

KAKO POSTAVITI ISTRAŽIVANJE

Ključna pitanja pri planiranju

- Što je predmet istraživanja?
- Koji je plan za istraživanje toga problema?
- Koje je kliničko značenje istraživanja?



Predmet istraživanja - primjeri:

- Koliko se često pojavljuje neka bolest?
- Što je uzrok bolesti?
- Kakav je učinak određenog rizičnog čimbenika?
- Kakvi su tijek bolesti i prognoza?
- Koliko je učinkovit određeni način liječenja?
- Koliko je pouzdan dijagnostički test?
- Kakav je značaj određenog simptoma?

Cilj istraživanja - strategija za proučavanje predmeta istraživanja:

- Opis, procjena (stanja u populaciji, učestalosti bolesti).
- Usporedba (djelotvornosti dvaju lijekova).
- Povezanost (rizičnog čimbenika i bolesti).

Primjer

- **Neke žene u menopauzi uzimaju estrogene radi prevencije razvoja osteoporoze.**
 - **Hipoteza:** Uzimanje sintetičkih estrogena može spriječiti razvoj osteoporoze.
 - **Različito postavljena pitanja uz istu hipotezu određuju strategiju istraživanja?**
 - Koliko žena uzima estrogene? Koliko žena boluje od osteoporoze? (opis stanja u populaciji, prevalencija bolesti)
 - Boluju li od osteoporoze žene koje uzimaju sintetičke estrogene? (usporedba žena koje uzimaju i koje ne uzimaju estrogene)
 - Mogu li sintetički estrogeni spriječiti razvoj osteoporoze? (uzročna povezanost uzimanja estrogena i prevencije osteoporoze)

Planiranje istraživanja

- Pretraživanje literature.
- Definiranje problema – postavljanje hipoteze.
- Planiranje ustroja istraživanja.
- Praktična pitanja (*novac, vrijeme, autorstvo, sredstva, iskustvo, etička pitanja*).

Pretraživanje literature

- Što je do sada istraženo i kako?
 - Populacija (npr. bolesnici od astme na jednom odjelu).
 - Ustroj istraživanja (je li opazajno ili pokusno?).
 - Statistički postupci (koji statistički test je uporabljen?).
- Što nije učinjeno do sada?
 - Ograničenja postojećih istraživanja (mali ili nereprezentativan uzorak, pogreške zbog različitih “iskrivljenja”).
 - Pitanja na koja ta istraživanja nisu odgovorila (nisu istraženi uzročna povezanost, različiti ishodi ili štetne nuspojave).
- Teorijske osnove problema, sekundarna istraživanja.
 - Sustavni pregledni članci.
 - Meta-analize.

Definiranje problema

“A Problem well defined is a problem half solved”

- Oblikovanje i obrazloženje hipoteze.
 - Znanstvena hipoteza oblikuje se kratko i konkretno, kao “ključno pitanje koje pokreće istraživanje”.
 - Hipoteza se mora obrazložiti na temelju postojećeg znanja i “prethodnih” istraživanja.
 - Svrha istraživanja jest provjera (potvrda ili odbacivanje) hipoteze (je li ispitivani postupak učinkovit ili ne).
- Je li pitanje kvalitativno ili kvantitativno?
 - Kvalitativno
 - Kako ? (mehanizam djelovanja)
 - Zašto? (tumačenje povezanosti)
 - Kvantitativno
 - Koliko? (broj, količina)
 - Kolika je vjerojatnost? (udio)
- Savjetovanje sa stručnjacima (prije početka istraživanja).

Ustrojavanje istraživanja – odabir i planiranje

- Vrst istraživanja (retrospektivo ili prospektivno, opažajno ili pokusno).
- Odabir uzorka.
- Oblikovanje skupina.
- Planiranje postupaka (mjerjenja).
- Prikupljanje podataka.
- Obrada podataka i tumačenje rezultata.

Odabir uzorka

postupak uključivanja članova populacije u istraživanje

- Značajke uzorka:
 - Reprezentativnost (odražava stanje u populaciji).
 - Veličina (ovisi o varijabilnosti pojave, učestalosti obilježja, očekivanoj razlici i željenoj točnosti mjerenja).
- Načini oblikovanja uzorka:
 - Uzorak biran po slučaju – postupak slučajnih brojeva (**ne nasumično!**).
 - Sustavni uzorak – biran prema nekom pravilu (npr. uzastopni).
 - Slojeviti uzorak – raslojavanje prema nekom razlikovnom kriteriju.
 - Prigodan uzorak – prigodni, dostupni ispitanici.
 - Ovisni uzorci – uzorci ponavljanih mjerenja.

Oblikovanje skupina

razvrstavanje članova uzorka u skupine

- Skupine se moraju međusobno podudarati u svim značajkama osim ispitivanog postupka (obilježja).
- Način oblikovanja skupina (razvrstavanja) ovisi o vrsti istraživanja, primjerice:
 - Razvrstavanje na temelju ispitivanog obilježja.
 - Pronalaženje istovrsnih parova.
 - **Randomizacija** – u pokusima; ispitanici se raspodjeljuju u skupine po slučaju (**ne pomiješati s oblikovanjem uzorka!**).

Prikupljanje podataka

- Način: formular ili mjerni instrument.
- Načela:
 - Valjanost (*validity*) – uporabili smo odgovarajuće postupke.
 - Pouzdanost (*reliability*) – u ponavljanim mjerenjima dobivamo iste rezultate.
 - Dosljednost – na isti način, uvijek istom točnošću (jedinice, decimale).
 - Potpunost – odgovoreno je na sva pitanja, mjerenja su provedena na svim uzorcima.
 - Objektivnost – različiti opažači dobivaju isti rezultat, istraživači ne znaju kojoj skupini pripadaju ispitanici (“slijepi” pokus).
- Pohrana, sigurnost, povjerljivost.
- Priprema za daljnju (statističku) obradbu.

Postupak planiranja (nacrt) istraživanja



Variable koje iskrivljuju ili mijenjaju rezultat istraživanja

- “Iskrivljenje”, “pristranost” (*bias*) jest dodatni učinak zbog kojeg je rezultat istraživanja različit od stvarnog rezultata.
- “Zbunjujuća” varijabla (*confounder*) jest varijabla povezana s rizičnim čimbenikom, ali neovisno o tom čimbeniku predstavlja rizik obolijevanja.

“Iskrivljenje”

- Postoje brojne vrsti “iskrivljenja” (“pristranosti”), na svim razinama provedbe istraživanja.

Primjeri:

- *Iskrivljenje* kod uzorkovanja (“sampling bias”) i razvrstavanja u skupine (“allocation bias”).
- *Iskrivljenje* uzrokovano razlikama između ispitivane i kontrolne skupine u čimbenicima koji utječu na ishod (“different treatment bias”) i praćenju (“follow-up bias”).
- *Iskrivljenje* mjerenja i odčitavanja rezultata (“measurement bias”, “detection bias”).

“Iskrivljenje” kod uzorkovanja

“sampling bias”

- Kriteriji uključenja i isključenja nisu jasno definirani; istraživač se ne pridržava kriterija uključenja i isključenja dovoljno strogo.
- Uzorak je premali (kod rijetkih bolesti često je teško skupiti dovoljno velik uzorak).
- Bolesnici i kontrolni ispitanici biraju se iz različitih populacija (razlikuju se i po drugim obilježjima osim ispitivanog).

Uvijek provjeriti!!!

- ◆ Jesu li jasno definirani i zadovoljeni kriteriji uključenja i isključenja?
- ◆ Je li uzorak reprezentativan? (omogućuje poopćavanje rezultata istraživanja na cijelu populaciju)
- ◆ Je li uzorak dovoljno velik? (matematičke formule i tablice)

“Iskrivljenje” zbog drugih utjecaja

“different treatment bias”

- Različiti utjecaji (pušenje, način života, drugi lijekovi) u kontrolnoj i ispitivanoj skupini mogu djelovati na učinak lijeka koji se istražuje ili općenito na zdravlje ispitanika.

Uvijek provjeriti!!!

- ◆ Jesu li ispitanici znali kojoj skupini pripadaju?
- ◆ Jesu li ispitivači znali kojoj skupini pripadaju ispitanici?
- ◆ Je li ustroj istraživanja osigurao da se ispitanici ne razlikuju po bilo kojem drugom “rizičnom” čimbeniku?

“Iskrivljenje” zbog razlika u praćenju “follow-up bias”

“Kontrola”, 100 ispitanika
liječenih “starim” lijekom

2 umrlo
8 prestalo uzimati “stari”
i prešlo na “novi” lijek
10 odselilo
10 odustalo

70 završilo istraživanje
7 izliječeno, 10%

“Slučajevi”, 100 ispitanika
liječenih “novim” lijekom

4 umrlo
26 prestalo uzimati “novi”
i prešlo na “stari” lijek
10 odselilo
13 odustalo

47 završilo istraživanje
7 izliječeno, 15%

Uvijek provjeriti!!!

- ◆ Jesu li svi “izgubljeni” ispitanici uključeni u obradbu?
- ◆ Je li obradba provedena “objektivno” (nepristrano)?

“Iskrivljenje” mjerenja (odčitavanja)

“measurement (detection) bias”

- Neujednačeni protokoli praćenja (različiti dužina praćenja, razmaci između pregleda ili broj učinjenih testova).
- Različiti načini mjerenja izlaznih varijabli (mjerenja nisu provedena na istom instrumentu ili na isti način).
- Studija nije provedena kao “slijepi” pokus (ispitanici i istraživači znaju tko je u kojoj skupini).

Uvijek provjeriti!!!

- ◆ Je li vjerojatnost postavljanja dijagnoze jednaka za sve ispitanike? Jesu li svi ispitanici praćeni jednako dugo?
- ◆ Je li osoba koja provodi mjerenja znala kojoj skupini pripada pojedini ispitanik?
- ◆ Je li osoba koja obrađuje podatke zna kojoj skupini pripada pojedini ispitanik?

Ostale česte vrsti “iskrivljenja”

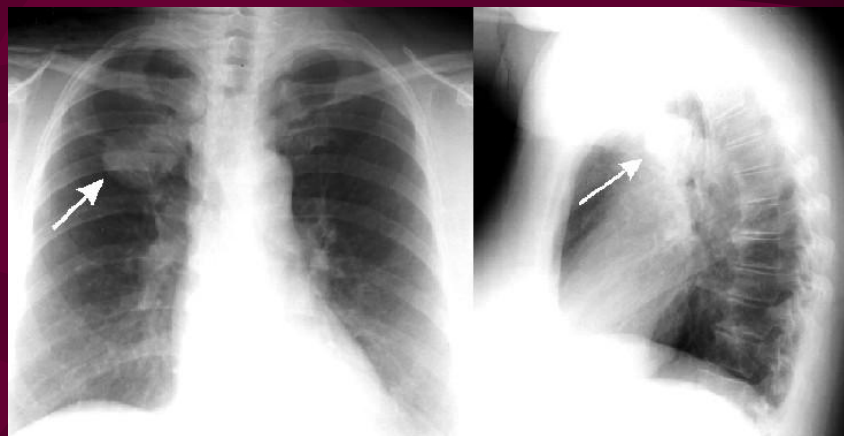
Iskrivljenje (pristranost, odklon, engl. <i>bias</i>):	Opis:
Iskrivljenje odziva ispitanika, engl. <i>response bias</i>	Iskrivljenje uzorkovano sustavnim razlikama između onih koji su se odazvali na sudjelovanje u istraživanju i onih koji nisu.
Iskrivljenje nadziranja, engl. <i>surveillance bias</i>	Iskrivljenje zbog sustavne razlike u učestalosti i kvaliteti praćenja između izloženih i neizloženih ispitanika.
Iskrivljenje zbunjućim čimbenikom, engl. <i>confounding bias</i>	Iskrivljenje je rezultat djelovanja drugih (zbunjujućih) čimbenika na ishod koji mjerimo, a te čimbenike nismo uočili i pratili.
Iskrivljenje prisjećanja, engl. <i>recall bias</i>	Iskrivljenje koje nastaje jer se bolesni ispitanici točnije sjećaju izloženosti određenom ujecaju nego zdravi.
Iskrivljenje pri prikupljanju podataka, engl. <i>data collection bias</i>	Iskrivljenje koje nastaje zbog nepouzdanog, nepotpunog i neobjektivnog prikupljanja podataka.
Iskrivljenje ustanovljenja, engl. <i>ascertainment bias</i>	Iskrivljenje uzrokovano pristranim tumačenjem rezultata mjerenja kada u istraživanju nije primjenjen postupak “prikrivanja”.
Iskrivljenje gubitka ispitanika, engl. <i>attrition bias</i>	Iskrivljenje koje nastaje kada se ispitanici koji se <i>izgube</i> iz istraživanja sustavno razlikuju od onih koji <i>ostaju</i> u istraživanju.

“Zbunjujući” čimbenik

- “Zbunjujući” čimbenik (*confounding factor*) jest (naknadno uočena) povezanost između bolesti i rizičnog čimbenika izazvana “drugim” utjecajem koji nije istraživao, a uzrokuje (ili pospješuje) razvoj bolesti.

Ako smo uočili povezanost, postoji li neizravan učinak nekog drugog čimbenika?

Ispitivani čimbenik (proučavamo učinak kave)



Zbunjujući čimbenik (pušenje “uz kavu” zapravo izaziva bolest)

Kontrola “zbunjujućih” čimbenika

- Ustroj istraživanja.
 - Pooštravanje kriterija uključenja i isključenja.
 - Sparivanje prema “zbunjujućim” čimbenicima.
- Randomizacija.
 - Ispravna randomizacija isključuje učinak “zbunjujućih” čimbenika.
 - Nerandomizirana istraživanja podložne su “zbunjujućim” čimbenicima (povijesne kontrole; razlike između ispitanika u godinama, okolišnim čimbenicima, drugim bolestima ili dodatnim oblicima liječenja).
- Obradba.
 - Raslojavanje uzorka prema “zbunjujućim” čimbenicima (pažljiv odabir, sparivanje).
 - Ujednačavanje prema “zbunjujućim” čimbenicima.
 - *Multivarijatne analize*

Parametri procjene valjanosti istraživanja

- “Nutarnja” valjanost (*internal validity*) govori koliko točno je uporabljeno mjerenje odraz onoga što je postavljeno kao problem istraživanja. (Je li za istraživanje težine astme bolje mjeriti kvalitetu života ili broj hospitalizacija?)
- “Vanjska” valjanost (*external validity*) govori je li izlazna varijabla ispravno izabrana. (“Operacija je uspjela. Bolesnik je umro.”)
- Snaga istraživanja jest sposobnost istraživanja da otkrije razliku (ili povezanost). (Poglavito ovisi o veličini uzorka, veličini “učinka” i načinu statističke obradbe podataka.)

Sažetak: Kako postaviti istraživanje?

- Jasno i konkretno definirati hipotezu i varijable.
- Uporabiti odgovarajuću vrst istraživanja i statističkog postupka.
- Planirati statističku obradbu prije početka istraživanja.
- Proučiti dobivene podatke i sve uporabiti (obraditi).
- Izbjeći pogreške mjerenja i obradbe.
- Misliti na kliničku važnost istraživanja.
- Savjetovati se sa stručnjacima.