

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

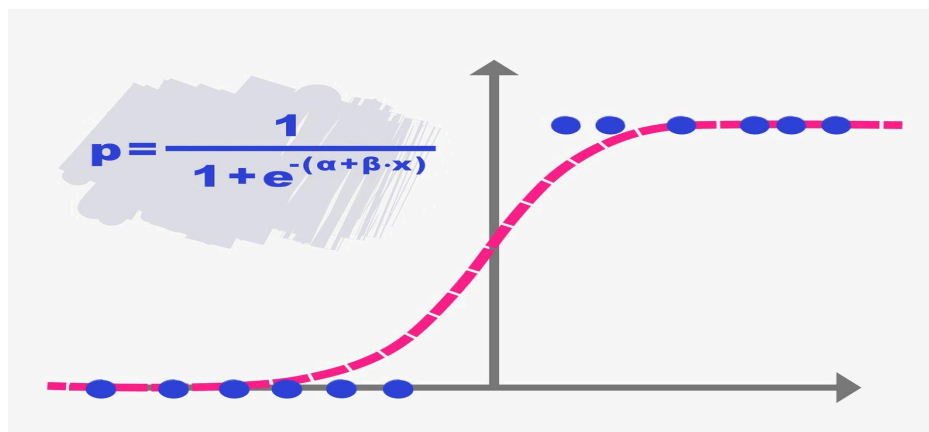
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
“ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ
ΥΓΕΙΑΣ”

ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΑΡΙΝΟΥ ΕΞΑΜΗΝΟΥ ΜΑΘΗΜΑΤΟΣ: ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ II

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΜΑΘΗΜΑΤΟΣ: Επίκουρη καθηγήτρια ΑΔΡΙΑΝΗ
ΝΙΚΟΛΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

**“Εφαρμογή μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης στην εξήγηση
εμφάνισης ενδοεγκεφαλικού αιμορραγικού επεισοδίου σε νεογνά
με χαμηλό βάρος γέννησης”**

ΜΠΑΡΟΥΤΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
Π.Ε. ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ



<https://stepupadvisor.gr>

Θεσσαλονίκη

Μάιος 2024

Εισαγωγή

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (IVH) είναι μια κύρια αιτία νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας. Η πιθανή προσβολή του εγκεφάλου από το αιμορραγικό γεγονός κατά τη διάρκεια της νεογνικής περιόδου συχνά επιφέρει αρνητικά νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα, καθώς αυτό το διάστημα αποτελεί σημαντική περίοδο για την σωστή ανάπτυξη του εγκεφάλου (Weinstein R. M., et al 2022). Τα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα στα νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (IVH) καθορίζονται από την ωριμότητα του εγκεφάλου, την περιοχή και την έκταση της βλάβης, καθώς επίσης τις υποκείμενες αιτιολογίες και την παρουσία συνοσηρότητας (Tan A. P., et al 2018). Στη συγκεκριμένη μελέτη, οι αιτιολογίες για την εμφάνιση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας κατηγοριοποιήθηκαν σε πέντε κύριους παράγοντες : (1) Συστολική αρτηριακή πίεση (Sbp), (2) φύλο (Sex), (3) εμφάνιση προεκλαμψίας στη μητέρα κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης (Toxemia), (4) διάρκεια εβδομάδων κύησης (Gestational Age), (5) την αξιολόγηση της κλίμακας Apgar κατά τα πρώτα πέντε λεπτά μετά τον τοκετό.

Αναφορικά με τη συστολική αρτηριακή πίεση, οι Vivviene et al (1989) από πολύ νωρίς ισχυρίστηκαν ότι τα μη επαρκώς ανεπτυγμένα αγγεία της βλαστικής περιοχής του εγκεφάλου (germinal matrix) των πρόωρα γεννηθέντων νεογνών, είναι επιρρεπής στην αύξηση της αιματικής παροχής η οποία μπορεί να επιφέρει και αυξημένες τιμές συστολικής πίεσης, οδηγώντας σε αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης ενδοεγκεφαλικού αιμορραγικού επεισοδίου (Vivviene M. et al., 1989).

Διαφορά στην θνητότητα και την νοσηρότητα σε έμβρυα με χαμηλό βάρος γέννησης βρέθηκε να υπάρχει ανάλογα με το φύλο, όπου τα νεαρά αρσενικά έμβρυα εμφανίζουν περισσότερες πιθανότητες να μην επιβιώσουν. Ανάλογη διαφορά βρέθηκε να υπάρχει στην πιθανότητα ανάπτυξης εγκεφαλικών αλλοιώσεων και ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών (Cuestas E., et al 2009).

Η προ εκλαμψία είναι μια πολύ σοβαρή επιπλοκή, ιδιαίτερα όταν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της εγκυμοσύνης και μπορεί να οδηγήσει σε πολλές ανεπιθύμητες εκβάσεις. Μία από αυτές είναι η ανεπάρκεια του πλακούντα ο οποίος αδυνατεί να μεταφέρει αρκετά θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο στο νεογνό. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε περιορισμένη ανάπτυξη του εμβρύου και αυξάνει τις πιθανότητες για επιπλοκές όπως η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (Morsing E. et al., 2018).

Πρόωρα νεογνά, κάτω των εικοσιεννέα εβδομάδων κύησης είναι ιδιαίτερα επιρρεπής στην ανάπτυξη ενδοεγκεφαλικού αιμορραγικού επεισοδίου καθώς η ανώριμη αγγείωση της βλαστικής περιοχής του εγκεφάλου δεν μπορεί να ανταπεξέλθει στις απότομες αλλαγές της αιματικής παροχής και πίεσης (Siddappa, A. M. et al., 2021).

Το Apgar score είναι ένα τεστ το οποίο εφαρμόζεται στα νεογνά κατά το πρώτο και το πέμπτο λεπτό μετά τον τοκετό. Εκτιμά την φυσική κατάσταση του νεογνού και την πιθανή ανάγκη άμεσων ιατρικών παρεμβάσεων. Χαμηλές τιμές στο Apgar score κατά τα πρώτα πέντε λεπτά μετά τον τοκετό έχει συσχετιστεί με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης ενδοεγκεφαλικού επεισοδίου (Köksal N. et al., 2022).

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η ανάπτυξη ενός μοντέλου που θα καθορίζει την ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στην εμφάνιση αιμορραγικού επεισοδίου σε νεογνά χαμηλού βάρους και των προαναφερθέντων παραγόντων, και θα υπολογίζει τις πιθανότητες ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε νεογνά, βασισμένες στο συνδυασμό των τιμών αυτών παραγόντων.

Μέθοδος

Ο καθορισμός των πιθανών παραγόντων που θα συμπεριληφθούν στο συγκεκριμένο μοντέλο βασίστηκε σε εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως το Scopus, το Pubmed και το Elsevier με λέξεις κλειδιά Intraventricular hemorrhage (IVH), risk factors, και low birth weight infants. Η συσχέτιση των παραγόντων με την εμφάνιση αιμορραγικού επεισοδίου σε νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του γενικευμένου γραμμικού μοντέλου της λογιστικής παλινδρόμησης. Αρχικά υπολογίστηκαν όλα τα μονοπαραγοντικά μοντέλα και εκτιμήθηκε ο συντελεστής κάθε μεταβλητής ξεχωριστά. Από αυτά επιλέχθηκαν μόνο οι συντελεστές που πληρούσαν το κριτήριο στατιστικής σημαντικότητας του $p\text{-value} < 0.1$ και υπολογίστηκε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο που συμπεριλάμβανε μόνο τις μεταβλητές της συστολικής αρτηριακής πίεσης και του Apgar score. Από το συγκεκριμένο μοντέλο υπολογίστηκαν προβλεπτικά και οι πιθανότητες εμφάνισης αιμορραγικού επεισοδίου σε τρεις υποθετικούς ασθενείς χρησιμοποιώντας τυχαίες τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης καθώς και Apgar score. Ο αριθμός των συμμετεχόντων από τους οποίους αντλήθηκαν τα δεδομένα ήταν (N) = 100.

Αποτελέσματα

Characteristic	N	Univariate			Multivariate		
		OR ¹	95% CI ¹	p-value	OR ¹	95% CI ¹	p-value
sbp	100	0.95	0.90, 1.00	0.074	0.96	0.90, 1.01	0.13
sex	100						
Male		—	—				
Female		2.44	0.77, 9.38	0.2			
tox	100						
No		—	—				
Yes		0.23	0.01, 1.27	0.2			
gestage	100	0.87	0.69, 1.08	0.2			
apgar5	100	0.78	0.63, 0.96	0.017	0.80	0.64, 0.98	0.032
¹ OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval							

Σύμφωνα με τον υπολογισμό των μονοπαραγοντικών μοντέλων, η συστολική αρτηριακή πίεση έδειξε μια αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση αιμορραγικού επεισοδίου. Πιο συγκεκριμένα για κάθε μία μονάδα αύξησης στην συστολική αρτηριακή πίεση η σχετική πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγικού επεισοδίου μειώνεται κατά 5% ωστόσο το αποτέλεσμα κρίθηκε οριακά στατιστικά μη σημαντικό ($p\text{-value} = 0.074$ και 95% CI 0.9, 1.0). Αναφορικά με το φύλο, τα θηλυκά νεογνά φάνηκε να έχουν 2.44 φορές περισσότερη σχετική πιθανότητα εμφάνισης του γεγονότος σε σχέση με τα αρσενικά. Ωστόσο το αποτέλεσμα κρίθηκε στατιστικά μη σημαντικό ($p\text{-value} = 0.2$ και 95% CI 0.77, 9.38). Η

εμφάνιση προεκλαμψίας έδειξε να έχει αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση του γεγονότος καθώς τα νεογνά των οποίων οι μητέρες βίωσαν την επιπλοκή της προεκλαμψίας στην διάρκεια της εγκυμοσύνης, είχαν 77% μικρότερη σχετική πιθανότητα να εμφανίσουν αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ωστόσο, ούτε εδώ τα αποτελέσματα είναι στατιστικά σημαντικά ($p\text{-value} = 0.2$ και $CI\ 0.01, 1.27$). Η διάρκεια εβδομάδων κύησης έδειξε να έχει μια αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση του γεγονότος καθώς για κάθε βδομάδα περεταίρω κύησης η σχετική πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγικού μειώνεται 13%. Το αποτέλεσμα κρίθηκε μη στατιστικά σημαντικό ($p\text{-value} = 0.2$, $CI\ 0.69, 1.08$). Το Apgar score φάνηκε να έχει αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση του αιμορραγικού επεισοδίου καθώς για κάθε μία μονάδα αύξησης του σκόρ, η πιθανότητα εμφάνισης του γεγονότος μειώνεται 22%. Τα αποτελέσματα κρίθηκαν στατιστικά σημαντικά ($p\text{-value} = 0.032$, $CI\ 0.63, 0.96$). Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο συμπεριλήφθηκαν μόνο οι μεταβλητές της συστολικής αρτηριακής πίεσης όντας στο όριο του στατιστικά σημαντικού αποτελέσματος και λαμβάνοντας υπόψη την κλινικά σημαντική βιβλιογραφία, και του Apgar score με κριτήριο εισαγωγής το $p\text{-value} < 0.1$. Το πολυπαραγοντικό μοντέλο έδειξε ότι και οι δύο μεταβλητές είχαν αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση ενδοεγκεφαλικού αιμορραγικού επεισοδίου, ωστόσο μόνο το Apgar score ήταν στατιστικά σημαντικό ($p\text{-value} = 0.032$, $CI\ 0.64, 0.98$) και για κάθε μονάδα αύξησης του σκορ, η σχετική πιθανότητα εμφάνισης του γεγονότος μειώνεται κατά 20%, κρατώντας την μεταβλητή της πίεσης μηδενική. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα του πολυπαραγοντικού μοντέλου θα θέλαμε να προβλέψουμε τις πιθανότητες εμφάνισης του αιμορραγικού επεισοδίου σε τρεις υποθετικούς ασθενείς χρησιμοποιώντας τυχαίες τιμές. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι για τους ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση 40, 35 και 80 συνδυαζόμενες με Apgar score 5, 2, 9 θα έχουν 21%, 39% και 2% πιθανότητες εμφάνισης αιμορραγικού επεισοδίου.

	sbp	apgar5	brnhem_probs
<i>Patient_1</i>	40	5	0.21
<i>Patient_2</i>	35	2	0.39
<i>Patient_3</i>	80	9	0.02

Συζήτηση

Από τους πέντε παράγοντες που αρχικά υπήρξε ως υπόθεση ότι θα προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες στην προσπάθεια εξήγησης των παραμέτρων εμφάνισης ενδοεγκεφαλικού αιμορραγικού επεισοδίου σε νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης, μόνο το Apgar score κατάφερε να επιφέρει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα η συστολική αρτηριακή πίεση αναμενόταν να έχει θετική συσχέτιση με το γεγονός, λόγω της μη επαρκώς ανεπτυγμένης αγγείωσης της περιοχής, ωστόσο τα αποτελέσματα του μοντέλου έδειξαν αρνητική συσχέτιση και κρίθηκαν στατιστικά μη

σημαντικά ($p\text{-value} = 0.074$). Αναφορικά με το φύλο, η ως τώρα βιβλιογραφία έδειξε ότι τα αρσενικά νεογνά είναι περισσότερο επιρρεπής στην εμφάνιση αιμορραγίας. Τα αποτελέσματα του μοντέλου έδειξαν το αντίθετο. Τα θηλυκά νεογνά είχαν 2,44 φορές περισσότερη σχετική πιθανότητα να εμφανίσουν το γεγονός, κρίθηκαν όμως στατιστικά μη σημαντικά ($p\text{-value} = 0.2$). Βιβλιογραφικά, η εμφάνιση προεκλαμψίας στη μητέρα κατά την εγκυμοσύνη έχει συσχετιστεί θετικά με την εμφάνιση επιπλοκών μετά την γέννα όπως η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Τα αποτελέσματα του μοντέλου έδειξαν ξανά ακριβώς το αντίθετο. Φάνηκε μια αρνητική συσχέτιση, με την σχετική πιθανότητα εμφάνισης του γεγονότος να μειώνεται κατά 77% στις μητέρες που έχουν βιώσει προεκλαμψία. Τα αποτελέσματα κρίθηκαν στατιστικά μη σημαντικά ($p\text{-value} = 0.2$). Αναφορικά με τον αριθμό των εβδομάδων κύησης, η έως τώρα βιβλιογραφία προτείνει ότι λιγότερες εβδομάδες κύησης αυξάνουν τις πιθανότητες εμφάνισης επεισοδίου στα νεογνά λόγω του μη ώριμου αγγειακού συστήματος της περιοχής. Τα αποτελέσματα του μοντέλου έδειξαν την ίδια συσχέτιση καθώς για κάθε μία εβδομάδα επιπλέον κύησης η σχετική πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγικού μειώνεται κατά 13%. Τα αποτελέσματα κρίθηκαν παρόλα αυτά στατιστικά μη σημαντικά ($p\text{-value} = 0.2$). Τέλος το Apgar score ήταν ο μόνος παράγοντας που επέφερε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ($p\text{-value} = 0.017$) και ευθυγραμμίστηκε με την προ υπάρχουσα βιβλιογραφική γνώση. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε μία μονάδα αύξησης στο Apgar score η σχετική πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας μειώνεται κατά 22%. Αξίζει να σημειωθεί ότι η φύση των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων πιθανόν να οφείλεται στο μικρό μέγεθος του δείγματος που μπορεί να επιφέρει λανθασμένα αποτελέσματα στα στατιστικά τεστ και στη μη αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος σε σχέση με τον πληθυσμό μελέτης.

Βιβλιογραφία

1. Tan, A. P., Svrckova, P., Cowan, F., Chong, W. K., & Mankad, K. (2018). Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *European journal of paediatric neurology*, 22(4), 690-717.
2. Weinstein, R. M., Parkinson, C., Everett, A. D., Graham, E. M., Vaidya, D., & Northington, F. J. (2022). A predictive clinical model for moderate to severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology*, 42(10), 1374-1379.
3. Miall-Allen, V. M., de Vries, L. S., Dubowitz, L. M., & Whitelaw, A. G. (1989). Blood pressure fluctuation and intraventricular hemorrhage in the preterm infant of less than 31 weeks' gestation. *Pediatrics*, 83(5), 657-661.
4. Cuestas, E., Bas, J., & Pautasso, J. (2009). Sex differences in intraventricular hemorrhage rates among very low birth weight newborns. *Gender medicine*, 6(2), 376-382.
5. Morsing, E., Maršál, K., & Ley, D. (2018). Reduced prevalence of severe intraventricular hemorrhage in very preterm infants delivered after maternal preeclampsia. *Neonatology*, 114(3), 205-211.
6. Siddappa, A. M., Quiggle, G. M., Lock, E., & Rao, R. B. (2021). Predictors of severe intraventricular hemorrhage in preterm infants under 29-weeks gestation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 34(2), 195-200.
7. Köksal, N., Baytan, B., Bayram, Y., & Nacarküçük, E. (2002). Risk factors for intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants. *The Indian Journal of Pediatrics*, 69, 561-564.