

# 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



# Varijable 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 vrste “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”

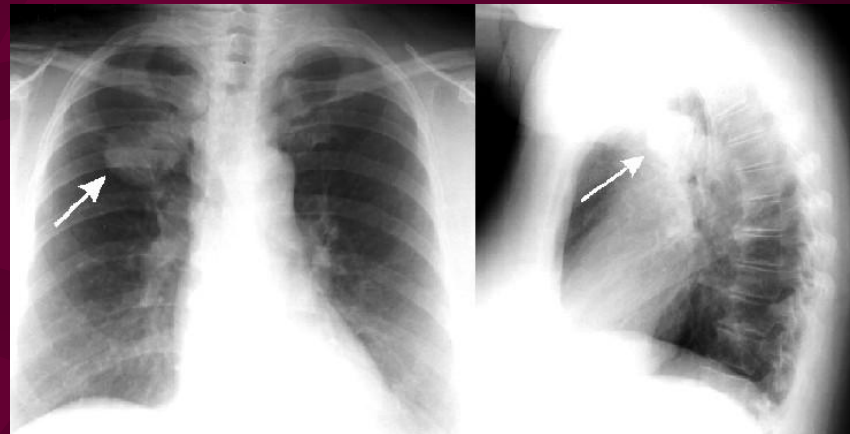
Iskrivljenje (pristranost, odklon, engl. <i>bias</i> ):	Opis:
Iskrivljenje odziva ispitanika, engl. <i>response bias</i>	Iskrivljenje uzorkovano sustavnim razlikama između onih koji su se odazvali na sudjelovanje u istraživanju i onih koji nisu.
Iskrivljenje nadziranja, engl. <i>surveillance bias</i>	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 “pokrivanja”.
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 istraživan, 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

- “Unutrašnja” 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.