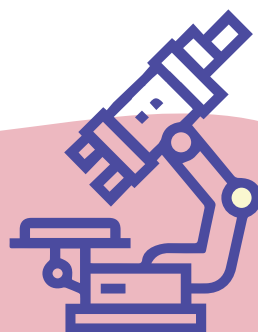
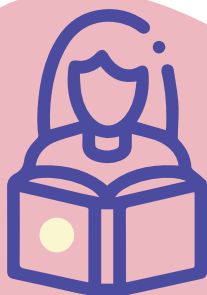


Karolis Ažukaitis  
Sigita Burokienė  
Jelena Rascon



# ĮVADAS Į KRITIŠKĄ SVEIKATOS MOKSLŲ STRAIPSNIŲ SKAITYMĄ IR VERTINIMĄ

Mokomoji medžiaga, skirta  
gydytojams rezidentams  
ir jaunesiems mokslininkams



Karolis Ažukaitis  
Sigita Burokienė  
Jelena Rascon

# ĮVADAS Į KRITIŠKĄ SVEIKATOS MOKSLŲ STRAIPSNIŲ SKAITYMĄ IR VERTINIMĄ

Mokomoji medžiaga, skirta  
gydytojams rezidentams  
ir jaunesiems mokslininkams

*Mokomoji medžiaga „Įvadas į kritišką sveikatos mokslų straipsnių skaitymą ir vertinimą“ parengta vykdant edukacinę iniciatyvą „Vaikų ligų rezidentų mokslinių tyrimų analitinių kompetencijų gerinimas per įrodymais pagrįstą vaikų ligų ir jų subspecialybių dėstymą“.*

**Iniciatyvos vadovas** – dr. Karolis Ažukaitis

**Iniciatyvos dalyviai:** prof. dr. Jelena Rascon, doc. dr. Sigita Burokienė

Draudžiama kopijuoti ir platinti be autorių sutikimo.

Bibliografinė informacija pateikiama Lietuvos integralios bibliotekų informacinės sistemos (LIBIS) portale *ibiblioteka.lt*

© Karolis Ažukaitis, 2022

© Sigita Burokienė, 2022

© Jelena Rascon, 2022

© Vilniaus universitetas, 2022

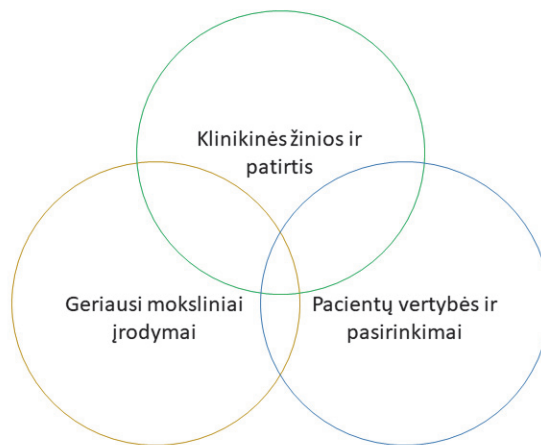
## TURINYS

<b>Įvadas</b>	<b>/ 5</b>
<b>Ar tikrai daugelis mokslinių straipsnių yra blogos kokybės?</b>	<b>/ 6</b>
<b>Ar mokslo žurnalas savaime garantuoja straipsnių kokybę?</b>	<b>/ 7</b>
<b>Moksliniai įrodymai svarbūs, tačiau ne visi įrodymai yra lygiaverčiai</b>	<b>/ 9</b>
<b>Šališkumas (sisteminės klaidos) moksle: kaip jis atsiranda ir kokių rizikų kelia?</b>	<b>/ 11</b>
Atrankos šališkumas	/ 12
Informacijos šališkumas	/ 15
<b>Mokslinių publikacijų dalys: ko jose ieškoti?</b>	<b>/ 17</b>
Santrauka	/ 17
Įvadas	/ 18
Metodai	/ 18
Rezultatai	/ 26
Diskusija ir išvados	/ 28
<b>Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės</b>	<b>/ 29</b>
Sisteminių apžvalgų struktūra ir metodologija	/ 29
Kritiškas sisteminių apžvalgų ir metaanalizių vertinimas	/ 35
<b>Stebėjimo tyrimai</b>	<b>/ 37</b>
Stebėjimo tyrimų tipai	/ 37
Šališkumo rizika stebimuosiuose tyrimuose	/ 39
<b>Randomizuoti kontroliuojamieji tyrimai</b>	<b>/ 42</b>
RKT ypatumai	/ 42
Šališkumo rizika RKT	/ 44
<b>Signaliniai klausimai stebėjimo tyrimų ir RKT šališkumo rizikai įvertinti</b>	<b>/ 50</b>

## Įvadas

Šiuolaikinė medicinos samprata remiasi įrodymais pagrįstos medicinos (angl. *evidence-based medicine*) koncepcija. Šios koncepcijos esmė – klinikiniai sprendimai priimami atsižvelgiant į tris esminius principus: (i) geriausius mokslo įrodymus, (ii) geriausią klinikinę patirtį, (iii) pacientų vertybes ir pasirinkimus (1 pav.). Vadovavimasis įrodymais pagrįstos medicinos principais ypač svarbus dabartinio mokslo progreso kontekste, kai mokslo įrodymai nuolat kinta – tai, kas dar neseniai kasdienėje medicinos praktikoje buvo visuotinai priimtina, gali būti iš esmės pakeista naujų mokslo įrodymų. Šis fenomenas buvo ypač akivaizdus COVID-19 pandemijos pradžioje, kai per itin trumpą laiką sugeneruota daugybė neretai prieštaringų mokslo įrodymų, turėjusių įtakos klinikinei praktikai, bet vėliau greitai paneigtų.

### ĮRODYMAIS PAGRĮSTA MEDICINA



**1 pav.** Įrodymais pagrįstos medicinos principai

Vadovavimasis įrodymais pagrįsta medicina kasdienėje praktikoje reiškia, kad, atsiradus naujų mokslo įrodymų, turimos žinios turi būti nuolat atnaujinamos, integruojamos su klinicine patirtimi ir taikomos individualios situacijos kontekste. Tam ypač svarbu gebėti kritiškai ir teisingai vertinti mokslo įrodymus. Įprastai šių tikslų gydytojai lengvai pasiekia dalyvaudami konferencijose ar kursuose, o klinikinėje praktikoje – vadovaudamiesi naujausiomis gairėmis ir rekomendacijomis. Vis dėlto esama atvejų, kai, siekiant vadovautis geriausiais ir naujausiais mokslo įrodymais, minėtų būdų nepakanka. Pavyzdžiui, esamos gairės ar rekomendacijos gali neatsakyti į rūpimus klinikinės praktikos klausimus, gairių ar rekomendacijų gali nebūti (ypač retesnių ligų ar būklių atvejais) arba jų turinys gali būti pasenęs. Tuomet įrodymų tenka ieškoti origi-

nalioje mokslinėje literatūroje, tačiau, neturint esminių žinių apie mokslo integralumo principus, tai gali tapti iššūkiu, o netinkamas pateiktų įrodymų vertinimas gali nulemti klaidingus (mokslo nepagrįstus) sprendimus.

Šio leidinio tikslas – supažindinti su esminiais mokslinių straipsnių kritinio vertinimo principais, kurie padėtų įvertinti straipsnių turinio kokybę ir patikimumą. Be abejo, mokslinių straipsnių turinys labai skirtingas, todėl aptarti visus galimus kokybės aspektus sudėtinga. Vis dėlto tikimasi, kad pateikta informacija bus naudinga galimoms jautrioms straipsnio dalims, reikalaujančioms atidesnio vertinimo, atpažinti ir paskatinti į dominančius aspektus gilintis plačiau.

### Ar tikrai daugelis mokslinių straipsnių yra blogos kokybės?

Teiginys, kad dauguma publikuotų mokslinių darbų yra blogos kokybės, o tyrimai nepatikimi, gali prieštarauti visuomenėje, o kartais ir medicinoje įsitvirtinusiems įsitikinimui, jog mokslas iš esmės yra mažai ginčijamas arba gali būti ginčijamas tik itin patyrusių mokslininkų. Publikuojamų mokslo darbų kokybę griežčiau įvertinta 2009 m. *The Lancet* žurnale publikuotoje straipsnių serijoje<sup>1</sup>. Remiantis gautais rezultatais, konstatuota, kad iki 85 proc. viso medicinos mokslo gali būti prilyginta „mokslo šlamštui“ (angl. *research waste*). Realiame gyvenime tai reiškia, kad per metus vien *PubMed* duomenų bazėje paskelbiant daugiau negu 1 000 000 mokslinių publikacijų, kokybiškų mokslinių publikacijų atranka gali tapti tikru iššūkiu.

Skirtini keli esminiai „mokslo šlamšto“ šaltiniai, kuriuos verta turėti omenyje, skaitant medicinos mokslo literatūrą:

- **Keliami moksliniai klausimai yra neaktualūs klinacistams ir pacientams.** Tiriami neprioritetiniai mokslo klausimai, netiriamos svarbios išeitys, klinacistai ir pacientai nėra įtraukiami į mokslo procesą.

*Skaitant mokslines publikacijas, verta pagalvoti apie jų prasmingumą – ar keliamas klausimas iš tikrųjų svarbus man, kaip gydytojui, ir ar atsakymai į jį bus „apčiuopiamai“ pajaučiami pacientų. Pavyzdžiui, jeigu analizuojama surogatinė išeitis (pavyzdžiui, laboratorinio tyrimo pokytis) – ar ši išeitis tiesiogiai (ar netiesiogiai) turi reikšmę paciento gyvenimo kokybei, išgyvenamumui, koks tiriamos intervencijos naudos ir žalos santykis, koks poveikis sveikatos sistemai ir pan.*

- **Moksliniuose tyrimuose pasirenkami netinkami metodai.** Planuojant mokslo tyrimus, neatsižvelgiama į jau egzistuojančius įrodymus, o pasirinkti metodai neleidžia efektyviai išvengti šališkumo rizikos.

*Netinkamai atlikti mokslo tyrimai ypač jautrūs klaidoms, galinčioms reikšmingai iškreipti rezultatus, t. y. nereikšmingi rezultatai gali tapti reikšmingi, gali net apsiversti stebima efekto kryptis (pavyzdžiui, naudinga intervencija gali pasirodyti esanti žalinga*

1 Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009; 374(9683): 86–89.

pacientams). Dažniausiai tai lemia didelę mokslinių tyrimų šališkumo riziką (ji plačiau aptariama tolesniuose skyriuose).

- **Gana daug mokslinių tyrimų rezultatų nėra publikuojami.** Tai ypač būdinga tyrimams, kurių rezultatai yra „neigiami“, t. y. nepatvirtinama iškelta hipotezė.

*Tam tikri mokslo įrodymai iš esmės nėra prieinami skaitytojui, nes nėra paskelbiami dėl rezultato, neatitinkančio mokslininkų ar leidėjų lūkesčių. Taigi mokslinė literatūra kartais gali sukurti šališkos informacijos vakuumą, kuriame skaitytojas negali kritiškai palyginti skirtingų tyrimų rezultatų.*

- **Publikuoti straipsniai stokoja informacijos:** nepakankamai apibūdinamos taikytos intervencijos, nenurodomos suplanuotos išeitys, nauji rezultatai neanalizuojami egzistuojančių įrodymų kontekste.

*Jeigu skelbiant mokslinio tyrimo rezultatus nėra aiškiai apibūdinami esminiai tyrimo elementai (pavyzdžiui, tiriamųjų populiacija, taikytos intervencijos, tirti rizikos veiksniai, taikyti diagnostiniai metodai), rezultatai tampa negalimi pritaikyti klinikinėje praktikoje ar ateities tyrimuose. Be to, tai reikšmingai sumažina pasitikėjimą mokslinio tyrimo rezultatais ir, atitinkamai, galimybę atkartoti (ir kartu patvirtinti) mokslinį tyrimą.*

### **Ar mokslo žurnalas savaime garantuoja straipsnių kokybę?**

Vienas iš esminių mokslo žurnalų principų – skelbiamų straipsnių atitiktis mokslo integralumo principams (patikimumui, skaidrumui, pagarbumui ir atsakomybei) užtikrinimas. Šiuo tikslu mokslo žurnalai teikiamiems straipsniams taiko įvairius reikalavimus (interesų konflikto skaidrumo, atitikties etikos reikalavimams ir pan.), o publikacijas recenzuoja nepriklausomi atitinkamos mokslo srities ekspertai. Įprastai straipsnius recenzuoja du ar daugiau recenzentų, kurie pateikia savo vertinimus redakcinei kolegijai, priimančiai galutinį sprendimą. Nors nepriklausomas recenzavimas vertinamas kaip vienas iš esminių straipsnių kokybės užtikrinimo saugiklių, jis savaime kokybės negarantuoja. Visų pirma, recenzavimo kokybė priklauso nuo recenzento ekspertizės, be to, recenzavimas neišvengiamai yra subjektyvus, jis gali būti šališkas institucijų, tautybės ar įsitikinimų atžvilgiu. Vienas iš esminių nepriklausomo recenzavimo trūkumų – šio proceso metu negali būti nustatytas duomenų klastojimas. Deja, duomenų klastojimas mokslo tyrimuose yra egzistuojantis reiškinys ir gali būti identifikuotas tik gavus prieigą prie pirminių duomenų. Pastaroji yra vis aktyviau skatinama daugybės aukštos kokybės mokslo žurnalų.

Daugelis mokslinių straipsnių skaitytojų tapatina straipsnių kokybę su žurnalo indeksavimo ir citavimo rodikliais. Tam, kad žurnalas būtų indeksuojamas pripažintoje mokslo duomenų bazėje, iš kurių prestižiškiausia laikoma *Clarivate Web of Science*, jis turi atitikti visuotinai priimtinius mokslo integralumo užtikrinimo reikalavimus ir numatytus bibliometrinius rodiklius (*Web of Science* indeksuojami žurnalai vertinami kasmet, o rezultatai pateikiami žurnalų citavimo ataskaitoje (angl. *Journal Citation Reports*)). Plačiausiai naudojamas mokslo žurnalų bibliometrinis rodiklis yra žurnalo ci-

tuojamumo rodiklis (angl. *Impact Factor*), kuris apskaičiuojamas publikacijų, paskelbtų per praėjusius dvejus metus, citavimų skaičių dalinant iš bendrojo minėtu laikotarpiu paskelbtų straipsnių skaičiaus. Taigi cituojamumo rodiklis iš esmės rodo žurnale skelbiamų mokslinių straipsnių „paklausą“ mokslo bendruomenėje, o tai savaime tapatina ma su šių publikacijų kokybe.

Remiantis cituojamumo rodikliais, žurnalus galima sureitinguoti į labiausiai cituojamus ir cituojamus mažiausiai. Vis dėlto labai svarbu atsižvelgti į tai, kad tam tikrų sričių mokslinės publikacijos pagal savo prigimtį yra mažiau cituojamos (pavyzdžiui, suaugusiųjų kardiologijos straipsniai cituojami daug dažniau, palyginti su vaikų nefrologijos tematikos straipsniais), taigi cituojamumo rodikliai nėra tiesiogiai lyginami tarp skirtingų medicinos sričių. Siekiant tinkamai atsižvelgti į santykinius citavimų skaičiaus skirtumus tarp skirtingų sričių, žurnalai skirstomi į kvartilius atskirose kategorijose (t. y. visi tos kategorijos žurnalai, išrikiuoti pagal reitingą, skirstomi į keturias lygias dalis), kur aukštesnis kvartilis atitinka didesnę santykinį cituojamumą. Įprastai pirmojo ir antrojo kvartilio žurnalai prilyginami aukštos kokybės žurnalų kategorijai. Reikėtų nepamiršti, kad net aukščiausios kokybės mokslo žurnalai nėra apsaugoti nuo blogos kokybės publikacijų, nors tokių atvejų rizika ir yra reikšmingai mažesnė. Minėtina, kad COVID-19 pandemijos metu net tokie mokslo žurnalai kaip *New England Journal of Medicine* ar *The Lancet*<sup>2</sup> atšaukė reikšmingus rezultatus skelbusias mokslo publikacijas, vėliau negalėdami patikrinti ir garantuoti skelbtų duomenų patikimumo (ar net egzistavimo).

Renkantis žurnalą taip pat reikėtų atkreipti dėmesį, ar žurnalas nėra priskirtinas grobuoniškųjų žurnalų (angl. *predatory journals*) kategorijai. 2019 m. *Nature* žurnale buvo pateikta grobuoniškųjų žurnalų apibrėžtis<sup>3</sup>, pagal kurią minėti žurnalai apibūdinami kaip „subjektai, kurie prioritetizuoja savanaudiškus interesus mokslіškumo vardu ir kuriems būdinga klaidinga ar klaidinanti informacija, nuokrypia nuo geriausių redagavimo ir publikavimo praktikų, skaidrumo stoka ir (arba) agresyvi bei beatodairiška spaudimo praktika“. Tokie mokslo žurnalai neretai skelbia publikacijas jų nerecenzuodami, taiko straipsnio publikavimo mokestį, žurnalų pavadinimais bando imituoti žinomų žurnalų pavadinimus. Žurnaluose skelbiami įvairių sričių mokslo straipsniai, o interneto svetainėms būdingas prastas grafinis dizainas, gausu gramatinių klaidų.

- 2 Prieiga internete: <<https://www.science.org/content/article/two-elite-medical-journals-retract-coronavirus-papers-over-data-integrity-questions>>.
- 3 Grudniewicz A, Moher D, Cobey KD, Bryson GL, Cukier S, Allen K, Ardern C, Balcom L, Barros T, Berger M, Buitrago-Ciro J, Cugusi L, Donaldson MR, Egger M, Graham ID, Hodgkinson M, Khan KM, Mabizela M, Manca A, Milzow K, Mouton J, Muchenje M, Olijhoek T, Ommaya A, Patwardhan B, Poff D, Proulx L, Rodger M, Severin A, Strinzel M, Sylos-Labini M, Tamblyn R, van Niekerk M, Wicherts JM, Lalu MM. Predatory journals: no definition, no defence. *Nature* 2019; 576(7786): 210–212.



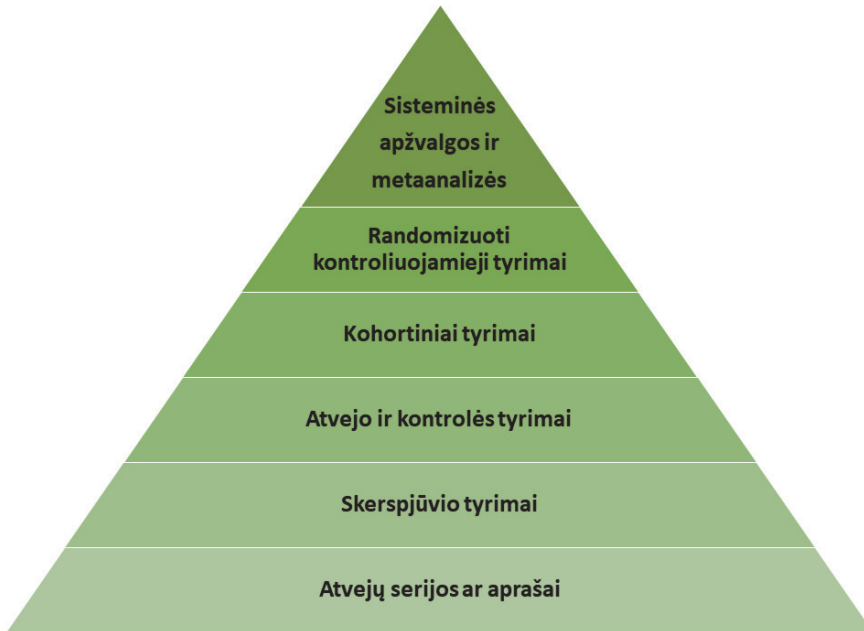
### Apibendrinant galima teigti, kad:

- Mokslo žurnalai, indeksuojami pripažintose duomenų bazėse (pavyzdžiui, *Clarivate Web of Science*), turi didesnę tikimybę geriau atitikti mokslo integralumo principus.
- Didesni žurnalo cituojamumo rodikliai yra susiję su aukštesne mokslinių publikacijų kokybe, tačiau savaime jos negarantuoja.
- Pastebimas augantis grobuoniškų žurnalų skaičius, lemiantis ypač prastos kokybės publikacijas, tačiau šiuos žurnalus galima greitai identifikuoti (ypač patikrinus žurnalo indeksavimą).
- Nuolat skaitant tam tikros srities mokslo literatūrą, tikslinga susipažinti su tos srities mokslo žurnalų reitingavimu, cituojamumo rodikliais.
- Mokslinių straipsnių paieškai geriausia naudoti žinomas ir pripažintas duomenų bazes: *PubMed*, *Scopus* ar pan. (ne nespacificines paieškos sistemas, pavyzdžiui, *Google*).

### Moksliniai įrodymai svarbūs, tačiau ne visi įrodymai yra lygiaverčiai

Mokslinio straipsnio skaitymas beveik visada lydimas vienokio ar kitokio mokslinio (ar klinikinio) klausimo (pavyzdžiui, „Kokia imunosupresijos strategija susijusi su geriausiu inkstų transplantato išgyvenamumu vaikams, kuriems būdinga maža imunologinė rizika?“). Siekiant atsakyti į iškeltą klausimą, galima atlikti daugybę skirtingų tyrimų, tačiau skirtingų tyrimų tipų sukuriama įrodymai nėra lygiaverčiai. Atitinkamai kyla klausimas, kas yra geriausi mokslo įrodymai. Tam tikrų mokslinių tyrimų tipų sukuriama įrodymai yra patikimesni ir geresnės kokybės negu kitų. Tai labai priklauso nuo skirtingų tyrimų tipų šališkumo pasireiškimo rizikos.

Paprasčiausias būdas įvertinti mokslinius tyrimus – panaudoti įrodymų hierarchijos piramidės prizmę (2 pav.). Klasikinės įrodymų piramidės viršūnėje (aukščiausios kokybės įrodymai) įprastai yra sisteminės apžvalgos ir metaanalizės. Šiais moksliniais tyrimais nekuriama originalūs mokslo duomenys, tai priemonė apibendrinti egzistuojančius kitų mokslinių tyrimų įrodymus, sukurtus atliekant tyrimus, nurodytus žemiau hierarchijos piramidėje. Geriausios kokybės įrodymais laikomi atsitiktinių imčių kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai (toliau – randomizuoti kontroliuojamieji tyrimai, RKT), o blogiausios (piramidės apačioje) – atvejo aprašymai ir atvejų serijos. Suprantama, kad, siekiant pagrįsti naujai taikomą intervenciją, neužtenka vieno atvejo aprašymo, jog būtų galima daryti apibendrintas išvadas apie gydymo tinkamumą visai tikslinei pacientų populiacijai. Taigi intervencijų efektyvumas įprastai vertinamas RKT, į kuriuos įtraukiamas didelis skaičius pacientų, užtikrinamas pacientų tolygus pasiskirstymas pagal jų charakteristikas į tiriamųjų, kuriems taikytina intervencija, ir kontrolinę grupes, naudojama standartizuota tyrimo atlikimo, intervencijos taikymo metodika, efektyviai kontroliuojami iškreipiantieji veiksniai.



2 pav. Įrodymų hierarchijos piramidė

Vis dėlto reikėtų nepamiršti, kad tyrimo tipo aukštesnė padėtis įrodymų piramidėje savaime nelemia jo kokybės ar patikimumo, t. y. ir randomizuoti kontroliuojamieji tyrimai gali būti atlikti efektyviai, nekontroliuojant šališkumo rizikos, o metaanalizės, atliktos pasirinkus netinkamą metodiką, gali pateikti klaidinančius rezultatus. Idealiausias mokslinio tyrimo tipas priklauso nuo formuluojamo mokslinio klausimo (1 lentelė). Minėtina, kad, siekiant patikrinti tam tikros intervencijos efektyvumą, gydant tam tikrą ligą, geriausios kokybės įrodymų gaunama atliekant RKT, tačiau prognozės veiksnius tiriančiuose tyrimuose geriausių įrodymų gaunama atliekant kohortinius tyrimus. Retų ligų ar būklių, taip pat tam tikrų naujų technikų (pavyzdžiui, chirurginių metodikų) taikymo atvejais pagrindiniu įrodymų šaltiniu tampa atvejų aprašai ar serijos, atvejo ir kontrolės tyrimai.

Taigi, vertinant mokslinio tyrimo rezultatų patikimumą, reikėtų atsižvelgti ne tik į tyrimo tipo poziciją įrodymų piramidėje, bet ir į tyrime analizuotą mokslinį klausimą bei tyrimo tipo tinkamumą į šį klausimą atsakyti (1 lentelė). Be to, net jei tyrimas atliktas pasirinkus tinkamiausią tyrimo tipą, esantį įrodymų piramidės viršūnėje, reikėtų atsižvelgti į kelis papildomus aspektus:

- Ar tiriamoji išėitis yra aktualiausia pacientui, gydytojui ar kitiems suinteresuotiems asmenims?
- Ar yra papildomų veiksnių, kurie veikia tyrimo kokybę nepriklausomai nuo tyrimo dizaino, t. y. ar tyrime egzistuoja šališkumo rizikos ir ar jos efektyviai kontroliuotos?

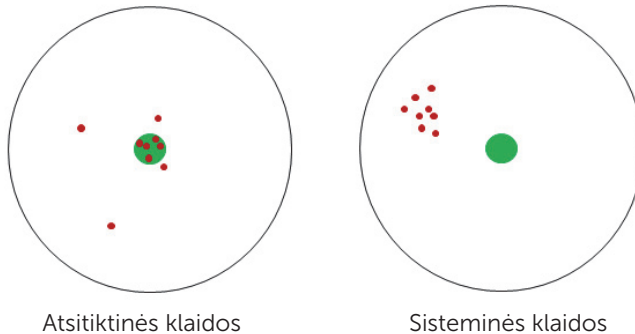
**1 lentelė.** Mokslinis (klinikinis) klausimas ir tyrimo dizainas, tinkamas į šį klausimą atsakyti

KLAUSIMAS	TYRIMO DIZAINAS
Gydymas	RKT > perspektyvioji kohorta
Diagnozė	Perspektyvusis, aklasis palyginimas su vadinamuoju „auksiniu standartu“
Etiologija (žala)	RKT > kohortinis > atvejo ir kontrolės > atvejų serija
Prognozė	Kohortinis > atvejo ir kontrolės > atvejų serija
Prevencija	RKT > kohortinis > atvejo ir kontrolės > atvejų serija
Ekonominė našta	Ekonominė analizė

### Šališkumas (sisteminės klaidos) moksle: kaip jis atsiranda ir kokių rizikų kelia?

Visi atliekami matavimai (kiekybiniai, kokybiniai ar ryšio) turi klaidos tikimybę. Atsitiktinių klaidų neįmanoma išvengti, tačiau klaidos, kurių atsiranda sistemingai, susijusios su didele grėsme reikšmingai iškreipti mokslinių tyrimų rezultatus ir, atitinkamai, išvadas. Sistemingai atsirandančios klaidos (3 pav.) įvardijamos kaip šališkumas (angl. *bias*).

Šališkumas išlieka viena didžiausių mokslo problemų, kuriai išvengti ypač svarbi tinkama ir gerai apgalvota mokslinio tyrimo metodika.



**3 pav.** Atsitiktinių ir sisteminių klaidų palyginimas (raudoni taškai atspindi matavimo rezultatus, o žalias apskritimas – tikrąją reikšmę, kurią siekiame išmatuoti)

Šališkumą moksle galima skirstyti į dvi pagrindines grupes:

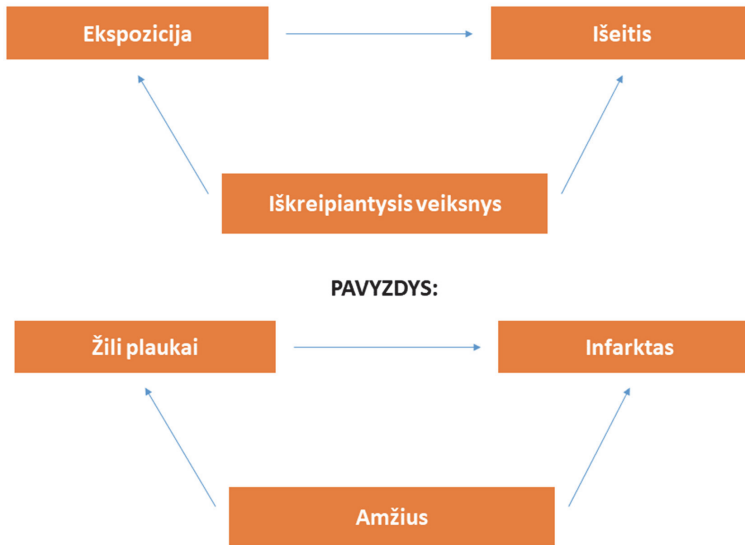
- **Atrankos šališkumas** – tai sisteminė klaida, atsirandanti įtraukiant tiriamuosius į tyrimą. Dažniausiai atrankos šališkumas pasireiškia tuo, kad įtraukti tiriamieji sistemiskai skiriasi nuo neįtrauktų į tyrimą asmenų, arba, siekiant patikrinti

intervencijų efektyvumą, atsiranda sisteminis skirtumas tarp dviejų lyginamų grupių.

- **Informacijos šališkumas** – tai sisteminė klaida, atsirandanti duomenų rinkimo metu. Šis šališkumo tipas dar vadinamas *klasifikacijos šališkumu*, nes dažnai lemia neteisingą tiriamųjų priskyrimą vienai ar kitai grupei.

Jei sisteminės klaidos tiriamųjų atrankoje ar renkant informaciją (ar ją apdorojant) yra susijusios su dominančia išėjimi, atsiranda šališkumo rizika, o rezultatai tampa mažiau patikimi (arba nepatikimi).

Atskirai galima išskirti **iškreipiančiuosius veiksnius**, kurie įprastai apibrėžiami kaip veiksniai, nulemiantys ar iškreipiantys ryšį tarp dviejų kintamųjų. Iškreipiantieji veiksniai dažnai lemia informacijos šališkumo atsiradimą moksle. Pavyzdžiui, galima atrasti ryšį tarp raukšlių ar pražilusių plaukų skaičiaus ir miokardo infarkto ar insulto dažnio, tačiau šis ryšys bus nulemtas amžiaus (iškreipiančiojo veiksnio), o ne tiesioginės biologinės priklausomybės tarp stebimo požymio ir išėjies (4 pav.).



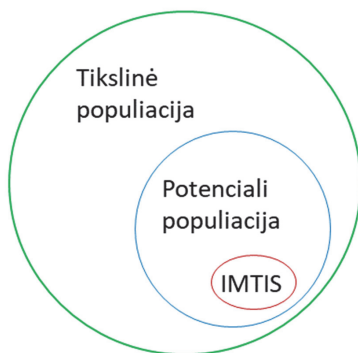
4 pav. Iškreipiančiojo veiksnio veikimo schema

### Atrankos šališkumas

Atrankos šališkumas moksle dažnas dviem atvejais:

- **Tiriamųjų populiacija neatitinka tikslinės populiacijos.** Šis šališkumas atsiranda tais atvejais, kai egzistuoja sisteminis skirtumas tarp asmenų, dalyvaujančių tyrime, ir asmenų, kurie nebuvo įtraukti į tyrimą. Minėtu atveju tyrimo metu gauti rezultatai negali būti generalizuojami visai dominančiai populiacijai (5 pav.).

Pavyzdžiui, siekiant išsiaiškinti tam tikro antibiotiko efektyvumą pneumonijai gydyti, tačiau į tyrimą įtraukus tik hospitalizuotus pacientus, tyrimo rezultatai negali būti generalizuojami visai populiacijai, t. y. ir ambulatoriškai gydomiems pacientams. Tikėtina, kad hospitalizuotų pacientų populiacija iš esmės skiriasi nuo ambulatoriškai gydytų pacientų populiacijos (pavyzdžiui, amžiumi, gretutinėmis ligomis, pneumonijos sunkumu ir pan.), o šie skirtumai gali daryti poveikį išeičiai (pavyzdžiui, laikui iki pasveikimo, mirštamumui ir pan.), nepriklausomai nuo taikomo gydymo efektyvumo. Šiuo atveju veiksniai, susiję su didesne hospitalizacijos rizika, veiktų kaip iškreipiantieji veiksniai.

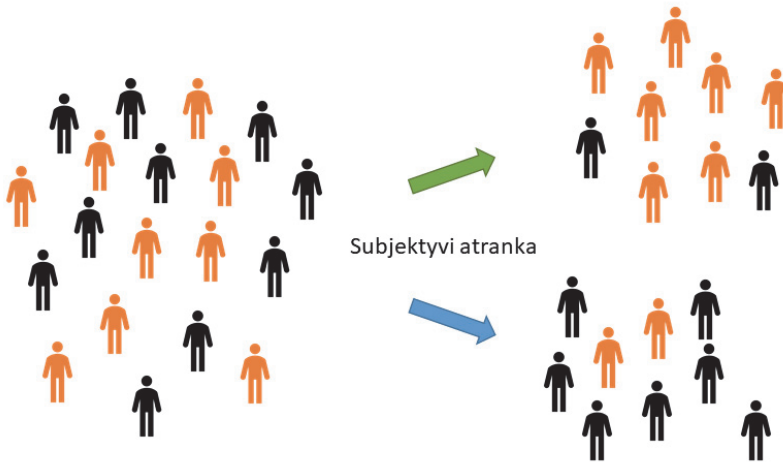


**5 pav.** Atrankos šališkumo iliustracija, atskleidžianti sisteminius skirtumus tarp tikslinės populiacijos ir tyrimo imties (įtrauktų į tyrimą tiriamųjų)

- Egzistuoja sisteminis skirtumas tarp dviejų ar daugiau grupių, iškreipiantis ryšį su **dominančia išeimimi**. Šis atvejis būdingas atliekant RKT, kai atsiranda sisteminis skirtumas tarp tiriamųjų, esančių intervencijos (eksperimentinėje) grupėje, ir kontrolinės grupės (6 pav.). Minėtas šališkumas galimas ir atvejo ir kontrolės tyrimuose, kai tiriamieji nėra tinkamai suderinti pagal potencialius iškreipiančiuosius veiksniai. Jeigu tiriamieji dviejose ar daugiau grupių iš esmės skiriasi viena ar kita charakteristika, tai gali lemti reikšmingą skirtumą tarp tiriamų išeičių, nepriklausomai nuo intervencijos ar rizikos veiksnio poveikio.

Pavyzdžiui, nusprendus palyginti gliukozės ir dislipidemijos dažnį tarp arterine hipertenzija sergančių ir nesergančių vaikų, tačiau neatsižvelgus į pacientų suderinamumą pagal kūno masės indeksą, kuris susijęs su hipertenzijos rizika vaikystėje, galima daryti klaidingą išvadą, kad abi išeičiai dažnesnės hipertenzija sergančiųjų grupėje. Vis dėlto toks rezultatas neleidžia daryti išvados, kad arterinė hipertenzija savaime yra susijusi su gliukozės apykaitos sutrikimais. Tokiu atveju kūno masės indeksas veikia kaip iškreipiantysis veiksnys. Panašių iškreipiančiųjų veiksnių gali atsirasti ir atliekant RKT, jei nėra užtikrinamas tikrai atsitiktinis tiriamųjų paskirstymas į grupes ir šio paskirstymo proceso slaptumas.

Minėti atrankos šališkumo tipai yra dažniausi, tačiau atrankos šališkumas gali pasireikšti ir kitais atvejais, pavyzdžiui, kai, laikui bėgant, keičiasi tiriamųjų populiacija.



**6 pav.** Atrankos šališkumo iliustracija, atskleidžianti sisteminius skirtumus tarp dviejų lyginamųjų grupių (pavyzdžiui, intervencijos ir kontrolės)

#### Dažni atrankos šališkumo tipai:

**Pasireiškimo-paplitimo šališkumas (arba išgyvenamumo šališkumas)** – dažnas atliekant skerspjūvio tyrimus, kai tiriamieji įtraukiami į tyrimą tam tikru momentu, o ne per tam tikrą laikotarpį. Tokiais atvejais kyla didelė rizika, kad į tyrimą nepateks sunkesne ligos forma sergantys pacientai.

*Pavyzdžiui, tyrime siekiama išsiaiškinti ryšį tarp rūkymo ir mirštamumo nuo miokardo infarkto. Jei į tyrimą bus įtraukti tik pacientai, kurie išgyveno ir pateko į ligoninę, sunkiausi pacientai, kurie neišgyveno ir nepateko į ligoninę, į tyrimą nebus įtraukti. Tikėtina, kad šioje grupėje bus ir daugiau rizikos veiksnių turinčių pacientų, tad ryšys tarp rizikos veiksnių ir mirštamumo bus iškreiptas.*

**Savanorystės šališkumas** – sisteminis skirtumas tarp tiriamųjų, kurie savanoriškai sutiko dalyvauti tyrime, ir asmenų, kurie dalyvauti tyrime nesutiko. Savanorystės šališkumas būdingas įvairiems mokslo tyrimams.

*Pavyzdžiui, atliekama apklausa, kuria siekiama išsiaiškinti sveiko gyvenimo būdo ryšį su emocine savijauta. Tikėtina, kad dalyvauti apklausoje dažniau sutiks tiriamieji, kurie labiau rūpinasi savo sveikata, o tai lems nereprezentatyvius rezultatus.*

**Nutrūkusio sekimo šališkumas** būdingas tęstiniais (longitudiniais) tyrimams, kai dalies pacientų sekimas nutrūksta. Pacientų sekimas gali nutrūkti dėl įvairių priežasčių, tai įprasta daugumai tyrimų, tačiau jei pacientų sekimas nutrūksta selektyviai ir iš tyrimo neproporcingai pasitraukia tam tikra grupė pacientų, gali būti stipriai iškreipiamas ryšys tarp ekspozicijos ir išėities.

*Pavyzdžiui, tiriant ilgalaikes pacientų, sergančių arterine hipertenzija, išėitis ir numačius 10 metų sekimo trukmę, iš tyrimo pasitraukus didesnei daliai pacientų, turėjusių daugiau rizikos veiksnių (nutukimą, rūkymą, metabolinį sindromą ir pan.), bus iškreiptas hipertenzija sergančių pacientų išėičių vertinimas.*

Šis šališkumas ypač aktualus atliekant RKT, kai nutrūkęs sekimas tiriamosiose grupėse yra neproporcingas. Nutrūkusį sekimą gali lemti įvairios priežastys, pavyzdžiui, nepageidaujami gydymo efektai tam tikroje grupėje, nepakankamas gydymo efektyvumas. Neatsižvelgiant į minėtą veiksnį, galima reikšmingai iškreipti rezultatus.

Šališkumas pagal indikaciją skirtinas, kai indikacija gydyti pacientą pati savaime lemia paciento išėitį. Minėtini tyrimai, kuriais analizuojama tam tikra intervencija, tačiau tiriamųjų paskirstymas į grupes nevyksta atsitiktinai – tiriamieji suskirstomi į grupes pagal subjektyvų sprendimą.

*Pavyzdžiui, siekiama palyginti COVID-19 sergančių ligonių įprastinę priežiūrą su papildomai naudojamu nauju priešvirusiniu vaistu. Sergantieji COVID-19 į įprastinės priežiūros ar gydymo nauju vaistu grupes skirstomi ne atsitiktine tvarka – sprendimą priima gydantis gydytojas. Taigi kyla rizika, kad naujasis gydymas papildomai bus skiriamas tik sunkiau sergantiems pacientams. Ši pacientų grupė iš esmės turi blogesnių išėičių tikimybę, todėl tikėtina, kad jų išėitys bus blogesnės už lengviau sergančiųjų. Blogesnės išėitys nebus nulemtos taikyto gydymo, jas lems skirtingas ligos sunkumas tyrimo pradžioje.*

### Informacijos šališkumas

Informacijos šališkumas – tai bet koks sisteminis nukrypimas nuo tiesos, vykstantis informacijos rinkimo, apdorojimo, atsiminimo ir kt. procesuose, susijusiuose su analizuojamais duomenimis. Vienas svarbiausių informacijos šališkumo tipų (kartu ir jo pasekmė) – klaidingos tiriamųjų klasifikacijos šališkumas (angl. *misclassification bias*), dėl kurio tiriamieji netinkamai suklasifikuojami į grupes (pavyzdžiui, kaip turintys ar neturintys rizikos veiksnių; sergantys ar nesergantys tam tikra liga). Dažnai informacijos šališkumas atsiranda dėl diagnostinių tyrimų netikslumo, tačiau gali atsirasti ir dėl kitų priežasčių.

Informacijos šališkumas (arba klaidinga klasifikacija) gali būti:

- **Nediferencinis** – šališkumas pasireiškia visose tiriamųjų grupėse (arba tiriamieji visose grupėse netinkamai suklasifikuojami pagal tam tikrą kriterijų).
- **Diferencinis** – šališkumas pasireiškia tik vienoje tiriamųjų grupėje (arba tiriamieji tik vienoje grupėje netinkamai suklasifikuojami pagal tam tikrą kriterijų).

### Dažnesni informacijos šališkumo tipai

**Savarankiško pranešimo šališkumas.** Su šiuo šališkumu susiduriama, kai tiriamieji patys pateikia analizei reikiamą informaciją, pavyzdžiui, apklausose ar interviu metu. Tiriamieji gali tikslingai neteisingai atsakinėti į klausimus, siekdami pateikti visuotinai priimtinesnę informaciją, ypač jei atsakinėjama į jautrius klausimus.

*Pavyzdžiui, jeigu apklausoje užduodama klausimų apie rizikingą seksualinį elgesį, net žinodamas apie visišką anonimiškumą, respondentas gali nenuoširdžiai atsakinėti į klausimus, saugodamas jautrių asmeninių detalių konfidencialumą ar siekdamas atitikti socialines normas.*

**Atsiminimo šališkumas.** Gebėjimas atsiminti tam tikrus faktus gali priklausyti nuo daugybės veiksnių: tiriamųjų amžiaus, laiko, praėjusio nuo dominančio įvykio ar ligos diagnozės, ir pan. Atsiminimo šališkumas ypač reikšmingas tyrimuose, kuriuose tam tikra informacija renkama tiesiogiai iš pacientų (pavyzdžiui, naudojant klausimyną, atliekant interviu). Tiriamieji gali geriau ar blogiau atsiminti tam tikrą informaciją, o tai gali lemti su ta informacija susiję įvykiai (pavyzdžiui, asmuo, kuriam po tam tikro įvykio išsivystė gyvybei grėsminga būklė, gali geriau atsiminti iki tol buvusių įvykių detales negu asmuo, kuriam grėsminga būklė neišsivystė). Minėti veiksniai gali turėti lemiamą įtaką klaidingiems ryšiams nustatyti ir klaidingoms išvadoms padaryti.

**Matavimo paklaidos šališkumas** dažnas tais atvejais, kai tam tikro kintamojo matavimas yra netikslus.

*Pavyzdžiui, jei arterinis kraujospūdis matuojamas nevaliduotu aparatu, rezultatai gali turėti reikšmingą paklaidą (pavyzdžiui, +6 mmHg), kuri nulems neteisingą tiriamųjų priskyrimą prie hipertenzija sergančiųjų ar nesergančiųjų grupės.*

**Regresijos-diliucijos (regresijos į vidurkį) efektas.** Šis efektas reiškia, kad ekstremaliosios reikšmės (ypač žemos ar aukštos), kartojant matavimus, turi tendenciją būti mažiau reikšmingai nukrypusios nuo vidurkio. Atlikti vienkartiniai individo matavimai gali būti veikiami įvairių veiksnių ir susiję su ekstremaliosiomis reikšmėmis, kurios, kartojant matavimą, turės tendenciją artėti prie vidurkio (tikrosios reikšmės).



*Pavyzdžiui, jei pacientų hipertenzijos statusą sieksime nustatyti tik pagal vienintelį arterinio kraujo spaudimo matavimą, dalį pacientų klaidingai suklasifikuosime kaip turinčius arba neturinčius hipertenzijos, nes pirmasis kraujo spaudimo matavimas dažniausiai būna didžiausias. Taigi naudojame trijų matavimų rezultatus. Be to, kitų vizitų metu matuodami arterinį kraujo spaudimą ir gaudami mažesnes ar didesnes reikšmes, galime tai traktuoti kaip realų pokytį, nors jis iš esmės neįvyko. Šio šališkumo galima išvengti atliekant daugiau negu vieną matavimą pirmojo vizito metu arba naudojant mažiau šiam fenomenui jautrius metodus (pavyzdžiui, kraujo spaudimo vertinimo atveju atliekant 24 val. monitoravimą).*

**Apklauso atlikėjo šališkumas** pasireiškia, kai informaciją tiesiogiai iš tiriamojo renkantis tyrėjas tikslingai kreipia pokalbį ar užduoda klausimus, kurie veda link interviu atliekančio asmens pageidaujamų atsakymų.

**Vertintojo šališkumo** rizika kyla, kai išeitį vertinantis asmuo (pavyzdžiui, radiologas, vertinantis plaučių rentgenogramas) žino, kokiai grupei priklauso pacientas, ir tai lemia tyrėjo subjektyvų išeitį įvertinimą.

*Pavyzdžiui, jeigu atliekant tyrimą, kuriame lyginamas skirtingo stiprumo antihipertenzinio gydymo poveikis vaikams, tyrėjas žino, kad pacientas priklauso sustiprinto gydymo grupei, jis gali nukrypti nuo įprastos procedūros, siekdamas gauti žemesnius kairiojo skilvelio matavimo parametrus, vadovaudamasis prielaida, kad stipresnis gydymas turėtų lemti geresnius kairiojo skilvelio pokyčius.*

### **Mokslinių publikacijų dalys: ko jose ieškoti?**

Mokslinių straipsnių, kuriuose skelbiami originalių mokslinių tyrimų duomenys, tipinė struktūra: santrauka, įvadas, metodai, rezultatai ir diskusijos (išvados). Gali būti pateikiama ir papildoma medžiaga (angl. *supplemental material*): išsamūs metodų aprašymai, papildomi ar išsamesni rezultatai, eksperimentų duomenys, pirminiai duomenys (priklausomai nuo žurnalo reikalavimų ir duomenų pobūdžio). Be to, publikacijų pabaigoje įprastai pateikiama informacija apie mokslinio darbo ir tyrėjų finansavimą, nurodomi galimi interesų konfliktai, skelbiamos padėkos. Pastarosios dalys ypač svarbios siekiant suvokti galimą šališkumą dėl finansinių ar nefinansinių interesų. Pavyzdžiui, jei moksliniame tyrime nagrinėjamas naujas diagnostinis metodas (pavyzdžiui, SARS-CoV-2 greitis testas), o mokslinį tyrimą tiesiogiai finansavo metodo kūrėjai ar autoriai yra tiesiogiai susiję su metodo kūrėjais, derėtų atkreipti dėmesį į galimą didesnę šališkumo riziką ir rezultatus vertinti atidžiau ir kritiškiau.

### **Santrauka**

Straipsnyje pateikiama labai trumpa (įprastai iki 300–350 žodžių) tyrimo santrauka, leidžianti suvokti tyrimo tikslą ir pagrindimą, pasirinktą tyrimo dizainą ir esminius metodikos aspektus, pagrindinius rezultatus ir išvadas. Tyrimo pavadinimas ir san-

trauka gali padėti greitai suprasti, ar mokslinė publikacija nagrinėja rūpimą mokslinį klausimą ir apskritai suprasti, ar pasirinkti metodai gali būti tinkami į šį klausimą atsakyti (koks tyrimo dizainas). Vis dėlto pabrėžtina, kad, nors santrauka pateikia esminius rezultatus, santraukos perskaitymas niekada neatitiks viso perskaityto straipsnio. Taigi, jei santrauka atrodo atitinkanti dominantį mokslinį klausimą, visada būtina perskaityti visą publikaciją.

### Įvadas

Įvade svarbiausia aiškiai suformuluota tyrimo hipotezė ir tikslai, taip pat pagrindimas, kodėl pristatomas tyrimas yra reikalingas. Skaitant įvadą, reikia atkreipti dėmesį, ar autoriai tiksliai įvardija mokslinio tyrimo tikslą ar hipotezę, ar aiškiai argumentuoja, kodėl reikia atlikti pristatomą tyrimą, ar analizė pagrįsta naujausios literatūros apžvalga (geriausia, jei pateikiama nuorodų į sisteminę apžvalgą ar metaanalizę). Shamy ir Fedyk<sup>4</sup> išskyrė tris klausimus, kurie sukuria pakankamą pagrindą randomizuotiems klinikiniams tyrimams atlikti. Šie klausimai tinka ir kitiems mokslo tyrimams, o įvade pateikiamos informacijos turėtų pakakti į juos atsakyti:

1. Ar tyrimas turi specifinę hipotezę, kuri atsako į aiškų klausimą?
2. Ar atsakymas į centrinį mokslo klausimą yra neaiškus?
3. Ar neaiškumas yra nustatytas atliekant sisteminę literatūros apžvalgą?

Straipsnio įvadas pats savaime neleidžia daryti išvadų apie tyrimo kokybę ar rezultatus. Vis dėlto, jei įvade nėra aiškiai išgryninama mokslinė problema ir moksliskai pagrindžiamas jos aktualumas, o dar svarbiau – nėra nurodomas mokslinio tyrimo tikslas ir (arba) hipotezė, toks tyrimas turėtų būti vertinamas atidžiau. Tik esant konkrečiam ir aiškiam tikslui galima numatyti šališkumo rizikas ir siekti jas tikslingai kontroliuoti. Didesnė šališkumo rizika kyla, kai tyrime numatyta daugybė antrinių tikslų, nes kiekvienam tikslui pasiekti reikalinga tinkama metodologija, kurią sunkiau užtikrinti, jei tikslų daug ir jie skiriasi vienas nuo kito.

### Metodai

Metodų dalis yra viena svarbiausių, tačiau taip pat ir turbūt viena dažniausiai praleidžiamų dalių, skaitant mokslines publikacijas. Ši dalis kritiškai svarbi, siekiant įvertinti tyrime egzistuojančią šališkumo riziką.

Metodų dalies turinys priklauso nuo atlikto mokslinio tyrimo tipo, tačiau įprastai galima rasti tam tikrus komponentus, suteikiančius svarbiausią informaciją apie tyrimo metodiką:

4 Shamy M, Fedyk M. Why the ethical justification of randomized clinical trials is a scientific question J Clin Epidemiol. 2018; 97:126-132.

### *Koks buvo tyrimo dizainas?*

Vertinant tyrimo dizainą, svarbu atkreipti dėmesį, ar pasirinktas dizainas tinkamas keliamam moksliniam klausimui atsakyti (kaip aptarta anksčiau). Ar tyrimas buvo perspektyvusis ar retrospektyvusis? Retrospektyviai atliekami tyrimai turi didesnę šališkumo riziką, nes tenka kliautis medicininės dokumentacijos įrašais, kuriuose dažnai trūksta duomenų, nėra pakankamai duomenų apie galimus iškreipiančiuosius veiksnius, sudėtinga tiksliai parinkti tiriamuosius ir kontrolines grupes.

### *Kaip, kur ir kada buvo atliekamas tyrimas?*

Svarbu išsiaiškinti, kada tiriamieji buvo įtraukti į tyrimą, kiek truko jų įtraukimas, kiek laiko ir koku laiko tarpium jie buvo sekami, kada buvo analizuoti duomenys. Taip pat labai svarbi informacija apie tyrimo eigą, t. y. kaip tiriamieji buvo sekami, kokiais intervalais ir kaip buvo renkami reikalingi duomenys. Įprastai turėtų būti nurodoma, kur tyrimas buvo vykdytas: viename ar keliuose tyrimo centruose, vienoje ar keliuose šalyse, kokio pobūdžio tai centrai (universiteto ligoninės, moksliniai institutai, klinikinių tyrimų centrai, ambulatorinės įstaigos ir pan.).

Visa ši informacija ypač svarbi siekiant suprasti tyrimo kontekstą, pavyzdžiui, vykdam tyrimus universiteto ligoninėse, gali būti geriau atliekamos procedūros, tačiau kyla tam tikra atrankos šališkumo rizika. Jei tyrimai atliekami skirtingose šalyse, reikėtų pagalvoti apie tų šalių įprastinės sveikatos priežiūros skirtumus, genetinių ir aplinkos veiksnių lemiamus skirtumus rizikai ar išėjims (pavyzdžiui, vaikai iš šalių, kuriose paplitusi kraujomaiša, turi didesnę genetinių sutrikimų riziką), kitus ypatumus (pavyzdžiui, skiriasi Europos ir Kinijos vaikų arterinio kraujospūdžio normos).

### *Kaip ir pagal kokius kriterijus tiriamieji buvo įtraukiami į tyrimą?*

Informacija apie tiriamųjų įtraukimą į tyrimą yra kritiškai svarbi, siekiant suvokti atrankos šališkumo riziką. Visų pirma, turėtų būti pateikiama labai aiški informacija apie įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijus. Kaip tiriamieji buvo įtraukiami į tyrimą: ar buvo analizuoti visi centre prižiūrimi pacientai, ar tik tie, kurie sutiko dalyvauti tyrime? Jeigu tiriamieji buvo skirstomi į grupes, kaip buvo užtikrinta atsitiktinė atranka ar tiriamųjų grupių suderinamumas?

### *Kokie kintamieji analizuoti tyrime?*

Visų pirma, turėtų būti įvertinama, kokios buvo tyrimo išeitys (vertinamosios baigtys, *angl. endpoints*): pirminė ir antrinė. Išeitys yra vienas iš esminių mokslinio klausimo komponentų. Įprastai tyrime numatoma pirminė išeitis, kuri tiesiogiai atsaako į mokslinį klausimą (pavyzdžiui, mirštamumas, širdies ir kraujagyslių įvykiai). Taip pat gali būti numatomos ir antrinės išeitys, kurios suteikia reikšmingos papildomos informacijos, susijusios su moksliniu klausimu. Numatyta aiški pirminė išeitis padeda konkretizuoti tyrimo kryptį, pasitarnauja *a priori* numatant tyrimo imtį ir planuojant

statistinius metodus. Pirminė išėitis turėtų būti pagrįščiausia (t. y. aktuali pacientams, gydytojams), patikima ir tiksli.

Tyrimuose naudojamas išėitis galima suskirstyti į kliniškai prasmingas ir neklinikines (surogatinės) išėitis.

**Kliniškai prasmingos išėitys (pavyzdžiui, paciento savijauta, funkcija ar išgyvenamumas):**

- Klinikistų nustatytos ar praneštos išėitys (pavyzdžiui, ūminis miokardo infarktas).
- Išėitys, vertinamos pagal standartizuotus tyrimus (pavyzdžiui, ėjimo testas).
- Pacientų praneštos išėitys (angl. *patient reported outcomes*) (pavyzdžiui, simptomų sunkumas).
- Stebėtojo praneštos išėitys (pavyzdžiui, vaiko traukulių registravimas).

**Neklinikinės (surogatinės) išėitys (pavyzdžiui, biožymenys – laboratoriniai rodikliai, vaizdinimo rezultatai, histologiniai tyrimai, fiziologiniai rodikliai ir kt.):**

- Kliniškai reikšmingos (validuotos) dėl savo sąsajos su klinikinėmis išėitimis (pavyzdžiui, kraujo spaudimas, gliukozilintas hemoglobinas).
- Neaiškios klinikinės reikšmės (naujai atrasti ligos biožymenys ir pan.).

Surogatinės išėitys gali būti nesusijusios su klinikinėmis, nes nėra tiesioginės jų sąsajos su kliniškai reikšminga išėitimi ar yra daugiau negu keli priežastiniai mechanizmai, kodėl kinta surogatinė išėitis. Todėl, jei pasirenkama šias išėitis naudoti, reikia motyvuoti, kad jų sąsaja su klinikinėmis išėitimis pagrįsta įrodymais, ir kiek įmanoma kontroliuoti galimą iškreipiančiųjų veiksnių poveikį.

Kartais tyrimuose naudojamos sudėtinės išėitys (angl. *composite outcomes*). Jas dažniausia pasirenkama naudoti, siekiant padidinti tyrimo statistinę galią, numanant, kad gali neįvykti pakankamai įvykių. Pavyzdžiui, aptariant širdies ir kraujagyslių įvykius, galima juos apibrėžti kaip vieną vienetą, apimančią kelis komponentus: miokardo infarktą, insultą, praeinančią smegenų išemijos priepuolį ir mirtį, susijusią su širdies ir kraujagyslių patologija. Sudėtinių išėičių naudojimas gali iškreipti situaciją, nes sudėtinės išėities dalys tarpusavyje gali būti nelygintinos, jų svarba gali būti skirtinga, tačiau jos analizuojamos kaip lygiavertės.

*Vertinant pirminę išėitį, reikia atsakyti į kelis klausimus:*

- Ar pasirinkta išėitis yra aktuali pacientams ir kitiems suinteresuotiems asmenims? Tarkime, jei pasirinkta vertinti surogatinę išėitį (pavyzdžiui, laboratorinio tyrimo pokytį), ar surogatinė išėitis yra kliniškai reikšminga ir aktuali pacientui, t. y. ar ji susijusi su tiesiogine nauda pacientui (išgyvenamumu, gyvenimo kokybe, simptomų intensyvumu). Surogatinės išėitys gali būti susijusios su rizika, kad pacientams jų pokyčiai ne tik gali neduoti naudos, bet gali lemti ir žalą (pavyzdžiui, jei tiriamas gydymo poveikis tam tikro vėžio žymens koncentracijai, tačiau tas pokytis nesusijęs su klinikine nauda, o gydymas turi sunkių nepageidaujamų poveikių, balansas tenka gydymo nenaudai).

- Ar pasirinkta išeitis gali būti objektyviai ir patikimai išmatuojama? Tarkime, jei nuspręsta vertinti gydymo poveikį simptomams, svarbu įvertinti, ar egzistuoja įrankis, kuris leidžia objektyviai įvertinti šiuos simptomus ir jų pokyčius.

Kaip jau buvo minėta, ypač svarbu pasirinkti išeitis, kurios svarbios pacientams, taip pat ir juos prižiūrintiems medicinos specialistams. Tam, kad tai padaryti būtų lengviau, pasaulyje pradėta daugybė iniciatyvų, kuriomis siekiama nustatyti tam tikra liga (skirtinos ir tam tikros būklės) ar ligų grupė sergančių pacientų ir juos prižiūrinčių specialistų prioritetus mokslinių tyrimų objektams. Šių tyrimų metu sudaromi vadinamieji *esminių išiečių rinkiniai* (angl. *core outcome sets*), kurie turėtų būti tyrinėjami visuose (arba daugumoje) tos srities mokslinių tyrimų. Minėtos iniciatyvos reikšmingai palengvina mokslininkų darbą, jos atliekamos taikant standartizuotus mokslo metodus. Įprastai jų nustatymo procesas susideda iš sisteminės apžvalgos apie naudojamas išeitis, kokybinių tyrimų, atliekant fokus grupes ir interviu, *Delphi* apklausų ir bendro sutarimo (konsensuso) dirbtuvių. Tam, kad tyrėjams būtų lengviau pasirinkti išeitis ir atrasti šios srities mokslinius tyrimus, sudarytos tokios duomenų bazės kaip COMET ir COSMIN<sup>5</sup>.

Turėtų būti vertinamos ir antrinės vertinamosios baigtys. Jų analizė padeda geriau suvokti tyrimo rezultatus, suteikia papildomos reikšmingos informacijos. Tarkime, intervencinių tyrimų metu svarbiausia įvertinti intervencijos poveikį pirminei išeičiai, tačiau taip pat svarbu suprasti ir nepageidaujamus poveikius ar galimą naudą (pavyzdžiui, poveikį ne tik recidyvų dažniui, bet ir laikui iki pirmojo recidyvo). Vis dėlto, kaip jau buvo aptarta, antrinių išiečių neturėtų būti per daug, nes didelis jų kiekis lemia metodologinius sunkumus šališkumo rizikoms valdyti.

Taip pat turėtų būti apibūdinamos ne tik išeitys, bet ir taikytos intervencijos, vertinti rizikos veiksniai, diagnostikos metodai. Turėtų būti pateikiama pakankamai informacijos, kad skaitytojas galėtų atkartoti tyrimą ar, norėdamas rezultatus pritaikyti klinikinėje praktikoje, galėtų tiksliai pritaikyti tuos pačius metodus.

### *Kaip buvo renkami duomenys apie kintamuosius, kaip jie buvo matuojami, kokie jų apibrėžimai?*

Metodų skiltyje taip pat turėtų būti detalai apibūdinama, kokie buvo duomenų apie kintamuosius šaltiniai (medicininė dokumentacija; informacija, gauta iš paciento; matavimai (vertinimai), atlikti tyrimo metu) ir kaip kintamieji buvo vertinti.

Kai kurie kintamieji (pavyzdžiui, amžius, lytis) gali būti vertinami paprastai, tačiau kitiems kintamiesiems matuoti reikalingi instrumentai. Šie instrumentai gali būti labai įvairūs: svarstyklės, ūgio matuokliai, kraujospūdžio matavimo aparatai, laboratoriniai tyrimai, standartizuoti klausimynai ir pan. Be to, kai kuriems tyrimams reikalingos standartizuotos sąlygos. Skaitant informaciją apie kintamųjų vertinimą, būtina įsitikinti, kad metodai jiems vertinti yra:

5 Prieiga internete: <<https://www.comet-initiative.org/>>, <<https://www.cosmin.nl/>>.

- tikslūs (angl. *accurate*) (ar įrankiu matuojama tai, ką norima išmatuoti?),
- glaudūs (angl. *precise*) (ar įrankio pateikiami rezultatai yra atkartojami (kokia matavimo paklaida?)).

Instrumentai, pasirinkti kintamajam matuoti, turėtų būti validūs, t. y. tiek tikslūs, tiek glaudūs. Naudojant įvairius prietaisus, vaizdinimo ar laboratorinius tyrimus, reikėtų atkreipti dėmesį, ar jie buvo validuoti naudoti klinikinėje praktikoje pagal numatytus tokio pobūdžio prietaisų tikslumo ir glaudumo kriterijus. Klausimynai ir skalės taip pat vertinami pagal psichometrines charakteristikas.

Matavimų **tikslumą** apibrėžiame pagal tai, kaip tiksliai pasirinktas metodas išmatuoja tai, ką norime išmatuoti. Pavyzdžiui, matuojant arterinį kraujospūdį vaikams oscilometriniu aparatu, būtina sąlyga, kad aparatas būtų validuotas tos amžiaus grupės vaikams. Kitu atveju kraujospūdžio rezultatai gali sistemingai skirtis nuo tikrųjų kraujospūdžio rodmenų (pavyzdžiui, sistemiskai pervertinti sistolinį kraujospūdį +10 mmHg). Tokie atvejai gali lemti ne tik nustatytus iškreiptus ryšius, bet ir neteisingą tiriamųjų klasifikaciją į sergančiuosius arterine hipertenzija ir šia liga nesergančius. Tam, kad būtų pateikiami tikslūs rezultatai, instrumentai turi būti validuoti, atliekama jų kokybės kontrolė ir kalibravimas. Reikia nepamiršti, kad, priklausomai nuo kintamojo reikšmės tyrime (išmatuoto rezultato validumas tuo svarbesnis, kuo tyrime pats kintamasis svarbesnis esminiam moksliniam klausimui atsakyti), net paprasti kintamieji (svoris, ūgis, laboratorinių tyrimų rezultatai) gali būti nevalidūs.

Vis dėlto svarbus ne tik matavimo tikslumas, bet ir glaudumas. Glaudumas dažniausiai susijęs su techninėmis ar procedūrinėmis matavimo paklaidomis. Pavyzdžiui, kraujospūdžio aparatas gali pateikti tikslūs rezultatus, tačiau, nesilaikant standartizuotų sąlygų kraujospūdžiui matuoti (t. y. matavimas atliekamas esant ramybės būsenai, naudojant tinkamą varžtį (manžetę), atliekant kartotinius matavimus, darant tinkamas pertraukas), gali būti gaunami neglaudūs rezultatai. Atitinkamai laboratorinis tyrimas, esant didelei matavimo paklaidai, vertinant tik vieną matavimą, gali lemti netinkamą tiriamųjų klasifikaciją ir nustatytus neteisingus ryšius.

Jei vertinamos tiriamųjų praneštos išeitys (pavyzdžiui, gyvenimo kokybė, simptomų sunkumas ir pan.), naudojami validuoti klausimynai ar skalės, kurie turi būti validuoti psichometriškai.

Tyrime naudojami **apibrėžimai** (pavyzdžiui, nutukimo, arterinės hipertenzijos ar miokardo infarkto) turi būti pagrįsti viešai priimtais šaltiniais ar rekomendacijomis. Apibrėžtys turi būti tikslios. Jei apibrėžimai netikslūs, kyla **netinkamos klasifikacijos šališkumo rizika**, o rezultatai tampa nepatikimi.

Kartais reikia apskaičiuoti išvestinius rodiklius (pavyzdžiui, glomerulų filtracijos greitį, kairiojo skilvelio masės indeksą). Tokiais atvejais svarbu pasirinkti visuotinai priimtinas, pasirinktam matavimo metodui tinkamas formules (pavyzdžiui, glomerulų filtracijos greičio skaičiavimo formulės vaikams priklauso nuo laboratorinio kreatinino tyrimo metodo). Taip pat svarbu pasirinkti tinkamas normaliąsias reikšmes. Jos gali

būti specifinės tam tikrai populiacijai (pavyzdžiui, augimo kreivės Lietuvos vaikams), metodui (kairiojo skilvelio masės indekso reikšmė, pagal kurią nustatoma kairiojo skilvelio hipertrofija, priklauso nuo pasirinktos formulės masės indeksui skaičiuoti). Jei tam tikri duomenys priklauso nuo kitų rodiklių (pavyzdžiui, kraujo spaudimas priklauso nuo amžiaus, lyties ir ūgio), remiantis publikuotomis normaliosiomis reikšmėmis (įprastai gautomis LMS metodu), galima apskaičiuoti standartinio nuokrypio balą (angl. *standard deviation score*), dar vadinamą Z balu.

#### *Ar buvo imtasi priemonių šališkumo rizikai kontroliuoti?*

Kiekvienas tyrimas susijęs su jau aptartomis tam tikromis šališkumo rizikomis. Metodų skylyje turėtų būti pateikiama informacija, kokios priemonės buvo taikomos šališkumo rizikai mažinti.

*Pavyzdžiui, atrankos šališkumo rizikai mažinti atsitiktinių imčių kontroliuojamuojuose klinikiškuose tyrimuose turi būti pateikiama informacija, koks atsitiktinės atrankos metodas taikytas ir kokios priemonės taikytos tiriamojo priskyrimo prie intervencijos ar kontrolinės grupės slaptumui užtikrinti.*

*Informacijos šališkumo rizikai mažinti tyrime, kuriame tam tikro kintamojo vertinimas (pavyzdžiui, pirminės išėities) atliekamas tyrėjo, turėtų būti užtikrinama, kad vertintojas nežinotų, kuriai grupei priklauso tiriamasis, turėtų būti nurodoma, kokia tyrėjo vertinimo paklaida (intra-stebėtojo variabilumas). Jei išėitį vertina keli tyrėjai, kokia jų vertinimo atitiktis ir interstebėtojo variabilumas.*

#### *Ar tyrimo protokolas buvo registruotas (publikuotas) prieš paskelbiant tyrimo rezultatus? Ar tyrimą patvirtino etikos komitetas ir ar šis tyrimas registruotas klinikinių tyrimų registre?*

Visi atliekami mokslo tyrimai turi atitikti biomedicininės etikos reikalavimus, o šią atitiktį įprastai kontroliuoja institucijos ir (arba) šalies biomedicininės etikos komitetai, kurie vadovaujasi tarptautiniais biomedicininės etikos teisės reikalavimais. Informacija apie gautą leidimą tyrimui atlikti turi būti nurodoma publikacijoje (jei atliekami originalūs mokslo tyrimai). Tai veikia kaip saugiklis, tam tikra apimtimi užtikrinantis ne tik tyrimo atitiktį etikos reikalavimams, bet ir tyrimo atlikimo eigos kontrolę realiame gyvenime.

Atliekant didesnės apimties tyrimus, taip pat rekomenduojama, prieš atliekant tyrimą, paskelbti tyrimo protokolą, o klinikinių tyrimų atveju – registruoti juos klinikinių tyrimų registruose (pavyzdžiui, [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)). Jei protokolas viešai paskelbtas prieš viešinant tyrimo rezultatus, tikslinga jį peržiūrėti, siekiant įsitikinti, kad, analizuojant ir skelbiant tyrimų rezultatus, nėra reikšmingų nukrypimų nuo pirminio tyrimo protokolo. Jei skirtumų esama, tikėtina, kad gauti tyrimo rezultatai nebuvo reikšmingi, todėl nuo planuoto protokolo nukrypta (pavyzdžiui, tyrimo išėitis iš išgy-



venamumo pakeista į laboratorinio tyrimo pokytį), kyla selektyvaus rezultatų skelbimo šališkumo rizika.

### *Kaip buvo pagrįsta ir apskaičiuota tyrimo imtis?*

Galimybė tyrimu nustatyti tikrą ir patikimą rezultatą priklauso ne tik nuo efektyvaus šališkumo rizikos valdymo, tačiau ir nuo to, kiek tiriamųjų įtraukta į tyrimą. Nuo tyrimo imties priklauso, kiek galima pasitikėti, jog gautas rezultatas yra „tikras“.

Tyrimo imties vertinimas glaudžiai susijęs su tyrimo statistine galia, tačiau, visų pirma, svarbu suvokti hipotezės tikrinančių mokslinių tyrimų principus. Tyrimo hipotezė pateikia atsakymą į iškeltą mokslinį klausimą. Jei tyrime siekiama palyginti dvi grupes:

- *nulinė hipotezė* reiškia, kad tarp dviejų grupių skirtumo nėra (t. y. bet koks pastebėtas skirtumas yra atsitiktinis);
- *alternatyvioji hipotezė* reiškia, kad tarp dviejų grupių yra skirtumas (t. y. pastebimas skirtumas nėra atsitiktinis).

Siekiant atsakyti į mokslinį klausimą, reikia patvirtinti nulinę arba alternatyviąją hipotezę ir, atitinkamai, paneigti priešingą hipotezę. Šiame procese gali įvykti dvi klaidos (dar vadinamos *I ir II tipo klaidomis*), kurias lengva suvokti pasitelkus 2x2 lentelės pavyzdį (2 lentelė).

**2 lentelė.** 2x2 lentelė, iliustruojanti I ir II tipo klaidas

	Nulinė hipotezė TEISINGA (skirtumo nėra)	Nulinė hipotezė NETEISINGA (skirtumas yra)
Nulinė hipotezė atmetama (skirtumas yra)	<b>I tipo klaida</b> <b>(klaidingai teigiama)</b>	Teisinga (tikrai teigiama)
Nulinė hipotezė priimama (skirtumo nėra)	Teisinga (tikrai teigiama)	<b>II tipo klaida</b> <b>(klaidingai neigiama)</b>

I tipo klaida reiškia, kad nulinė hipotezė yra atmetama (nustatomas skirtumas tarp grupių), kai iš tiesų skirtumo tarp grupių nėra. Šios klaidos tikimybė apibrėžiama kaip *alfa* (įprastai tyrimuose nurodoma kaip gerai žinoma *p* reikšmė). Įprastai tyrimuose *p* reikšmės slenkstis nustatomas ties 0,05. Tai reiškia, kad tikimybė, jog nustatytas skirtumas yra dėl atsitiktinumo, kai iš tikrųjų skirtumas neegzistuoja, yra mažiau negu 5 proc.

II tipo klaida reiškia, kad nulinė hipotezė yra priimama (nenustatomas skirtumas tarp grupių), kai iš tiesų skirtumas egzistuoja. Šios klaidos tikimybė apibrėžiama kaip *beta*. Atėmus šią tikimybę iš vieneto ( $1 - \beta$ ), gaunama tyrimo statistinė galia, t. y. tyrimo geba nustatyti tikrąjį skirtumą tarp grupių. Tyrimo statistinė galia ypač priklauso nuo imties dydžio.



Tyrimo statistinė galia ir imties dydis dažnai tapatinami, tačiau juos lemia keletas veiksnių:

- **Duomenų variabilumas ir glaudumas.** Kuo natūraliai variabilusnis yra tiriamas kintamasis, tuo daugiau reikia tiriamųjų, siekiant nustatyti skirtumą tarp grupių.
- **Efektų dydis.** Efektų dydis suvokiamas kaip skirtumų ar ryšio tarp grupių stiprumas (pavyzdžiui, koks išgyvenamumo skirtumas yra reikšmingas gydant vėžį: keli mėnesiai ar keleri metai). Kliniškai reikšmingas efektų dydis priklauso nuo individualaus tyrimo ir tiriamų išeičių, tačiau reikėtų įsitikinti, kad numatytas efektų dydis yra kliniškai reikšmingas.
- **Statistinis metodas, pasirenkamas hipotezei tikrinti.**
- **Pageidaujama I ir II tipo klaidų tikimybė.**

Įprastai I tipo klaidos tikimybė ( $p$  reikšmė) nustatoma kaip  $p < 0,05$ , o siekiama tyrimo galia yra daugiau negu 0,8 (t. y. beta arba II tipo klaidos tikimybė yra  $< 20$  proc.).

Apibendrinant galima teigti, kad, kuo mažesnė numatytoji  $p$  reikšmė, kuo didesnė tyrimo galia, kuo didesnis numatytasis efektų dydis ir kuo didesnis kintamųjų variabilumas, tuo daugiau tiriamųjų reikia įtraukti tyrimą ir tuo patikimesni rezultatai gaunami (ir atvirkščiai).

### *Kokie statistiniai metodai taikyti duomenims analizuoti?*

Statistinių metodų skylyje turėtų būti pateikiama detali informacija, kokie statistiniai metodai taikyti aprašomajai ir analitinei statistikai.

**Aprašomosios statistikos** dalyje turėtų būti nurodoma, kaip buvo apibūdinami tolydieji ir kategoriniai kintamieji, kaip tikrinta tolydžių kintamųjų atitiktis normaliajam skirstiniui ir kokiomis priemonėmis siekta užtikrinti kintamųjų normalumą (pavyzdžiui, logaritmuojant nenormaliai pasiskirsčiusius kintamuosius), kaip buvo identifikuojamos išskirtinės reikšmės (ypač aukštos) ir kokie veiksmai buvo atliekami jų poveikiui koreguoti.

**Analitinės statistikos** dalyje pateikiama informacija, kokie statistiniai testai taikyti, siekiant atsakyti į numatytą mokslinį klausimą. Vienas svarbiausių dalykų statistinės metodikos dalyje – pasirinktas statistinis metodas turi būti tinkamas atsakyti į iškeltą klausimą. Neretai pasirinktų statistinių metodų rezultatai neatsako į numatytą klausimą.

*Pavyzdžiui, norint palyginti du kraujospūdžio aparatus ir jų rezultatų atitiktį, tikrinant koreliaciją tarp abiejų aparatų rezultatų, negaunama informacijos apie matavimų tikslumą. Tai reiškia, kad rezultatai gali idealiai koreliuoti, tačiau tarp jų gali egzistuoti sisteminis skirtumas. Norint įvertinti galimybę jas palyginti, turėtų būti pateikiami Blando ir Altmano grafikai ir apskaičiuojamas intraklasinis koreliacijos koeficientas.*

Išsamesnis statistinių metodų, jų privalumų ir trūkumų, tinkamumo atsakyti į keliamus mokslinius klausimus aprašymas išeina už šios mokomosios medžiagos tikslų. Vis dėlto pastebėtina, kad, siekiant teisingai suprasti mokslinių tyrimų rezultatus, reikalingos bent pirminės statistikos žinios.

Papildomai atkreiptinas dėmesys, kad statistinių metodų skiltyje turėtų būti nurodoma, ar buvo atliekama **jautrumo analizė**. Jautrumo analizė atliekama siekiant patikrinti, kaip skirtingos nepriklausomojo kintamojo reikšmių (pirminių duomenų) reikšmės veikia gautus rezultatus. Pavyzdžiui, ar tyrimo rezultatai keičiasi, pašalinus tam tikrus tiriamuosius iš analizės pagal tam tikrą charakteristiką ar panaikinus tam tikras reikšmes (išsiskiriančias iš tyrimo duomenų).

Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį, ar buvo atliekama pogrupių analizė. Pogrupių analizė svarbi, jei tiriamųjų suskirstymas į pogrupius turi klinikinę reikšmę (pavyzdžiui, pagal lytį, kai tikimasi biologinio skirtumo tarp lyčių ekspozicijos ar išėities požiūriu). Vis dėlto minėta analizė neretai gali tapti manipuliacijų įrankiu. Tiriamuosius skirstant į pogrupius, nesant aiškaus pagrindo, atskiruose pogrupiuose galima gauti atsitiktinius rezultatus, kurie neturi realios reikšmės. Yra pavyzdžių, kai didelės apimties tyrimuose, suskirsčius pacientus pagal zodiako ženklą, gaunami skirtingi intervencijų rezultatai, kurių kilmė yra atsitiktinė ir neturi realios prasmės.

## Rezultatai

Rezultatų skiltyje turi būti pateikiama visa informacija, kurios reikia tyrimo dalyvių duomenims, tirtoms išėitims ir pagrindiniams rezultatams suvokti.

Visų pirma, rezultatų skiltyje įprastai pateikiama informacija apie tiriamųjų atranką. *Kiek tiriamųjų buvo identifikuoti kaip tinkami tirti? Kiek iš jų atsisakė dalyvauti tyrime? Kiek tiriamųjų galiausia įtraukta į galutinę analizę?* Jei atliekamas ne skerspjūvio, bet tęstinis (longitudinis) tyrimas, papildomai turėtų būti pateikiama informacija apie tiriamųjų sekimą. *Kiek tiriamųjų buvo ištirta skirtingais tyrimo etapais, kiek iškrito iš tyrimo ir dėl kokių priežasčių?* Visa ši informacija ypač svarbi siekiant suvokti tyrimo **atrankos šališkumo** riziką.

Toliau turėtų būti detalai apibūdinami tiriamieji. Priklausomai nuo tyrimo tikslų, turėtų būti pateikta pakankamai informacijos, kad gerai suprastume tirtos imties charakteristikas ir jų atitiktį tikslinei tyrimo populiacijai. Jei tiriamieji buvo suskirstyti į grupes, šios grupės turėtų būti palygintos pagal pagrindines charakteristikas, siekiant patikrinti jų suderinamumą arba išskirti skirtumus. Įprastai tyrimuose, ypač didelės apimties, neišvengiamai susiduriama su trūkstamais duomenimis, tad idealiau atveju turėtų būti nurodytas skaičius tiriamųjų, kurių kintamųjų duomenų trūksta.

Detaliai apibūdinus tiriamųjų populiaciją ir jos pokyčius (jei jų buvo) per tam tikrą laikotarpį, toliau turėtų būti pateikiama informacija apie tirtas išėitis (pavyzdžiui, klinikiniame tyrime, kuriame tirtas gydymo poveikis išgyvenamumui, tikimasi informacijos, kiek pacientų per numatytą laikotarpį mirė, kiek išgyveno, kelių iš jų sekimas nutrūko ir dėl kokių priežasčių).

Galiausiai, turėtų būti pateikiami pagrindiniai analitinės statistinės analizės rezultatai (pavyzdžiui, gydymo ar rizikos veiksnio ryšys su išgyvenamumu). Visų pirma, turėtų būti pateikiami pirminiai rezultatai – tiesioginis ryšys tarp ekspozicijos<sup>6</sup> ir išeities. Vėliau – aprašomos papildomos analizės, kuriose šis ryšys nagrinėjamas kontroliuojant įvairius iškreipiančiuosius veiksnus ar efekto modifikatorius. Labai svarbu, kad rezultatai būtų pateikiami kliniškai prasmingais skaičiais, pavyzdžiui, ne tik santykiniais, bet ir absoliučiais dydžiais (t. y. išgyvenamumo padidėjimas nurodytas ne tik procentiškai, bet ir absoliučiais skaičiais). Toliau (jeigu numatyta) pateikiama papildoma informacija, kuri svarbi rezultatams suvokti, – anksčiau aptartos pogrupių ar jautrumo analizės, suteikiančios daugiau informacijos apie ryšių stabilumą ar priklausomybę nuo kitų veiksnių.

### Statistinių rezultatų interpretavimas

Tinkamas statistinių rezultatų interpretavimas, be abejo, priklauso nuo taikyto statistinio metodo. Detali statistinių metodų apžvalga nėra šios mokomosios medžiagos tikslas. Vis dėlto keli statistinių rezultatų interpretavimo aspektai verti dėmesio.

Įprastai, vertinant statistinės analizės rezultatus, daugiausia dėmesio skiriama  $p$  reikšmei, t. y. ar rezultatas (pavyzdžiui, ryšio tarp dviejų kintamųjų, skirtumo tarp grupių ir pan.) yra statistiškai reikšmingas (įprastai  $p$  reikšmė  $< 0,05$ ), ar ne. Tai reiškia, kad į analizės reikšmingumą žiūrima tik iš I tipo klaidos perspektyvos: jei tikimybė, kad gautą reikšmingą rezultatą lėmė atsitiktinumas, yra mažesnė negu 5 proc., rezultatas yra statistiškai reikšmingas. Vis dėlto, derėtų prisiminti, kad  $p$  reikšmė (t. y. I tipo klaidos tikimybė) informuoja tik apie atsitiktinumo tikimybę gavus rezultatą, tačiau nesuteikia daugiau informacijos, kurios reikia norint įvertinti rezultato dydį ir reikšmingumą kliniškai praktikai.

Taigi, nors  $p$  reikšmių vertinimas ir suteikia reikšmingos informacijos apie atsitiktinumo tikimybę, ypač svarbu įvertinti stebimo efekto dydį ir pasikliautinusius intervalus (įprastai – 95 proc. pasikliautinusius intervalus), teikiančius informacijos apie statistinį neapibrėžtumą, supantį gautą dydį. Pastebėtina, kad vis daugiau aukštos kokybės mokslo žurnalų rekomenduoja nebeteikti  $p$  reikšmių, o nurodyti pasikliautinusius intervalus, siekiant išvengti klaidingo rezultatų interpretavimo.

Įprastai pasikliautinis intervalas suprantamas kaip reikšmių intervalas, kuriame, tikėtina, yra tikroji populiacijos reikšmė (skirtumo, rizikos santykio ar pan.). Vis dėlto ši interpretacija nėra visiškai teisinga. 95 proc. pasikliautinis intervalas nurodo reikšmių intervalą, į kurį, atsitiktinai sudarant tikslinės populiacijos imtis, patektų 95 proc. atvejų gautos analizės reikšmės. Tai reiškia, kad galima tikėtis, jog egzistuoja 5 proc. tikimybė, kad tikroji populiacijos reikšmė į šį intervalą nepatenka. Kuo platesnis pasikliautinis intervalas, tuo mažiau galime pasikliauti gauta reikšme, ir atvirkščiai. Tad

6 Ekspozicija suvokiama kaip tiriamasis poveikis (pavyzdžiui, rizikos veiksnys, taikomas gydymo metodas, taikoma prevencijos priemonė).

efekto dydžio ir pasikliautiną intervalo vertinimas suteikia informaciją apie efekto kryptį, dydį ir pasikliautinumą.

Vertinant rezultata, reikėtų atsižvelgti ne tik į efekto dydį ir jo klinikinį reikšmingumą (pavyzdžiui, kraujospūdžio sumažėjimas 1 ar 2 mmHg gali būti statistiškai reikšmingas tiriant naują antihipertenzinį vaistą, tačiau kliniškai nereikšmingas), bet ir į kitus veiksnius. Visų pirma, ar tirta išėitis yra aktuali pacientams ir sveikatos specialistams (t. y. kliniškai prasminga), koks rezultatų trapumas (t. y. kiek nedaug pakitus imties dydžiui, keistūsi rezultato reikšmingumas), kokia yra grynoji nauda (t. y. koks naudos ir žalos santykis), kokios tyrimo šališkumo rizikos ir kiek rezultatas gali būti pritaikomas aktualiai populiacijai (t. y. ar tirta populiacija savo charakteristikomis galėtų būti lyginama su populiacija, egzistuojančia klinikinėje praktikoje).

### Diskusija ir išvados

Diskusijoje įprastai kritiškai vertinami gauti rezultatai, jie lyginami su kitų mokslo tyrimų duomenimis ir vertinami šių duomenų kontekste, identifikuojamos galimos šališkumo rizikos, aptariama rezultatų reikšmė klinikiniam darbui ir mokslui, akcentuojamas rezultatų pritaikomumas.

Diskusijoje taip pat įprasta aptarti tyrimo apribojimus – išskirti silpnąsias vietas pasirenkant tyrimo dizainą, renkant duomenis, juos analizuojant, pateikiant tyrimo rezultatus (rezultatų išorinis validumas), galėjusias turėti įtakos tyrimo rezultatams ir išvados. Tam tikri apribojimai gali turėti reikšmingą poveikį tyrimo rezultatams, tad taip pat turėtų būti pateikiama informacija, koks galimas šių silpnųjų vietų poveikis tyrimo rezultatų patikimumui ir pritaikomumui. Idealiu atveju turėtų būti nurodoma, kokių priemonių imtasi, siekiant koreguoti tyrimo silpnąsias vietas, ir kas rekomenduotina atliekant panašaus pobūdžio tyrimus ateityje.

## Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės

Sisteminė apžvalga – galimybė atsakyti į iškeltą mokslinį klausimą, analizuojant egzistuojančius empirinius mokslo įrodymus. Sisteminės apžvalgos reikšmingai skiriasi nuo įprastinių mokslinių literatūros apžvalgų (angl. *narrative reviews*) – labiausiai tuo, kad sisteminės apžvalgos atliekamos sistemingai, vadovaujantis skaidria metodologija, skirta mokslinėms publikacijoms identifikuoti, kritiškai joms vertinti ir rezultatams sintetinti. Sisteminėse apžvalgose gali būti naudojamos ir metaanalizės – metodas, skirtas statistiškai sujungti ir apibendrinti empirinius mokslo įrodymus. Palyginti su įprastinėmis mokslinės literatūros apžvalgomis, sisteminės apžvalgos reikšmingai sumažina subjektyvaus mokslo įrodymų vertinimo (t. y. atrankos šališkumo) riziką.

Kaip jau minėta, sisteminės apžvalgos ir metaanalizės yra įrodymų hierarchijos piramidės viršūnėje, tačiau tai negarantuoja sukuriamų įrodymų kokybės. Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės taip pat gali turėti reikšmingų metodologinių trūkumų, lemiančių tiek šališkumo rizikos atsiradimą, tiek rezultatų nepatikimumą. Taigi, skaitant sisteminės apžvalgas ar metaanalizes, reikia būti susipažinus su esminiais jų principais.

### Sisteminių apžvalgų struktūra ir metodologija

Sisteminėms apžvalgoms būdingi keli esminiai komponentai:

- *Aiškiai suformuluotas mokslinis klausimas.*

Įprastai šis klausimas formuluojamas PICO (angl. *patient, intervention, comparator, outcome*) principu. Klausime aiškiai apibrėžiama (i) tiriamųjų populiacija, (ii) intervencija (arba rizikos veiksnio ekspozicija, diagnostinis metodas), (iii) kontrolinė (lyginamoji) grupė ir (iv) tirta išėitis.

- *Publikacijų įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai.*

Šie kriterijai svarbūs tiek sudarant mokslinės literatūros paieškos strategiją, tiek atrenkant straipsnius. Kriterijai turėtų būti pakankamai detalūs, pagrindžiantys straipsnių pasirinkimą ir jų tinkamumą atsakyti į iškeltą mokslinį klausimą. Jie turėtų apimti dominančius tyrimo dizainus, esminius PICO klausimo komponentus, taip pat turėtų padėti išvengti iškreipiančiųjų veiksnių.

- *Literatūros paieškos strategija.*

Literatūros paieškos strategija susideda iš medicininės literatūros duomenų bazių pasirinkimo, raktažodžių rinkinių sudarymo ir paieškos rezultatų dokumentavimo. Yra daugybė duomenų bazių, kuriose galima ieškoti mokslinių tyrimų, tačiau dažniausiai mokslinės literatūros paieškai pasirenkamos *MEDLINE (PubMed)* ir *Embase* duomenų bazės, kuriose didžioji dalis publikacijų indeksuojama. Atliekant RKT apžvalgas, papildomai įprasta naudotis *CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)* duomenų baze, kurios aprėptis yra didesnė už *PubMed*. *CENTRAL* duomenų bazėje

galima rasti rezultatus, skelbtus konferencijose, klinikinių tyrimų registruose ir kituose informacijos šaltiniuose.

- *Publikacijų atranka.*

Publikacijų atranka vykdoma keliais etapais. Visų pirma, sujungiami paieškos rezultatai iš kelių duomenų bazių (pašalinamos pasikartojančios publikacijos), peržiūrimi publikacijų pavadinimai ir santraukos, vertinant jų atitiktį įtraukimo ir neįtraukimo kriterijams (įprastai didelė dalis publikacijų atmetamos šio etapo metu). Antrojo etapo metu peržiūrimi atrinktų straipsnių tekstai, kurie toliau detaliam vertinami, atsižvelgiant į tai, ar jie atitinka įtraukimo ir neįtraukimo į tiriamąją imtį kriterijus.

Labai svarbu, kad straipsnių atranka būtų nepriklausomai atliekama bent dviejų autorių. Rezultatai turėtų būti lyginami, o esant neatitikimui, galutinį sprendimą turėtų priimti trečias autorius. Nepriklausomas straipsnių įvertinimas padeda išvengti subjektyvumo ir netyčinių klaidų.

*Publikacijų identifikavimo etape svarbiausia įvertinti, ar pasirinkti įtraukimo ir neįtraukimo į tiriamąją imtį kriterijai, literatūros paieškos strategija ir straipsnių atrankos procesas leidžia identifikuoti didžiąją dalį publikacijų, svarbių moksliniam klausimui atsakyti, išvengiant subjektyvumo.*

*Literatūros paieškos ir atrankos procesas turėtų būti apibūdinamas pateikiant PRISMA diagramą.*

- *Duomenų rinkimas.*

Galutinai pasirinkus straipsnius analizei, toliau vyksta atskirų publikacijų duomenų rinkimas į standartizuotas formas. Kokie duomenys bus renkami, priklauso nuo sisteminės apžvalgos klausimo, tačiau tai turėtų būti numatyta iš anksto. Numatyti rinkti duomenys turi būti aiškiai apibūdinti, daug dėmesio skiriant PICO klausimo elementams apibrėžti.

Duomenys taip pat turi renkami nepriklausomai bent dviejų autorių, siekiant išvengti galimų duomenų rinkimo klaidų.

- *Šališkumo rizikos vertinimas.*

Ši sisteminė apžvalga dalis ypač svarbi. Ji leidžia įvertinti analizuojamų mokslinių tyrimų kokybę ir šališkumo riziką. Šališkumo rizikai vertinti naudojami standartizuoti, visuotinai priimtini įrankiai. Dažniausiai šališkumo rizikai vertinti naudojami šie įrankiai:

- *Cochrane Risk of Bias Tool (RoB2 versija)* (skirta randomizuotiems klinikiniams tyrimams),
- *ROBINS-I* (nerandomizuotiems intervenciniams tyrimams),
- *ROBINS-E* (nerandomizuotiems ekspozicijos tyrimams),
- *Newcastle-Ottawa Scale* (stebimiesiems (atvejo ir kontrolės, kohortiniams) tyrimams).

Minėtais įrankiais vertinami esminiai galimos šališkumo rizikos šaltiniai, aktualūs atitinkamo dizaino tyrimams, vertinimas yra standartizuotas. Yra ir daugiau įrankių, skirtų specifinius klausimus analizuojančioms apžvalgoms.

Šališkumo riziką taip pat turėtų vertinti bent du autoriai, o bet kokius neatitikimus turėtų analizuoti trečiasis vertintojas. Pateikiami tiek kiekvienos publikacijos vertinimo rezultatai (pagal kiekvieną vertintą elementą), tiek apibendrinti rezultatai, t. y. įvertinta bendroji publikacijos šališkumo rizika (pavyzdžiui: maža, didelė arba neaiški rizika). Ši dalis kritiškai svarbi skaitytojui, siekiant nustatyti analizuotų straipsnių kokybę. Be to, tai leidžia autoriams atlikti papildomas analizes ir pašalinti didelės šališkumo rizikos tyrimus.

- *Duomenų apibendrinimas ir analizė.*

Jei atliekama tik sisteminė apžvalga, rezultatai įprastai apibendrinami lentelėse. Pateikiamos esminės tyrimų charakteristikos, kurios bent minimaliai turėtų apimti tyrimo dizainą ir PICO klausimo elementus. Turėtų būti pateikiama reikiama informacija apie tiriamuosius, taikytas intervencijas (ar diagnostikos metodus, analizuotus rizikos veiksnius), kontrolinę grupę ir išeitį. Pateiktos informacijos turėtų pakakti, kad skaitytojui būtų aišku, kiek įtrauktas tyrimas atitinka iškeltą mokslinį klausimą, kiek yra aktualus klinikinei praktikai, kuo įtraukti tyrimai skyrėsi tarpusavyje, kokie esminiai jų rezultatai.

Atliekant metaanalizę, taikant statistinius metodus, apibendrinami kelių mokslinių tyrimų rezultatai. Dažniausiai tai atliekama lyginant dvi skirtingas intervencijas (pavyzdžiui, eksperimentinį ir kontrolinį gydymą) ir jų poveikį numatytai išėičiai (pavyzdžiui, mirtingumui). Metaanalizėje, pasirinkus tam tikrą statistinį rodiklį, dažniausiai vertinama intervencijos efekto kryptis, efekto dydis ir tyrimų homogeniškumas (ar heterogeniškumas). Įprastai metaanalizėse pasirenkama apskaičiuoti vieną iš kelių dažniau taikomų rodiklių (žr. 3 lentelę).

### 3 lentelė. Dažniausi metaanalizėse naudojami statistiniai rodikliai

Išeities tipas	Statistinis rodiklis
Dichotominis	Galimybių santykis (angl. <i>odds ratio</i> , OR) Rizikos santykis (angl. <i>risk ratio</i> , RR) Rizikos skirtumas (angl. <i>risk difference</i> , RD)
Tolydusis	Vidutinis skirtumas (angl. <i>mean difference</i> , MD) Standartizuotas vidutinis skirtumas (angl. <i>standardized mean difference</i> , SMD)

Jei išeitį dichotominę, t. y. įvykis buvo ar jo nebuvo, minėti rodikliai apskaičiuojami taip (žr. 4 lentelę):

#### 4 lentelė. 2x2 lentelė dichotominėms išeitims

	Įvykis +	Įvykis –
Ekspozicija +	A	B
Ekspozicija –	C	D

Šansų santykis (angl. *odds ratio*, OR)

1 šansas (ekspozicija +): A/B,

2 šansas (ekspozicija –): C/D,

$$\text{OR: } \frac{\frac{A}{B}}{\frac{C}{D}} = \frac{AD}{BC}.$$

Rizikos santykis (angl. *risk ratio*, RR) ir skirtumas (angl. *risk difference*, RD)

1 rizika (ekspozicija +): A/(A+B),

2 rizika (ekspozicija –): C/(C+D),

$$\text{RR: } \frac{R1}{R2} = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)},$$

RD: R1–R2,

NNT (angl. *number needed to treat*): 1/RD.

#### Tolydžiosios išeitys

Analizuojant tolydžiąsias išeitis, apskaičiuojamas absoliutusias išeities reikšmių skirtumas tarp grupių (angl. *mean difference*, MD) arba jis standartizuojamas pagal standartinį nuokrypį (angl. *standardized mean difference*, SMD). Standartinis nuokrypis taikomas, kai moksliniame tyrime išeitis vertinama skirtingomis skalėmis ar skirtingais instrumentais.

MD = absoliutusias skirtumas tarp dviejų grupių.

$$\text{SMD} = \frac{\text{Skirtumas tarp 2 grupių}}{\text{Standartinis nuokrypis}}$$

Metaanalizės rezultatai dažniausiai pateikiami grafiškai, naudojant vadinamąjį Forest grafiką.

Atliekant metaanalizę, pasirenkami skirtingi duomenų sintezės modelių sudarymo būdai (fiksuoto arba atsitiktinio poveikio):

#### Fiksuoto poveikio (angl. *fixed effects*) modeliai

- Prielaida, kad gydymo poveikis yra toks pat.
- Prielaida, kad rezultatų variacija tarp tyrimų yra dėl atsitiktinių paklaidų.
- Tinkamiausi, kai tyrimų dizainas ar metodai labai panašūs, variabilumas mažas.



### Atsitiktinio poveikio (angl. *random effects*) modeliai

- Naudojami dažniau.
- Prielaida, kad tyrimai yra heterogeniški.
- Manoma, kad efekto dydžiai skiriasi, o skirtumai nėra nulemti atsitiktinių paklaidų.
- Svertinis vertinimas nepriklauso tik nuo tyrimo dydžio.

Vertinant metaanalizes, ypač svarbu įvertinti tyrimų heterogeniškumą (arba homogeniškumą). Tai leidžia įvertinti tyrimų rezultatų skirtumus ir tai, ar heterogeniškumas tarp tyrimų yra didesnis už natūraliai (atsitiktinumo nulemtą) tikėtiną. Heterogeniškumui įvertinti dažniausiai naudojami šie metodai:

- Vizualinis vertinimas Forest grafike (vertinamas efekto dydžio ir krypties tarp skirtingų tyrimų skirtumas).
- Cochran Q testas (jei Cochran Q testo  $p$  reikšmė  $<0,05$ , vertiname, kad tarp tyrimų egzistuoja reikšmingi efekto skirtumai).
- Higginso  $I^2$  testas. Apskaičiuojamas kaip:  $I^2 = 100 \% \times (Q - df)/Q$ . Jis apibūdina bendrosios efekto variacijos tarp tyrimų procentinę dalį, kuri atsiranda dėl heterogeniškumo tarp tyrimų, o ne dėl paklaidų. Šis rodiklis išreiškiamas proporciškai išraiška ir įprastai interpretuojamas taip:
  - 0–40 % – heterogeniškumas gali būti nesvarbus;
  - 30–60 % – gali būti vidutinis heterogeniškumas;
  - 50–90 % – gali būti reikšmingas heterogeniškumas;
  - 75–100 % – reikšmingas heterogeniškumas.

Siekiant suvokti veiksnius tarp tyrimų, kurie veikia stebimą efektą ir lemia jo heterogeniškumą, gali būti atliekama metaregresija. Metaregresijos metu, panašiai kaip ir įprastos regresijos metu, vertinamas ryšys tarp tam tikro nepriklausomojo kintamojo (pavyzdžiui, tiriamųjų charakteristikos) ir priklausomojo kintamojo (išėities; pavyzdžiui, išgyvenamumo). Metaregresija nuo paprastos regresijos skiriasi tuo, kad, užuot šį ryšį vertinant tiriamojo lygmeniu, jis vertinamas tyrimo lygmeniu (pavyzdžiui, galima analizuoti, kaip tiriamųjų amžiaus vidurkis atskiruose tyrimuose susijęs su chemoterapijos gydymo poveikiu išgyvenamumui tuose pačiuose tyrimuose). Metaregresija taip pat leidžia įvertinti stebimo efekto heterogeniškumo dalį, kurią paaiškina pasirinkta charakteristika.

**Publikavimo šališkumo** rizikai (t. y. tikimybei, kad tam tikros krypties rezultatai nėra spausdinami) įvertinti gali būti atliekami statistiniai testai (pavyzdžiui, Eggerio testas ar kt.), tačiau dažniau naudojami vadinamieji *piltuvėlio* (angl. *funnel*) grafikai. Piltuvėlio grafikas parodo ryšį tarp stebimo efekto (X ašis) ir tyrimo imties dydžio arba kito jos matmens (Y ašis). Piltuvėlio grafikai grindžiami tuo, kad kuo didesnė imtis, tuo didesnis rezultatų glaudumas (preciziškumas), todėl įprastai taškeliai piltuvėlio grafike išsidėsto apversto piltuvėlio forma – kuo didesnė imtis (aukščiau Y ašyje), tuo mažesnis

efekto dydžio išsibarstymas, ir atvirksčiai. Jei matyti ryški asimetrija, tikėtina, kad mažesnės imties tyrimai su „neigiamu“ ar nepageidaujamu rezultatu nebuvo publikuojami.

Išsamiai su rekomenduojamu sisteminių apžvalgų ir metaanalizių turiniu galima susipažinti PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis*) gairėse<sup>7</sup>.

### Įrodymų vertinimas

Paskutinis žingsnis, atlikus duomenų sintezę, – įvertinti gautų įrodymų patikimumą (kokybę). Tai negali būti atliekama mechaniškai, procesas reikalauja subjektyvaus ir kritiško vertinimo. Metaanalizėmis siekiama atsakyti į tam tikrą mokslinį klausimą (pavyzdžiui, palyginti du skirtingus gydymo metodus). Vertinant įrodymų patikimumą, pirmiausia būtina nustatyti, kurios išeitys, lyginant gydymo metodus, bus svarbiausios priimant klinikinius sprendimus kasdienėje praktikoje, ir įvertinti įrodymų patikimumą (minėtinas mirtingumas, ligos atkryčio dažnis, sunkūs nepageidaujami poveikiai).

Vienas populiariausių įrankių įrodymams vertinti yra GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*), kurį naudojant vertinama gautų įrodymų kokybė (ar patikimumas) (žr. 5 lentelę).

**5 lentelė.** Patikimumo įverčiai ir jų paaiškinimai, naudojant GRADE įvertį

Patikimumas	Paaiškinimas
Labai žemas	Tikrasis efektas tikriausiai reikšmingai skiriasi nuo apskaičiuoto efekto.
Žemas	Tikrasis efektas gali reikšmingai skirtis nuo apskaičiuoto efekto.
Vidutinis	Autoriai mano, kad tikrasis efektas, tikėtina, artimas apskaičiuotam efektui.
Aukštas	Autoriai neabejodami mano, kad tikrasis efektas panašus į apskaičiuotą efektą.

Įprastai traktuojama, kad įrodymai, gauti atlikus RKT, yra patikimesni, palyginti su stebėjimo tyrimais, tačiau vertinimą lemia ir kiti veiksniai, kurie didina arba mažina įrodymų patikimumą.

### Veiksniai, mažinantys įrodymų kokybę

- Tyrimo apribojimai (angl. *study limitations*). Vertinama pagal šališkumo rizikos vertinimo įrankius.
- Rezultatų nenuoseklumas (angl. *inconsistency of results*). Ar egzistuoja heterogeniškumas, kurio negalima paaiškinti?
- Įrodymų netiesiogiškumas (angl. *indirectness of evidence*). Tiriami skirtingi vaisiai, išeitys, kontrolinės intervencijos.

7 Prieiga internete: <[www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)>.

- Neglaudumas (angl. *imprecision*). Pasikliautinių intervalų plotis ir krypčių skirtumai (efektas yra arba jo nėra; efektas abiem kryptimis).
- Publikavimo šališkumas (angl. *publication bias*). Tai būdinga, jei tyrimai mažos imties, finansuojami privačių kompanijų.

#### Veiksniai, didinantys įrodymų kokybę

- Didelis efekto dydis.
- Aiškus iškreipiantysis veiksnys, mažinantis stebimą efektą.
- Dozės ir atsako gradientas.

### Kritiškas sisteminių apžvalgų ir metaanalizių vertinimas

Esminiai sisteminių apžvalgų (ir metaanalizių) turinio komponentai ir klausimai kritiškai šiems komponentams vertinti apibendrinti 6 lentelėje.

**6 lentelė.** Sisteminių apžvalgų (ir metaanalizių) turinys ir signaliniai klausimai šališkumo rizikai atpažinti

Turinio komponentas	Signaliniai klausimai
<b>Sisteminės apžvalgos protokolas</b>	Ar sistemei apžvalgai atlikti buvo iš anksto paruoštas protokolas ir ar šis protokolas viešai prieinamas (publikuotas ar registruotas PROSPERO registre)?
<b>Mokslinis klausimas (PICO)</b>	Ar mokslinis klausimas aiškiai suformuluotas ir ar jame atsispindi pagrindiniai PICO elementai?
<b>Įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai</b>	Ar aiškiai ir išsamiai apibūdinti įtraukimo ir neįtraukimo į tiriamąją imtį kriterijai ir ar jie apima mokslinio klausimo elementus (PICO)?
<b>Literatūros paieška</b>	Ar mokslinės literatūros paieška yra pakankama aktualioms publikacijoms identifikuoti? Ar nurodytos naudotos duomenų bazės? Ar jų skaičius pakankamas? Ar nurodyta mokslinės literatūros paieškos data? Ar mokslinės literatūros paieškos strategija ir reikšminiai žodžiai yra pakankami publikacijoms, analizuojančioms PICO klausimą, identifikuoti?
<b>Publikacijų atranka</b>	Ar aprašytas straipsnių atrankos procesas (2 žingsniai: pavadinimų (santraukų) peržiūra ir publikacijų viso teksto peržiūra)? Ar publikacijų atranką atliko bent du nepriklausomi autoriai? Ar išsamiai apibūdintas straipsnių atrankos procesas, naudojant PRISMA diagramą? Ar nurodyta, dėl kokių priežasčių straipsniai buvo neįtraukti į tiriamąją imtį, atliekant publikacijų viso teksto peržiūrą?

<b>Duomenys ir jų rinkimas</b>	<p>Ar aiškiai nurodyta, kokius duomenis buvo planuota rinkti iš publikacijų?</p> <p>Ar tiksliai nurodyta, kokios intervencijos, ekspozicijos ar diagnostiniai metodai ir išeitys buvo planuotos analizuoti? Ar pateikti jų apibrėžimai, metodologiniai aspektai ir pan.?</p> <p>Ar duomenis rinko bent du nepriklausomi autoriai?</p>
<b>Kokybės ir šališkumo rizikos vertinimas</b>	<p>Ar buvo atliktas įtrauktų publikacijų šališkumo rizikos vertinimas?</p> <p>Ar šis vertinimas atliktas naudojant priimtus šališkumo rizikos vertinimo įrankius?</p> <p>Ar detalai apibūdintas kiekvienos publikacijos atskirų šališkumo rizikos elementų vertinimas?</p> <p>Ar šališkumo rizikos vertinimą atliko bent du nepriklausomi autoriai?</p>
<b>Įtrauktų mokslinių tyrimų apibūdinimas</b>	<p>Ar įtraukti tyrimai yra detalai aptarti: nurodytas tyrimų dizainas, tyrimai apžvelgti pagal PICO komponentus?</p> <p>Ar atsižvelgta į įtrauktų tyrimų finansavimo šaltinius?</p>
<b>Metaanalizė (jei atlikta)</b>	<p>Ar pasirinktas statistinis metodas yra tinkamas rasti atsakymams į keliamą klausimą?</p> <p>Ar metaanalizėje panaudoti tyrimai yra suderinami ir galėtų būti lyginami (pagal PICO elementus), kad jų rezultatus būtų galima apibendrinti vienu rodikliu?</p> <p>Ar pateiktas vienas apibendrintas efekto rodiklis?</p> <p>Ar apibūdintas rezultatų heterogeniškumas?</p> <p>Ar matyti didelis heterogeniškumas?</p> <p>Ar autoriai pateikia galimus heterogeniškumo paaiškinimus (pavyzdžiui, atlikta metaregresija)?</p> <p>Ar, atliekant metaanalizę, atsižvelgta į šališkumo rizikos vertinimo rezultatus (pavyzdžiui, pašalinti tyrimai, kuriems nustatyta didelė šališkumo rizika)?</p> <p>Ar įvertintas galimas publikavimo šališkumas (pateikti piltuvėlio grafikai, Eggerio testas ar kt.)?</p>

## Stebėjimo tyrimai

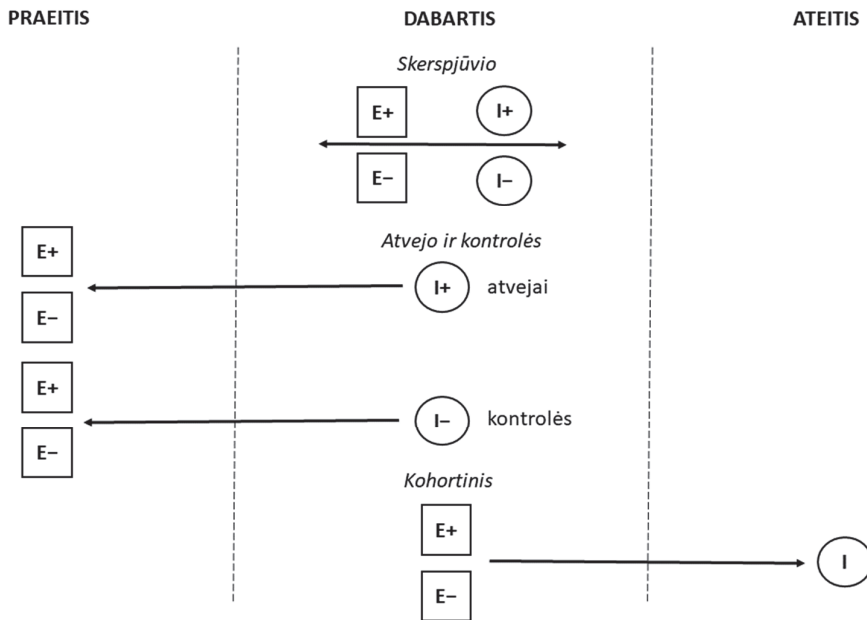
Stebėjimo tyrimai (angl. *observational studies*) – tai tyrimai, kuriuose netaikomos poveikio priemonės, siekiant paveikti tiriamojo ekspozicijos statusą. Įprastai šie tyrimai atliekami ligų dažnumui, ryšiams tarp tam tikrų išeičių ir kitiems veiksniams nustatyti. Stebėjimo tyrimai pateikia silpnesnius empirinius įrodymus negu eksperimentiniai tyrimai dėl didesnės šališkumo rizikos. Skiriami analitiniai ir aprašomieji stebėjimo tyrimai.

### Stebėjimo tyrimų tipai

**Analitiniai tyrimai** (angl. *analytical studies*) – tai epidemiologiniai stebėjimo tyrimai, kurių tikslas – nustatyti ryšį tarp ligų ir tam tikrų veiksnių (7 pav.). Šiems tyrimams priskiriami:

- **Ekologinis, arba koreliacinis, tyrimas.** Analizuojami ryšiai tarp ligos ir galimo rizikos veiksnio, lyginant didelių tiriamųjų grupių ar populiacijų rodiklius. Tyrimas pagrįstas suvestiniais antriniais duomenimis. Visi duomenys yra apibendrinti grupės lygmeniu, todėl ryšiai individualiu lygmeniu negali būti nustatyti empiriškai, o išvedami iš grupės lygmens. Dėl ekologinės klaidos tikimybės šio tipo tyrimų įrodymai yra silpni.
- **Vienmomentis (skerspjūvio) tyrimas.** Atliekant šį tyrimą, nustatomas ligų ir rizikos veiksnių paplitimas tarp populiacijos narių tam tikru laiko momentu. Skerspjūvio tyrimuose trūksta informacijos apie poveikio laiką ir rezultatų ryšius, nagrinėjami tik paplitę (jau egzistuojantys) atvejai. Skerspjūvio tyrimas dažnai naudojamas tolesniam kohortiniam, atvejo ir kontrolės ar eksperimentiniam tyrimui pagrįsti.
- **Atvejo ir kontrolės tyrimas.** Šiuo tyrimu nustatomos galimos ligų priežastys, lyginant tam tikrą ligą sergančius (atvejai) ir nesergančius tiriamuosius (kontrolė). Taikant atvejo ir kontrolės dizainą, pirmas žingsnis yra nustatyti asmenis, kuriems būdinga dominanti išėitis – atvejais. Taigi šis metodas tinka retoms ligoms ir būklėms, kurioms reikėtų didelės imties kohortoje, tirti. Tai reiškia, kad atvejo ir kontrolės tyrimai įprastai yra pigesni negu kohortiniai. Bendras atvejo ir kontrolės tyrimo asociacijos matas yra galimybių santykis. Šie tyrimai dažniausiai naudojami pradiniame, nebrangiam rizikos veiksnių įvertinimui ir yra ypač naudingi retoms ligoms ar rizikos veiksniams, kurių indukcijos laikotarpis yra ilgas (t. y. reikalautų labai ilgai sekti tiriamuosius, atliekant kohortinį tyrimą), vertinti. Deja, dėl galimo įvairių šio tyrimo tipo šališkumo formų, atvejų kontrolės tyrimais pateikiami gana silpni empiriniai įrodymai, net jei pats tyrimas atliekamas tinkamai.

- Kohortinis tyrimas.** Atliekant šį tyrimą, stebima sveikų žmonių grupė, sudaryta iš rizikos veiksnio veikiančių ir neveikiančių individų. Kohortiniai tyrimai skirstomi į perspektyviusius, retrospektyviusius ir laiko neapibrėžtus. Minėti tyrimai taikomi siekiant įvertinti ligos prognozę ar tam tikro rizikos veiksnio žalą. Kohortiniai tyrimai pagrįsti pirminiais duomenimis, gautais stebint paveiktą ar veikiamą grupę – kohortą – tam tikru laikotarpiu, siekiant nustatyti ryšį tarp poveikio ir rezultato (išeičių). Kohortiniai tyrimai jautrūs šališkumo rizikai, ypač dėl nutrūkstančio sekimo, esant ilgam stebėjimo laikotarpiui, nepakankamos rizikos vertinimo kontrolės ir dėl to atsirandančių iškreipiančiųjų veiksnių bei problemų, kylančių nustatant poveikio pradžios laiką. Dėl perspektyviojo pobūdžio kohortiniai tyrimai (kai jie atliekami gerai) yra stipresni negu atvejo ir kontrolės tyrimai, tačiau brangesni. Vis dėlto jais gauti įrodymai yra silpnesni už tinkamai atliktų RKT duomenis.



Paaiškinimai: E – ekspozicija, I – išeitis.

7 pav. Pagrindiniai analitinių stebėjimo tyrimų tipai

**Aprašomieji tyrimai** (angl. *descriptive studies*) – tai epidemiologiniai stebėjimo tyrimai, kurių tikslas – nustatyti ligų ir (ar) kitų veiksnių dažnumą populiacijoje. Priešingai negu analitiniuose tyrimuose, atliekant aprašomuosius tyrimus, siekiama įvertinti ne ligos ir rizikos veiksnio sąsają, bet tiesiog įvertinti esamą situaciją dominančių požymių atžvilgiu. Aprašomieji tyrimai tinka analitinių tyrimų hipotezėms nustatyti.

## Šališkumo rizika stebimuosiuose tyrimuose

Stebėjimo tyrimai, palyginti su RKT, turi reikšmingai didesnę šališkumo riziką ir iš esmės gali būti veikiami beveik visų atrankos šališkumo tipų, kuriuos detaliai aptarėme [įvadinėje dalyje](#). Toliau trumpai apibendrinami stebėjimo tyrimų šališkumo vertinimo esminiai aspektai.

### Atrankos šališkumas

Stebėjimo tyrimai ypač jautrūs atrankos šališkumui. Atrankos šališkumas susijęs su stebėjimo tyrimo planavimo faze. Jis būdingesnis atvejo ir kontrolės tyrimams, palyginti su kohortiniais tyrimais. Minėtina, kad išsamiau atrankos šališkumo tipai buvo aptarti [įvadiniamе skyriuje](#).

Vertinant stebėjimo tyrimus, visų pirma, atkreiptinas dėmesys, ar tiriamoji populiacija atitinka tikslinę populiaciją, t. y. ar nėra sisteminio skirtumo tarp tiriamųjų, kurie buvo įtraukti tyrimą, ir asmenų, kurie į tyrimą nebuvo įtraukti. Tokie atvejai galimi atliekant skerspjūvio tyrimą, kai tiriamieji įtraukiami tam tikru momentu ir kyla [pasi-reiškimo-paplitimo \(išgyvenamumo\)](#) šališkumo rizika. Sisteminių skirtumų tarp pacientų, įtrauktų ir neįtrauktų į tyrimą, gali atsirasti ir dėl kitų priežasčių, pavyzdžiui, dėl [savanorystės šališkumo](#), kai nesutikę dalyvauti tyrime tiriamieji sistemiskai skiriasi nuo sutikusiujų dalyvauti tyrime, o skirtumo priežastis gali būti susijusi su išėjimu.

Atvejo ir kontrolės tyrimuose, esant kontrolinei grupei, atrankos šališkumas gali atsirasti, kai atvejo ir kontrolės grupės skiriasi ne tik pagal išėjties statusą (kaip pageidautina pagal tyrimo dizainą), bet ir pagal kitus veiksnius, galinčius daryti poveikį išėjčiai. Atitinkamai, atliekant kohortinį tyrimą, atrankos šališkumas atsiranda, jei tyrėjas netinkamai parenka paveiktą ir kontrolinę grupes, taip pat jei tarp grupių yra sisteminių skirtumų ir šie sisteminiai skirtumai gali paveikti rezultatus. Kohortiniuose tyrimuose šališkumo rizika taip pat gali išaugti, jei reikšminga dalis tiriamųjų iškrenta iš tyrimo jam nepasibaigus ([sekimo nutrūkimo šališkumas](#), angl. *loss-to-follow up bias, attrition bias*), ypač jeigu grupė, pasitraukusi iš tyrimo, reikšmingai skiriasi nuo tyrimo likusių tiriamųjų.

### Informacijos šališkumas

Stebėjimo tyrimuose dažniausi [informacijos šališkumo](#) tipai: klaidingos klasifikacijos šališkumas (angl. *misclassification bias*), stebėtojo šališkumas (angl. *observer bias*) ir atsiminimo šališkumas (angl. *recall bias*).

Visiems stebėjimo tyrimų tipams aktualus klaidingos klasifikacijos šališkumas. Kaip aptarta anksčiau, klaidingos klasifikacijos šališkumas gali atsirasti bet kuriame tyrimo procese (renkant informaciją, apdorojant duomenis ir kt.). Jei tam tikra klaida šiuose procesuose atsiranda sistemiskai (pavyzdžiui, naudojami netinkami metodai kintamiesiems matuoti; kintamieji vertinami subjektyviai), tiriamieji netinkamai suskirstomi į grupes (pavyzdžiui, kaip sergantys ar nesergantys tam tikra liga; kaip paveikti ar ne-

paveikti tam tikro rizikos veiksnio). Šios sisteminės klaidos gali reikšmingai iškreipti rezultatus. Jei netinkamai klasifikuojama tik vienoje grupėje, tai vadinama *diferencine klaidinga klasifikacija*.

Diferencinė klaidinga klasifikacija būdinga atsiradus *savarankiško pranešimo (ir atsiminimo) šališkumui*, t. y. kai tiriamieji patys praneša apie savo simptomus, rizikos veiksnio ekspoziciją ir pan., taip pat jei tyrėjas žino tiriamojo išeitį (atvejo ir kontrolės tyrimai) ar ekspozicijos statusą (kohortiniai, skerspjūvio tyrimai). Tokiu atveju gali atsirasti *apklausos atlikėjo šališkumo* (tikslingas klausimų uždavimas) ar vertintojo šališkumo (subjektyviai vertinami kintamieji) rizikų, kai kintamieji vertinami tendencingai, nes tyrėjas (stebėtojas) žino, kokiai grupei priklauso tiriamasis.

*Nediferencinio klaidingo klasifikavimo* pavyzdys galėtų būti *regresijos-diliucijos fenomenas* ar matavimo paklaidos šališkumas. Abiem atvejais įprastai pasirenkama netinkama metodika išeičiai ar ekspozicijai, kuri yra tokia pati visose grupėse, vertinti, o tai lemia klaidingą klasifikaciją visose tiriamųjų grupėse. Nediferencinis klaidingas klasifikavimas įprastai krypta į nulinę vertę, o diferencinis klaidingas klasifikavimas gali sukelti paklaidą bet kuria kryptimi.

### **Iškreipiantieji veiksniai**

Iškreipiantysis veiksnys nustatomas, kai ryšys tarp ekspozicijos ir išeities yra klaidinantis, nes jį lemia trečias veiksnys, susijęs tiek su ekspozicija, tiek su išeitimi. Tokiais atvejais nustatytas ryšys tarp ekspozicijos (pavyzdžiui, rizikos veiksnio) ir išeities yra klaidingas, nes iš tiesų jį lemia trečiasis veiksnys. Detaliau iškreipiantieji veiksniai apibūdinti *įvadinėje dalyje*.

Iškreipiančiųjų veiksmų rizika stebėjimo tyrimuose ypač didelė, jei galimi iškreipiantieji veiksniai nėra numatyti planuojant tyrimą. Taigi informacija apie šiuos veiksmus lieka nežinoma arba tiriamieji nėra tinkamai suderinti (jei tiriamos dvi ar daugiau grupių). Esminis principas, siekiant išvengti iškreipiančiųjų veiksmų poveikio stebėjimo tyrimuose, – veiksniai turi būti žinomi (t. y. jie turi būti numatyti iš anksto) ir apie juos turi būti surinkta informacija. Tokiu atveju galima į tyrimą neįtraukti tam tikrų tiriamųjų, o tiriamąją ir kontrolinę grupes derinti atsižvelgiant į iškreipiančiuosius veiksmus. Esant prieinamai informacijai apie iškreipiantįjį veiksmą, jo poveikį galima įvertinti atliekant statistinę analizę (pavyzdžiui, sudarant daugybinių kintamųjų regresijos modelius). Net atlikus šiuos veiksmus, galima kontroliuoti tik žinomų iškreipiančiųjų veiksmų poveikį, tačiau kai kurie iškreipiantieji veiksniai nebūtinai gali būti lengvai identifikuojami – jų rizika stebėjimo tyrimuose beveik visada išlieka. Minėtina, kad, atliekant RKT ir taikant atsitiktinį tiriamųjų suskirstymą į grupes, nežinomų iškreipiančiųjų veiksmų tolygus pasiskirstymas tarp tiriamųjų grupių užtikrinamas geriau.



### Kaip atpažinti šališkumą?

Šališkumo rizikai įvertinti galima naudoti šiam tikslui sukurtus įrankius, tokius kaip Niukaslio ir Otavos skalė (angl. *Newcastle-Ottawa scale*)<sup>8</sup>. Standartizuotas vertinimas įprastai naudojamas atliekant sisteminės apžvalgas (metaanalizes). Vis dėlto šie įrankiai gali būti naudingi keliant klausimus, kurie, skaitant mokslines publikacijas, gali padėti atpažinti galimas šališkumo rizikas. Siekiant suvokti tyrimo atlikimo niuansus, kartu ir nustatyti galimus šališkumo šaltinius, būtina detaliai apibūdinti metodus ir rezultatus. Stebėjimo tyrimų turiniui taikytinos STROBE (*STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology*) gairės<sup>9</sup>.

Niukaslio ir Otavos skale vertinant stebėjimo tyrimus, galima iškelti kelis signalinius klausimus, padėsiančius kritiškai įvertinti mokslinio straipsnio metodiką ir rezultatus.

#### Signaliniai klausimai:

- *Ar tiriamieji detaliai apibūdinti ir ar jie reprezentatyvūs?*
- *Kaip parinkti kontrolinės grupės tiriamieji ir įvertintas jų tinkamumas?*
- *Kaip įvertintas rizikos veiksnys ar išeitis? Ar naudojami tinkami ir patikimi metodai? Ar tas pats metodas taikytas kontrolinės grupės tiriamiesiems ir tiriamajai grupei?*
- *Kaip buvo kontroliuojami galimi iškreipiantieji veiksniai (poveikio modifikatoriai)?*
- *Koks buvo atsako (tiriamųjų įtraukimo ar ištyrimo) dažnis? Ar pakankamai ilgai buvo sekama? Ar atsako dažnis (sekimo laikotarpis) skyrėsi tarp kontrolinių ir tiriamųjų grupių? Jei ne, ar šie veiksniai galėjo turėti poveikį rezultatams?*

8 Prieiga internete: <[https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)>.

9 Prieiga internete: <<https://www.strobe-statement.org/>>.

## Randomizuoti kontroliuojamieji tyrimai

Randomizuoti kontroliuojamieji tyrimai (RKT) (atsitiktinės atrankos kontroliuojamieji tyrimai) yra mokslo įrodymų piramidės viršūnėje, nes, juos vykdant, gaunami aukščiausio lygmens medicinos mokslo įrodymai. RKT priskiriami klinikiniam intervenciniam tyrimams – tai tyrimai su žmonėmis (tiriamaisiais, tyrimo dalyviais), kuriems skiriama tam tikra gydymo naujovė, besiskirianti nuo įprastinės klinikinės praktikos. Atliekant RKT, siekiama įrodyti, kad naujas vaistas (ar prietaisas) yra efektyvesnis už egzistuojantį, ir įvertinti naujovės poveikio (efekto) dydį.

RKT priskiriami III fazės tyrimams. Inicijuojant III fazės tyrimą, jau žinoma, kad tiriamasis vaistinis preparatas veiksmingas, žinoma apie nepageidaujamą jo poveikį ir galimą saugumą. Ši informacija renkama vykdant I ir II fazės klinikinius tyrimus, kuriuose netaikomas lyginimas. Atliekant RKT, siekiama įrodyti, kad naujovė (intervencija) yra pranašesnė už įprastinį gydymą. Tai atsispindi kaip statistiškai reikšmingas skaitinių reikšmių skirtumas tarp lyginamųjų grupių vertinamųjų baigčių.

Siekiant įrodyti, kad gautas skirtumas tarp lyginamųjų grupių nulemtas būtent intervencijos, turi būti išlaikytos dvi esminės prielaidos:

- tiriamieji į abi grupes turi būti įtraukti vadovaujantis analogiškais įtraukimo ar neįtraukimo kriterijais;
- tyrimo dalyviai skirstomi į abi grupes atsitiktinės atrankos būdu, kitaip tariant, randomizuojami.

Toks įtraukimo ir skirstymo principas užtikrina, kad grupės bus panašios, bus maksimaliai išvengta šališkumo ir objektyviai palygintas taikomo gydymo poveikis.

### RKT ypatumai

#### RKT privalumai ir trūkumai

Kaip ir visi tyrimai, RKT turi privalumų ir trūkumų.

##### Privalumai:

- tai vienintelis tyrimas, kuriuo galima nustatyti priežastinį ryšį tarp intervencijos ir išėities;
- galimybė tiksliai ir kontroliuojamai skirti gydymą ar intervenciją;
- sumažina atrankos šališkumą ir iškreipiančiųjų veiksnių poveikį dėl nevienodo pasiskirstymo pasirinktoje imtyje;
- galima tiksliai parinkti matavimo įrankius, todėl lengviau nuosekliai atlikti stebėjimus (ypač parametrinių duomenų);
- užaklinimas didina rezultatų patikimumą, mažina su pacientu ar tyrėju susijusį šališkumą;

- grupių formavimo kontrolė didina tiriamųjų pradinių požymių panašumą, o tai padeda lengviau formuluoti statistinę hipotezę;
- galima atlikti didelį tyrimą ir nustatyti kliniškai svarbias išvadas;
- galima atlikti pogrupių analizę, didinant tyrimo naudą klinicinei praktikai.

#### Trūkumai:

- dideli kaštai;
- ilga trukmė (kol atliekamas tyrimas, klinikinė praktika gali pasikeisti);
- sudėtinga logistika (pavyzdžiui, sunku organizuoti ir prižiūrėti daugybę tyrimo centrų);
- rezultatai ne visada gali atitikti pradinę hipotezę ir pateisinti lūkesčius;
- egzistuoja rizika, kad į tiriamąją imtį bus įtraukti tiriamieji, kurių sutikimas negalioja, arba bus taikomas neetiškas gydymas;
- gautos žinios ne visada perkeliamos į klinikinę praktiką.

#### RKT dizainas

RKT esmę sudaro dviejų tiriamųjų grupių lyginimas: vienoje grupėje taikytinas naujas vaistas (tiriamasis vaistinis preparatas) arba diagnostikos naujovė, kuri lyginama su kontroline grupe. Kontrolinę grupę gali sudaryti pacientai, kuriems taikomas įprastinis gydymas arba imituojamas eksperimentinis gydymas, kitaip tariant, naudojamas placebo<sup>10</sup> efektas – skiriama tokia pati vaisto forma (pavyzdžiui, pacientui sugirdoma identiška tabletė arba suleidžiama intraveninė infuzija), tačiau joje nėra tiriamosios veikliosios medžiagos.

#### Galimi trys lyginimo modeliai:

- Dviejų lygiagrečių (angl. *parallel*) grupių lyginimas – lyginamos dvi lygiagrečios tiriamųjų grupės: eksperimentinė A, kurioje naudojama intervencija, ir kontrolinė B (lyginamoji).
- Kryžminis (angl. *cross-over*) dizainas – tyrimo metu dalyviai patiria dvi (ar daugiau) intervencijų atsitiktinai parinkta tvarka. Kryžminiai tyrimai dažnai taikomi sergant lėtinėmis ligomis, pavyzdžiui, astma ir miego apnėja, o intervencija turi būti trumpalaikė.
- Faktorinis (angl. *factorial*) dizainas – vienu metu gali būti vertinami du vaistai arba dvi intervencijos, kurios privalo neturėti tarpusavio sąveikos. Naudojant du vaistus, galimi keturi gydymo ir placebo deriniai. Pavyzdžiui, vienai grupei gali būti skiriamas vaistas A ir vaistas B. Kitai grupei – vaistas A ir placebo. Trečia grupė gautų vaistą B ir placebo, o paskutinė – du placebo preparatus. Faktorinis dizainas gali būti labai efektyvus, nes vienu metu renkami duomenys apie du vaistus. Faktorinio dizaino trūkumas – galima abiejų tiriamųjų vaistų sąveika.

10 Placebas (lot. *placebo* – patiksiu, pamaloninsiu) – vaisto pakaitalas. Nors neturi veikliosios medžiagos, jis gali paveikti tiriamąjo savijautą per psichologinę būseną.

Antra vertus, šis dizainas leidžia nustatyti abiejų tiriamųjų preparatų (intervencijų) sinergiją.

#### Atsitiktinės atrankos (randomizacijos) grupių sudarymo principai:

- Įprastinis, kai atsitiktine tvarka skirstant pacientus nėra jokių skirstymo apribojimų (grupės gali būti nevienodo dydžio).
- Blokinis – skirstymas į lyginamąsias grupes atliekamas blokais, kad grupės kiekviename bloke būtų vienodo dydžio.
- Stratifikuotas – atsižvelgiama į tam tikrą veiksnį (pavyzdžiui, amžių, lytį ir kt.). Atsitiktinės atrankos būdu tiriamieji paskirstomi atskirai, kad jie vienodai pasiskirstytų tiriamosiose grupėse.

#### Vertinamosios baigties (išeities) atžvilgiu, RKT skirstomi į:

- Pranašumo (angl. *superiority*) dizaino, kurio hipotezė – intervencija pagerina išeitį (pavyzdžiui, taikant įprastinę chemoterapiją ir papildomai skiriant zoledrono rūgštis, pagerėja pacientų, kuriems diagnozuota Juingo sarkoma, išgyvenamumas).
- Lygiavertiškumo (angl. *non-inferiority*) dizaino, kurio hipotezė – intervencija nepablogina išeičių, bet leidžia sumažinti komplikacijų dažnį ar sunkumą, gydymo kaštus, hospitalizacijos trukmę ar pan. (pavyzdžiui, skiriant klofarabiną, recidyvų dažnis ir bendras išgyvenamumas, atlikus kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją, neblogėja, o toksinių komplikacijų sumažėja).

#### Užaklinimas

Norint išvengti su tiriamuoju ar tyrėju susijusios šališkumo rizikos, gali būti naudojamas užaklinimo metodas, kai tiriamasis ir (ar) tyrėjas, taip pat (arba) rezultatų vertintojas nežino, kokiai grupei bus priskirtas pacientas.

### Šališkumo rizika RKT

Atsitiktinės atrankos metodas padeda išvengti šališkumo. Šališkumas atsiranda tada, kai tyrimo rezultatams įtakos turi žmonių pasirinkimai ar kiti su tiriamu gydymu nesusiję veiksniai. RKT *a priori* yra konstruojami taip, kad būtų galima išvengti atrankos šališkumo rizikos. Kaip jau minėta, pacientų atrankos kriterijai (įtraukimo ar neįtraukimo į tiriamąją imtį kriterijai) turi būti vienodi tiek eksperimentinėje, tiek kontrolinėje grupėse. Tačiau net ir tada, kai pacientai atitinka atrankos kriterijus, ne visada pavyksta tiriamuosius randomizuoti, ypač jei randomizuojama ne nuo tyrimo pradžios. Pavyzdžiui, tik 52 proc. tiriamųjų, kurie sutiko dalyvauti pirmame daugiacentrio Juingo sarkomos RKT klinikinio tyrimo etape (visiems tiriamiesiems buvo skirta vienoda chemoterapija iki operacijos), pritarė randomizacijai atlikus operaciją. Dažniausios atsisakymo priežastys: paciento ar nepilnamečio tėvų sprendimas (53 proc.), gydytojo sprendimas (16 proc.), medicininės kontraindikacijos (5 proc.). Palyginus randomizacijos procentą tarp skirtingų tyrime dalyvavusių šalių, matyti, kad Suomijoje jis siekė 100 proc., Belgijoje – 95 proc., Lenkijoje – tik 13 proc. Galimai egzistuoja kažkokios

sisteminės priežastys, kurios lemia mažą pacientų, sutikusių dalyvauti tyrime, procentą Lenkijoje, o 13 proc. randomizuotų pacientų turi koki nors išskirtinį požymį.

Atliekant RKT, dažniausios šališkumo rizikos (8 pav.):



8 pav. Šališkumo rizikos, būdingos skirtingiems RKT etapams

1. Šališkumas, atsirandantis **dėl atsitiktinės atrankos proceso** (angl. *bias arising for the randomization process*). Dažniausiai šiame etape šališkumas atsiranda, kai tiriamieji priskiriami lyginamoms grupėms arba įtraukiami (neįtraukiami) į tyrimą, priklausomai nuo veiksmų, kurie tiesiogiai susiję su tiriama išeitimi. Tai gali įvykti dėl subjektyvių tyrėjų sprendimų, todėl, siekiant išvengti atrankos šališkumo, mėginama pašalinti žmogiškojo faktoriaus įtaką. Pavyzdžiui, tyrėjas, žinodamas apie tiriamojo priskyrimą prie eksperimentinės ar kontrolinės grupės arba galėdamas tai kontroliuoti, gali nuspręsti neįtraukti (jei žino, į kurią grupę tiriamasis pakliūs) tiriamojo į tyrimą arba priskirti jį, tyrėjo manymu, prie tinkamesnės grupės. Dvi esminės prielaidos, siekiant išvengti šio šališkumo, yra (i) tinkamas atsitiktinis tiriamųjų priskyrimas grupėms (randomizacija) ir (ii) tiriamojo priskyrimo tam tikrai grupei nuslėpimas nuo tyrėjų.

Įprastai atsitiktinė atranka (tiriamojo priskyrimas tam tikrai grupei jam nežinant) atliekama automatiškai užregistravus pacientą RKT duomenų rinkimo sistemoje (RKT registre). Niekas iš tyrėjų komandos nežino, prie kokios grupės bus priskirtas tiriamasis. Tačiau jei randomizacija paliekama tyrėjams ar tyrėjai turi galimybę numatyti (žino randomizacijos principą ar geba kitaip atpažinti), kokiai grupei tiriamasis priklausys, šališkumo rizika smarkiai išauga.

2. Šališkumas, atsirandantis **dėl nukrypimų nuo numatytų intervencijų** (angl. *bias due to deviations from intended intervention*). Šis šališkumas atsiranda tada, kai ne visiems randomizuotiems pacientams paskiriamas toks gydymas, koks buvo numatytas jų gydymo grupėje.

Pacientų skirstymas į grupes numato tam tikrą prognozuojamą tiriamųjų ir galimų iškreipiančiųjų veiksmų balansą (randomizacijos santykis gali būti 1:1 arba 1:2). Bet kas, kas pažeidžia prognozuotą pusiausvyrą, kurią užtikrina atrankos būdas, į tyrimą ir analizę įneša šališkumo, todėl tyrėjo tikslas – išsaugoti pusiausvyrą. Vis dėlto, net tinkamai suskirstius tiriamuosius į dvi lyginamąsias grupes, būtina užtikrinti, kad abiejose grupėse lyginamos intervencijos būtų skiriamos taip, kaip numatyta. Jei atsiranda nuo-

krypių, kurie tarp lyginamųjų grupių yra nesubalansuoti ir turi poveikį išeičiai, jie gali reikšmingai iškreipti ryšį tarp taikomos intervencijos ir tiriamos išeities. Pagrindinės problemos, galinčios atsirasti šiame etape, apima:

- papildomų, protokole nenumatytų intervencijų skyrimą tiriamiesiems,
- intervencijų skyrimą ne taip, kaip numatyta protokole,
- tiriamųjų gydymo režimo nesilaikymą.

Yra atvejų, kai paskirti papildomas intervencijas ar pakeisti numatytą režimą būtina dėl nepakankamo ar nepageidaujamo gydymo poveikio. Tokios situacijos yra priimtinos, dažnai aprašomos protokole ir galimos.

Vienas iš pagrindinių šio šališkumo prevencijos būdų – pacientų ir tyrėjų maskavimas (užaklinimas), kai nė vienas iš tyrimo dalyvių nežino, kokiai grupei priskirtas tiriamasis ar koks vaistas – tiriamasis ar standartinis (ar placebo) – jam paskirtas. Kai užaklinimas taikomas tiek pacientams, tiek tyrėjams, tai vadinama *dvigubu užaklinimu*. Jis būtinas, siekiant tiksliai įvertinti skiriamos intervencijos efektyvumą ir išvengti placebo poveikio. Kartais atliekami klinikiniai tyrimai, kuriais siekiama įvertinti intervencijų efektyvumą realiaame gyvenime, jie vadinami *pragmatiniais klinikiniais tyrimais*, užaklinimas juose netaikomas.

Užaklinimas yra tik viena iš priemonių, skirtų galimiems nukrypimams nuo numatytų intervencijų kontroliuoti ir jiems išvengti. Kita priemonė, siekiant išvengti šių nukrypimų poveikio, – duomenų analizės fazėje analizuoti pacientus pagal tai, kuriai grupei jie buvo priskirti iš pradžių. Tai vadinama *analize pagal ketinimą gydyti* (angl. *intention-to-treat analysis*). Jei tiriamieji, kuriems numatyta intervencija buvo neatlikta ar atlikta netinkamai, šalinami iš analizės, sutrikdomas grupių balansas, o tai gali lemti klaidingą intervencijos poveikio interpretaciją ir išvadas. Taip atsitinka todėl, kad intervencijos netaikymas ar netinkamas taikymas gali turėti priežastis, tiesiogiai susijusias su išeitimi (pavyzdžiui, tie pacientai sunkiau sirgo, jautė daugiau nepageidaujamų poveikių). Palyginti su analize pagal ketinimą gydyti, jei analizuojami tik tie pacientai, kuriems buvo pritaikyta intervencija, tai vadinama *analize pagal protokolą* (angl. *per protocol*). Ši analizė ypač jautri šališkumui ir gali veikti rezultatus ir išvadas, todėl įprastai pageidaujama taikyti analizę pagal ketinimą gydyti. Analizė pagal protokolą dažniausiai taikoma siekiant įvertinti eksperimentinio gydymo nepageidaujamo veikimo profilį ar intensyvumą, kuris stebimas tik tiriamiesiems, kurie patyrė intervenciją.

Apibendrinant galima teigti, kad geriausiai grynasis intervencijos poveikis įvertinamas, kai tyrėjai ir tiriamieji nežino, kokia intervencija jiems taikoma (dvigubas užaklinimas) ir kai analizės etape tiriamieji analizuojami pagal jiems atsitiktinės atrankos metu priskirtą intervencijos grupę, o ne pagal tai, kokią intervenciją jie realiai gavo.

3. Šališkumas **dėl nepilnų duomenų** (angl. *attrition bias*; *missing outcome data*; *loss to follow-up*). Iki 80 proc. šiuolaikinių RKT neturi pilno stebėsenos duomenų rinkinio. Duomenų stygius gali atsirasti dėl įvairių priežasčių:

- Tiriamieji pasitraukė iš tyrimo.
- Tiriamieji neatvyksta vizito, kurio metu vertinama išeitis, ar nėra galimybės gauti duomenų.
- Duomenys prarandami (pavyzdžiui, dėl techninių aplinkybių).
- Tiriamieji negalėjo pasiekti numatyto išeities matavimo laiko (pavyzdžiui, mirė).

Esminis klausimas, siekiant įvertinti, kiek nepilni duomenys galimai paveikė išeitį, – ar duomenų stoka tam tikrų tiriamųjų grupėje yra susijusi su išeitimi? Pavyzdžiui, daug rūkantys pacientai gali būti mažiau motyvuoti atvykti į tyrimo vizitus, atitinkamai jų duomenų stygius gali iškreipti tiriamas išeitis (pavyzdžiui, atrankos programos plaučių vėžiui nustatyti efektyvumą).

Tiriamųjų stebėjimo praradimas yra labai svarbus, vertinant tyrimo patikimumą ir rezultatus, nes prarastų (nutraukusių stebėjimą) pacientų prognozė dažnai skiriasi nuo tiriamųjų, kurie baigė tyrimą, prognozės. Pavyzdžiui, pacientai, gydomi dėl kaklo miełopatijos, gali nebegrįžti tolesnio stebėjimo, nes, atlikus intervenciją, nebelieka simptomų ir nebėra poreikio grįžti pas gydytoją. Jeigu tiriamųjų stebėjimas nutrūksta ar duomenų stygius atsiranda dėl priežasčių, nesusijusių su išeitimi (pavyzdžiui, sugenda kompiuteriai ar aparatai), šališkumo rizika yra reikšmingai mažesnė. Be to, svarbu atsižvelgti į tai, ar duomenų stoka yra subalansuota tarp grupių (t. y. ar duomenų trūksta dėl tos pačios priežasties ir proporcingai tiek pat abiejose grupėse), ar yra skirtumų. Kuo daugiau skirtumų tarp grupių, tuo didesnė šališkumo rizika. Taigi, vertinant trūkstamus duomenis, svarbu atsižvelgti į proporcingumą tarp lyginamųjų grupių, nurodytas trūkstamų duomenų priežastis, jų tikėtiną ryšį su išeitimi ir šių priežasčių skirtumus tarp dviejų grupių.

Egzistuoja tam tikri įrankiai, skirti trūkstamiems duomenims koreguoti, tačiau šie įrankiai turi savų apribojimų, nes negali pakeisti tikrųjų reikšmių (kurios yra nežinomos). Paprasčiausias būdas – toliau perkelti paskutinio stebėjimo (vizito) rezultatą (angl. *last observation carried forward*), tačiau iš esmės šis metodas tik padidina tiriamųjų, kurių duomenys turimi, skaičių, bet neveikia šališkumo rizikos. Daugybinė kintamųjų imputacija (angl. *multiple imputation*) – sudėtingesnis metodas, kartais taikomas trūkstamiems duomenims užpildyti, kai sukuriama daugybė duomenų rinkinių, trūkstamus duomenis užpildant atsitiktinėmis reikšmėmis, o juos analizuojant išvedamas vienas rodiklis. Vis dėlto, jei duomenų trūksta neatsitiktinai (pavyzdžiui, dėl techninių klaidų), šis metodas neišsprendžia šališkumo rizikos problemos. Kiek tikslesni metodai – jautrumo analizės, kurių metu siekiama patikrinti, kiek trūkstami duomenys gali lemti ryšį tarp tiriamos intervencijos ir išeities, arba vietoj išeities vertinimo viename laiko taške papildomai įvertinti laiką iki išeities atsiradimo.

Idealiu atveju pageidautina, kad trūkstamų duomenų apimtis būtų minimali, duomenų trūkumo priežastys nebūtų tiesiogiai susijusios su išeitimi ir būtų atliktos papildomos analizės, įrodančios, jog duomenų trūkumas nenulemia intervencijos poveikio dydžio.



4. **Rezultatų matavimo šališkumas** (angl. *bias in measurement of the outcome*). Tam tikro parametro (kintamojo ar vertinamosios baigties) matavimo patikimumas, atitinkamai ir tyrimo rezultatai bei išvados priklauso nuo pasirinkto matavimo metodo tinkamumo. Pavyzdžiui, tyrimu siekiama įvertinti sunkią hipoglikemiją, o glikemijos matavimus atlieka patys tiriamieji (pacientai), naudodami gliukozės kiekio kraujyje matuoklį, kuris mažai jautrus gliukozės kiekiui, mažesniau negu 3,1 mmol/l. Taigi šis prietaisas nėra tinkamas sunkiai glikemijai įvertinti. Antra, svarbu, ar matavimo įrankis yra pakankamai patikimas. Kitaip tariant, ar, matuojant pakartotinai, bus išmatuotos tos pačios reikšmės. Pavyzdžiui, vertinant skausmo intensyvumą pagal keturių balų rangų skalę, atspindinčią skausmo lygį, tikėtina, kad rezultatų paklaida bus didesnė, negu naudojant skaičių skalę. Taip pat svarbu tyrėjo (vertintojo) įgūdžiai – jei matavimus atlieka keli tyrėjai, ar visi jie remiasi ta pačia metodika, ar visi vienodai moka atlikti matavimus, ar jie naudoja tuos pačius prietaisus, ar matuoja tuo pačiu dažnumu ir esant vienodoms sąlygoms. Šios šališkumo rizikos itin svarbios konstruojant daugiacentrius tyrimus.

Rezultatų matavimo šališkumas yra viena iš pagrindinių informacijos šališkumo, kuris plačiai aptartas *įvadinčiuose skyriuose*, rūšių.

5. **Rezultatų atrankos šališkumas** (angl. *bias in selection of the reported results*). Vienas iš gana dažnų RKT šališkumo šaltinių – selektyvus rezultatų pateikimas. Neretai, siekiant išmatuoti tam tikrą išeitį, gali egzistuoti daugybė skirtingų metodų: tam tikro įvykio apibrėžimų, skirtingų skalių, rodiklių, kurie gali būti įvertinti ir skirtingais laiko intervalais. Šališkumo rizika atsiranda, kai publikuoti selektyviai pasirenkami rezultatai, turintys didesnę stiprumą, kryptį ar statistinį reikšmingumą. Be to, visus šiuos aspektus galima keisti atliekant statistinę analizę, pasirenkant skirtingus statistinius metodus, modelių sudarymo galimybes ar transformuojant išeities kintamąjį.

Dažniausiai rezultatų atrankos šališkumas atsiranda pranešant teigiamus rezultatus arba tuos rezultatus, kurie palankūs tiriamai intervencijai. Tai ne visada daroma sąmoningai. Tyrėjas nesąmoningai gali būti paveiktas tam tikrų rezultatų. Šios problemos variantas vadinamas *socialiai pageidaujama* arba *optimizmo šališkumu* – pranešami pageidaujami elementai, kurių tikimasi. *Duomenų „drenažo“ šališkumas* yra dar vienas selektyvaus pranešimo variantas, kai, peržiūrėję visus duomenis, tyrėjai gali pranešti rezultatus, kuriuos jie nori pabrėžti, ir neminėti mažiau pageidaujamų rezultatų. Dar vienas variantas – *įdomių duomenų šališkumas*, kai autoriai pateikia tuos duomenis, kurie jiems atrodo įdomiausi. Ekstremaliausia duomenų „drenažo“ išraiška gali būti selektyvi duomenų analizė.

Be abejo, atpažinti selektyvų rezultatų pranešimą gali būti sudėtinga, nes neturima prieigos prie pirminių duomenų ir tenka remtis tuo, kas pateikta publikacijoje. Vis **dėlto yra** keli būdai, kuriais galima bandyti įsitikinti, ar šališkumo rizika nėra didelė. Įprastai prieš atliekant RKT rašomas detalus protokolas, kuriame aiškiai nurodoma planuojama tirti pirminė išeitis ir statistiniai metodai, kuriuos numatoma taikyti. Ši informacija



neretai prieinama klinikinių tyrimų registracijos duomenų bazėse (pavyzdžiui, *www.clinicaltrials.gov*) arba protokolas atskirai publikuojamas dar prieš atliekant tyrimą. Tai gi tikslinga palyginti paskelbtus rezultatus su viešai prieinamu RKT planu ir paieškoti nuokrypių. Šališkumo rizika įprastai bus maža, jei bus pranešama išeitis, kuri numatyta protokole. Išeičiai vertinti egzistuos tik vienas matavimo būdas (pavyzdžiui, mirtis dėl bet kokios priežasties). Išeitis bus įvertinta visuotinai priimtinu parametru, o bet kokie nuokrypiai ar neaiškumai bus aiškiai aprašyti ir paaiškinti publikacijoje.

### **Publikuotų RKT kokybės vertinimas.**

Analizuojant publikacijas ir vertinant aprašomo RKT kokybę, rekomenduojama naudotis CONSORT 2010 (angl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*) parengtu klausimynu<sup>11</sup>. Klausimyne išvardyti būtini mokslinio straipsnio skyriai, suskirstyti punktais, ir pateikta minimali būtina informacija, kurią tyrėjai turi pateikti aprašydami atliktą RKT.

#### **Signaliniai klausimai:**

- *Ar yra randomizacijos proceso šališkumas (ar randomizacijos seka buvo maskuojama (nežinoma) tyrėjams), ar tiriamieji buvo suskirstyti į grupes atsitiktinai, ar tiriamųjų atrankos ir suskirstymo į grupes kriterijai nesiskyrė?*
- *Koks RKT dizainas (paralelinis ar kryžminis), kas sudarė kontrolinę grupę, kokios vertinamosios baigtys, kokia tyrimo trukmė?*
- *Kuo remiantis atrinkti tiriamieji (kiek pacientų atitiko įtraukimo kriterijų, kiek jų įtraukta ir kiek neįtraukta į tiriamąją imtį ir dėl kokių priežasčių, kiek tiriamųjų randomizuota, kiek įtraukta į galutinę analizę)?*
- *Ar būta stebėjimų (baigčių) matavimo šališkumo (validuoti ir patikimi prietaisai, apibūdinti pacientų priskyrimo grupėms kriterijai, naudotos pripažintos klasifikacijos ir pan.)?*
- *Ar buvo nukrypimų nuo protokolo (kokių, kiek, ar analizė yra intention-to-treat)?*
- *Kiek buvo trūkstamų duomenų? Ar įvertintas jų poveikis?*

11 Prieiga internete: <[www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)>.

## Signaliniai klausimai stebėjimo tyrimų ir RKT šališkumo rizikai įvertinti

Straipsnio dalis – signaliniai klausimai	RKT	KT	AK	ST
<b>Įvadas</b>				
Ar tyrimas turi aiškiai suformuluotą mokslinį klausimą, į kurį nebuvo patikimai atsakyta anksčiau atliktais tyrimais, ir hipotezę? Ar tai pagrįsta tinkama ankstesnių tyrimų analize, ar sisteminėmis apžvalgomis?	*	*	*	*
<b>Metodai</b>				
Ar apibūdinta, kaip, kur ir kada į tiriamąją imtį buvo įtraukiami tiriamieji? Ar tiriamųjų įtraukimo procesas užtikrino, kad įtraukta populiacija atitinka tikslinę populiaciją?	*	*	*	*
Ar tiriamųjų įtraukimo ar neįtraukimo į tiriamąją imtį kriterijai buvo vienodai taikomi visoms lyginamosioms grupėms?		*		*
Ar atvejo ir kontrolės grupių tiriamieji buvo tinkamai parinkti (t. y. naudoti tinkami diagnostikos metodai ar kriterijai, vienodi neįtraukimo į tiriamąją imtį kriterijai ir kitos procedūros, reikalingos jiems priskirti prie vienos ar kitos grupės)?			*	
Ar randomizacijos seka buvo sugeneruota tinkamai (pavyzdžiui, atsitiktinių skaičių lentelė, kompiuterio sugeneruota atsitiktinė atranka)? Ar yra skirtumų tarp grupių, kurie galėtų rodyti esant netinkamą randomizacijos procesą?	*			
Ar pateikta informacija apie užaklinimą (pavyzdžiui, ar tyrimo dalyviai ir (ar) tyrėjai, taip pat (arba) vaistininkai žinojo, kokiai grupei priklauso tiriamieji)?	*			
Ar buvo aiškiai apibrėžtos intervencijos (ekspozicijos), reikšmingi kintamieji ir išeitys, šių duomenų šaltiniai? Ar jie vertinti ir apibrėžti naudojant tinkamus ir patikimus metodus ir priemones, ar jie vienodai ir nuosekliai įgyvendinti visiems tiriamiesiems?	*	*	*	*
Ar tyrimo dizainas ar statistinė analizė leidžia efektyviai kontroliuoti iškreipiančiuosius ar kitus poveikį darančius veiksnius (pavyzdžiui, taikant tiriamųjų suderinamumą, daugybinius regresijos modelius ir pan.)?	*	*	*	*
Ar tyrimo metu pavyko surinkti visus duomenis, kaip buvo numatyta protokole? Jei ne, ar aprašyti trūkstami duomenys ir nurodytos jų stygiaus priežastys? Ar taikyti metodai, siekiant kontroliuoti trūkstamų duomenų poveikį analizei?	*	*	*	*

Ar tyrimas turėjo iš anksto apibrėžtą protokolą, ar jis buvo paskelbtas prieš atliekant tyrimą?	*	*	*	*
Ar aiškiai aprašyti taikyti statistiniai metodai, įskaitant ir bet kokias statistines priemones, skirtas iškreipiantiesiems veiksniams kontroliuoti?	*	*	*	*
Ar nurodyta, kaip apskaičiuotas imties dydis?	*	*	*	*
<b>Rezultatai</b>				
Ar įtraukti tiriamieji detalai apibūdinti pagal pagrindinius įtraukimo kriterijus ir kitus reikšmingus kintamuosius? Ar aprašytas jų atrankos, įtraukimo ir sekimo procesas?	*	*	*	*
Ar, atliekant tyrimą, buvo laikomasi protokolo? Jei ne, ar aprašyti nukrypimai nuo protokolo ir ar jie galėjo turėti poveikį išeičiai?	*	*	*	*
Ar tiriamųjų stebėjimo trukmė skirtingose grupėse buvo vienoda? Koks tiriamųjų iškritimo iš tyrimo dažnis? Ar sekimo nutrūkimo priežastys atsitiktinės ir ar jos gali turėti reikšmės išeičiai? Ar buvo imtasi priemonių, siekiant sumažinti iškritimo iš tyrimo poveikį?	*	*	*	
Ar dalyviai buvo analizuojami grupėse, kurioms jie buvo priskirti nuo pradžių?	*	*		
Ar tyrėjai įvertino galimą tuo pačiu metu atliekamos intervencijos ar netyčinio veiksnio (galimus iškreipiančiuosius veiksnius) poveikį, kuris galėjo paveikti rezultatus?	*	*	*	*
Ar rezultatų vertintojai žinojo, kokiai grupei (pavyzdžiui, pagal taikomą intervenciją ar ekspozicijos statusą) priklausė tiriamasis?	*	*	*	*
Ar tyrėjai iš anksto nurodė galimus rezultatus ir numatytas išeitas? Ar apie visus iš anksto nurodytus rezultatus pranešama?	*	*	*	*
Ar pateikiami tiek pagrindiniai (pirminiai) rezultatai, tiek papildomos analizės, kuriomis siekiama kontroliuoti iškreipiančiųjų veiksnių poveikį?	*	*	*	*
Ar rezultatai pateikiami, nurodant jų preciziškumo rodiklius (pavyzdžiui, 95 % pasikliautinis intervalas)? Ar gautas rezultatas reikšmingas ne tik statistiškai, bet ir kliniškai?	*	*	*	*
Ar atliktos jautrumo analizės (ypač jei yra požymių, kad rezultatus gali veikti tam tikri veiksniai)?	*	*	*	*
<b>Diskusija</b>				
Ar rezultatai aptariami kitų tyrimų kontekste? Ar aptariami galimi rezultatų netikslumai ir iškreipiančiųjų veiksnių poveikis?	*	*	*	*

Ar aptariamas rezultatų generalizuojamumas ir pritaikomumas praktikoje?	*	*	*	*
Ar įvardijami tyrimo ribotumai ir priemonės, kurių imtasi jiems kontroliuoti?	*	*	*	*
Ar aprašytas tyrimo finansavimo šaltinis? Ar jis galėtų turėti įtakos tyrimo rezultatams?	*	*	*	*

Paaiškinimai: RKT – randomizuoti kontroliuojamieji tyrimai, KT – kohortiniai tyrimai, AK – atvejo ir kontrolės tyrimai, ST – skerspjūvio tyrimai.

**Įvadas** į kritišką sveikatos mokslų straipsnių skaitymą ir vertinimą. Mokomoji medžiaga, skirta gydytojams rezidentams ir jauniems mokslininkams. Autoriai: Karolis Ažukaitis, Sigita Burokienė, Jelena Rascon. – Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2022. – 53 p.

*Dailininkė* Jurga Tėvelienė  
*Maketuotoja* Nijolė Bukantienė

Išleido Vilniaus universiteto leidykla  
Saulėtekio al. 9, LT-10222 Vilnius  
info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt  
Knygos internete: www.knygynas.vu.lt  
Mokslo periodikos žurnalai: www.zurnalai.vu.lt  
2,9 aut. l.