

Jori Perälä

**Cross-over asetelman testaaminen -  
KYLMAHOIDON VAIKUTUS  
REUMAPOTILAIDEN UNENLAATUUN**

Informaatioteknologian ja viestinnän tiedekunta  
Kandidaattitutkielma  
Syyskuu 2019

# Sisältö

<b>1 Johdanto</b>	<b>3</b>
<b>2 Menetelmät</b>	<b>4</b>
2.1 AB-BA –asetelman käyttö . . . . .	4
2.2 Asetelman testaaminen . . . . .	5
<b>3 Aineisto</b>	<b>6</b>
<b>4 Tulokset</b>	<b>8</b>
4.1 Crossover-mallin muodostaminen . . . . .	8
4.2 T-testauksen tulokset . . . . .	10
4.3 Päätelmät . . . . .	11
<b>Lähteet</b>	<b>13</b>

# 1 Johdanto

Tässä tutkielmassa pyritään selvittämään sitä, onko reumapotilaiden kivun lievitykseen tarkoitetulla kylmäsumutuksella vaikutusta myös potilaiden unenlaatuun. Aineistona käytetään Kangasalan kuntoutuskeskus Apilassa teetettyä tutkimusta (Hinkka et al. 2017), jolloin tutkittiin uuden kylmähoitolaitteen toimivuutta potilaiden kivunlievityksessä. Tilannetta pyritään mallintamaan ns. Crossover-malleilla, joista käytetään yksinkertaista AB-BA –asetelmaa. Käytetyn mallin avulla pyritään selvittämään kylmähoiton vaikutuksen lisäksi myös mahdollisia muita potilaiden henkilökohtaisia piirteitä, kuten kuntoutusjakson vaikutus potilaiden mielenalaan, joka voisi vaikuttaa mahdollisesti positiivisesti myös unenlaatuun.

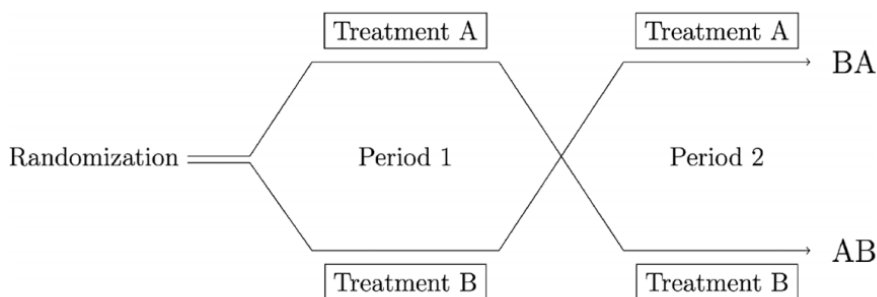
Nykyajan lääketiede pystyy löytämään yhä enemmän selityksiä ihmiskehon toimintaan ja sen parantamiseen liittyen. Perinteisten lääkkeiden valmistus on toiminut parannuskeinona useiden vuosien ajan, mutta myös kuntoutukseen ja sitä kautta erilaisiin laitteisiin on alettu kiinnittää enemmän huomiota. Kaikesta kehityksestä huolimatta on olemassa vielä lukuisia sairauksia, joihin ei toistaiseksi ole löytynyt parannuskeinoa ja osa sairauksista on myös todettu olevan parantumattomia. Näin myös tavoitteeksi asetettava sairauden voittaminen voi olla mahdoton tehtävä. Potilaille, joille todetaan parantumaton sairaus, onkin tärkeää löytää vaihtoehtoisia menetelmiä ja yleensä näissä tapauksissa lääketieteen yksi tärkeimmistä tehtävistä onkin helpottaa ihmisten elämää näiden sairauksien kanssa. Riippuen tietysti potilaan omista tuntemuksista ja mahdollisista sairauden aiheuttamista oireista, apua lääketieteeltä tarvitaan usein kivunlievitykseen. Suuri tehtävä lääketieteelle onkin selvittää, mitkä hoitokeinoista ovat siinä määrin kannattavia, että niitä voi pitää potilaan terveydentilaa edistävänä.

## 2 Menetelmät

Erittäin hyödyllinen tilastotieteen menetelmä, jolla voidaan tutkia hoitokeinon vaikutusta potilaisiin, on niin sanottu Crossover-asetelma, jonka ideana on antaa jokaiselle tutkimukseen osallistuneelle kahta tai useampaa eri hoitoa ja vertailla saatuja tuloksia jokaiselta osallistujalta (Jones ja Kenward 1989). Myös riippuen mallista, tutkimus voidaan jakaa kahteen tai useampaan tutkimusjaksoon, sillä voi olla hyödyllistä tarkastella hoitojen vaikutusta peräkkäisille ajanjaksoille tai vaihtoehtoisesti teemmällä useampia variaatioita, jotta kaikki mahdolliset hoitoon liittyvät vaikutukset saataisiin katettua tutkimuksessa mahdollisimman tehokkaasti (Hao 2014). Juuri siksi Crossover-asetelma sopii erilais- ten terveydentilatutkimuksien käyttöön erinomaisesti, sillä jokainen tutkimukseen osallistuva henkilö pystyy tuottamaan keskenään vertailukelpoisia arvoja eri hoitokeinoille, koska kahden vertailtavissa olevan arvon välillä ainut selkeä huomionarvoinen muuttuja on hoitokeinon muuttuminen.

### 2.1 AB-BA –asetelman käyttö

Eräs Crossover-asetelmista on nimeltään AB-BA –asetelma. Tämäkin malli on saanut nimensä yksinkertaisesti tutkimuksessa käytettyjen kahden eri menetelmän käyttöjärjestyksestä. Tutkimuksen ensimmäinen ryhmä on saanut ensin hoitoa A ja toisella jaksolla tämä sama ryhmä sai hoidon B. Vastaavasti toinen ryhmä sai hoidot järjestyksessä B ja A. Kuvasta 2.1 voi hyvin todeta mallin toiminnan periaatteen.



**Kuva 2.1.** AB-BA –malli kuvitettuna. (Josephy et al. 2015, s. 2)

Jos merkitään  $y_{ijk}$  olevan havaittu arvo potilaalla  $k$ , ajanjaksolla  $j$ , ryhmässä  $i$  ja lisäksi merkitään vielä, että  $y_{ijk}$  on havaittu arvo satunnaismuuttujasta  $Y_{ijk}$ , voidaan satunnaismuuttujasta muodostaa malli ja kirjoitetaan se muotoon

$$(2.1) \quad Y_{ijk} = \mu + s_{ik} + \pi_j + \tau_{d[i,j]} + \lambda_{d[i,j-1]} + e_{ijk},$$

missä  $\mu$  on mallin keskiarvo,  $s_{ik}$  on hoitokeinon vaikutus potilaalle  $k$  ryhmässä  $i$ ,  $\pi_j$  on jakson  $j$  vaikutus,  $\tau_{d[i,j]}$  on ryhmän  $i$  saaman hoidon suora vaikutus jaksolla  $j$ ,  $\lambda_{d[i,j-1]}$  on ns. carryover -efektin vaikutus ryhmässä  $i$  ajanjaksolla  $j - 1$  ja  $e_{ijk}$  on satunnaisefekti potilaalle  $k$  ajanjaksolla  $j$  ryhmässä  $i$  (Jones ja Kenward 1989). Carryover-efektillä tässä tapauksessa tarkoitetaan mahdollista vaikutusta, mikä edeltävistä hoitokerroista vaikuttaa vieläkin potilaan nykyiseen tilaan.

On kuitenkin hyvä huomata, että kaikkia mallin termejä ei välttämättä ole tarpeen ottaa mukaan mallia muodostettaessa, sillä osa voi jäädä merkityksettöminä pois kokonaan. Esimerkiksi juurikin lääketieteessä voi olla oleellista tutkimuksen kannalta, että ensimmäisellä jaksolla saatujen hoitojen vaikutus saataisiin minimoitua, jotta pystytään aloittamaan seuraava koejakso samasta tilanteesta kuin ensimmäisen jakson alkaessa. Tällöin puhutaan niin sanotuista washout-jaksoista, joiden tarkoituksena on varmistaa, että aikaisempien hoitojen tai tutkimusjaksojen mahdolliset vaikutukset saadaan minimoitua ja täten pystytään jättää mallia muodostaessa huomioimatta. Tässä tapauksessa termin  $\lambda_{d[i,j-1]}$  voisi jättää kaavan (2.1) mallista pois kokonaan, jolloin saadaan

$$(2.2) \quad Y_{ijk} = \mu + s_{ik} + \pi_j + \tau_{d[i,j]} + e_{ijk}.$$

## 2.2 Asetelman testaaminen

Mallin muodostamisen jälkeen on loogista ryhtyä tutkimaan, onko saadusta mallista havaittavissa tilastollisesti merkitseviä vaikutuksia. Hoitokeinoon liittyvät potilaskohtaiset vaikutukset  $s_{ik}$  voidaan lukea mallissa satunnaisiksi, jolloin kiinteiksi jäävät mallin keskiarvo  $\mu$ , jakson vaikutus  $\pi_j$  sekä hoidon suora vaikutus  $\tau_{d[i,j]}$ . (Jones ja Kenward 1989)

Jos tutkitaan tilannetta  $\tau_1 = \tau_2$ , niin jäljelle jäävästä kaavan (2.2) osasta saadaan potilaskohtaisesti laskettua kiinteät vaikutukset

$$y_{ijk} = \mu + \pi_j + \tau_i,$$

jonka avulla voidaan myös laskea jokaiselle potilaalle  $k$  jaksojen väliset erotukset ryhmälle 1

$$d_{1k} = y_{11k} - y_{12k}$$

ja ryhmälle 2 vastaavasti

$$d_{2k} = y_{21k} - y_{22k}$$

ja näistä edelleen voidaan muodostaa odotusarvot

$$E[d_{1k}] = \pi_1 - \pi_2 + \tau_1 - \tau_2$$

ja

$$E[d_{2k}] = \pi_1 - \pi_2 + \tau_2 - \tau_1,$$

jolloin huomataan, että nyt nollahypoteesin avulla voidaan vielä todeta

$$E[d_{1k}] = \pi_1 - \pi_2 = E[d_{2k}]$$

ja näin voidaan tehdä testaus suoraan hoitojakson ja kontrollijakson väliselle erolle käyttäen t-testiä. (Jones ja Kenward 1989)

### 3 Aineisto

Tässä tutkielmassa käytettiin aineistona Kangasalan kuntoutuskeskus Apilassa toteutettua potilaskyselyä. Kyselyyn pyydettiin 208 henkilön joukosta kaikki vapaaehtoiset, joilla oli joko selkärankareuma, nivelreuma tai nivelpsoriasis. Jokaiselle tutkimukseen osallistuneelle potilaalle järjestettiin kahden tavalliseen tapaan keskuksessa järjestetyn noin viikon mittaisen jakson aikana kyselyitä. Lisäksi toisella jaksolla jokaiselle potilaalle normaalin kuntoutusjakson tehtiin aamuisin sekä iltaisin kylmähoito, jossa suihkutettiin testattavana olleella koneella kylmää vettä sumutteena potilaiden iholle kahden minuutin ajan. Muuten nämä kaksi ajanjaksoa ei poikennut toisistaan millään tavalla, sillä potilaat osallistuivat yhä samaan kuntoutusohjelmaan, mihin he olivat tottuneet jo aikaisemminkin kerroilla. Lisäksi heidän aikaisempia reumaan tai kivunlievitykseen liittyneitä lääkkeitä ei muutettu millään tavalla.

Potilailta mitattiin jokaisen jakson aluksi pituuden, painon, sykkeen ja verenpaineiden lisäksi henkilökohtaisia tuntemuksia edeltävällä viikolla liittyen yleiseen kipumäärään ja unenlaatuun VAS-menetelmällä. VAS (Visual Analogue Scale) mittaa potilaan tuntemuksia siten, että potilas saa osoittaa 10 senttimetrin janalta sopivaa kohtaa, missä kipua mitatessa 0 cm:n kohta tarkoittaa, että potilaalla on ollut minimaaliset kivut ja vastaavasti 10 cm:n kohdalla potilas on kokenut pahinta mahdollista kipua. Unenlaatua mitattaessa sama asteikko on toiminut siten, että 0 cm:n kohdalla potilaalla ei ole ollut lainkaan univaikeuksia ja 10 cm:n kohdalla potilas on kärsinyt erittäin suurista univaikeuksista. Samaa VAS-menetelmää käytettiin koko tutkimusjakson ajan sekä unenlaadun mittaamiseen joka aamu että kolme kertaa päivässä kivun määrittelyyn. Lisäksi kylmähoitojaksolla olleilta potilailta mitattiin myös ruumiinlämpöä eri kohdista jokaista hoitokertaa ennen sekä hoitokerran jälkeen. Molempien jaksotyyppien lopuksi suoritettiin vielä mittaukset potilaan verenpaineeseen ja sykkeeseen liittyen sekä edellä mainittua VAS-menetelmää kertomaan potilaiden tuntemuksia koko jakson ajan keskimääräistä unenlaatua sekä kipumäärää.

Kaiken kaikkiaan tutkimuksen aloittaneista 156 potilaasta 121 suoritti tutkimuksen kokonaan loppuun. Lisäksi ennen mallin sovittamista ja testaamista aineistosta suoritettiin vielä pientä karsintaa siten, että kaikki henkilöt, joiden tiedoissa oli puutteita, pudotettiin pois. Näin jäljelle jäi taulukon (3.1) mukaisesti 118 potilasta, joista 30 oli miehiä ja 88 naisia. Näistä 118 henkilöstä lisäksi on hyvä mainita, että 43 potilasta sairasti selkärankareumaa, 63 nivelreumaa ja loput 12 nivelpsoriasisista.

**Taulukko 3.1.** Aineistoon kuuluvien potilaiden tunnuslukuja.

	Selkärankareuma	Nivelreuma	Nivelpsoriasis
Miehet	22	5	3
Naiset	21	58	9

Tutkimukseen kuului lisäksi kirjausta mahdollisista lisälääkkeiden annostelusta jokaisen kipumäärän arvioinnin yhteydessä, mielialan mittaamista kuntoutusjakson alussa ja lopussa sekä kylmähoidon yhteydessä tulleisiin tuntemuksiin hoidon miellyttävyyteen, mutta näiden vaikutus voidaan jättää huomioitta tämän tutkimuksen osalta.

Tätä tutkielmaa varten aineistoa muokattiin aluksi käyttäen Microsoft Excel -ohjelmistoa, jolloin alkuperäisestä taulukosta lähinnä karsittiin tämän tutkimuksen kannalta tarpeettomat tiedot pois sekä

tehtiin muotoiluja, jotta jatkossa ei juurikaan tarvittaisi enää muokata itse taulukkoa. Tämän jälkeen loput aineistolle tehdyt pienet muokkaukset sekä kaikki laskelmat tehtiin R-ohjelmistolla. R-ohjelmalla toteutetut koodit ja tulosteet ovat luettavissa kokonaisuudessaan liitteissä.

## 4 Tulokset

### 4.1 Crossover-mallin muodostaminen

Kaavan (2.2) avulla muodostettiin kolme erilaista mallia. Näissä malleissa pyrittiin vaihtamaan muutamia muuttujia mallien välillä, mutta myös säilyttämään muutamat, jotta joidenkin muuttujien vaikutusta pystyttäisiin arvioimaan muiden muuttujien avulla sekä ennen kaikkea pitämään kaavasta (2.2) kiinni. Lisäksi jokaisessa mallissa satunnaismuuttujat pidettiin samoina, sillä oletuksena tässä tutkimuksessa potilas oli ainoa tekijä, joka muuttui nimenomaan satunnaisesti, jolloin potilas pystyttiin kiinnittämään ajan kanssa satunnaisefektiksi jokaiseen kolmesta mallista.

R-ohjelmassa käytettiin lme-funktiota, jolla pystytään sovittamaan erilaisia lineaarisia sekamalleja. Lme-funktio löytyy R-ohjelmiston nlme-kirjastosta. Ensimmäisessä mallissa tutkittiin kuinka suuri vaikutus ajalla on sukupuolen sekä hoidon järjestyksen ja ajankohdan kanssa potilaiden unenlaatuun. Ennakkoon ajateltuna ajalla pitäisi olla kaikkein suurin vaikutus malliin, sillä on syytä olettaa, että kuntoutusjakson edetessä potilaat tottuvat elämään kuntoutuskeskuksessa, mutta myös mahdollisten hoitokeinojen vaikutukset alkavat näkymään ajan myötä. Malli nimettiin R-ohjelmassa l1 ja toteutettiin kuten alla.

```
> l1 <- lme(unet ~ sekvf + periods + t + factor(sukuplt):t,  
+         data = kdat, random = ~ 1 + t | hkoodit, method = "ML",  
+         na.action = na.omit)
```

Mallissa olevista muuttujista sekvf ilmoitti hoidon järjestyksen, periods ajankohdan, t tutkimusjakson sisällä olevaa ajanhetkeä ja sukuplt potilaan sukupuolen. Lopuksi mallista tulostettiin vielä tarkemmat tiedot summary-funktion avulla.

```
> summary(l1)
```

Mallista saaduista tuloksista varsinkin tutkimusjakson sisäisen ajan vaikutus nousi esille muita paremmin. Kiinteissä efekteissä malli antoi eniten nolasta poikkeavan arvon ja p-arvon neljän desimaalin tarkkuudella ollessa nolla, on sen vaikutus tässä tapauksessa ollut huomattava muihin verrattuna. Tämä voi johtua hyvinkin siitä, että huolimatta siitä, oliko potilas hoitojaksolla vai kontrollijaksolla, niin potilaiden unihäiriöt vähentyivät tutkimusjakson edetessä.

```
Fixed effects: unet ~ sekvf + periods + t + factor(sukuplt):t  
                Value Std.Error DF  t-value p-value  
(Intercept)    4.562390 0.3750174 823 12.165811 0.0000  
sekvf2         -0.289757 0.2979945 116 -0.972357 0.3329  
periods        -0.217498 0.1193264 823 -1.822712 0.0687  
t              -0.375944 0.0886494 823 -4.240792 0.0000  
t:factor(sukup)2 -0.134473 0.0855614 823 -1.571660 0.1164
```

On kuitenkin huomattava, että tässä mallissa ei otettu hoidon mahdollista vaikutusta millään tavalla huomioon ja onkin hyvä olettaa, että hoidon vaikutus tulee olemaan merkittävä tämän tutkimuksen kannalta.



Toista mallia muodostettaessa mallia muutettiin siten, että aikaisemmassa mallissa mukana olleet `sekvf`, `periods` ja sukupuoliuuttuja pidettiin ennallaan, mutta jaksonsisäinen ajanhetki otettiin pois ja lisättiin mukaan uuden `treaf`-muuttujan yhteyteen. `Treaf` ilmoittaa aineistossa, kuuluiko kyseisellä kerralla potilas kontrolliryhmään vai hoitoryhmään. Hoitoryhmä on `treaf`-muuttujassa merkattu numerolla yksi ja kontrolli vastaavasti numerolle kaksi. Malli muodostettiin ja tulostaminen tehtiin muuten samoin kuten edelläkin ensimmäisen mallin kanssa.

```
> l2 <- lme(unet ~ sekvf + periods + factor(treaf):t + factor(sukuplt):t,
+          data = kdat, random = ~ 1 + t | hkoodit, method = "ML",
+          na.action = na.omit)
> summary(l2)
```

Tarkastellessa toisen mallin kiinteitä efektejä on huomattavissa, että `treaf`-muuttujan arvolla yksi on huomattavasti suurempi vaikutus unenlaatuun verrattuna arvolle kaksi. Sukupuolen efekti puolestaan on hyvin samankaltainen kuin edeltävässä mallissa.

```
Fixed effects: unet ~ sekvf + periods + factor(treaf):t + factor(sukuplt):t
              Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept)   4.854882 0.3825840 822 12.689715 0.0000
sekvf2        -0.270996 0.2997747 116 -0.903999 0.3679
periods       -0.379168 0.1250652 822 -3.031760 0.0025
factor(treaf)1:t -0.476647 0.0922819 822 -5.165114 0.0000
factor(treaf)2:t -0.278252 0.0920659 822 -3.022312 0.0026
t:factor(sukuplt)2 -0.132454 0.0855802 822 -1.547719 0.1221
```

Hoidon vaikutusta voidaan tarkastella tarkemmin R-ohjelmiston varianssianalyysin avulla. Korvaamalla mallin `l2` termi `factor(treaf):t` aikamuuttujalla `t` saadaan muodostettua uusi malli `l2b`.

```
> l2b <- lme(unet ~ sekvf + periods + t + factor(sukuplt):t,
+           data = kdat, random = ~ 1 + t | hkoodit, method = "ML",
+           na.action = na.omit)
> summary(l2b)
```

Nyt voidaan selvittää, onko käytetyllä hoitokeinolla ollut merkittävää vaikutusta R:n ANOVA-funktiolla.

```
> anova(l2b, l2)
      Model df      AIC      BIC   logLik   Test  L.Ratio p-value
l2b      1   9 4204.797 4248.448 -2093.398
l2       2  10 4191.325 4239.827 -2085.663 1 vs 2 15.47142 1e-04
```

R:n tulosteesta voidaan huomata p-arvon pieni lukuarvo, joten tässä tapauksessa voidaan pitää mallia `l2` parempana. Lisäksi voidaan todeta, että käytetyllä hoitokeinolla on merkitystä.

Kolmannessa ja viimeisessä mallissa ei poistettu edeltävästä mallista mitään, mutta sen sijaan lisättiin yksi muuttuja kuvaamaan myös reumatyyppin vaikutusta. Eri reumatyyppit oli koodattu numeroin: numero 1 tarkoitti selkärankareumaa, numero 2 nivelreumaa ja numero 3 nivelpsoriasista. Malli toteutettiin muutoin edeltävien tapaan.

```
> l3 <- lme(unet ~ sekvf + periods + factor(treaf):t + factor(sukuplt):t
+         factor(diagns):t, data = kdat, random = ~ 1 + t | hkoodit,
+         method = "ML", na.action = na.omit)
> summary(l3)
```

Tuloksia tarkastellessa huomattiin, että kahdessa aikasemmassa mallissa miltei samana pysynyt sukupuolen vaikutus puolittui. Lisäksi tämän muuttujan p-arvo huomattiin nousseen merkittävästi, joten aikaisemmin arvioitu väittämä sukupuolen vaikutuksen vakioitumisesta osoitettiin ainakin tämän mallin osalta virheelliseksi.

Unenlaadun vaikutus hoitoihin tässäkin mallissa on merkittävä ja esimerkiksi ensimmäiseen malliin verrattuna hoitoa saaneiden vaikutus unenlaatuun on suurempi kuin ensimmäisen mallin tutkimusjakson ajanhetken avulla saatu arvo. Tämä vahvistaa entisestään luottamusta, että tutkimuksessa käytetyllä hoidolla olisi vaikutusta myös potilaiden unenlaatuun parantavasti.

```
Fixed effects: unet ~ sekvf + periods + factor(treaf):t + factor(sukuplt):t
+         factor(diagns):t
              Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept)   4.955954 0.3841565 820 12.900873 0.0000
sekvf2        -0.340372 0.2977174 116 -1.143271 0.2553
periods       -0.407140 0.1253255 820 -3.248658 0.0012
factor(treaf)1:t -0.428320 0.0940672 820 -4.553345 0.0000
factor(treaf)2:t -0.226291 0.0942044 820 -2.402128 0.0165
t:factor(sukuplt)2 -0.061877 0.0943194 820 -0.656036 0.5120
t:factor(diagns)2 -0.136591 0.0880776 820 -1.550800 0.1213
t:factor(diagns)3 -0.293546 0.1330592 820 -2.206128 0.0277
```

On myös huomattavaa, että malleissa kaksi ja kolme mukana ollut muuttuja hoitoryhmän ja kontrolliryhmän erottamiseen sai molemmilla kerroilla hyvin lähellä nolaa olleita p-arvoja, jolloin jo aikaisemmin mainittu hoitoryhmän vaikutus ei jäänyt ainoastaan pelkästään hoitoryhmälle, sillä kontrollissa olleet potilaat tunsivat unenlaadun parantuvan, mitä saatettiin jo havaita ensimmäisen mallin kohdalla, jolloin hoidon vaikutuksia ei suoranaisesti otettu silloin huomioon.

## 4.2 T-testauksen tulokset

Mallien muodostamisen jälkeen on tärkeää saada selvitettyä, onko hoitojaksojen unihäiriöillä merkittävä muutos verrattuna kontrollijaksoilla saatuihin arvoihin. Luvussa (2.2) esitettiin menetelmä, jonka avulla mahdollinen hoitojakson ja kontrollijakson välinen ero saadaan selvitettyä.

Testaaminen suoritettiin R-ohjelmiston valmiilla t.test-funktiolla, jolle annettiin parametreiksi viikottainen unihäiriöiden keskiarvo hoitojaksolla sekä kontrollijaksolla.

```
> t.test(kylmadata$`L_VIIKKOUNI`[kylmadata$Hoitoryhmä == 1],
+       kylmadata$`L_VIIKKOUNI`[kylmadata$Hoitoryhmä == 2],
+       var.equal = FALSE,
+       paired = TRUE, data = kylmadata)
```

## Paired t-test

```
data: kylmadata$'L_VIIKKOUNI'[kylmadata$Hoitoryhmä == 1] and
kylmadata$'L_VIIKKOUNI'[kylmadata$Hoitoryhmä == 2]
t = -2.1462, df = 117, p-value = 0.03392
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -0.85871939 -0.03450095
sample estimates:
mean of the differences
 -0.4466102
```

Näin saadun p-arvon 0.03392 perusteella voidaan todeta, että hoitoryhmän ja kontrolliryhmän välillä on merkittävä ero ja voidaan todeta arvojen olevan poikkeavia, jos jostain syystä kontrolliryhmän ja hoitoryhmän välillä ei ole eroa tai äärimmäisessä tapauksessa kontrollissa olleella potilaalla olisi ollut vähemmän univaikeuksia verrattuna hoitoryhmän potilaaseen.

Tarkastellaan tilannetta vielä hiukan yksityiskohtaisemmin ja muodostetaan mittauspäiväkohtaiset keskiarvot erikseen hoitoryhmälle ja kontrolliryhmälle R-ohjelmistolla.

Nyt voidaan huomata kuvasta (4.1) selkeähkö muutos. Ensimmäisen päivän aamulla arvot ovat olleet melkein samat, mutta sen jälkeen hoitoryhmän arvot ovat merkittävästi pienemmät kuin kontrolliryhmällä. Tämä myös takuulla tasoittaa t-testillä saadun erojen keskiarvoa, jolloin todellisuudessa hoidon vaikutus unenlaatuun voi olla vieläkin suurempi kuin mitä t-testistä saatiin. Taulukosta (4.1) on nähtävissä kaikki kuvan (4.1) arvot numeerisena.

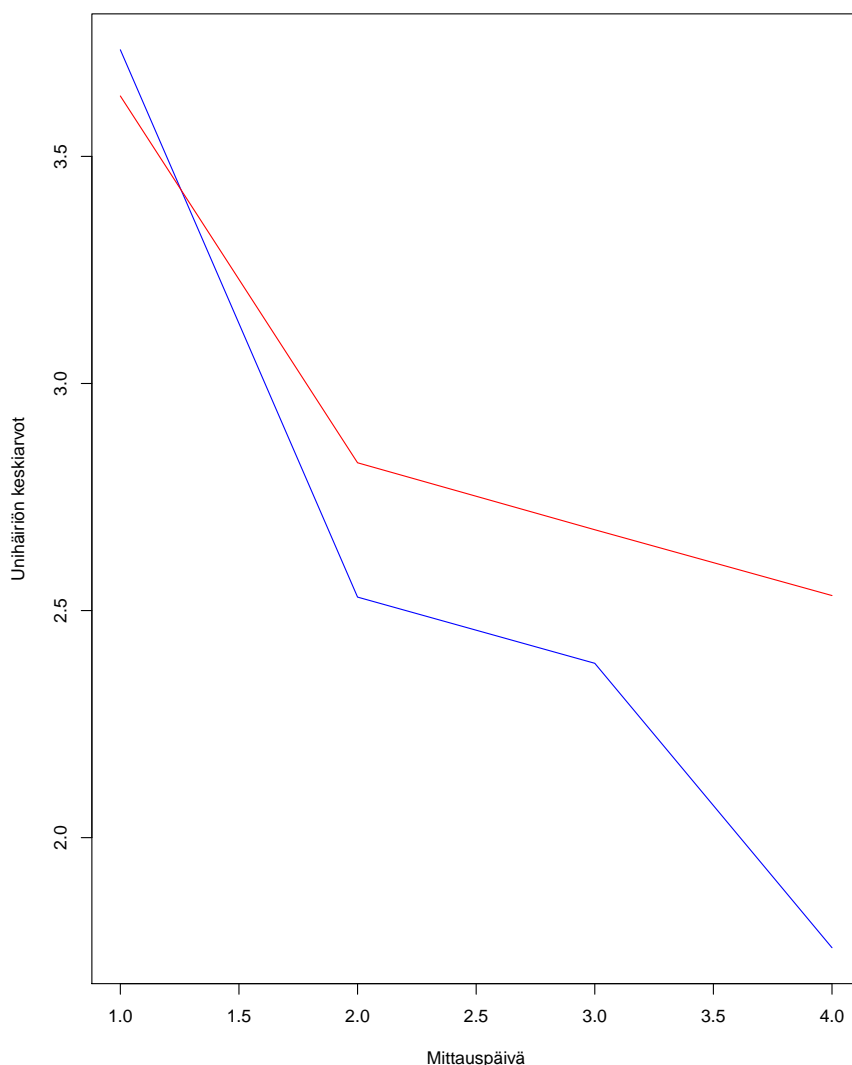
**Taulukko 4.1.** Unihäiriöiden keskiarvot tutkimusjakson aikana.

	1.aamu	2.aamu	3.aamu	4.aamu
Hoitoryhmä	3,734746	2,529661	2,383898	1,757627
Kontrolliryhmä	3,633051	2,825424	2,677966	2,533051
Erotukset	-0,1016949	0,2957627	0,2940678	0,7754237

## 4.3 Päätelmät

Luvussa 4.1 saatujen mallien perusteella saatiin selville, että tutkimuksessa mukana olleella kylmähoidolla oli suurin vaikutus potilaiden unenlaatuun muihin muuttujiin verrattuna, mutta myös jo pelkästään kuntoutusjakson etenemisellä oli havaittavissa positiivisia vaikutuksia. Unenlaatuun vaikuttaakin varmasti moni muukin asia, kuin pelkästään reumapotilaiden kokema kivun määrä, mutta tämän tutkimuksen perusteella on vaikea sanoa, milloin voidaan varmuudella todeta, onko potilaan unenlaadun parantumisen syynä pääosin kivun lievittäminen, mahdollinen vertaistuki muilta reumaa sairastavilta tai jokin muu syy.

T-testeillä saatiin osoitettua, että hoitoryhmän ja kontrolliryhmän välillä on tilastollisesti huomattava ero. Siinä missä mallien avulla saadun tiedon perusteella pystyttiin toteamaan suurimman efektin



**Kuva 4.1.** Unihäiriöiden keskiarvot tutkimusjakson aikana aamuisin mitattuna. Punainen viiva kuvastaa kontrollijaksoa, sininen hoitojaksoa.

aiheuttaja, niin t-testillä voitiin tätä käsitystä vahvistaa. Testaamisen yhteydessä huomattiin, että myös ensimmäisen mallin toteutus kuntoutusjaksoista sai unenlaadun paranemaan.

Tutkimuksen keskeiset ongelmat saatiin tämän tutkielman avulla ratkaistua siinä määrin, että voidaan varmuudella todeta uuden hoitokeinon olevan avuksi reumapotilaiden unenlaadun parantamisessa, mutta tutkimuksessa testattavana ollut kylmää sumutetta tuottanut laite tarvitsee vielä parempaa ja täsmällisempää tutkimusta, jotta voidaan varmistua, onko laitteen vaikutus tärkein potilaiden kannalta. Tutkimuksen vieminen esimerkiksi potilaan omiin kotioloihin voisi tuottaa uusia arvoja, sillä kuntoutusjakson vaikutus ilman hoitojen vaikutusten huomioimista oli merkittävä. Hyvä idea olisi myös toteuttaa tutkimus erilaisella Crossover-mallilla, sillä yksinkertainen AB-BA –mallin käyttäminen voi olla puutteellinen. Vaihtoehtoisesti tutkimus voitaisiin toteuttaa useammalla jaksolla, jolloin esimerkiksi ABBA-BAAB –malli tai muu neljän jakson variaatio voisi tulla kyseeseen, jolloin saataisiin enemmän tietoa.

# Lähteet

- Hao, C. (2014). "Explicit Influence Analysis in Crossover Models". Väitöskirja. Tukholman yliopisto.
- Hinkka, H., Väätänen, S., Ala-Peijari, S., Nummi, T. (2017) "Effects of cold mist shower on patients with inflammatory arthritis: a crossover controlled clinical trial". *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 46:3, 206-209, DOI: 10.1080/03009742.2016.1199733
- Jones, B. ja Kenward, M. G. (1989). "Design and Analysis of Cross-Over Trials".
- Josephy, H., Vansteelandt, S., Vanderhasselt, M., Loeys, T. (2015). "Within-Subject Mediation Analysis in AB/BA Crossover Designs". *The International Journal of Biostatistics*, Vol. 11, Iss. 1, s. 2, DOI:10.1515/ijb-2014-0057 (viitattu 17.5.2019)

# Liitteet

```
> install.packages("nlme")
> library(nlme)
> install.packages("readxl")
> library(readxl)
> kylmadata <- read_excel("kylmaexcel.xlsx", sheet = "napoistettu")
> View(kylmadata)
> l1 <- lme(unet ~ sekvf + periods + t + factor(sukuplt):t,
+          data = kdat, random = ~ 1 + t | hkoodit, method = "ML",
+          na.action = na.omit)
> summary(l1)
```

Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood

Data: kdat

	AIC	BIC	logLik
	4204.797	4248.448	-2093.398

Random effects:

Formula: ~1 + t | hkoodit

Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization

	StdDev	Corr
(Intercept)	1.7215441	(Intr)
t	0.1930439	-0.864
Residual	2.0180573	

Fixed effects: unet ~ sekvf + periods + t + factor(sukuplt):t

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	4.562390	0.3750174	823	12.165811	0.0000
sekvf2	-0.289757	0.2979945	116	-0.972357	0.3329
periods	-0.217498	0.1193264	823	-1.822712	0.0687
t	-0.375944	0.0886494	823	-4.240792	0.0000
t:factor(sukuplt)2	-0.134473	0.0855614	823	-1.571660	0.1164

Correlation:

	(Intr)	sekvf2	perids	t
sekvf2	-0.524			
periods	-0.575	-0.047		
t	-0.380	0.068	0.013	
t:factor(sukuplt)2	0.064	-0.095	-0.018	-0.720

Standardized Within-Group Residuals:

	Min	Q1	Med	Q3	Max
	-2.3841593	-0.6356553	-0.1790415	0.5624219	3.6576211

Number of Observations: 944

Number of Groups: 118

```
> l2 <- lme(unet ~ sekvf + periods + factor(treaf):t + factor(sukuplt):t,  
+          data = kdat, random = ~ 1 + t | hkoodit, method = "ML",  
+          na.action = na.omit)
```

```
> summary(l2)
```

Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood

Data: kdat

	AIC	BIC	logLik
	4191.325	4239.827	-2085.663

Random effects:

Formula: ~1 + t | hkoodit

Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization

	StdDev	Corr
(Intercept)	1.7617256	(Intr)
t	0.2163075	-0.836
Residual	1.9943517	

Fixed effects: unet ~ sekvf + periods + factor(treaf):t + factor(sukuplt):t

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	4.854882	0.3825840	822	12.689715	0.0000
sekvf2	-0.270996	0.2997747	116	-0.903999	0.3679
periods	-0.379168	0.1250652	822	-3.031760	0.0025
factor(treaf)1:t	-0.476647	0.0922819	822	-5.165114	0.0000
factor(treaf)2:t	-0.278252	0.0920659	822	-3.022312	0.0026
t:factor(sukuplt)2	-0.132454	0.0855802	822	-1.547719	0.1221

Correlation:

	(Intr)	sekvf2	perids	fc()1:	fc()2:
sekvf2	-0.514				
periods	-0.591	-0.049			
factor(treaf)1:t	-0.413	0.061	0.101		
factor(treaf)2:t	-0.310	0.070	-0.075	0.851	
t:factor(sukuplt)2	0.064	-0.095	-0.019	-0.693	-0.692

Standardized Within-Group Residuals:

	Min	Q1	Med	Q3	Max
	-2.3218353	-0.6272023	-0.1805773	0.5757548	3.5990423

Number of Observations: 944

Number of Groups: 118

```
> l3 <- lme(unet ~ sekvf + periods + factor(treaf):t + factor(sukuplt):t  
+          factor(diagns):t, data = kdat, random = ~ 1 + t | hkoodit,
```

```

+           method = "ML", na.action = na.omit)
> summary(l3)
Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: kdat
      AIC      BIC    logLik
4190.019 4248.22 -2083.009

Random effects:
Formula: ~1 + t | hkoodit
Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization
      StdDev   Corr
(Intercept) 1.7663168 (Intr)
t            0.2173796 -0.88
Residual    1.9940174

Fixed effects: unet ~ sekvf + periods + factor(treaf):t + factor(sukuplt):t
              + factor(diagns):t
              Value Std.Error DF  t-value p-value
(Intercept)   4.955954 0.3841565 820 12.900873 0.0000
sekvf2        -0.340372 0.2977174 116 -1.143271 0.2553
periods       -0.407140 0.1253255 820 -3.248658 0.0012
factor(treaf)1:t -0.428320 0.0940672 820 -4.553345 0.0000
factor(treaf)2:t -0.226291 0.0942044 820 -2.402128 0.0165
t:factor(sukuplt)2 -0.061877 0.0943194 820 -0.656036 0.5120
t:factor(diagns)2 -0.136591 0.0880776 820 -1.550800 0.1213
t:factor(diagns)3 -0.293546 0.1330592 820 -2.206128 0.0277
Correlation:
              (Intr) sekvf2 perids fc()1: fc()2: t:fctr(s)2
sekvf2        -0.517
periods       -0.597 -0.035
factor(treaf)1:t -0.389 0.048 0.078
factor(treaf)2:t -0.285 0.054 -0.095 0.857
t:factor(sukuplt)2 0.065 -0.073 -0.042 -0.493 -0.485
t:factor(diagns)2 -0.014 -0.032 0.050 -0.209 -0.217 -0.459
t:factor(diagns)3 -0.137 0.136 0.104 -0.183 -0.201 -0.199
t:fctr(d)2
sekvf2
periods
factor(treaf)1:t
factor(treaf)2:t
t:factor(sukuplt)2
t:factor(diagns)2
t:factor(diagns)3 0.395

```



Standardized Within-Group Residuals:

Min	Q1	Med	Q3	Max
-2.3379641	-0.6257756	-0.1860738	0.5834146	3.4651254

Number of Observations: 944

Number of Groups: 118

```
> t.test(kylmadata$L_VIIKKOUNI'[kylmadata$Hoitoryhmä == 1],
+       kylmadata$L_VIIKKOUNI'[kylmadata$Hoitoryhmä == 2],
+       var.equal = FALSE,
+       paired = TRUE, data = kylmadata)
```

Paired t-test

```
data: kylmadata$L_VIIKKOUNI'[kylmadata$Hoitoryhmä == 1] and
      kylmadata$L_VIIKKOUNI'[kylmadata$Hoitoryhmä == 2]
t = -2.1462, df = 117, p-value = 0.03392
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -0.85871939 -0.03450095
sample estimates:
mean of the differences
 -0.4466102
```

```
ka1h <- mean(kylmadata$A_1_UNI'[kylmadata$Hoitoryhmä == 1])
ka2h <- mean(kylmadata$A2_UNI'[kylmadata$Hoitoryhmä == 1])
ka3h <- mean(kylmadata$A3_UNI'[kylmadata$Hoitoryhmä == 1])
ka4h <- mean(kylmadata$A4_UNI'[kylmadata$Hoitoryhmä == 1])
ka1k <- mean(kylmadata$A_1_UNI'[kylmadata$Hoitoryhmä == 2])
ka2k <- mean(kylmadata$A2_UNI'[kylmadata$Hoitoryhmä == 2])
ka3k <- mean(kylmadata$A3_UNI'[kylmadata$Hoitoryhmä == 2])
ka4k <- mean(kylmadata$A4_UNI'[kylmadata$Hoitoryhmä == 2])
ka1 <- c(ka1h, ka1k)
ka2 <- c(ka2h, ka2k)
ka3 <- c(ka3h, ka3k)
ka4 <- c(ka4h, ka4k)
keskiarvot <- matrix(data = c(ka1, ka2, ka3, ka4), nrow = 2)
plot(keskiarvot[1,], type = "l", col = "blue",
     xlab = "Mittauspäivä", ylab = "Unihäiriön keskiarvot")
lines(keskiarvot[2,], col = "red")
```

```
> l2b <- lme(unet ~ sekvf + periods + t + factor(sukuplt):t,
+           data = kdat, random = ~ 1 + t | hkoodit, method = "ML",
+           na.action = na.omit)
> summary(l2b)
```

Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood

Data: kdat

	AIC	BIC	logLik
	4204.797	4248.448	-2093.398

Random effects:

Formula: ~1 + t | hkoodit

Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization

	StdDev	Corr
(Intercept)	1.7215441	(Intr)
t	0.1930439	-0.864
Residual	2.0180573	

Fixed effects: unet ~ sekvf + periods + t + factor(sukuplt):t

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	4.562390	0.3750174	823	12.165811	0.0000
sekvf2	-0.289757	0.2979945	116	-0.972357	0.3329
periods	-0.217498	0.1193264	823	-1.822712	0.0687
t	-0.375944	0.0886494	823	-4.240792	0.0000
t:factor(sukuplt)2	-0.134473	0.0855614	823	-1.571660	0.1164

Correlation:

	(Intr)	sekvf2	perids	t
sekvf2	-0.524			
periods	-0.575	-0.047		
t	-0.380	0.068	0.013	
t:factor(sukuplt)2	0.064	-0.095	-0.018	-0.720

Standardized Within-Group Residuals:

	Min	Q1	Med	Q3	Max
	-2.3841593	-0.6356553	-0.1790415	0.5624219	3.6576211

Number of Observations: 944

Number of Groups: 118

```
> anova(l2b, l2)
```

	Model	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
l2b	1	9	4204.797	4248.448	-2093.398			
l2	2	10	4191.325	4239.827	-2085.663	1 vs 2	15.47142	1e-04