο 1,7 φάρμακα ανά ημέρα.

Συγκεντρωτικά λοιπόν, διαπιστώνεται ότι οι παράγοντες φύλο και φαρμακευτική ουσία επηρεάζουν το είδος παρενεργειών που εμφανίζουν οι ασθενείς του δείγματος και ότι ο μέσος ημερήσιος αριθμός φαρμάκων που χορηγείται στους ασθενείς διαφέρει ανάλογα με τον τύπο παρενεργειών.

Το σύνολο των αποτελεσμάτων των ελέγχων συμφωνούν με τις ενδείξεις που δόθηκαν από την περιγραφική ανάλυση και δίνουν μία σαφή εικόνα των παραγόντων που επηρεάζουν την θεραπευτική αγωγή που ακολουθούν οι ασθενείς.

Προκειμένου να γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας με εκείνη που αναφέρθηκε στο τέλος του προηγούμενου κεφαλαίου, παρουσιάζονται τα ακόλουθα στοιχεία. Υπενθυμίζεται ότι από τους 52 ασθενείς που παρουσίασαν παρενέργειες, μόνο οι 7 είχαν συμπτώματα καταθλιπτικής συμπεριφοράς και ψυχικών διαταραχών. Από τους 7 αυτούς λοιπόν ασθενείς, οι 5 έκαναν χρήση νεότερων AEDs με υψηλό ρίσκο πρόκλησης κατάθλιψης. Αναλυτικά, από τους ασθενείς με ψυχικές διαταραχές το 42,9% έκανε χρήση Λεβετιρακετάμης, το 28,6% έκανε χρήση Τοπιραμάτης και το 14,3% έκανε χρήση Βιγαμπατρίνης. Η σχετική πιθανότητα, ένας ασθενής, ο οποίος περιλαμβάνει στην φαρμακευτική του αγωγή νεότερα AEDs υψηλού ρίσκου, είναι περίπου 0,7 φορές μικρότερη από την αντίστοιχη σχετική πιθανότητα να μην εμφανίσει τέτοιο ψυχικό σύμπτωμα (OR=0.3125; 95% [CI] 0,0474; 2,0583). Τα αποτελέσματα αυτά διαφέρουν εμφανώς από εκείνα της προαναφερθείσας μελέτης, γεγονός όμως που ήταν αναμενόμενο καθώς η πλειοψηφία του δείγματος μας δεν κάνει μονοθεραπεία αλλά συνδυασμό φαρμακευτικών ουσιών.

Κεφάλαιο 5

Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών – Παραγοντική Ανάλυση

5.1 Εισαγωγή

Στις στατιστικές αναλύσεις, όταν είναι υπό μελέτη μόνο ένα χαρακτηριστικό του δείγματος ή πολλά, αλλά ανεξάρτητα μεταξύ τους, χαρακτηριστικά, εφαρμόζονται κλασικές τεχνικές της περιγραφικής ανάλυσης (περιγραφικά μέτρα, ιστογράμματα, θηκογράμματα) αλλά και της στατιστικής συμπερασματολογίας (έλεγχοι υποθέσεων κ.α.). Σε περιπτώσεις όμως, όπου κρίνεται αναγκαία η εξέταση περισσότερων από ένα χαρακτηριστικών συγχρόνως, εφαρμόζονται τεχνικές της Πολυμεταβλητής Στατιστικής ανάλυσης (Multivariate Statistical Analysis).

Οι τρεις δημοφιλέστερες τεχνικές της πολυμεταβλητής ανάλυσης είναι :

1. Η ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών (Principal Components Analysis- PCA)
2. Η ανάλυση Παραγόντων (Factor Analysis- FA)
3. Η ανάλυση κατά Συστάδες (Cluster Analysis- CA)

Λόγω της τεχνολογικής ανάπτυξης των τελευταίων ετών, υπάρχει πληθώρα πλέον στατιστικών πακέτων (MINITAB, SPSS, SAS, STATA κ.α.), τα οποία μπορούν να επεξεργαστούν τον όγκο των απαιτούμενων υπολογισμών για την πρακτική εφαρμογή των τεχνικών της πολυμεταβλητής ανάλυσης. Συνεπώς, η ανάλυση αυτή των δεδομένων, εφαρμόζεται ευρέως σε πλήθος διαφορετικών επιστημονικών κλάδων, όπως :

- ❖ Στις Ιατρικές επιστήμες (Ψυχιατρική, Παθολογία, Φαρμακολογία κ.α.), όπου στόχος είναι η εύρεση παραγόντων που επηρεάζουν την εμφάνιση κάποιας νόσου, προκειμένου να υπάρξει αποτελεσματική διάγνωση και θεραπεία (FA)
- ❖ Στις Βιο-επιστήμες (Βιολογία, Ζωολογία, Οικολογία, κ.α.), με στόχο την ομαδοποίηση διαφόρων μονάδων (CA)
- ❖ Στις Κοινωνικές επιστήμες (Ψυχολογία, Κοινωνιολογία, Εγκληματολογία, κ.α.) , με στόχο την εξέταση προτύπων συμπεριφοράς, εγκλημάτων, κουλτούρας κ.α.
- ❖ Στις Πολιτικές και Οικονομικές Επιστήμες
- ❖ Στην εξόρυξη δεδομένων (Data mining)
- ❖ Στην Αρχαιολογία
- ❖ Στον Έλεγχο Ποιότητας
- ❖ Στις σύγχρονες τεχνολογίες της πληροφορικής αλλά και στην αξιοποίηση δεδομένων που συλλέγονται από το Διαδίκτυο.

Στην παρούσα λοιπόν μελέτη θα εφαρμοστούν οι τεχνικές της ανάλυσης Κυρίων Συνιστωσών (PCA) καθώς και της ανάλυσης Παραγόντων (FA). Η πρώτη έχει ως στόχο την δημιουργία ενός μικρού αριθμού γραμμικών συνδυασμών των αρχικών μεταβλητών, έτσι ώστε οι γραμμικοί αυτοί συνδυασμοί να είναι ασυσχέτιστοι μεταξύ τους αλλά και να περιέχουν όσο το δυνατόν μεγαλύτερο μέρος της πληροφορίας των αρχικών μεταβλητών. Η παραγοντική ανάλυση που θα εφαρμοστεί, έχει στόχο να διερευνήσει τη στοχαστική δομή του συνόλου των μεταβλητών, ανιχνεύοντας την ύπαρξη κάποιων παραγόντων, οι οποίοι επηρεάζουν όλες τις διαθέσιμες μεταβλητές και μοντελοποιούν τη συμπεριφορά τους.

Για τη θεωρητική παρουσίαση σε αυτό το κεφάλαιο, έχουν χρησιμοποιηθεί οι σημειώσεις του μαθήματος Πολυμεταβλητή Ανάλυση [Κούτρας 2015].

5.2 Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών

Η τεχνική της ανάλυσης Κυρίων συνιστωσών προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Karl Pearson το 1901. Πίστευε ότι χρήση αυτής της μεθόδου θα έδινε λύση σε μερικά βιομετρικά προβλήματα, χωρίς όμως να προτείνει κάποια πρακτική υπολογιστική διαδικασία για περιπτώσεις με περισσότερες από τρεις μεταβλητές. Το 1933, ο Hotelling πρότεινε ορισμένες υπολογιστικές τεχνικές, οι οποίες όμως δεν ήταν εύκολα πραγματοποιήσιμες, αφού δεν υπήρχαν προγράμματα επίλυσης των πολύπλοκων υπολογισμών τους.

Όπως προαναφέρθηκε λοιπόν, σε αυτή την ενότητα, θα δημιουργηθούν ορισμένοι γραμμικοί συνδυασμοί, ασυσχέτιστοι μεταξύ τους, οι οποίοι θα περιέχουν το μεγαλύτερο μέρος της διακύμανσης των 18 υπό μελέτη αρχικών μεταβλητών, του δείγματος των 160 ασθενών. Στόχος λοιπόν είναι να αντικατασταθεί το σύνολο των X_1, X_2, \dots, X_{18} αρχικών μεταβλητών, από ένα σημαντικό μικρότερο πλήθος μεταβλητών Y_1, Y_2, \dots . Θεωρώντας τη νέα μεταβλητή :

$$Y = \alpha_1 X_1 + \alpha_2 X_2 + \dots + \alpha_{18} X_{18}$$

η οποία αποτελεί γραμμικό συνδυασμό των X_1, X_2, \dots, X_{18} , προσδιορίζονται οι τιμές των $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_{18} \in R$, έτσι ώστε οι τιμές (scores) των 160 ασθενών για τη μεταβλητή Y , δηλαδή τα

$$y_i = \alpha_1 X_{i1} + \alpha_2 X_{i2} + \dots + \alpha_{18} X_{i18}, \quad i = 1, 2, \dots, 160$$

Να διατηρούν όσο το δυνατόν περισσότερο τις αποστάσεις που έχουν τα άτομα ως προς όλες τις αρχικές μεταβλητές.

Σημειώνεται ότι οι αρχικές μεταβλητές απαρτίζουν τον 160×18 πίνακα $X = (x_{ij})$, ο οποίος στη θέση (i,j) περιέχει την τιμή x_{ij} που καταγράφηκε στον i ασθενή για το χαρακτηριστικό j .

Για να κατασκευαστούν λοιπόν οι κύριες συνιστώσες (Y) χρειάζεται να βρεθούν οι ιδιοτιμές και τα ιδιοδιανύσματα του δειγματικού πίνακα συσχετίσεων των δεδομένων. Τονίζεται σε αυτό το σημείο ότι θα γίνει τυποποίηση των δεδομένων του δείγματος, καθώς οι μεταβλητές έχουν διαφορετική κλίμακα μέτρησης η καθεμία, επομένως οι γραμμικοί συνδυασμοί που θα βρεθούν δεν θα επηρεάζονται από τις μονάδες μέτρησης. Η μεγαλύτερη ιδιοτιμή και το αντίστοιχο ιδιοδιάνυσμα θα αντιστοιχούν στην πρώτη κύρια συνιστώσα, η δεύτερη μεγαλύτερη ιδιοτιμή και το αντίστοιχο ιδιοδιάνυσμα θα αντιστοιχούν στην δεύτερη κύρια συνιστώσα κλπ. Η διακύμανση της κάθε κύριας συνιστώσας είναι ίση με την αντίστοιχη ιδιοτιμή που τη δημιουργήσε. Στη συνέχεια θα πρέπει να ληφθεί η απόφαση του πλήθους των κυρίων συνιστωσών που θα διατηρήσουμε. Είναι λογικό ότι όσο λιγότερες οι κύριες συνιστώσες, σε σχέση με τις 18 μεταβλητές, τόσο μεγαλύτερη απώλεια πληροφορίας θα υπάρχει. Η απόφαση αυτή θα ληφθεί σύμφωνα με το Κριτήριο του Kaiser.

Ο Kaiser πρότεινε να διατηρούνται μόνο οι ιδιοτιμές που είναι μεγαλύτερες από τη μέση τιμή των ιδιοτιμών $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_p$, για $p=18$, δηλαδή από την ποσότητα :

$$\bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_p}{p} = \frac{Dis(N)}{p} = \frac{tr(Z'Z)}{p}$$

Αφού θα γίνει χρήση του πίνακα συσχετίσεων, ισχύει ότι $tr(Z'Z)=p$, οπότε η μέση τιμή των $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_p$ ισούται με $\bar{\lambda} = 1$. Συμπερασματικά, θα διαλέγονται τόσες συνιστώσες όσες ιδιοτιμές μεγαλύτερες της μονάδας υπάρχουν.

Στη συνέχεια, θα πρέπει να δοθεί η ερμηνεία των ευρημάτων, εξετάζοντας τις συσχετίσεις μεταξύ των αρχικών μεταβλητών και των μεταβλητών που αντιστοιχούν στις κύριες συνιστώσες, οι οποίες χρίζουν ερμηνείας. Έτσι αφότου κατασκευαστούν οι κύριες συνιστώσες θα πρέπει να δοθούν σε αυτές κάποια φυσική ερμηνεία, η οποία βοηθά στην κατανόηση του μηχανισμού συσχέτισης ανάμεσα στις αρχικές μεταβλητές του δείγματος.

Τέλος, αναφέρεται ότι στην περίπτωση που μία αρχική μεταβλητή είναι ασυσχέτιστη με όλες τις υπόλοιπες, κρίνεται ορθό να αφαιρεθεί από την ανάλυση, αφού αν διατηρηθεί, κάποια από τις κύριες συνιστώσες θα ταυτιστεί μαζί της. Εάν λοιπόν συμβεί αυτό, θα πρέπει να μελετηθεί αυτοτελώς και μεμονωμένα, χωρίς να συμπεριληφθεί στην πολυμεταβλητή ανάλυση.

Σύμφωνα με την άνωθεν περιγραφή και με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος MINITAB, προβαίνουμε σε εφαρμογή της τεχνικής της ανάλυσης Κυρίων συνιστωσών. Αρχικά, δίνεται ο πίνακας συσχετίσεων των τυποποιημένων παραμέτρων, ο οποίος περιλαμβάνει την τιμή του συντελεστή συσχέτισης του Pearson και το αντίστοιχο p -value του ελέγχου, για παράδειγμα η τιμή του συντελεστή συσχέτισης του Pearson για της

μεταβλητές Επάγγελμα και Φύλο ισούνται με 0,076 και p-value=0.341, δίνοντας έτσι ενδείξεις ότι οι μεταβλητές αυτές είναι ασυσχέτιστες μεταξύ τους .

Πίνακας 5.1 : Πίνακας Συσχετίσεων Τυποποιημένων Δεδομένων

	Φύλο	Επάγγελμα	Καταγωγή	Ηλικία
Επάγγελμα	0,076			
	0,341			
Καταγωγή	0,042	0,104		
	0,595	0,191		
Ηλικία	-0,014	0,128	-0,026	
	0,864	0,106	0,741	
Ηλικία_Συμπτωμάτ	-0,092	0,005	0,093	0,345
	0,246	0,955	0,241	0,000
Οικ._Ιστορικό	0,104	0,052	0,029	-0,013
	0,190	0,518	0,719	0,867
Βάρος	0,554	0,155	-0,107	0,128
	0,000	0,050	0,177	0,106
Υψος	0,745	0,078	-0,066	0,007
	0,000	0,328	0,406	0,932
BMI	0,192	0,146	-0,079	0,145
	0,015	0,065	0,320	0,068
CODED_BMI	0,183	0,047	-0,116	0,147
	0,021	0,555	0,143	0,064
Κάπνισμα	-0,037	-0,043	0,164	-0,059
	0,646	0,589	0,038	0,456
Τσιγάρα/Ημέρα	-0,073	0,000	0,111	-0,095
	0,356	1,000	0,162	0,234
Αριθμός_φαρμάκων	0,086	0,235	-0,071	0,209
	0,278	0,003	0,369	0,008
Συνδιασμός_φαρμά	0,067	0,275	0,047	0,195
	0,403	0,000	0,551	0,014
Παρενέργειες	0,107	-0,129	-0,121	-0,118
	0,176	0,105	0,126	0,138
Τύπος_Παρενεργει	0,102	-0,132	-0,137	-0,136
	0,198	0,096	0,085	0,086
Ουσία_Παρενεργει	-0,086	0,138	0,053	0,172
	0,278	0,082	0,504	0,030
Κατηγορία_Φ._Παρ	-0,098	0,134	0,136	0,086
	0,216	0,091	0,086	0,280

	Ηλικία_Συμπτωμάτ	Οικ._Ιστορικό	Βάρος	Υψος
Οικ._Ιστορικό	0,100			
	0,210			
Βάρος	0,022	-0,064		
	0,779	0,424		
Υψος	-0,018	0,081	0,566	
	0,824	0,306	0,000	
BMI	0,031	-0,139	0,844	0,044
	0,700	0,080	0,000	0,582
CODED_BMI	0,037	-0,175	0,795	0,076
	0,640	0,027	0,000	0,340
Κάπνισμα	0,050	0,077	0,076	-0,000
	0,532	0,335	0,340	0,996
Τσιγάρα/Ημέρα	-0,043	-0,061	0,001	-0,128
	0,592	0,442	0,991	0,106
Αριθμός_φαρμάκων	0,013	0,019	0,245	0,046
	0,868	0,815	0,002	0,565
Συνδιασμός_φαρμά	0,028	-0,042	0,233	-0,016
	0,729	0,595	0,003	0,845
Παρενέργειες	-0,060	-0,016	0,062	0,088
	0,453	0,843	0,436	0,271
Τύπος_Παρενεργει	-0,138	0,002	0,065	0,126
	0,083	0,979	0,417	0,113
Ουσία_Παρενεργει	0,088	-0,035	-0,073	-0,107
	0,269	0,661	0,358	0,177
Κατηγορία_Φ._Παρ	0,040	0,017	-0,079	-0,114
	0,620	0,834	0,321	0,151

	BMI	CODED_BMI	Κάπνισμα	Τσιγάρα/Ημέρα
CODED_BMI	0,911			
	0,000			
Κάπνισμα	0,083	0,060		
	0,299	0,453		
Τσιγάρα/Ημέρα	0,076	0,098	0,761	
	0,339	0,217	0,000	
Αριθμός_φαρμάκων	0,275	0,231	-0,016	-0,039
	0,000	0,003	0,844	0,627
Συνδιασμός_φαρμά	0,303	0,224	-0,061	-0,041
	0,000	0,004	0,443	0,605
Παρενέργειες	0,010	-0,021	-0,145	-0,050
	0,899	0,795	0,068	0,530
Τύπος_Παρενεργει	-0,015	-0,023	-0,049	0,017
	0,848	0,776	0,539	0,836
Ουσία_Παρενεργει	-0,007	-0,023	0,119	0,032
	0,926	0,777	0,134	0,688
Κατηγορία_φ._Παρ	-0,013	0,011	0,039	-0,050
	0,875	0,888	0,627	0,532

	Αριθμός_φαρμάκων	Συνδιασμός_φαρμά	Παρενέργειες	Τύπος_Παρενεργει
Συνδιασμός_φαρμά	0,574			
	0,000			
Παρενέργειες	-0,163	-0,118		
	0,040	0,139		
Τύπος_Παρενεργει	-0,207	-0,141	0,872	
	0,008	0,075	0,000	
Ουσία_Παρενεργει	0,160	0,174	-0,790	-0,764
	0,044	0,028	0,000	0,000
Κατηγορία_φ._Παρ	0,142	0,131	-0,872	-0,836
	0,073	0,098	0,000	0,000

	Ουσία_Παρενεργει
Κατηγορία_φ._Παρ	0,763
	0,000

Cell Contents: Pearson correlation
P-Value

Στον άνωθεν πίνακα λοιπόν, παρατηρείται ότι η πλειοψηφία των δεικτών υποδεικνύει θετική συσχέτιση, κάποιιοι δείκτες είναι ιδιαίτερα υψηλοί και ότι υπάρχουν ορισμένες μεταβλητές, όπως ο ημερήσιος αριθμός φαρμάκων, η κατηγοριοποίηση του BMI και ο συνδυασμός φαρμάκων που συσχετίζονται ισχυρά με μεγάλο πλήθος των υπόλοιπων μεταβλητών του δείγματος. Βασιζόμενοι στην σύγκριση των p-values του πίνακα με το επίπεδο σημαντικότητας α που έχει οριστεί, ελέγχονται οι υποθέσεις :

H_0 : Οι 18 μεταβλητές είναι ασυσχέτιστες.

H_1 : Κάθε μεταβλητή έχει τουλάχιστον μία ισχυρή συσχέτιση με τις άλλες.

Συμπερασματικά, κάθε μία εκ των 18 αρχικών μεταβλητών παρουσιάζει τουλάχιστον μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με κάποια άλλη, κρίνοντας έτσι τα δεδομένα κατάλληλα για την εφαρμογή της μεθόδου των κυρίων συνιστωσών.

Έχοντας ελέγξει λοιπόν την ορθότητα χρήσης της PCA πολυμεταβλητής ανάλυσης και προχωρώντας στην εφαρμογή της, διαμορφώνεται ο πίνακας ιδιοτιμών, ο οποίος θα

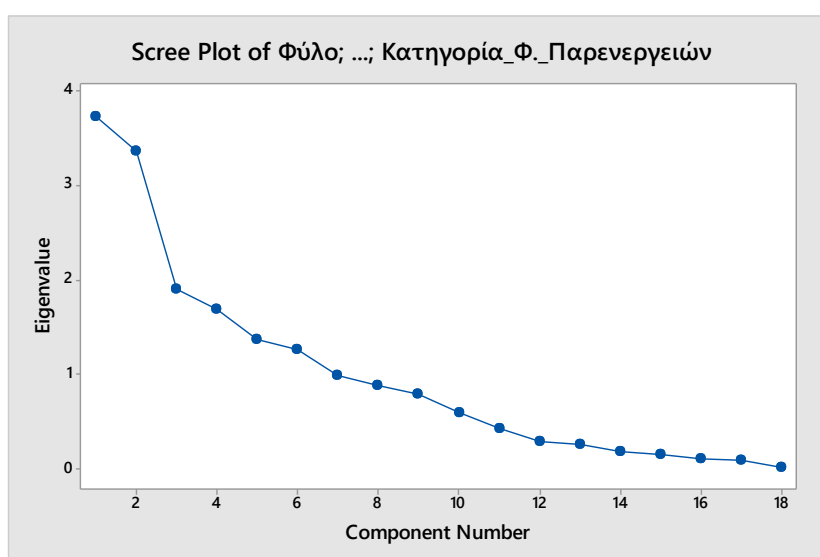
υποδείξει το πλήθος των κυρίων συνιστωσών που καλύπτουν το μεγαλύτερο μέρος της μεταβλητότητας του δείγματος.

Πίνακας 5.2 : Πίνακας Ιδιοτιμών και ποσοστά Μεταβλητότητας που επεξηγούν

Eigenanalysis of the Correlation Matrix

Eigenvalue	3,7231	3,3660	1,9029	1,6864	1,3687	1,2521	0,9764	0,8807	0,7854	0,5864
Proportion	0,207	0,187	0,106	0,094	0,076	0,070	0,054	0,049	0,044	0,033
Cumulative	0,207	0,394	0,500	0,593	0,669	0,739	0,793	0,842	0,886	0,918
Eigenvalue	0,4206	0,2862	0,2514	0,1723	0,1526	0,1057	0,0795	0,0035		
Proportion	0,023	0,016	0,014	0,010	0,008	0,006	0,004	0,000		
Cumulative	0,942	0,957	0,971	0,981	0,990	0,995	1,000	1,000		

Αναλυτικά, οι τιμές Eigenvalue αποτελούν τις ιδιοτιμές $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_{18}$ και λόγω του ότι έχουν προκύψει από τον τυποποιημένο πίνακα συσχετίσεων, ισχύει ότι $\bar{\lambda} = 1$. Επομένως, σύμφωνα με το κριτήριο του Kaiser, επιλέγονται έξι κύριες συνιστώσες, δηλαδή τόσες συνιστώσες όσες ιδιοτιμές υπάρχουν μεγαλύτερες της μονάδας. Η πρώτη κύρια συνιστώσα επεξηγεί το 20,7% της μεταβλητότητας των 18 αρχικών μεταβλητών, η δεύτερη κύρια συνιστώσα επεξηγεί το 18,7%, η τρίτη κύρια συνιστώσα επεξηγεί το 10,6%, η τέταρτη κύρια συνιστώσα καλύπτει το 9,4%, η πέμπτη κύρια συνιστώσα καλύπτει το 7,6% και η έκτη κύρια συνιστώσα επεξηγεί το 7% της αρχικής μεταβλητότητας. Επομένως, οι έξι κύριες συνιστώσες καλύπτουν το 73,9% της συνολικής μεταβλητότητας του δείγματος, ενώ οι τρεις πρώτες κύριες συνιστώσες καλύπτουν ακριβώς το 50% της αρχικής μεταβλητότητας. Μια εικόνα της παραπάνω περιγραφής δίνεται και από το ακόλουθο διάγραμμα (Scree Plot), όπου παρατηρείται μια εξομάλυνση της κλίσης από την 6^η συνιστώσα και μετά :



Διάγραμμα 5.1 : Scree Plot των Κυρίων Συνιστωσών

Έχοντας βρει λοιπόν το κατάλληλο πλήθος κυρίων συνιστωσών, έχουν δημιουργηθεί έξι γραμμικοί συνδυασμοί των αρχικών μεταβλητών. Προκειμένου να δοθεί σε κάθε μια κύρια συνιστώσα η φυσική της ερμηνεία, θα πρέπει να κατασκευαστεί εκ νέου ένας πίνακας συσχετίσεων, έτσι ώστε να βρεθεί με ποιες από τις αρχικές μεταβλητές σχετίζονται ισχυρότερα οι κύριες συνιστώσες. Με αυτή τη λογική δίνεται ο ακόλουθος πίνακας συσχέτισης, ο οποίος περιλαμβάνει τον συντελεστή συσχέτισης του Pearson και τα αντίστοιχα p-values:

Πίνακας 5.3 : Πίνακας Συσχέτισης Αρχικών μεταβλητών και Κυρίων Συνιστωσών

	Φύλο	Επάγγελμα	Καταγωγή	Ηλικία
PC1	-0,148 0,061	0,251 0,001	0,162 0,041	0,255 0,001
PC2	0,550 0,000	0,235 0,003	-0,131 0,098	0,220 0,005
PC3	0,225 0,004	0,147 0,064	-0,181 0,022	0,189 0,016
PC4	-0,668 0,000	0,013 0,875	-0,203 0,010	0,283 0,000
PC5	0,046 0,561	0,403 0,000	0,356 0,000	0,376 0,000
PC6	0,034 0,665	0,340 0,000	0,036 0,647	-0,479 0,000
	Ηλικία_Συμπτωμάτ	Οικ._Ιστορικό	Βάρος	Ύψος
PC1	0,160 0,043	-0,013 0,869	-0,010 0,898	-0,177 0,025
PC2	0,025 0,755	-0,095 0,230	0,956 0,000	0,477 0,000
PC3	0,036 0,652	0,125 0,116	-0,053 0,506	0,272 0,000
PC4	0,143 0,072	-0,314 0,000	-0,157 0,048	-0,710 0,000
PC5	0,430 0,000	0,431 0,000	-0,126 0,111	0,055 0,490
PC6	-0,724 0,000	-0,087 0,273	-0,108 0,174	-0,059 0,461

	BMI	CODED_BMI	Κάπνισμα	Τσιγάρα/Ημέρα
PC1	0,113 0,154	0,105 0,188	0,130 0,101	0,047 0,558
PC2	0,851 0,000	0,818 0,000	0,021 0,790	-0,002 0,980
PC3	-0,231 0,003	-0,242 0,002	-0,844 0,000	-0,885 0,000
PC4	0,267 0,001	0,247 0,002	-0,262 0,001	-0,114 0,152
PC5	-0,193 0,014	-0,280 0,000	0,248 0,002	0,182 0,021
PC6	-0,079 0,321	-0,149 0,060	-0,012 0,884	0,112 0,157

	Αριθμός_φαρμάκων	Συνδιασμός_φαρμά	Παρενέργειες	Τύπος_Παρενεργει
PC1	0,337 0,000	0,319 0,000	-0,918 0,000	-0,913 0,000
PC2	0,424 0,000	0,415 0,000	0,109 0,168	0,095 0,230
PC3	0,164 0,038	0,155 0,051	0,018 0,826	-0,058 0,468
PC4	0,260 0,001	0,328 0,000	0,181 0,022	0,110 0,166
PC5	0,335 0,000	0,368 0,000	0,152 0,055	0,128 0,107
PC6	0,378 0,000	0,411 0,000	0,023 0,770	0,059 0,455

	Ουσία_Παρενεργει	Κατηγορία_φ._Παρ
PC1	0,868 0,000	0,895 0,000
PC2	-0,099 0,212	-0,122 0,124
PC3	0,018 0,823	0,075 0,347
PC4	-0,116 0,144	-0,154 0,052
PC5	-0,111 0,163	-0,190 0,016
PC6	-0,028 0,723	0,002 0,982

Cell Contents: Pearson correlation
P-Value

Σύμφωνα με τον έλεγχο υποθέσεων :

H_0 : Οι μεταβλητές είναι ασυσχέτιστες μεταξύ τους.

H_1 : Κάθε μεταβλητή έχει τουλάχιστον μία ισχυρή συσχέτιση με τις άλλες,

όπου υπάρχουν ενδείξεις απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης, για κάθε μια από τις έξι κύριες συνιστώσες, ελέγχεται ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson. Η κάθε κύρια συνιστώσα δηλαδή, σχετίζεται ισχυρότερα με την αρχική μεταβλητή όπου δίνεται η μεγαλύτερη τιμή του συντελεστή συσχέτισης.

Ο ακόλουθος πίνακας απεικονίζει με ποιες από τις αρχικές μεταβλητές σχετίζονται ισχυρότερα οι έξι κύριες συνιστώσες :

Πίνακας 5.4 : Πίνακας Κυρίων Συνιστωσών

PC1	Ύπαρξη Παρενεργειών Είδος Παρενεργειών Φαρμακευτική Ουσία που προκαλεί παρενέργεια Κατηγορία Φαρμάκου που προκαλεί παρενέργεια
PC2	Βάρος BMI Coded_BMI Ημερήσιος Αριθμός Φαρμάκων που παίρνουν οι ασθενείς Συνδυασμός Φαρμακευτικών ουσιών που παίρνουν οι ασθενείς
PC3	Κάπνισμα Τσιγάρα ανά ημέρα
PC4	Φύλο Ύψος
PC5	Επάγγελμα Καταγωγή Οικογενειακό Ιστορικό
PC6	Ηλικία Ηλικία εμφάνισης πρώτων συμπτωμάτων

Ανακεφαλαιωτικά, η πρώτη κύρια συνιστώσα, η οποία ερμηνεύει το 20,7% της συνολικής μεταβλητότητας του δείγματος, αποτελεί έναν γραμμικό συνδυασμό, που σχετίζεται ισχυρά με τέσσερις αρχικές μεταβλητές. Ουσιαστικά σχετίζεται με το αν παρουσιάζουν οι ασθενείς παρενέργειες ή όχι από την φαρμακευτική αγωγή, το είδος των παρενεργειών που εμφανίζουν, ποια φαρμακευτική ουσία τους προκαλεί παρενέργειες και σε ποια γενική κατηγορία φαρμάκου ανήκει αυτή.

Η δεύτερη κύρια συνιστώσα που ερμηνεύει το 18,7% της μεταβλητότητας του δείγματος, αποτελεί έναν γραμμικό συνδυασμό, ο οποίος σχετίζεται με πέντε αρχικές μεταβλητές. Παρουσιάζει λοιπόν ισχυρή συσχέτιση με το βάρος των επιληπτικών ασθενών, τον δείκτη μάζας σώματος και την κατηγορία στην οποία ανήκουν βάση αυτού, στον ημερήσιο αριθμό φαρμάκων που τους χορηγούνται ημερησίως αλλά και στον συνδυασμό των φαρμακευτικών ουσιών που λαμβάνουν.

Η τρίτη κύρια συνιστώσα (ερμηνεύει το 10,6% της μεταβλητότητας) σχετίζεται ισχυρά με δύο αρχικές μεταβλητές, οι οποίες αφορούν την καπνιστική συνήθεια των ασθενών και τον αριθμό τσιγάρων που κάνουν ανά ημέρα. Η τέταρτη κύρια συνιστώσα (ερμηνεύει το 9,4% της μεταβλητότητας) σχετίζεται ισχυρά με το φύλο των ασθενών και το ύψος τους. Η Πέμπτη συνιστώσα (ερμηνεύει το 7,6% της μεταβλητότητας) σχετίζεται ισχυρά γενικά

χαρακτηριστικά των ασθενών, δηλαδή με το επάγγελμά τους, τον τόπο καταγωγής τους αλλά και το αν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό της ασθένειας τους ή όχι. Τέλος, η έκτη κύρια συνιστώσα, η οποία ερμηνεύει το 7% της συνολικής μεταβλητότητας, σχετίζεται με την ηλικιακή τάξη των ασθενών αλλά και με την ηλικία στην οποία εμφάνισαν τα αρχικά συμπτώματα της επιληψίας.

5.3 Ανάλυση Παραγόντων

Η μέθοδος της ανάλυσης παραγόντων (Factor Analysis) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Charles Spearman το 1904, ο οποίος σε μια έρευνα που μελετούσε, έκανε την υπόθεση πως οι συσχετίσεις των υπό μελέτη μεταβλητών οφείλονται αποκλειστικά στην ύπαρξη κάποιων κοινών παραγόντων που δεν γνώριζε αλλά θα ήθελε να εκτιμήσει.

Η Ανάλυση Παραγόντων στοχεύει στην ελάττωση της διάστασης ενός συνόλου δεδομένων που αποτελείται από έναν μεγάλο αριθμό συσχετισμένων μεταβλητών. Αποτελεί μια στατική μέθοδο, η οποία διερευνά τη στοχαστική δομή των υπό μελέτη μεταβλητών, ανιχνεύοντας την ύπαρξη κάποιων παραγόντων που επηρεάζουν τις μεταβλητές αυτές και μπορούν να μοντελοποιήσουν τη συμπεριφορά τους. Σε σύγκριση με την Ανάλυση Κυρίων συνιστωσών, παρόλο που και οι δύο μέθοδοι οδηγούν στην ελάττωση της διάστασης των δεδομένων, διαφέρουν κατά πολύ στην πορεία και τη μεθοδολογία που ακολουθούν.

Ο όρος «παράγοντας» (factor) δηλώνει μια υποθετική μεταβλητή που ερμηνεύει τις μεταβλητές της ανάλυσης. Δεν αποτελεί δηλαδή μια υπαρκτή ποσότητα αλλά κατασκευάζεται τεχνητά έτσι ώστε να δημιουργηθεί ένα απλό μοντέλο, το οποίο να περιγράφει ικανοποιητικά την πολύπλοκη δομή των αρχικών δεδομένων.

Η μέθοδος της Παραγοντικής Ανάλυσης παρουσιάζει λοιπόν τρία σημαντικά αποτελέσματα :

- Τη μείωση διαστάσεων της έρευνας. Επομένως αντί των αρχικών μεταβλητών μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι παράγοντες στην στατιστική συμπερασματολογία, αφού είναι κατασκευασμένοι έτσι ώστε να διατηρούν το μεγαλύτερο μέρος της πληροφορίας του δείγματος.
- Τη δημιουργία νέων μεταβλητών (παράγοντες), οι οποίες πρεσβεύουν κάποιες μη μετρήσιμες μεταβλητές όπως πχ. η ευφυΐα, η ελκυστικότητα ενός προϊόντος κ.α.
- Την ερμηνεία συσχετίσεων των δεδομένων, εφόσον βέβαια αυτές οφείλονται στην ύπαρξη κάποιων κοινών παραγόντων που τις διαμορφώνουν.

Η Factor Analysis εφαρμόζεται σε ευρύ φάσμα επιστημών. Αναφέροντας ορισμένα παραδείγματα, εφαρμόζεται στις Ιατρικές επιστήμες (Ψυχιατρική, Παθολογία, Φαρμακολογία κ.α.) όπου υπάρχουν διαδικασίες κλινικής διάγνωσης, εντοπίζοντας παράγοντες που διαμορφώνουν τα συμπτώματα των ασθενών. Εφαρμόζεται επίσης στις Κοινωνικές Επιστήμες (Ψυχολογία, Κοινωνιολογία, Εγκληματολογία κ.α.), όπου η ανάλυση αυτή μπορεί να αναδείξει μη μετρήσιμα χαρακτηριστικά που εξηγούν τις εξεταζόμενες μεταβλητές, οι οποίες συχνά αφορούν πρότυπα συμπεριφοράς, ανθρωπίνες αντιδράσεις, εγκλήματα κ.α.

Η μέθοδος αυτή όμως, έχει δεχτεί ισχυρή κριτική, αφού της αποδίδονται κάποια βασικά ελαττώματα. Συγκεκριμένα, στηρίζεται σε κάποιες υποθέσεις που δεν είναι πάντα ρεαλιστικές ή που δεν είναι εύκολο να ελεγχθούν στατιστικά. Δεν προσφέρει μοναδική λύση, αφού από τα ίδια δεδομένα θα μπορούσαν να προκύψουν διαφορετικά αποτελέσματα. Επίσης, οι παράγοντες που δημιουργούνται, επιδέχονται διαφορετικές ερμηνείες οι οποίες μπορεί και να είναι αντικρουόμενες και μη επιστημονικά αποδεκτές.

Όσον αφορά την πρακτική εφαρμογή της μεθόδου αυτής, αρχικά, θα πρέπει να ικανοποιούνται κάποιες προϋποθέσεις. Πρώτων, οι μεταβλητές θα πρέπει να συσχετίζονται ισχυρά έτσι ώστε να δικαιολογείται η υπόθεση κοινών παραγόντων και δεύτερον, κάθε ζεύγος μεταβλητών να έχει «μικρό» μερικό συντελεστή συσχέτισης όταν σταθεροποιηθούν οι υπόλοιπες (έτσι ώστε όταν εξαφανίζεται η επίδραση των υπολοίπων μεταβλητών να εξαφανίζεται και η επίδραση των κοινών παραγόντων). Συνεπώς, πριν την εφαρμογή της μεθόδου θα πρέπει να ελεγχθεί η καταλληλότητά της, θεωρώντας πως συσχετίσεις μεγαλύτερες του 40% κατ' απόλυτη τιμή είναι ικανοποιητικές. Ένα μέτρο σύγκρισης του μεγέθους των συντελεστών συσχέτισης με τους μερικούς συντελεστές συσχέτισης, είναι η στατιστική συνάρτηση των Kaiser-Meyer-Olkin, που δίνεται από τον τύπο :

$$KMO = \frac{\sum_{i=1}^p \sum_{j \neq i} \rho_{ij}^2}{\sum_{i=1}^p \sum_{j \neq i} \rho_{ij}^2 + \sum_{i=1}^p \sum_{j \neq i} \alpha_{ij}^2}$$

όπου ρ_{ij} και α_{ij} είναι οι δειγματικοί συντελεστές συσχέτισης και μερικής συσχέτισης αντίστοιχα μεταξύ των μεταβλητών X_i και X_j . Αν η τιμή του KMO είναι μεγάλη τότε τα δεδομένα θεωρούνται κατάλληλα για παραγοντική ανάλυση, ενώ τιμές κάτω από 0,5 αποτελούν ένδειξη ότι η ανάλυση αυτή δεν θα δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Στην παρούσα ανάλυση μας ενδιαφέρει η μελέτη των $p=18$ τυχαίων μεταβλητών του δείγματος των 160 ασθενών. Προκειμένου να κατασκευαστεί το κατάλληλο μοντέλο, γίνεται η υπόθεση ότι η τιμή της κάθε τυχαίας μεταβλητής διαμορφώνεται ως άθροισμα δύο τμημάτων, ενός που οφείλεται σε κάποιους παράγοντες κοινούς για όλες τις μεταβλητές και μιας ποσότητας που είναι χαρακτηριστική για την κάθε μεταβλητή ξεχωριστά. Έτσι δίνονται οι ισότητες :

$$\begin{aligned}
X_1 - \mu_1 &= l_{11}F_1 + l_{12}F_2 + \dots + l_{1m}F_m + \varepsilon_1 \\
X_2 - \mu_2 &= l_{21}F_1 + l_{22}F_2 + \dots + l_{2m}F_m + \varepsilon_2 \\
&\vdots \qquad \qquad \qquad \vdots \qquad \qquad \qquad \vdots \\
X_p - \mu_p &= l_{p1}F_1 + l_{p2}F_2 + \dots + l_{pm}F_m + \varepsilon_p
\end{aligned}$$

Όπου οι ποσότητες F_1, F_2, \dots, F_m και $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_m$ είναι τυχαίες μεταβλητές ενώ τα $l_{ij}, i = 1, 2, \dots, p$ και $j = 1, 2, \dots, m$ είναι πραγματικοί αριθμοί. Σε αυτό το στοχαστικό μοντέλο :

- Οι τυχαίες μεταβλητές F_1, F_2, \dots, F_m λέγονται κοινοί παράγοντες
- Τα ε_i λέγονται σφάλματα.
- Τα $l_{ij}, i = 1, 2, \dots, p$ και $j = 1, 2, \dots, m$ λέγονται φορτία (loadings).

Συνεπώς, κάθε μεταβλητή μοντελοποιείται ως γραμμικός συνδυασμός m ($m < p$) μη παρατηρηθέντων κοινών παραγόντων συν ένα μη παρατηρηθέν σφάλμα. Κάποιες βασικές παραδοχές είναι ότι :

- Τα σφάλματα έχουν μέση τιμή 0 και είναι ασυσχέτιστα μεταξύ τους.
- Τα σφάλματα και οι παράγοντες είναι ασυσχέτιστα μεταξύ τους.
- Οι παράγοντες είναι ασυσχέτιστοι ο ένας από τον άλλον.
- Οι τυχαίες μεταβλητές F_1, F_2, \dots, F_m είναι τυποποιημένες.

Το μέρος της διασποράς που οφείλεται στους κοινούς παράγοντες F_1, F_2, \dots, F_m , λέγεται κοινή διακύμανση (communality) και συμβολίζεται ως εξής :

$$h_i = l_{i1}^2 + l_{i2}^2 + \dots + l_{im}^2, \quad i = 1, 2, \dots, p$$

Μία συνήθης τακτική είναι, αφού υπολογιστούν οι κοινοί παράγοντες να εφαρμόζεται η περιστροφή τους. Με αυτόν τον τρόπο, οι παράγοντες αυτοί επιδέχονται καλύτερης ερμηνείας. Έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι περιστροφής με συνηθέστερες τις εξής :

- Τη μέθοδο varimax, η οποία ελαχιστοποιεί τον αριθμό των μεταβλητών που έχουν μεγάλα φορτία για όλους τους παράγοντες
- Τη μέθοδο Quartimax, η οποία ελαχιστοποιεί τον αριθμό των παραγόντων που εξηγούν μια μεταβλητή
- Τη μέθοδο Equimax, που αποτελεί συνδυασμό των μεθόδων Varimax και Quartimax

Λόγω του ότι τα δεδομένα της ανάλυσης μας περιέχουν και δίτιμες μεταβλητές, η εκτίμηση των φορτίων θα γίνει με την μέθοδο των κυρίων συνιστωσών και όχι με τη μέθοδο της μεγίστης πιθανοφάνειας. Το πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι ότι εάν προστεθούν επιπλέον παράγοντες, τα φορτία των προηγούμενων παραγόντων δεν αλλάζουν. Επίσης δεν υπάρχει κανένας περιορισμός στον αριθμό m των παραγόντων που θα εκτιμηθούν. Ακόμη,

το γεγονός ότι έχουμε απορρίψει την κανονικότητα των δεδομένων, από προηγούμενο κεφάλαιο, κάνει σαφές ότι δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος μέγιστης πιθανοφάνειας.

Μετέπειτα, προκειμένου να αποφασιστεί ο αριθμός των παραγόντων που θα δημιουργηθούν, θα συμβουλευτούμε τις ιδιοτιμές του πίνακα διακύμανσης-συνδιακύμανσης, ώστε να εξηγηθεί ένα ικανοποιητικό ποσοστό της μεταβλητότητας, αλλά και το αντίστοιχο Scree plot .

Προχωρώντας σε εφαρμογή της παραπάνω συνοπτικής ανάλυσης χρήσης της τεχνικής της FA, με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος SPSS, ελέγχεται η καταλληλότητα των δεδομένων για την παραγοντική ανάλυση. Εφαρμόζεται λοιπόν ο έλεγχος του Barlett, για τις υποθέσεις :

$$H_0: R = I$$

$$H_1: R \neq I$$

όπου σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα :

Πίνακας 5.5 : Πίνακας Καταλληλότητας εφαρμογής Παραγοντικής Ανάλυσης

Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy.		,648
Approx. Chi-Square		2168,994
Bartlett's Test of Sphericity	df	153
	Sig.	,000

υπάρχουν στατιστικές ενδείξεις απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης, αφού p-value <0.001 μικρότερο από το επίπεδο σημαντικότητας που έχει ορισθεί, επομένως υπάρχει τουλάχιστον μία ισχυρή συσχέτιση, καθιστώντας τα δεδομένα κατάλληλα για περαιτέρω εφαρμογή της Ανάλυσης Παραγόντων. Η τιμή του KMO ισούται με 0,648 δίνοντας επιπλέον ενδείξεις πως η συσχέτιση μεταξύ των αρχικών μεταβλητών είναι αρκετά ισχυρή.

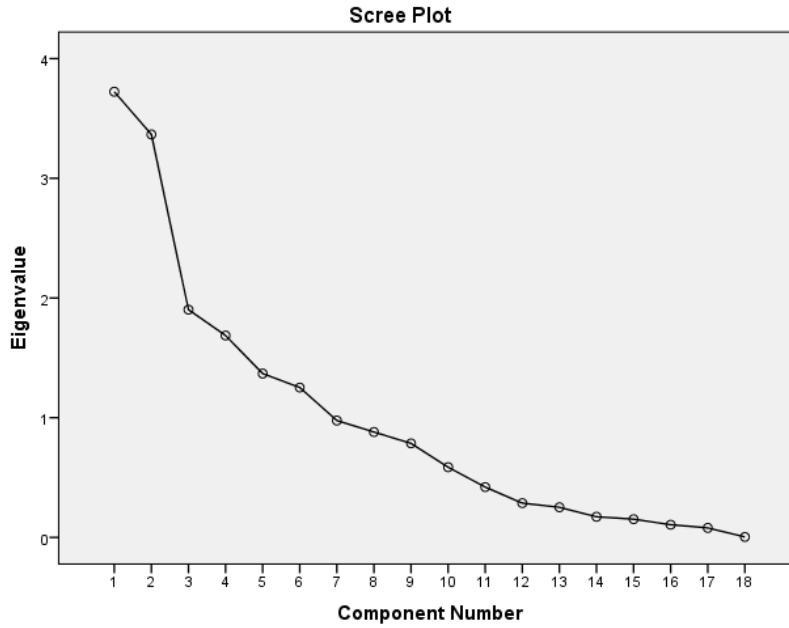
Στη συνέχεια, κατασκευάζεται ο πίνακας που περιέχει τις ιδιοτιμές, το ποσοστό μεταβλητότητας που καλύπτει ο εκάστοτε παράγοντας αλλά και το πλήθος των παραγόντων που απαιτείται έτσι ώστε να εξηγηθεί το μεγαλύτερο μέρος της μεταβλητότητας των αρχικών δεδομένων, σύμφωνα με το κριτήριο του Kaiser. Δίνεται επομένως ο ακόλουθος πίνακας :

Πίνακας 5.6 : Πίνακας Μεταβλητότητας που καλύπτεται από τους παράγοντες

Component	Initial Eigenvalues			Extraction Sums of Squared Loadings		
	Total	% of Variance	Cumulative %	Total	% of Variance	Cumulative %
1	3,723	20,684	20,684	3,723	20,684	20,684
2	3,366	18,700	39,385	3,366	18,700	39,385
3	1,903	10,572	49,957	1,903	10,572	49,957
4	1,686	9,368	59,325	1,686	9,368	59,325
5	1,369	7,604	66,929	1,369	7,604	66,929
6	1,252	6,956	73,885	1,252	6,956	73,885
7	,976	5,424	79,309			
8	,881	4,893	84,202			
9	,785	4,364	88,566			
10	,586	3,258	91,823			
11	,421	2,337	94,160			
12	,286	1,590	95,750			
13	,251	1,397	97,146			
14	,172	,957	98,103			
15	,153	,848	98,951			
16	,106	,587	99,539			
17	,080	,442	99,980			
18	,004	,020	100,000			

Extraction Method: Principal Component Analysis.

Αναλυτικά, σύμφωνα με το κριτήριο του Kaiser, έχουν επιλεγθεί τόσοι παράγοντες όσες ιδιοτιμές είναι μεγαλύτερες της μονάδας. Οι έξι παράγοντες λοιπόν, καλύπτουν συνολικά το 73,885% της αρχικής μεταβλητότητας των δεδομένων, ακριβώς όπως και τα αποτελέσματα της Ανάλυσης κυρίων συνιστωσών. Ο πρώτος παράγοντας επεξηγεί το 20,684% της μεταβλητότητας των 18 αρχικών μεταβλητών, ο δεύτερος παράγοντας επεξηγεί το 18,7%, ο τρίτος επεξηγεί το 10,572%, ο τέταρτος καλύπτει το 9,368%, ο πέμπτος καλύπτει το 7,604% και ο έκτος παράγοντας επεξηγεί το 6,956% της αρχικής μεταβλητότητας. Μια εικόνα της παραπάνω περιγραφής δίνεται και από το ακόλουθο διάγραμμα (Scree Plot), όπου παρατηρείται μια εξομάλυνση της κλίσης από τον 7^ο παράγοντα και μετά, δηλαδή αν η επιλογή παραγόντων βασιζόταν μόνο στην διαγραμματική απεικόνιση, θα επιλεγόταν ένας επιπλέον παράγοντας :



Διάγραμμα 5.2 : Scree Plot των κοινών Παραγόντων

Επιδιαφέρον παρουσιάζουν και τα ακόλουθα αποτελέσματα :

Πίνακας 5.7 : Κοινή διακύμανση (communality) των Παραγόντων

	Initial	Extraction
GENDER	1,000	,825
JOB	1,000	,418
AGE	1,000	,600
ORIGINS	1,000	,245
AGE OF SYMTOMS	1,000	,757
WEIGHT	1,000	,968
HEIGHT	1,000	,844
SMOKING	1,000	,860
MEDICINS	1,000	,643
BMI	1,000	,906
FAMILY HISTORY	1,000	,317
CODED BMI	1,000	,901
EFFECTS	1,000	,912
TYPE OF EFFECTS	1,000	,878
CIGARRETS PER DAY	1,000	,845
SUBSTANCE OF EFFECTS	1,000	,790
TYPE OF SUB. OF EFFECTS	1,000	,881
SYNDIASMOI OYSIWN	1,000	,710

Extraction Method: Principal Component Analysis.

Σύμφωνα με τον άνωθεν πίνακα, οι έξι παράγοντες εξηγούν «καλύτερα» τις μεταβλητές που αφορούν το βάρος των ασθενών, τον δείκτη μάζας σώματός τους και την κατηγοριοποίησή τους βάσει αυτού, το αμ παρουσιάζουν ή όχι παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή που ακολουθούν αλλά και το είδος αυτών (οι 6 παράγοντες εξηγούν πάνω από 90% της πληροφορίας των μεταβλητών που αναφέρθηκαν, αφήνοντας έτσι πολύ μικρά ποσοστά σφαλμάτων). Αντίθετα, οι μεταβλητές που αφορούν την καταγωγή των ασθενών, την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού της ασθένειάς τους και το επάγγελμά τους, φαίνεται να μην επεξηγούνται επαρκώς από τους έξι κοινούς παράγοντες (οι παράγοντες εξηγούν λιγότερο από 42% της πληροφορίας των αρχικών αυτών μεταβλητών).

Στη συνέχεια, αφού έχουν υπολογισθεί οι τιμές των φορτίων (loadings) l_{ij} , $i = 1,2, \dots, 18$ και $j = 1,2, \dots, 6$, εφαρμόζεται η περιστροφή τους, με τη μέθοδο Equimax, η οποία ελαχιστοποιεί τον αριθμό των μεταβλητών που έχουν μεγάλα φορτία για όλους τους παράγοντες αλλά και τον αριθμό των παραγόντων που επεξηγούν την κάθε αρχική μεταβλητή. Σύμφωνα με τον πίνακα αυτόν θα δοθεί και μία φυσική ερμηνεία στον κάθε έναν από τους έξι κοινούς παράγοντες. Υψηλές τιμές φορτίων φανερώνουν ισχυρές συσχετίσεις με τις αρχικές μεταβλητές, δημιουργώντας έτσι μια σαφή εικόνα της εννοιολογικής σημασίας των παραγόντων. Δίνεται λοιπόν ο πίνακας :

Πίνακας 5.8 : Περιστρεμμένος πίνακας φορτίων

	Component					
	1	2	3	4	5	6
GENDER	-,055	,126	,891	,070	-,026	-,077
JOB	,083	-,069	,136	,619	,054	,039
AGE	,078	,126	-,039	,196	-,111	,725
ORIGINS	,103	-,267	,073	,122	,361	,112
AGE OF SYMTOMS	,035	-,018	-,027	-,091	,061	,862
WEIGHT	-,056	,783	,565	,165	,027	,077
HEIGHT	-,059	,053	,913	-,018	-,062	-,014
SMOKING	,060	,073	,014	-,072	,919	,007
MEDICINS	,101	,177	,008	,772	-,042	,059
BMI	-,018	,913	,097	,223	,065	,092
FAMILY HISTORY	-,035	-,383	,299	,085	,121	,240
CODED BMI	,009	,933	,089	,111	,044	,089
EFFECTS	-,944	,011	,038	-,080	-,100	-,043
TYPE OF EFFECTS	-,922	,005	,064	-,111	-,020	-,109
CIGARRETS PER DAY	-,038	,117	-,134	-,036	,893	-,117
SUBSTANCE OF EFFECTS	,873	-,013	-,065	,114	,061	,079
TYPE OF SUB. OF EFFECTS	,933	-,026	-,044	,089	-,004	,015
SYNDIASMOI OYSIWN	,059	,173	-,050	,818	-,040	,059

Παρακάτω δίνεται αναλυτικά ο πίνακας που δείχνει με ποιες αρχικές μεταβλητές του δείγματος σχετίζεται ο κάθε παράγοντας :

Πίνακας 5.9 : Πίνακας κοινών Παραγόντων

FA1	Ύπαρξη Παρενεργειών Είδος Παρενεργειών Φαρμακευτική Ουσία που προκαλεί παρενέργεια Κατηγορία Φαρμάκου που προκαλεί παρενέργεια
FA2	Βάρος BMI Coded_BMI Οικογενειακό Ιστορικό
FA3	Φύλο Ύψος
FA4	Επάγγελμα Ημερήσιος Αριθμός Φαρμάκων που παίρνουν οι ασθενείς Συνδυασμός Φαρμακευτικών ουσιών που παίρνουν οι ασθενείς
FA5	Καταγωγή Κάπνισμα Τσιγάρα ανά ημέρα
FA6	Ηλικία Ηλικία εμφάνισης πρώτων συμπτωμάτων

Συμπερασματικά, ο πρώτος παράγοντας, ο οποίος ερμηνεύει το 20,684% της συνολικής μεταβλητότητας του δείγματος, αποτελεί έναν δείκτη παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής των επιληπτικών ασθενών, αφού σχετίζεται με το αν παρουσιάζουν οι ασθενείς παρενέργειες ή όχι, το είδος των παρενεργειών που εμφανίζουν, ποια φαρμακευτική ουσία τους προκαλεί παρενέργειες και σε ποια γενική κατηγορία φαρμάκου ανήκει αυτή.

Ο δεύτερος κοινός παράγοντας που ερμηνεύει το 18,7% της μεταβλητότητας του δείγματος, αποτελεί έναν δείκτη σωματοδομής των ασθενών, αφού παρουσιάζει κυρίως ισχυρή συσχέτιση με το βάρος τους, τον δείκτη μάζας σώματος και την κατηγορία στην οποία ανήκουν βάση αυτού. Επίσης σχετίζεται και με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού της επιληψίας των ασθενών.

Ο τρίτος παράγοντας (ερμηνεύει το 10,572% της μεταβλητότητας) θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως δείκτης φυσιολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών, αφού σχετίζεται με το φύλο και το ύψος τους. Ο τέταρτος παράγοντας (ερμηνεύει το 9,368% της μεταβλητότητας) σχετίζεται ισχυρά με το επάγγελμα των ασθενών τον ημερήσιο αριθμό φαρμάκων που λαμβάνουν και τον συνδυασμό των φαρμακευτικών ουσιών που τους χορηγούνται. Θα μπορούσε να χαρακτηριστεί λοιπόν ως δείκτης θεραπευτικής αγωγής των ατόμων του δείγματος, σκεπτόμενοι ότι ο μη μετρήσιμος παράγοντας του άγχους συνδέει τις επαγγελματικές υποχρεώσεις με την θεραπεία που λαμβάνουν.

Ο πέμπτος παράγοντας (ερμηνεύει το 7,604% της μεταβλητότητας) θα μπορούσε να ερμηνευτεί ως δείκτης καπνίσματος των ασθενών, δεδομένου ότι σχετίζεται με τις μεταβλητές που αφορούν το αν καπνίζουν ή όχι, τον αριθμό τσιγάρων που κάνουν ανά ημέρα και την καταγωγή τους. Τέλος, ο έκτος κοινός παράγοντας, ο οποίος ερμηνεύει το 6,956% της συνολικής μεταβλητότητας, σχετίζεται με την ηλικιακή τάξη των ασθενών αλλά και με την ηλικία στην οποία εμφάνισαν τα αρχικά συμπτώματα της επιληψίας, χαρακτηρίζοντάς τον ως έναν ηλικιακό δείκτη των ασθενών. Υπενθυμίζεται ότι οι παράγοντες αυτοί είναι στοχαστικοί, επομένως ο αναγνώστης της παρούσας ανάλυσης θα μπορούσε να δώσει μια δική του διαφορετική ερμηνεία αυτών.

Συγκρίνοντας τις δύο μεθόδους που εφαρμόστηκαν, παρατηρείται ότι αμφότερες κατάληξαν σε έξι νέες ερμηνευτικές μεταβλητές των 18 αρχικών χαρακτηριστικών του δείγματος, οι οποίες εξηγούν ένα μεγάλο ποσοστό της συνολικής μεταβλητότητας (74%). Φυσικά, υπάρχει 26% απώλεια της αρχικής πληροφορίας, αλλά αυτό είναι το κόστος έναντι του οφέλους μείωσης των διαστάσεων της μελέτης. Επίσης, οι δύο μέθοδοι συμφωνούν απόλυτα στις ομαδοποιήσεις μεταβλητών που απαρτίζουν τις νέες παραμέτρους, οι οποίες εξηγούν την μεγαλύτερη και την μικρότερη αρχική μεταβλητότητα αντίστοιχα. Αναλυτικά, η πρώτη Κύρια Συνιστώσα (PC1) αλλά και ο πρώτος κοινός παράγοντας (FA1) ερμηνεύουν το 20,7% της πληροφορίας των δεδομένων. Η έκτη Κύρια συνιστώσα (PC6) αλλά και ο έκτος κοινός παράγοντας (FA6) καλύπτουν το 7% της συνολικής μεταβλητότητας. Μικρές διαφοροποιήσεις υπάρχουν στις υπόλοιπες κατασκευασμένες μεταβλητές, το οποίο όμως είναι λογικό, αφού η στατιστική μεθοδολογία εφαρμογής των μεθόδων δεν είναι κοινή. Στο ερώτημα ποια μέθοδος είναι πιο χρήσιμη ή πιο αξιόπιστη, δεν υπάρχει σαφής απάντηση. Ανάλογα με το τι επιδιώκει να εξετάσει ο ερευνητής, μπορεί να επιλεγθεί η καταλληλότερη τεχνική πολυμεταβλητής ανάλυσης. Στην συγκεκριμένη ανάλυση προτείνεται, η χρήση της μεθόδου της ανάλυσης των κύριων συνιστωσών, καθότι δίνει έμφαση στην επεξήγηση της διακύμανσης των στοιχείων του δείγματος, ενώ η παραγοντική ανάλυση προσφέρει εξήγηση της συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών.

Κεφάλαιο 6

Λογιστική Παλινδρόμηση

6.1 Εισαγωγή

Η λογιστική παλινδρόμηση αποτελεί μια μέθοδο πολυπαραγοντικής στατιστικής ανάλυσης, η οποία χρησιμοποιεί ένα σύνολο ανεξάρτητων μεταβλητών για την διερεύνηση της επίδρασής τους στις τιμές μιας κατηγορικής εξαρτημένης μεταβλητής. Η σημαντικότερη διάκριση ενός μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης από ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης, είναι πως η μεταβλητή απόκρισης στη λογιστική παλινδρόμηση είναι δυαδικής μορφής. Αυτή η διαφορά λοιπόν, αντικατοπτρίζεται τόσο στη μορφή του μοντέλου όσο και στις υποθέσεις του [Hosmer et al.2013].

Το κεφάλαιο αυτό έχει ως στόχο την παρουσίαση της θεωρητικής διαχείρισης δεδομένων δυαδικής μορφής αλλά και την κατασκευή του κατάλληλου λογιστικού μοντέλου, το οποίο θα ερμηνεύει την πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών στους επιληπτικούς ασθενείς, κάνοντας χρήση έντεκα επεξηγηματικών μεταβλητών.

Θα χρησιμοποιηθεί επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=10\%$, βάσει του οποίου θα διεξαχθούν όλοι οι ακόλουθοι έλεγχοι, οποιασδήποτε μορφής.

6.2 Θεωρητικό Υπόβαθρο

Παρακάτω παρουσιάζονται συνοπτικά, το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης, η στατιστική συμπερασματολογία για τους συντελεστές του μοντέλου καθώς και οι έλεγχοι καλής προσαρμογής του μοντέλου αυτού.

Το μεγαλύτερο τμήμα της θεωρητικής παρουσίασης πηγάζει από τις Πανεπιστημιακές Σημειώσεις του κ. Κ. Πολίτη «Γενικευμένα Γραμμικά Μοντέλα, (2014) », αλλά και από τις Πανεπιστημιακές Σημειώσεις των κ. Αθ. Σαχλά και Σ.Μπερσίμη «Βιοστατιστική και Στατιστικές Μέθοδοι στην Επιδημιολογία, (2014-2015) » .

6.2.1. Το μοντέλο της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης.

Υποθέτοντας την ύπαρξη δύο ή περισσότερων ανεξάρτητων μεταβλητών και θέλοντας να ελεγχθεί εάν αυτές επηρεάζουν μια δίτιμη ερμηνευτική μεταβλητή, παρουσιάζεται ο τύπος του μοντέλου της λογιστικής παλινδρόμησης :

$$\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = b_0 + b_1X_{1i} + b_2X_{2i} + \dots + b_pX_{pi} + \varepsilon .$$

Η σταθερά b_0 είναι η τιμή της ποσότητας $\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right)$ όταν όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές πάρουν την τιμή 0. Ο συντελεστής b_1 παριστάνει την μεταβολή που επιφέρει στην ποσότητα $\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right)$ η αύξηση της ανεξάρτητης μεταβλητής X_1 κατά μία μονάδα, όταν όλες οι άλλες ανεξάρτητες μεταβλητές παραμένουν σταθερές. Οι υπόλοιποι συντελεστές του μοντέλου ερμηνεύονται με παρόμοιο τρόπο.

Η εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου γίνεται με την μέθοδο Μεγίστης Πιθανοφάνειας. Έχοντας εκτιμήσει τις ποσότητες $\widehat{b}_0, \widehat{b}_1, \dots, \widehat{b}_p$, ο εκτιμητής μεγίστης πιθανοφάνειας της πιθανότητας επιτυχίας δίνεται από την σχέση :

$$\widehat{p}_i = \frac{e^{\widehat{b}_0 + \widehat{b}_1X_{1i} + \widehat{b}_2X_{2i} + \dots + \widehat{b}_pX_{pi}}}{1 + e^{\widehat{b}_0 + \widehat{b}_1X_{1i} + \widehat{b}_2X_{2i} + \dots + \widehat{b}_pX_{pi}}} .$$

6.2.2. Στατιστική συμπερασματολογία για τους συντελεστές του μοντέλου.

Προκειμένου να αξιολογηθεί η στατιστική σημαντικότητα των παραμέτρων του μοντέλου, συγκρίνεται η τιμή της κάθε παραμέτρου με το τυπικό της σφάλμα. Το κριτήριο αυτό, γνωστό ως το κριτήριο του Wald, ελέγχει τις ακόλουθες υποθέσεις :

$$H_0: b_i = 0$$

$$H_1: b_i \neq 0 .$$

Η μηδενική υπόθεση αναφέρει ότι η i ανεξάρτητη μεταβλητή δεν ερμηνεύει τον λογάριθμο του λόγου συμπληρωματικών πιθανοτήτων, $\log(OR)$, συνεπώς δεν επιδρά στην πιθανότητα επιτυχίας για την εξαρτημένη μεταβλητή. Αντίθετα η εναλλακτική υπόθεση αναφέρει ότι η i ανεξάρτητη μεταβλητή ερμηνεύει τον $\log(OR)$.

Η στατιστική συνάρτηση του ελέγχου είναι η εξής :

$$W = \frac{\widehat{b}_i}{s(\widehat{b}_i)},$$

η οποία, όταν ισχύει η μηδενική υπόθεση, ακολουθεί την τυπική κανονική κατανομή $N(0,1)$. Η κρίσιμη περιοχή του ελέγχου είναι η :

$$|W| \geq z_{\alpha/2} .$$

Επομένως, απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση ότι η κλίση της ευθείας ισούται με το 0, εάν η στατιστική συνάρτηση W έχει τιμή που είναι μικρότερη από την τιμή $-z_{\alpha/2}$ ή μεγαλύτερη από την τιμή $z_{\alpha/2}$.

6.2.3. Έλεγχος καλής προσαρμογής του μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης.

Κορεσμένο (saturated) ονομάζεται ένα μοντέλο όταν ο αριθμός των παραμέτρων του ισούται με τον αριθμό των παρατηρήσεων. Το κορεσμένο μοντέλο ταιριάζει απόλυτα στα δεδομένα. Προκειμένου να ελεγχθεί λοιπόν, η συνολική στατιστική σημαντικότητα του μοντέλου της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιείται ο λόγος της πιθανοφάνειας του μοντέλου που εκτιμήθηκε προς την πιθανοφάνεια του κορεσμένου μοντέλου.

Προκειμένου να ελεγχθεί η προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα, υπολογίζεται η απόκλιση (deviance). Η απόκλιση είναι ένα μέτρο της μεταβλητότητας που μένει ανερμήνευτη από το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης. Η απόκλιση ισούται με :

$$Deviance = 2(\log L_S - \log L_M) ,$$

όπου L_S είναι η μέγιστη πιθανοφάνεια υπό το κορεσμένο μοντέλο και L_M είναι η μέγιστη πιθανοφάνεια υπό το μοντέλο, του οποίου την προσαρμογή ελέγχεται. Η απόκλιση, όταν ισχύει η μηδενική υπόθεση, ακολουθεί ασυμπτωτικά την κατανομή χ^2 με βαθμούς ελευθερίας ίσους με το πλήθος των παρατηρήσεων μείον τον αριθμό των παραμέτρων του υπό μελέτη μοντέλου. Μεγάλες τιμές της απόκλισης αποτελούν ένδειξη ότι το υπό εξέταση μοντέλο έχει κακή προσαρμογή. Ωστόσο, όταν υπάρχουν δίτιμα (μη ομαδοποιημένα) δεδομένα, η συμπεριφορά της στατιστικής συνάρτησης δεν είναι γενικά ικανοποιητική, αφού η προσέγγισή της προς την κατανομή χ^2 είναι συνήθως αργή.

Για τον λόγο αυτό, οι Hosmer and Lemeshow (1980) πρότειναν μια εναλλακτική στατιστική συνάρτηση που βασίζεται στην ομαδοποίηση των δεδομένων και εφαρμόζεται ανεξάρτητα του πλήθους των ανεξάρτητων μεταβλητών. Σύμφωνα με τους Hosmer and Lemeshow διαμερίζεται το σύνολο των δεδομένων σε k ισοπληθείς ομάδες με βάσει το μέγεθος της εκτιμώμενης πιθανότητας επιτυχίας ή εμφάνισης του χαρακτηριστικού \hat{p}_i . Έτσι, εάν το μέγεθος του δείγματος είναι n , τότε η πρώτη ομάδα θα περιέχει n/k άτομα με τις υψηλότερες εκτιμώμενες πιθανότητες επιτυχίας \hat{p}_1 , ενώ η k -οστή ομάδα θα αποτελείται από n/k άτομα με τις χαμηλότερες τιμές των \hat{p}_i . Κάθε μία από τις k ομάδες που σχηματίζονται έχει μία παρατηρημένη συχνότητα ατόμων για κάθε αποτέλεσμα (επιτυχία ή αποτυχία) και μία εκτιμώμενη τιμή για κάθε αποτέλεσμα. Η προσαρμοσμένη τιμή ενός αποτελέσματος ισούται με το άθροισμα των εκτιμώμενων πιθανοτήτων αυτού του αποτελέσματος για όλα τα άτομα της εν λόγω ομάδας.

Εάν Y_{ij} είναι το δίτιμο αποτέλεσμα της j παρατήρησης της i -στης ομάδας ($i=1, \dots, k$ και $j=1, \dots, n_i$) και $\hat{\pi}_{ij}$ δηλώνει την αντίστοιχη εκτιμημένη πιθανότητα του προσαρμοσμένου στα αρχικά μη ομαδοποιημένα δεδομένα μοντέλου, τότε η στατιστική συνάρτηση ισούται με :

$$\sum_{i=1}^k \frac{(\sum_j^{n_i} Y_{ij} - \sum_j^{n_i} \hat{\pi}_{ij})^2}{(\sum_j^{n_i} \hat{\pi}_{ij}) [1 - (\sum_j^{n_i} \hat{\pi}_{ij})/n_i]} .$$

Η παραπάνω στατιστική συνάρτηση δεν ακολουθεί την χ^2 κατανομή, καθώς οι παρατηρήσεις κάθε ομάδας δεν είναι ισόνομες δοκιμές αφού δεν έχουν κοινή πιθανότητα επιτυχίας. Όμως, σύμφωνα με τους Hosmer and Lemeshow, η κατανομή της στατιστικής συνάρτησης προσεγγίζεται από μια χ^2 κατανομή με $k-2$ βαθμούς ελευθερίας, όταν το πλήθος των διακεκριμένων συνδυασμών των τιμών των συμμεταβλητών X_0, X_1, \dots, X_p ισούται με το μέγεθος του δείγματος.

6.3 Εφαρμογή στα δεδομένα

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιαστούν δύο μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης. Αρχικά, θα κατασκευαστεί ένα μοντέλο το οποίο θα περιγράφει την πιθανότητα ένας επιληπτικός ασθενής να εμφανίσει παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή που του χορηγείται, δεδομένου κάποιου πλήθους παραγόντων της παρούσας μελέτης. Στη συνέχεια, μόνο για τους 52 ασθενείς που εμφάνισαν παρενέργειες θα κατασκευαστεί ένα μοντέλο το οποίο θα περιγράφει την πιθανότητα ένας ασθενής να εμφανίσει κάποιου είδους ψυχική (μη παθολογική) διαταραχή, δεδομένων κάποιων παραγόντων.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι παράγοντες και τα επίπεδα αναφοράς που θα χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή του αρχικού λογιστικού μοντέλου :

Ποσοτικές Μεταβλητές :

- Βάρος
- Ύψος
- Ημερήσιος αριθμός φαρμάκων
- BMI

Ποιοτικές Μεταβλητές :

- Φύλο : Γυναίκα
- Ηλικία : <19 ετών
- Οικογενειακό ιστορικό : Ναι
- Ηλικία Πρώτων Συμπτωμάτων : 0-10 ετών
- Coded BMI : Φυσιολογικό βάρος

- Κάπνισμα : Ναι
- Συνδυασμός φαρμάκων : Λεβητιρακετάμη (Μονοθεραπεία)

Έχοντας λοιπόν ως εξαρτημένη μεταβλητή την πιθανότητα ένας ασθενής να εμφανίσει παρενέργειες και έχουν ορίσει ως επιτυχία το ενδεχόμενο της εμφάνισης παρενέργειας, προκύπτει το μοντέλο :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = -26,3 - 0,245 \text{ Βάρος} + 0,178 \text{ Ύψος} + 0,313 \text{ Αριθμός Φαρμάκων} \\ + 0,488 \text{ BMI} + 0,0 \text{ Φύλο}_1 \\ - 0,036 \text{ Φύλο}_2 + 0,0 \text{ Ηλικία}_1 - 2,67 \text{ Ηλικία}_2 - 1,80 \text{ Ηλικία}_3 - \\ 1,14 \text{ Ηλικία}_4 \\ - 1,48 \text{ Ηλικία}_5 - 0,93 \text{ Ηλικία}_6 - 1,88 \text{ Ηλικία}_7 - 1,62 \text{ Ηλικία}_8 - \\ 0,67 \text{ Ηλικία}_9 \\ - 0,59 \text{ Ηλικία}_{10} + 0,0 \text{ Οικογενειακό Ιστορικό}_1 - \\ 0,115 \text{ Οικογενειακό Ιστορικό}_2 \\ + 0,160 \text{ Οικογενειακό Ιστορικό}_3 + 0,0 \text{ Ηλικία Συμπτωμάτων}_1 \\ + 0,676 \text{ Ηλικία Συμπτωμάτων}_2 \\ - 0,528 \text{ Ηλικία Συμπτωμάτων}_3 + 0,351 \text{ Ηλικία Συμπτωμάτων}_4 + 0,0 \text{ Coded BMI}_2 \\ + 1,476 \text{ Coded BMI}_3 + 1,67 \text{ Coded BMI}_4 + 0,0 \text{ Κάπνισμα}_1 + 0,596 \text{ Κάπνισμα}_2 \\ + 1,736 \text{ Κάπνισμα}_3 + 0,0 \text{ Συνσυσσασμός Φαρμάκων}_1 - 0,68 \text{ Συνσυσσασμός Φαρμάκων}_2 \\ - 0,40 \text{ Συνσυσσασμός Φαρμάκων}_3 + 1,49 \text{ Συνσυσσασμός Φαρμάκων}_4 \\ + 2,41 \text{ Συνσυσσασμός Φαρμάκων}_5 \\ + 0,72 \text{ Συνσυσσασμός Φαρμάκων}_6 + 0,58 \text{ Συνσυσσασμός Φαρμάκων}_7 - \\ 0,10 \text{ Συνσυσσασμός Φαρμάκων}_8$$

Τα αναλυτικά αποτελέσματα του άνωθεν λογιστικού μοντέλου, όπως δόθηκαν από το στατιστικό πακέτο του Minitab, δίνονται στο Παράρτημα (Πίνακας Β1). Σύμφωνα, με τον πίνακα αποκλίσεων, οι μόνες ανεξάρτητες μεταβλητές, για τις οποίες υπάρχουν στατιστικές ενδείξεις ότι ερμηνεύουν τον λογάριθμο του λόγου των υπό μελέτη συμπληρωματικών πιθανοτήτων , είναι ο ημερήσιος αριθμός φαρμάκων(p-value=0.05) και το κάπνισμα (p-value=0.091). Όμως, ελέγχοντας την επάρκεια του μοντέλου αυτού σε σχέση με το κορεσμένο μοντέλο , πραγματοποιείται ο εξής έλεγχος :

H_0 : Το μοντέλο με τον σταθερό όρο και τις 11 μεταβλητές είναι επαρκές.

H_1 : Όχι H_0 .

Υπάρχουν λοιπόν ισχυρές στατιστικές ενδείξεις απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης, με p-value= 0.011 (<α=10%), κρίνοντας έτσι ότι το μοντέλο δεν είναι επαρκές, το reduced model διαφέρει σημαντικά από το κορεσμένο. Το αποτέλεσμα του ελέγχου βέβαια ήταν αναμενόμενο αφού η ανερμήνευτη απόκλιση του μοντέλου μετά την εισαγωγή του σταθερού όρου και των 11 ανεξάρτητων μεταβλητών ισούται με 168,708 , σε σχέση με την συνολική μεταβλητότητα η οποία ισούται με 201,786. Αντιθέτως, η τιμή του ελέγχου των Hosmer and Lemeshow για τις υποθέσεις :

H_0 : Οι παρατηρηθείσες τιμές της Y δεν διαφέρουν από τις εκτιμώμενες τιμές.

H_1 : Όχι H_0

ισούται με 4.90 και αντίστοιχο p-value=0.768, δίνοντας έτσι ενδείξεις ότι το μοντέλο είναι επαρκές. Η αντίθεση αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι το μοντέλο περιέχει περισσότερες από μία ποσοτικές μεταβλητές, κάνοντας την κατανομή του ελέγχου της απόκλισης να αποκλίνει σημαντικά από την κατανομή χ^2 και δίνοντας ανακριβή p-values [Allison P.,2013]. Αναφέρεται ότι λόγω του ότι τα δεδομένα είναι δίτιμα και όχι διωνυμικά, ο πιο αξιόπιστος έλεγχος είναι εκείνος των Hosmer and Lemeshow. Βασιζόμενοι λοιπόν στον έλεγχο H-L, προκύπτει ότι ο λογάριθμος της πιθανότητας εμφάνισης παρενεργειών θα εκτιμάται από τη σχέση :

$$\log\left(\frac{\hat{p}}{1-\hat{p}}\right) = -26,3 + 0,313X_1 + 0,596(X_2 = 1) + 1,736(X_2 = 2),$$

όπου X_1 ο ημερήσιος αριθμός φαρμάκων, X_2 η καπνιστική συνήθεια των ασθενών.

$$\hat{b}_0 = -26,3, \hat{b}_1 = 0,313, \hat{b}_{2,1} = 0,59, \hat{b}_{2,2} = 1,736.$$

Τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για κάθε μία από τις παραμέτρους δίνονται στο Παράρτημα (B1).

Επομένως, για τον παράγοντα κάπνισμα και τον ημερήσιο αριθμό φαρμάκων υπάρχουν ενδείξεις ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση παρενεργειών στους ασθενείς. Βάσει του λογιστικού αυτού μοντέλου μπορούν να διεξαχθούν τα εξής συμπεράσματα :

- ✓ Για ασθενείς με επιληψία, οι οποίοι δεν παίρνουν κανένα φάρμακο ανά ημέρα και είναι καπνιστές, ο λογάριθμος της πιθανότητας εμφάνισης παρενεργειών, ισούται με -26,3.
- ✓ Εάν ο ημερήσιος αριθμός φαρμάκων που καταναλώνουν οι ασθενείς αυξηθεί κατά μία μονάδα, τότε ο λογάριθμος της πιθανότητας εμφάνισης παρενεργειών αυξάνεται κατά 0,313.
- ✓ Η σχετική πιθανότητα να εμφανίσει παρενέργειες ένας ασθενής που δεν καπνίζει ισούται με $\exp(0,59)=1,80$ φορές επί την αντίστοιχη πιθανότητα να εμφανίσει παρενέργειες ένας καπνιστής. Η αντίστοιχη εκτιμώμενη πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών σε μη καπνιστές ισούται με $\hat{p} = \frac{e^{-0,59}}{1+e^{-0,59}} \approx 0,64 = 64\%$.
- ✓ Η σχετική πιθανότητα να εμφανίσει παρενέργειες ένας πρώην καπνιστής ασθενής ισούται με $\exp(1,736)=5,67$ φορές επί την αντίστοιχη πιθανότητα να εμφανίσει παρενέργειες ένας καπνιστής. Η αντίστοιχη εκτιμώμενη πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών σε πρώην καπνιστές ισούται με $\hat{p} = \frac{e^{-1,736}}{1+e^{-1,736}} \approx 0,85 = 85\%$.

Προκειμένου να κατασκευαστεί το δεύτερο λογιστικό μοντέλο που αφορά μόνο τους 52 ασθενείς που εμφάνισαν παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή που τους χορηγήθηκε, έγιναν κάποιες μετατροπές των αρχικών δεδομένων. Αρχικά, η εξαρτημένη μεταβλητή, δηλαδή η πιθανότητα ένας ασθενής να εμφανίσει κάποιου είδους ψυχική (μη παθολογική) διαταραχή διαμορφώθηκε ως εξής: ως επιτυχία ορίστηκε η πιθανότητα ο ασθενής να εμφανίσει παρενέργειες που αφορούν ψυχικές διαταραχές και υπνηλία-κόπωση ενώ ως συμπληρωματική πιθανότητα ορίστηκε το ενδεχόμενο ο ασθενής να εμφανίσει κάποια από τις υπόλοιπες πέντε κατηγορίες παθολογικών παρενεργειών. Η ηλικία των ασθενών διαμορφώθηκε σε δύο κατηγορίες, σε ασθενείς που είναι 30 ετών και μικρότεροι και σε ασθενείς που είναι άνω των 30. Η καπνιστική συνήθεια διαμορφώθηκε και εκείνη σε δύο κατηγορίες, τους καπνιστές και τους μη καπνιστές. Η μεταβλητή coded BMI χωρίστηκε εκ νέου σε δύο κατηγορίες, τους ελλειποβαρείς και φυσιολογικού βάρους ασθενείς και σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς. Τέλος, η μεταβλητή Συνδυασμοί φαρμακευτικών ουσιών κατηγοριοποιήθηκε σύμφωνα με την ύπαρξη της Λεβητιρακετάμης σε αυτούς, καθώς όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο είναι ύποπτη για την πρόκληση ψυχικών διαταραχών σε ασθενείς με επιληψία. Οι παράγοντες λοιπόν και τα επίπεδα αναφοράς που θα χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή του δεύτερου λογιστικού μοντέλου είναι οι εξής:

- Νέοι Συνδυασμοί φαρμάκων : Ύπαρξη Λεβητιρακετάμης στην φαρμακευτική αγωγή.
- Ηλικία : >31 ετών
- Κάπνισμα : Ναι
- Coded_BMI : Φυσιολογικό βάρος
- Φύλο : Γυναίκα

Έχοντας λοιπόν ως εξαρτημένη μεταβλητή την πιθανότητα ένας ασθενής να εμφανίσει κάποιου είδους ψυχική (μη παθολογική) διαταραχή, δίνεται το μοντέλο :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = -0,264 + 0,0 \text{ newsyndyasmoi2_1} + 2,16 \text{ newsyndyasmoi2_2} \\ + 0,0 \text{ smoking_1} - 1,314 \text{ smoking_2} \\ + 0,0 \text{ gender_1} - 1,557 \text{ gender_2} + 0,0 \text{ newage_1} + 0,691 \text{ newage_2} \\ + 0,0 \text{ codedBMI_1} \\ - 0,079 \text{ codedBMI_2}$$

Τα αναλυτικά αποτελέσματα του παραπάνω λογιστικού μοντέλου δίνονται στο Παράρτημα (B2). Το p-value του ελέγχου του λόγου πιθανοφανειών, που αφορά την επάρκεια του μοντέλου, ισούται με 0,259 (>α=10%), δίνοντας έτσι ενδείξεις μη απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης επάρκειας. Συμπερασματικά, υποθέτουμε ότι το reduced model δεν διαφέρει σημαντικά από το κορεσμένο, και έτσι το μοντέλο κρίνεται επαρκές.

Σύμφωνα με τον πίνακα απόκλισης (Παράρτημα B2), οι μόνες ανεξάρτητες μεταβλητές, για τις οποίες υπάρχουν στατιστικές ενδείξεις ότι ερμηνεύουν τον λογάριθμο του λόγου των υπό μελέτη συμπληρωματικών πιθανοτήτων , είναι ο νέος συνδυασμός φαρμάκων(r-

value=0.059) και το φύλο (p-value=0.048). Τελικά ο λόγος πιθανοτήτων $\frac{p}{1-p}$ (odds) θα εκτιμάται από τη σχέση :

$$\frac{\hat{p}}{1-\hat{p}} = \exp(-0.264 + 2,16X_1 - 1.557X_2),$$

όπου X_1 ο νέος συνδυασμός φαρμάκων και X_2 το φύλο του ασθενή.

$$\hat{b}_0 = -0,264, \hat{b}_1 = 2,16, \hat{b}_2 = -1,557.$$

Τα 90% διαστήματα εμπιστοσύνης για κάθε μία από τις παραμέτρους δίνονται στο Παράρτημα (B2).

Επομένως ο παράγοντας φύλο και η ύπαρξη Λεβητιρακετάμης στην φαρμακευτική αγωγή φαίνεται να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ψυχικών διαταραχών στους ασθενείς με επιληψία. Βάσει του λογιστικού αυτού μοντέλου λοιπόν μπορούν να διεξαχθούν τα εξής συμπεράσματα :

- ✓ Για ασθενείς με επιληψία, οι οποίοι είναι γυναίκες και λαμβάνουν Λεβητιρακετάμη στην φαρμακευτική τους αγωγή, η σχετική πιθανότητα να εμφανίσουν κάποια ψυχική διαταραχή, ισούται με $\exp(-0,264)=0,768$. Η αντίστοιχη εκτιμώμενη πιθανότητα εμφάνισης ψυχικών διαταραχών ισούται με $\hat{p} = \frac{e^{-0,264}}{1+e^{-0,264}} \approx 0.43 = 43\%$.
- ✓ Για ασθενείς οι οποίοι δεν λαμβάνουν Λεβητιρακετάμη στην φαρμακευτική τους αγωγή, η σχετική πιθανότητα να εμφανίσουν κάποια ψυχική διαταραχή, ισούται με $\exp(2,16)=8,67$. Η αντίστοιχη εκτιμώμενη πιθανότητα εμφάνισης ψυχικών διαταραχών σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν Λεβητιρακετάμη, ισούται με $\hat{p} = \frac{e^{2,16}}{1+e^{2,16}} \approx 0.90 = 90\%$.
- ✓ Η σχετική πιθανότητα να εμφανίσει κάποια ψυχική διαταραχή ένας άνδρας ασθενής ισούται με $\exp(-1,557)=0,21$ φορές επί την αντίστοιχη πιθανότητα να εμφανίσει ψυχικές διαταραχές μία γυναίκα. Η αντίστοιχη εκτιμώμενη πιθανότητα εμφάνισης ψυχικών διαταραχών σε άντρες ισούται με $\hat{p} = \frac{e^{-1,557}}{1+e^{-1,557}} \approx 0.17 = 17\%$.

Παρόλο που η Λεβετιρακετάμη ανήκει στα νεότερα AEDs υψηλού ρίσκου, η απουσία της από την φαρμακευτική αγωγή των ασθενών φαίνεται να αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ψυχικών διαταραχών σε επιληπτικούς ασθενείς. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με παρόμοια συμπεράσματα που παρουσιάστηκαν σε προηγούμενα κεφάλαια της παρούσας μελέτης. Επισημαίνεται όμως ότι το δείγμα ασθενών με παρενέργειες δεν είναι αρκετά μεγάλο και το πλήθος των ατόμων με ψυχικές διαταραχές είναι μικρό. Επίσης, οι περισσότεροι ασθενείς δεν ακολουθούν μονοθεραπεία αλλά συνδυασμό θεραπευτικών ουσιών και για αυτό τον λόγο δεν υπάρχει συμφωνία συμπερασμάτων με την μελέτη που δημοσιεύτηκε ως άρθρο στο περιοδικό Neurology. [F. Andersohn, 2010].

Κεφάλαιο 7

Συμπεράσματα

Σύμφωνα με το δείγμα των 160 ασθενών με επιληψία, όπως αυτό δόθηκε από το τμήμα Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών σε συνεργασία με τον Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, κ. Γκατζώνη Στέργιο, παραθέτονται τα κυριότερα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης.

Βασιζόμενοι στην περιγραφική ανάλυση των δεδομένων, προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα :

- Η πλειοψηφία των ασθενών με επιληψία είναι γυναίκες (ποσοστό 51,9%), κατάγονται από την Πελοπόννησο και τα νησιά (ποσοστό 21,3% αντίστοιχα), είναι άνεργοι (ποσοστό 19,4%), είναι ηλικίας 41-50 ετών (ποσοστό 21,9%), εμφάνισαν τα πρώτα συμπτώματα της νόσου σε ηλικία 10-20 ετών (ποσοστό 41,3%), δεν έχουν κάποιο ιστορικό επιληψίας στην οικογένειά τους (ποσοστό 71,9%), έχουν φυσιολογικό βάρος (ποσοστό 51,3%) και δεν είναι καπνιστές (ποσοστό 60%).
- Κατά μέσο όρο οι ασθενείς καταναλώνουν 2,89 (σχεδόν 3) φάρμακα ημερησίως.
- Το 45,5% των ασθενών, μεταξύ των φαρμακευτικών ουσιών που παίρνει ημερησίως, καταναλώνει Λεβετιρακετάμη, ενώ το 26,9% παίρνει Οξυκαρβαζεπίνη.
- Το 24,4% των ασθενών, μεταξύ των φαρμακευτικών ουσιών που του χορηγούνται ημερησίως, παίρνει Ψυχότροπο, ενώ το 17,9% παίρνει Αντικαταθλιπτικό.
- Το 32,5% των ασθενών (52 ασθενείς) εμφάνισαν παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή που τους χορηγήθηκε. Από τους ασθενείς αυτούς λουπών το 59,6% απαρτίζεται από γυναίκες (31 ασθενείς) ενώ το υπόλοιπο 40,4% απαρτίζεται από άνδρες.
- Σε ασθενείς μικρότερους των 19 ετών, η πλειοψηφία αυτών, σε ποσοστό 66,7%, εμφάνισαν παρενέργειες στην φαρμακευτική αγωγή που έλαβαν. Το μισό δείγμα των ασθενών με ηλικία μεγαλύτερη των 71 ετών εμφάνισαν επίσης παρενέργειες, ενώ στην ηλικιακή τάξη 19-25 ετών παρουσιάζεται το μικρότερο ποσοστό εμφάνισης του παράγοντα (18,2%).
- Από τους ασθενείς με φυσιολογικό βάρος, το 31,7% εμφάνισαν παρενέργειες, από τους υπέρβαρους ασθενείς, είχε παρενέργειες το 34,8%, ενώ το 32,3% των παχύσαρκων εμφάνισε και αυτό παρενέργειες.
- Το 25,5% των καπνιζόντων ασθενών εμφάνισαν παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή καθώς και το 53,8% των πρώην καπνιστών, είχαν επίσης παρενέργειες.

- Το 90,4% των παρενεργειών προκαλείται από φάρμακο αντιεπιληπτικής δράσης, το 5,8% από Πενικιλίνη και αθροιστικά 3,8% από ψυχοτρόπο ουσία ή άλλο φάρμακο .
- Τα μεγαλύτερα ποσοστά παρενεργειών ανάλογα με την φαρμακευτική ουσία που λαμβάνουν οι ασθενείς προκαλούνται από το Βαλπροϊκό Οξύ και την Καρβαμαζεπίνη (17,3%), από την Τοπιραμάτη και την Οξυκαρβαζεπίνη σε ποσοστό 11,5% και την Λεβετιρακετάμη σε ποσοστό 9,6%.
- Όσον αφορά το είδος των παρενεργειών που εμφάνισαν οι 52 ασθενείς, το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών ανήκει στην κατηγορία των αλλεργιών , σε αντίθεση με τον πυρετό που εμφανίζεται σε πολύ μικρό ποσοστό των επιληπτικών ασθενών.
- Από το 28% των ασθενών που εμφάνισαν συμπτώματα αλλεργίας, τα μεγαλύτερα ποσοστά φαρμακευτικών ουσιών που προκαλούν αυτόν τον τύπο παρενέργειας είναι η Λαμοτριγίνη (5,8%), η Καρβαμαζεπίνη (5,8%), η Ασπιρίνη (5,8%) και η Φαινυτοΐνη (3,8%). Ψυχικές διαταραχές ,από το 13,5% των ασθενών που τις εμφάνισαν, κατά κύριο λόγο προκαλεί η Λεβετιρακετάμη (5,8%) αλλά και η Τοπιραμάτη (3,8%).

Τα κυριότερα αποτελέσματα που προέκυψαν από τους πίνακες συνάφειας αλλά και τους μη παραμετρικούς ελέγχους υποθέσεων είναι τα εξής :

- Ο μέσος ημερήσιος αριθμός φαρμάκων που χορηγείται στους ασθενείς, διαφέρει ανάλογα με το επάγγελμα τους, την ηλικία τους, την κατηγορία που ανήκουν σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματος αλλά και το αν παρουσιάζουν ή όχι παρενέργειες από την φαρμακευτική τους αγωγή.
- Οι παράγοντες επάγγελμα, φύλο, ηλικία, ηλικία πρώτων συμπτωμάτων και κάπνισμα επηρεάζουν την χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών στους ασθενείς του δείγματος.
- Οι παράγοντες επάγγελμα, ηλικία και κατηγορία BMI επηρεάζουν την χορήγηση του εκάστοτε συνδυασμού φαρμακευτικών ουσιών στους επιληπτικούς ασθενείς του δείγματος.
- Οι παράγοντες φύλο και φαρμακευτική ουσία επηρεάζουν το είδος παρενεργειών που εμφανίζουν οι ασθενείς του δείγματος και ο μέσος ημερήσιος αριθμός φαρμάκων που χορηγείται στους ασθενείς διαφέρει ανάλογα με τον τύπο παρενεργειών. Παρατηρείται ότι Λεβετιρακετάμη, η Ασπιρίνη, τα Αντιβιοτικά, η Κλοναζεπάμη και η Φαινυτοΐνη, προκαλούν παρενέργειες μόνο σε γυναίκες ασθενείς, ενώ η Βιγαμπατρίνη, η Κλοβαζάμη και η Φαινοβαρβιτάλη, προκαλούν παρενέργειες μόνο σε άντρες ασθενείς. Η Καρβαμαζεπίνη και η Τοπιραμάτη προκαλούν σε μεγαλύτερο ποσοστό παρενέργειες στους άνδρες (από τους ασθενείς που προκαλεί παρενέργειες η Καρβαμαζεπίνη, το 55,6% είναι άνδρες και από τους ασθενείς που προκαλεί παρενέργειες η Τοπιραμάτη το 83,3% είναι επίσης άνδρες). Η Οξυκαρβαζεπίνη και το Βαλπροϊκό Οξύ προκαλούν σε μεγαλύτερο ποσοστό παρενέργειες στις γυναίκες και ειδικά όσον

αφορά τους ασθενείς στους οποίους προκαλεί παρενέργειες η Οξυκαρβαζεπίνη το 83,3% είναι γυναίκες.

Βασιζόμενοι στην ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών αλλά και στην Παραγοντική ανάλυση των δεδομένων, προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα :

- Οι 18 αρχικές μεταβλητές μπορούν να ομαδοποιηθούν σε 6 κύριες συνιστώσες. Η πρώτη κύρια συνιστώσα σχετίζεται με το αν παρουσιάζουν οι ασθενείς παρενέργειες ή όχι από την φαρμακευτική αγωγή, το είδος των παρενεργειών που εμφανίζουν, ποια φαρμακευτική ουσία τους προκαλεί παρενέργειες και σε ποια γενική κατηγορία φαρμάκου ανήκει αυτή. Η δεύτερη κύρια συνιστώσα παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με το βάρος των επιληπτικών ασθενών, τον δείκτη μάζας σώματος και την κατηγορία στην οποία ανήκουν βάση αυτού, στον ημερήσιο αριθμό φαρμάκων που τους χορηγούνται ημερησίως αλλά και στον συνδυασμό των φαρμακευτικών ουσιών που λαμβάνουν. Η τρίτη κύρια συνιστώσα σχετίζεται ισχυρά τις μεταβλητές που αφορούν την καπνιστική συνήθεια των ασθενών και τον αριθμό τσιγάρων που κάνουν ανά ημέρα. Η τέταρτη κύρια συνιστώσα σχετίζεται ισχυρά με το φύλο των ασθενών και το ύψος τους. Η Πέμπτη συνιστώσα σχετίζεται ισχυρά με το επάγγελμά των ασθενών, τον τόπο καταγωγής τους αλλά και το αν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό της ασθένειας τους ή όχι. Τέλος, η έκτη κύρια συνιστώσα σχετίζεται με την ηλικιακή τάξη των ασθενών αλλά και με την ηλικία στην οποία εμφάνισαν τα αρχικά συμπτώματα της επιληψίας.
- Οι αρχικές μεταβλητές του δείγματος μπορούν να ομαδοποιηθούν σε 6 παράγοντες. Ο πρώτος παράγοντας αποτελεί έναν δείκτη παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής των επιληπτικών ασθενών, ο δεύτερος κοινός παράγοντας αποτελεί έναν δείκτη σωματοδομής των ασθενών, αφού παρουσιάζει κυρίως ισχυρή συσχέτιση με το βάρος τους, τον δείκτη μάζας σώματος και την κατηγορία στην οποία ανήκουν βάση αυτού. Επίσης σχετίζεται και με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού της επιληψίας των ασθενών. Ο τρίτος παράγοντας αποτελεί δείκτη φυσιολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών, αφού σχετίζεται με το φύλο και το ύψος τους. Ο τέταρτος παράγοντας θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως δείκτης θεραπευτικής αγωγής των ατόμων του δείγματος. Ο πέμπτος παράγοντας θα μπορούσε να ερμηνευτεί ως δείκτης καπνίσματος των ασθενών, δεδομένου ότι σχετίζεται με τις μεταβλητές που αφορούν το αν καπνίζουν ή όχι, τον αριθμό τσιγάρων που κάνουν ανά ημέρα και την καταγωγή τους. Τέλος, ο έκτος κοινός παράγοντας σχετίζεται με την ηλικιακή τάξη των ασθενών αλλά και με την ηλικία στην οποία εμφάνισαν τα αρχικά συμπτώματα της επιληψίας, χαρακτηρίζοντάς τον ως έναν ηλικιακό δείκτη των ασθενών.

Τέλος, σύμφωνα με την μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης, διεξήχθη το συμπέρασμα ότι ο ημερήσιος αριθμός φαρμάκων και η καπνιστική συνήθεια των ασθενών, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση παρενεργειών. Επίσης, ο παράγοντας φύλο και η ύπαρξη Λεβητιρακετάμης στην φαρμακευτική αγωγή φαίνεται να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ψυχικών διαταραχών στους ασθενείς με επιληψία. Τα συμπεράσματα αυτά βέβαια διεξήχθησαν αφού πρώτα κατασκευάστηκαν τα κατάλληλα προβλεπτικά μοντέλα, αφενός για την εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης παρενεργειών και αφετέρου για την εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης κάποιου είδους ψυχικής (μη παθολογικής) διαταραχής.

Παράρτημα

Παράρτημα Α :

Πίνακας Α1 : Αντιστοιχία εμπορικής Ονομασίας Φαρμάκου με Δραστική Ουσία

ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ
Abilify	Αριπιπραζόλη	Mirtazapine	Μιρταζαπίνη
Anti- chol	Σιμβαστανίνη	Multaq	Δρονεδαρόνη
Bivol	Νεμπιβολόλη	Mysoline	Πριμιδόνη
Botox	Βοτουλινική Τοξίνη Α	Norocin	Νορφλοξασίνη
Ciprex 20	Εσκιταλοπράμη	Novorapid	Ασπαρτική Ινσουλίνη
Citalopram	Σιταλοπράμη	Ozapex	Ολανζαπίνη
Clonotril 2	Κλοναζεπάμη	Panadol	Παρακεταμόλη
Copalia 10/ 320/ 25	Αλμοδιπίνη	Plavix	Κλοπιδογρέλη
Crestor 5	Ροσουβασατίνη	Prolia	Δενοσοιμάμπη
Cymbalta	Ντουλοξετίνη	Prosolun 4	Ταμσουλοσίνη
Depakine	Βαλπροΐκό Οξύ	Rabolan	Λοσαρτάνη
Deprevix	Βενλαφαξίνη	REFERAN	Ανιρακετάμη
Dezepil	Λαμοτριγίνη	Rispelen	Ρισπεριδόνη
Efexor	Βενλαφαξίνη	Risperascol 1mg	Ρισπεριδόνη
Entact	Εσκιταλοπράμη	Risperdal	Ρισπεριδόνη
Epanutin	Φαινοτοΐνη	Risperidone	Ρισπεριδόνη
Escitalopram	Εσκιταλοπράμη	Rivotril	Κλοναζεπάμη
Euthyrox 112	Λεβοθυροξίνη	Sabril	Βιγαπατρίνη
Ezetrol	Εζετιμίμη	Salofalk	Μεσαλαζίνη
Filicine	Βιταμίνη Β9	Salospir	Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ
Fokeston	Φλουοξετίνη	Seropram	Σιταλοπράμη
Frisium	Κλοβαζάμη	Seroquel	Κουετιαπίνη
FYCOMPA	Περαμπανέλη	Seror 20	Σιταλοπράμη
Gardenal	Φαινοβαρβιτάλη	Seroxat	Παροξετίνη
Glucophage	Μετφορμίνη	Stedon	Διαζεπάμη
Ibutin	Τριμεπουτίνη	T4	Λεβοθυροξίνη
Ideos	Ασβέστιο	Tavor	Λοραζεπάμη
Inovelon	Ρουφιναμίδη	Tegretol	Καρβαμαζεπίνη
Isofredil	Αμισουλπρίδη	Thyrohormone	Λεβοθυροξίνη
Jadix	Τοπιραμάτη	Topamac	Τοπιραμάτη
keppra	Λεβετιρακετάμη	Topiramate	Τοπιραμάτη
Lamictal	Λαμοτριγίνη	Tresiba	Ινσουλίνη
Levetiracetam	Λεβετιρακετάμη	Trileptal	Οξυκαρβαζεπίνη
Lexotanil	Βρωμαζεπάμη	Veristin 40	Σιμβαστανίνη
Lipidil	Φαινοβαρβιτάλη	Vimpat	Λακοσαμίδη
Lopressor	Μετοπρολόλη	Xanax 0,5mg	Αλπραζολάμη
Losec	Ομεπραζόλη	Xarelto	Ριβαροξαβάνη
Lyberen	Λεβετιρακετάμη	XATRAL	Αλφουζοσίνη
Lyrica	Πρεγκαμπαλίνη	Zebinix	Εσλικαρβαζεπίνη
Malicon	Σιταλοπράμη	Zolof	Σερτραλίνη
Matever	Λεβετιρακετάμη	Zonegran 100	Ζονισαμίδη
Medithyrox	Λεβοθυροξίνη	Zurcazol	Παντοπραζόλη
Medrol	Μεθυλπρεδνιζολόνη		
Melocin	Βενλαφαξίνη		

Πίνακας Α2 : Κατηγοριοποίηση Δραστικών Ουσιών των Φαρμάκων

Κατηγοριοποίηση	Δραστική Ουσία
Αναλγητικό	Παρακεταμόλη
Αντιβιωτικό	Νορφλοξασίνη
Αντιεπιληπτικό	Βαλπρο'ι'κό Οξύ
	Βιγαμπατρίνη
	Εσλικαρβαζεπίνη
	Ζονισαμίδη
	Καρβαμαζεπίνη
	Κλοναζεπάμη
	Λακοσαμίδη
	Λαμοτριγίνη
	Λεβητιρακετάμη
	Οξυκαρβαζεπίνη
	Περαμπανέλη
	Πρεγκαμπαλίνη
	Πριμιδόνη
	Ρουφίναμίδη
	Τοπιραμάτη
	Φαινοβαρβιτάλη
	Φαινυτοΐνη
Αντιθρομβωτικό	Κλοπιδογρέλη
	Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ
	Ριβαροξαβάνη
Αντικαταθλιπτικό	Βενλαφαξίνη
	Εσκιταλοπράμη
	Μιρταζαπίνη
	Ντουλοξετίνη
	Παροξετίνη
	Σερτραλίνη
	Σιταλοπράμη
	Φλουοξετίνη
Αντιόξινο	Ομεπραζόλη
	Παντοπραζόλη
Βιταμίνη	Βιταμίνη Β9
Γαστρεντερικές διαταραχές	Τριμεμπουτίνη
Διαβήτης	Ασπαρτική Ινσουλίνη
	Ινσουλίνη
	Μετφορμίνη
Θυρεοειδής	Λεβοθυροξίνη
Καρδιαγγειακό	Αλμοδιπίνη
	Δρονηδαρόνη
	Εζετιμίμη
	Λοσαρτάνη
	Μετοπρολόλη
	Νεμπιβολόλη
Ροσουβαστατίνη	

	Σιμβαστανίνη
	Φαινοβαρβιτάλη
Μυοχαλαρωτικό	Βοτουλινική Τοξίνη τύπου Α
	Δενοσουμάμπη
Ορμόνες	Μεθυλπρεδνιζολόνη
Ουροποιητικό	Αλφουζοσίνη
	Ταμσουλοσίνη
Πεπτικό	Μεσαλαζίνη
Συμπλήρωμα	Ασβέστιο
Ψυχότροπο	Αλπραζολάμη
	Αμισουλπρίδη
	Ανιρακετάμη
	Αριπιπραζόλη
	Βρωμαζεπάμη
	Διαζεπάμη
	Κλοβαζάμη
	Κουετιαπίνη
	Λοραζεπάμη
	Ολανζαπίνη
	Ρισπεριδόνη

Παράρτημα Β :

Πίνακας Β1 : Αποτελέσματα του λογιστικού μοντέλου πρόβλεψης της πιθανότητας ένας επιληπτικός ασθενής να εμφανίσει παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή που του χορηγείται.

Method						
Link function	Logit					
Categorical predictor coding	(1; 0)					
Rows used	160					
Response Information						
Variable	Value	Count				
Παρενέργειες	1	52	(Event)			
	0	108				
	Total	160				
Deviance Table						
Source	DF	Adj Dev	Adj Mean	Chi-Square	P-Value	
Regression	30	33,078	1,10259	33,08	0,319	
Βάρος	1	2,565	2,56478	2,56	0,109	
Ύψος	1	1,675	1,67541	1,68	0,196	
Αριθμός Φαρμάκων	1	3,830	3,82961	3,83	0,050	
BMI	1	1,310	1,30952	1,31	0,252	
Φύλο	1	0,003	0,00270	0,00	0,959	
Ηλικία	9	9,685	1,07613	9,69	0,377	
Οικογενειακό Ιστορικό	2	0,215	0,10740	0,21	0,898	
Ηλικία Συμπτωμάτων	3	4,174	1,39135	4,17	0,243	
Coded BMI	2	3,757	1,87853	3,76	0,153	
Κάπνισμα	2	4,791	2,39567	4,79	0,091	
Συνσυνασμός Φαρμάκων	7	5,480	0,78280	5,48	0,602	
Error	129	168,708	1,30782			
Total	159	201,786				
Model Summary						
Deviance	Deviance					
R-Sq	R-Sq(adj)	AIC				
16,39%	1,53%	230,71				
Coefficients						
Term	Coef	SE Coef	VIF			
Constant	-26,3	23,4				
Βάρος	-0,245	0,158	154,55			
Ύψος	0,178	0,140	51,64			
Αριθμός Φαρμάκων	0,313	0,164	1,81			
BMI	0,488	0,435	105,32			
Φύλο						
2	-0,036	0,689	3,33			
Ηλικία						
2	-2,67	1,47	7,79			
3	-1,80	1,48	5,45			
4	-1,14	1,44	7,78			
5	-1,48	1,45	6,53			
6	-0,93	1,43	11,12			
7	-1,88	1,56	4,75			

8	-1,62	1,75	3,56
9	-0,67	1,79	3,02
10	-0,59	1,81	3,44
Οικογενειακό Ιστορικό			
2	-0,115	0,593	2,04
3	0,160	0,797	2,02
Ηλικία Συμπτωμάτων			
2	0,676	0,484	1,64
3	-0,528	0,731	1,48
4	0,351	0,734	1,89
Coded BMI			
3	1,476	0,803	3,86
4	1,67	1,43	8,70
Κάπνισμα			
2	0,596	0,490	1,62
3	1,736	0,828	1,69
Συνσασμός Φαρμάκων			
2	-0,68	1,70	2,16
3	-0,40	1,93	2,34
4	1,49	1,75	1,96
5	2,41	1,82	1,87
6	0,72	1,48	2,66
7	0,58	1,35	5,33
8	-0,10	1,29	9,68
Odds Ratios for Continuous Predictors			
	Odds Ratio	90% CI	
Βάρος	0,7830	(0,6042; 1,0148)	
Ύψος	1,1944	(0,9491; 1,5030)	
Αριθμός Φαρμάκων	1,3681	(1,0447; 1,7917)	
BMI	1,6289	(0,7964; 3,3315)	
Odds Ratios for Categorical Predictors			
Level A	Level B	Odds Ratio	90% CI
Φύλο			
2	1	0,9648	(0,3109; 2,9943)
Ηλικία			
2	1	0,0691	(0,0062; 0,7705)
3	1	0,1649	(0,0143; 1,8946)
4	1	0,3203	(0,0298; 3,4398)
5	1	0,2276	(0,0208; 2,4896)
6	1	0,3965	(0,0375; 4,1909)
7	1	0,1525	(0,0118; 1,9710)
8	1	0,1988	(0,0112; 3,5303)
9	1	0,5121	(0,0269; 9,7386)
10	1	0,5556	(0,0281; 10,9915)
3	2	2,3863	(0,5405; 10,5356)
4	2	4,6364	(1,2457; 17,2560)
5	2	3,2947	(0,8545; 12,7040)
6	2	5,7380	(1,6386; 20,0928)
7	2	2,2071	(0,4327; 11,2588)
8	2	2,8765	(0,4050; 20,4312)
9	2	7,4121	(0,7889; 69,6434)
10	2	8,0410	(0,8349; 77,4461)
4	3	1,9429	(0,5194; 7,2675)
5	3	1,3806	(0,3328; 5,7285)
6	3	2,4045	(0,6717; 8,6081)
7	3	0,9249	(0,1780; 4,8063)
8	3	1,2054	(0,1513; 9,6006)
9	3	3,1060	(0,3305; 29,1898)
10	3	3,3696	(0,3511; 32,3346)
5	4	0,7106	(0,1980; 2,5506)
6	4	1,2376	(0,4357; 3,5156)
7	4	0,4760	(0,1082; 2,0951)

8	4	0,6204	(0,0901;	4,2726)
9	4	1,5987	(0,1950;	13,1060)
10	4	1,7343	(0,1984;	15,1574)
6	5	1,7416	(0,5541;	5,4736)
7	5	0,6699	(0,1400;	3,2043)
8	5	0,8731	(0,1297;	5,8766)
9	5	2,2497	(0,2432;	20,8128)
10	5	2,4406	(0,2574;	23,1418)
7	6	0,3846	(0,0947;	1,5628)
8	6	0,5013	(0,0791;	3,1771)
9	6	1,2918	(0,1642;	10,1640)
10	6	1,4014	(0,1668;	11,7718)
8	7	1,3033	(0,1720;	9,8753)
9	7	3,3583	(0,3716;	30,3533)
10	7	3,6433	(0,3500;	37,9249)
9	8	2,5767	(0,1963;	33,8226)
10	8	2,7954	(0,2002;	39,0307)
10	9	1,0848	(0,0662;	17,7865)
Οικογενειακό Ιστορικό				
2	1	0,8915	(0,3363;	2,3634)
3	1	1,1738	(0,3166;	4,3516)
3	2	1,3165	(0,4762;	3,6402)
Ηλικία Συμπτωμάτων				
2	1	1,9668	(0,8865;	4,3632)
3	1	0,5900	(0,1773;	1,9637)
4	1	1,4209	(0,4252;	4,7483)
3	2	0,3000	(0,0957;	0,9400)
4	2	0,7224	(0,2349;	2,2217)
4	3	2,4083	(0,6083;	9,5345)
Coded BMI				
3	2	4,3773	(1,1678;	16,4081)
4	2	5,3316	(0,5035;	56,4611)
4	3	1,2180	(0,2550;	5,8182)
Κάπνισμα				
2	1	1,8148	(0,8108;	4,0623)
3	1	5,6746	(1,4541;	22,1454)
3	2	3,1268	(0,8711;	11,2237)
Συνσασμός Φαρμάκων				
2	1	0,5049	(0,0307;	8,2974)
3	1	0,6713	(0,0281;	16,0125)
4	1	4,4202	(0,2471;	79,0622)
5	1	11,0985	(0,5576;	220,9056)
6	1	2,0450	(0,1798;	23,2593)
7	1	1,7921	(0,1946;	16,5060)
8	1	0,9082	(0,1080;	7,6362)
3	2	1,3295	(0,0509;	34,6960)
4	2	8,7546	(0,3808;	201,2928)
5	2	21,9816	(0,9606;	502,9945)
6	2	4,0504	(0,3189;	51,4488)
7	2	3,5494	(0,3818;	32,9963)
8	2	1,7988	(0,2116;	15,2917)
4	3	6,5847	(0,2076;	208,8888)
5	3	16,5332	(0,4612;	592,7112)
6	3	3,0464	(0,1480;	62,7138)
7	3	2,6696	(0,1749;	40,7468)
8	3	1,3530	(0,0907;	20,1874)
5	4	2,5109	(0,0948;	66,4725)
6	4	0,4627	(0,0292;	7,3359)
7	4	0,4054	(0,0285;	5,7638)
8	4	0,2055	(0,0167;	2,5268)
6	5	0,1843	(0,0112;	3,0377)
7	5	0,1615	(0,0106;	2,4590)
8	5	0,0818	(0,0061;	1,1022)
7	6	0,8763	(0,1302;	5,8958)
8	6	0,4441	(0,0808;	2,4420)
8	7	0,5068	(0,1645;	1,5610)
Odds ratio for level A relative to level B				

Regression Equation

$$P(1) = \exp(Y') / (1 + \exp(Y'))$$

$$\begin{aligned}
 Y' = & -26,3 - 0,245 \text{ Βάρος} + 0,178 \text{ Ύψος} + 0,313 \text{ Αριθμός Φαρμάκων} + 0,488 \text{ BMI} \\
 & + 0,0 \text{ Φύλο}_1 \\
 & - 0,036 \text{ Φύλο}_2 + 0,0 \text{ Ηλικία}_1 - 2,67 \text{ Ηλικία}_2 - 1,80 \text{ Ηλικία}_3 - \\
 & 1,14 \text{ Ηλικία}_4 \\
 & - 1,48 \text{ Ηλικία}_5 - 0,93 \text{ Ηλικία}_6 - 1,88 \text{ Ηλικία}_7 - 1,62 \text{ Ηλικία}_8 - \\
 & 0,67 \text{ Ηλικία}_9 \\
 & - 0,59 \text{ Ηλικία}_{10} + 0,0 \text{ Οικογενειακό Ιστορικό}_1 - \\
 & 0,115 \text{ Οικογενειακό Ιστορικό}_2 \\
 & + 0,160 \text{ Οικογενειακό Ιστορικό}_3 + 0,0 \text{ Ηλικία Συμπτωμάτων}_1 \\
 & + 0,676 \text{ Ηλικία Συμπτωμάτων}_2 \\
 & - 0,528 \text{ Ηλικία Συμπτωμάτων}_3 + 0,351 \text{ Ηλικία Συμπτωμάτων}_4 \\
 & + 0,0 \text{ Coded BMI}_2 \\
 & + 1,476 \text{ Coded BMI}_3 + 1,67 \text{ Coded BMI}_4 + 0,0 \text{ Κάπνισμα}_1 \\
 & + 0,596 \text{ Κάπνισμα}_2 \\
 & + 1,736 \text{ Κάπνισμα}_3 + 0,0 \text{ Συνσασμός Φαρμάκων}_1 - \\
 & 0,68 \text{ Συνσασμός Φαρμάκων}_2 \\
 & - 0,40 \text{ Συνσασμός Φαρμάκων}_3 + 1,49 \text{ Συνσασμός Φαρμάκων}_4 \\
 & + 2,41 \text{ Συνσασμός Φαρμάκων}_5 \\
 & + 0,72 \text{ Συνσασμός Φαρμάκων}_6 + 0,58 \text{ Συνσασμός Φαρμάκων}_7 - \\
 & 0,10 \text{ Συνσασμός Φαρμάκων}_8
 \end{aligned}$$

Goodness-of-Fit Tests

Test	DF	Chi-Square	P-Value
Deviance	129	168,71	0,011
Pearson	129	163,90	0,021
Hosmer-Lemeshow	8	4,90	0,768

Observed and Expected Frequencies for Hosmer-Lemeshow Test

Group	Event Probability Range	Παρενέργειες = 1		Παρενέργειες = 0	
		Observed	Expected	Observed	Expected
1	(0,000; 0,075)	1	0,9	15	15,1
2	(0,075; 0,123)	0	1,5	16	14,5
3	(0,123; 0,178)	4	2,3	12	13,7
4	(0,178; 0,230)	2	3,2	14	12,8
5	(0,230; 0,302)	5	4,4	11	11,6
6	(0,302; 0,368)	5	5,4	11	10,6
7	(0,368; 0,430)	7	6,4	9	9,6
8	(0,430; 0,480)	6	7,4	10	8,6
9	(0,480; 0,614)	10	8,6	6	7,4
10	(0,614; 0,910)	12	11,7	4	4,3

Fits and Diagnostics for Unusual Observations

Obs	Observed Probability	Fit	Resid	Std Resid	
36	0,000	0,869	-2,015	-2,27	R
45	1,000	0,042	2,515	2,56	R
62	1,000	0,146	1,962	2,20	R
91	1,000	0,193	1,814	2,15	R
97	1,000	0,131	2,018	2,10	R
135	1,000	0,150	1,949	2,09	R
138	1,000	0,263	1,634	2,00	R
146	1,000	0,125	2,040	2,23	R

R Large residual

Πίνακας Β2 : Αποτελέσματα του λογιστικού μοντέλου πρόβλεψης της πιθανότητας ένας ασθενής να εμφανίσει κάποιου είδους ψυχική (μη παθολογική) διαταραχή.

Method						
Link function				Logit		
Categorical predictor coding				(1; 0)		
Rows used				52		
Response Information						
Variable	Value	Count				
type_effects	1	14	(Event)			
	0	38				
	Total	52				
Deviance Table						
Source	DF	Adj Dev	Adj Mean	Chi-Square	P-Value	
Regression	5	8,8173	1,76346	8,82	0,117	
newsyndyasmoi2	1	3,5515	3,55149	3,55	0,059	
smoking	1	2,3327	2,33273	2,33	0,127	
gender	1	3,9158	3,91583	3,92	0,048	
newage	1	0,6185	0,61852	0,62	0,432	
codedBMI	1	0,0108	0,01082	0,01	0,917	
Error	46	51,7619	1,12526			
Total	51	60,5792				
Model Summary						
Deviance	Deviance					
R-Sq	R-Sq(adj)	AIC				
14,56%	6,30%	63,76				
Coefficients						
Term	Coef	SE Coef	VIF			
Constant	-0,264	0,912				
newsyndyasmoi2						
2	2,16	1,22	1,20			
smoking						
2	-1,314	0,880	1,37			
gender						
2	-1,557	0,851	1,23			
newage						
2	0,691	0,904	1,19			
codedBMI						
2	-0,079	0,764	1,24			
Odds Ratios for Categorical Predictors						
Level A	Level B	Odds Ratio	90% CI			
newsyndyasmoi2						
2	1	8,6419	(1,1662; 64,0361)			
smoking						
2	1	0,2688	(0,0632; 1,1429)			
gender						
2	1	0,2107	(0,0519; 0,8544)			
newage						
2	1	1,9956	(0,4513; 8,8233)			
codedBMI						

2 1 0,9236 (0,2630; 3,2440)

Odds ratio for level A relative to level B

Regression Equation

$$P(1) = \exp(Y') / (1 + \exp(Y'))$$

$$Y' = -0,264 + 0,0 \text{ newsyndyasmoi2_1} + 2,16 \text{ newsyndyasmoi2_2} \\ + 0,0 \text{ smoking_1} - 1,314 \text{ smoking_2} \\ + 0,0 \text{ gender_1} - 1,557 \text{ gender_2} + 0,0 \text{ newage_1} + 0,691 \text{ newage_2} \\ + 0,0 \text{ codedBMI_1} \\ - 0,079 \text{ codedBMI_2}$$

Goodness-of-Fit Tests

Test	DF	Chi-Square	P-Value
Deviance	46	51,76	0,259
Pearson	46	57,19	0,125
Hosmer-Lemeshow	5	5,91	0,316

Observed and Expected Frequencies for Hosmer-Lemeshow Test

Group	Event Probability Range	type_effects = 1		type_effects = 0	
		Observed	Expected	Observed	Expected
1	(0,000; 0,074)	2	0,8	10	11,2
2	(0,074; 0,230)	1	1,1	5	4,9
3	(0,230; 0,258)	0	1,2	5	3,8
4	(0,258; 0,276)	2	3,0	9	8,0
5	(0,276; 0,292)	3	2,6	6	6,4
6	(0,292; 0,586)	2	2,3	3	2,7
7	(0,586; 0,930)	4	2,9	0	1,1

Fits and Diagnostics for Unusual Observations

Obs	Observed Probability	Fit	Resid	Std Resid	
5	1,000	0,074	2,281	2,34	R
17	1,000	0,622	0,974	1,22	X
47	1,000	0,074	2,281	2,34	R

R Large residual

X Unusual X

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Α. Αγαθονίκος, Νευρολόγος, Επιληψία: Φαρμακευτική Αντιμετώπιση και βασικές αρχές Θεραπείας.

Α. Βοζίκης , Δ. Νικολάκης, “Ψυχοκοινωνική εικόνα των επιληπτικών ασθενών στην Ελλάδα”. Το Βήμα του Ασκληπιού, 2013, Τόμος 12, Τεύχος 1

Αθ. Σαχλάς και Σ.Μπερσίμης 2014-2015, «Βιοστατιστική και Στατιστικές Μέθοδοι στην Επιδημιολογία, (2014-2015) », Πανεπιστήμιο Πειραιώς.

Ε. Μαρακάκης 2005 , “Πληροφοριακό Σύστημα Υποστήριξης για την Διάγνωση Παιδικής Επιληψίας” , Πακέτο εργασίας ΠΕ3.1: Ανάλυση Συστήματος και προσδιορισμός προδιαγραφών.

Θ. Μπαλλής 1988, «Επιληψίες», κεφάλαιο 38 του βιβλίου «Νευρολογία», Ι. Λογοθέτη, University Studio Press.

Μ. Θερμόπουλος 2016 , “Επιληψία: Αίτια, συμπτώματα, παράγοντες κινδύνου και σωστή αντιμετώπιση “ , Iatropedia.

Μ. Κούτρας 2015, Πανεπιστημιακές Σημειώσεις του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην Εφαρμοσμένη Στατιστική του μαθήματος της Εφαρμοσμένης Πολυμεταβλητής Ανάλυσης, Πανεπιστήμιο Πειραιώς.

Ν.Τριανταφύλλου2000, Γενικές Αρχές χορήγησης αντιεπιληπτικών φαρμάκων, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2000, 17(5):518–523

Χ. Ευαγγελάρας 2012, «Ανάλυση Δεδομένων Με Τη Χρήση Στατιστικών Πακέτων : Σημειώσεις για το SPSS V19 », Πανεπιστήμιο Πειραιώς.

Allison Paul. 2013, Why I Don't Trust the Hosmer-Lemeshow Test for Logistic Regression. *Statistical Horizons*.

Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. 1979, Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979, 20:729–737.

Annegers JF. 1994, Epidemiology and genetics of epilepsy. , *Neurol Clin*, 12:15–29.

Arts WFM, Visser LH, Loonen MCB. 1988 ,Follow-up of 164 children with epilepsy after withdrawal of antiepileptic therapy. *Epilepsia*, 29:244–250.

Blume W, Lüders H, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J 2001. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42 (9):1212–8.

Barbara A. Dworetzky, MD, Edward B. Bromfield, MD, Mary K. Townsend, ScD, and Jae H. Kang, ScD. *Epilepsia* 2009.

Brodie MJ. 1992, Drug interactions in epilepsy. *Epilepsia* 1992, 33(Suppl 1):S13–S22.

Callaghan N, Goggin T. 1988, Adjunctive therapy in resistant epilep - sy. *Epilepsia* 1988, 29(Suppl 1):S29–S35.

Çauser WA, Anderson VE, Lowenson RB, McRoberts SM. 1982, Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med* 1982, 307:522–528

Cockerell CO 1996, Shorvon Sd, “Epilepsy - Current Concepts” *Current Medical Literature*.

Commission on Classification and Terminology of the ILAE 1981, “Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures”, *Epilepsia*, 22:489-501.

Commission on Classification and Terminology of the ILAE 1985, “Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes”, *Epilepsia*, 26:268-278.

Commission on Classification and Terminology of the ILAE 1889, “Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes”, *Epilepsia*, 30(4):389-399.

De Boer HM 2002. “Out of the Shadows”: a global campaign against epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 6):7–8

Drazkowski J. 2007, An overview of epilepsy and driving. *Epilepsia*; 48(suppl9):10-12.

Dworetzky, B. A., Bromfield, E. B., Townsend, M. K. and Kang, J. H. 2010, A prospective study of smoking, caffeine, and alcohol as risk factors for seizures or epilepsy in young adult women: Data from the Nurses' Health Study II. *Epilepsia*, 51: 198–205. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02268.x.

Engel J Jr. The epilepsies. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Claude Bennet J (eds), *Cecil Textbook of Medicine*. Saunders, Philadelphia, 1992:2202–2213.

Frank Andersohn, MD, René Schade, MD, Stefan N. Willich, MPH and Edeltraut Garbe, PhD. 2010, Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* July 27, 2010 vol. 75 no. 4 335-340.

Fisher R, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. 2005, Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470–2.

Goodridge DMG, Shorvon SD. , Epilepsy in a population 6,000. *Br Med J* 1983, 287:643–646 .

Hart YM, Sander JWAS, Johson AL, Shorvon SD. , The national general practice study of epilepsy: recurrence after the first seizure. *Lancet* 1990, 336:1271–1274.

Hauser WA 1992, “Seizure disorders: the change with age”, *Epilepsia*, 33 (Suppl.4):S6-S14.

Hirtz DG, Ellenberg JH, Nelson KB. The recurrence of nonfebrile seizures. *Neurology* 1984, 34:637–641.

Hosmer, D.W., Lemeshow, S. and Sturdivant, R.X. (2013). *Applied Logistic Regression*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc.

LÉVINGSTON S., *Comprehensive Management of Epilepsy in Infancy, Childhood and Adolescence*. Thomas, Springfield, Illinois, 1972:332–343.

Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. Comparison of CBZ, PB, PHE and PRI in partial and secondary tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985, 313:145–151.

Mastropaolo C, Tondi M. , Prognosis after therapy discontinuation in children with epilepsy. *Eur Neurol* 1992, 32:141–145.

P. D. Stonier, A. C. Parrott, I. Hindmarch , Clobazam in combination with nomifensine (HOE 8476): Effects on mood, sleep, and psychomotor performance relating to car-driving ability . *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004

Pellock JM. 1995, Antiepileptic drug therapy in the USA: a review of clinical studies and unmet needs. *Neurology* 1995, 45(Suppl 2):S17– S24.

Reynolds EH, Shorvon SD. , Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia* 1981, 22:1–10 .

Reynolds EH, Elwes RDC, Shorvon SD., Why does epilepsy come intractable? Lancet 1983, ii:952–954.

Sander Jwas., Some aspects of prognosis in the epilepsies: a re - view. Epilepsia 1993, 34:1007–1016 .

Thompson PJ and Upton D. The impact of chronic epilepsy on the family. Seizure 1992;1(1):43-48.

Wilder BJ. , Treatment consideration in anticonvulsant monotherapy. Epilepsia 1987, 28(Suppl 6):S1–S7.

World Health Organization. Epilepsy: aetiogy, epidemiology and prognosis. 2001 Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs165/en/> (Accessed on 14 June 2007).

Ηλεκτρονικές Πηγές

www.wikipedia.com

www.onlinelibrary.wiley.com

<https://epilepsyportal.wordpress.com/>

<https://www.galinos.gr/>

<http://www.mednet.gr>

[http:// www.neurology.org](http://www.neurology.org)

<http://www.iatropedia.gr>

<http://www.epires-journal.com>

<http://www.news-medical.net/>

<http://www.iatrotek.org/>

<https://statisticalhorizons.com>