



Twinning in Research and Education to improve survival in Childhood Solid Tumours in Lithuania



Mokslinių tyrimų ir švietimo bendradarbiavimo projektas, siekiant pagerinti vaikų, sergančių piktybiniais navikais, išgyvenamumą Lietuvoje (TREL)

MOKSLO METODOLOGIJOS GAIRĖS

Versija 1.0, 2021-09-30





Twinning in Research and Education to improve survival in Childhood Solid Tumours in Lithuania



„Mokslo metodologijos gairės“ parengtos vykdant projektą "Mokslinių tyrimų ir švietimo bendradarbiavimo projektas, siekiant pagerinti vaikų, sergančių piktybiniais navikais, išgyvenamumą Lietuvoje (TREL)". Šis projektas finansuojamas Europos Sąjungos Horizontas 2020 Moksliniai tyrimai ir Inovacijos programos lėšomis pagal finansavimo sutartį No 952438.



"This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 952438".

Parengė

Doc. dr. Jelena Rascon
Asist. dr. Karolis Ažukaitis

Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

Draudžiama kopijuoti ir platinti be autorių sutikimo

The content of this publication represents the views of the author only and is his/her sole responsibility. The European Research Executive Agency (REA) and the European Commission are not responsible for any use that may be made of the information it contains.

Už šių rekomendacijų turinį atsakingas tik autorius. Europos Mokslinių tyrimų vykdomoji įstaiga (Research Executive Agency) ir Europos Komisija neatsako už galimą jame pateiktos informacijos naudojimą.





Turinys

Pratarmė – kaip atsirado šios gairės?	4
Pagrindai, reikalingi moksliniams tyrimams atlikti	5
Į pacientą orientuota sveikatos priežiūra ir įrodymais pagrįsta medicina	5
Įrodymais pagrįsta medicina	5
Mokslinio klausimo iškėlimas ir formulavimas	6
Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės	8
Mokslinio klausimo suformulavimas	14
Šališkumo rizika moksliniuose tyrimuose	18
Atrankos šališkumas	18
Informacijos šališkumas	19
Regresijos-diliucijos šališkumas	20
Iškrepiantysis poveikis	20
Tyrimo protokolo ir statistinės analizės plano sudarymas	21
Tiriamųjų populiacijos apibrėžimas	21
Išeičių apibrėžimas	21
Išeičių ir kitų kintamųjų apibrėžimas	22
Duomenų rinkimas ir kokybės kontrolė	24
Statistinės analizės plano susidarymas	25
Mokslinių tyrimų tipai	26
Mokslinio rašymo pagrindai	28
Publikacijos tipas	28
Tikslinė auditorija	29
Mokslo leidinio pasirinkimas	29
Rankraščio rašymas	29
Kiti svarbūs aspektai	31
Rekomenduojama literatūra ir nuorodos:	32





Pratarmė – kaip atsirado šios gairės?

„Mokslo metodologijos gairės“ parengtos vykdant projektą "Mokslinių tyrimų ir švietimo bendradarbiavimo projektas, siekiant pagerinti vaikų, sergančių piktybiniais navikais, išgyvenamumą Lietuvoje (TREL)". Šis projektas finansuojamas Europos Sąjungos Horizontas 2020 Moksliniai tyrimai ir Inovacijos programos lėšomis. Šio finansavimo paskirtis – remti Europos Sąjungos šalis, kuriose mokslinių tyrimų ir inovacijų rodikliai mažesni nei 70 proc. ES vidurkio¹. Šioms šalims priklauso ir Lietuva.

TREL projektas pradėtas 2021 m. sausio 1 d. ir truks iki 2023 m. gruodžio 31 d. Tai pirmas „Horizontas 2020“ projektas, kuri koordinuoja Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos (VULSK). Projekto partneriai – vedančios mokslo institucijos², kuriose jau kelis dešimtmečius vyksta intensyvūs moksliniai (klinikiniai ir neintervenciniai) tyrimai vaikų onkologijos srityje, tame tarpe ir ankstyvos fazės klinikiniai tyrimai su vaikais.

Vienas pagrindinių TREL projekto tikslų yra gerinti jaunųjų mokslininkų (ypač doktorantų) ugdymą mokslo metodologijos srityje. Tokiu būdu siekiama skatinti ateinančios kartos įsitraukimą į mokslo tyrimus ir projektus, be kurių neįsivaizduojama medicinos mokslo, o tuo pačiu ir klinikinės praktikos bei visuomenės gerovės, pažanga.

Projekto metu buvo surengtas keturių nuotolinių seminarų ciklas, skirtas mokslo metodologijos klausimams aptarti. Ciklas buvo skirtas visų pirmą jauniems mokslininkams (doktorantams, rezidentams, medicinos fakulteto studentams), tačiau dalyvauti galėjo visi besidomintys. Iš viso dalyvavo 176 klausytojai, iš jų 17 doktorantų.

Pirmi du seminarai buvo skirti bendrojo pobūdžio mokslinių tyrimų vykdymo klausimams aptarti, kurie aktualūs įvairių sričių mokslininkams ir gydytojams tyrėjams. Seminarų medžiagą parengė VULSK ir Vilniaus universiteto mokslininkai bei gydytojai tyrėjai ir praktikai (asist. dr. Karolis Ažukaitis, gydytojas vaikų nefrologas ir doc. dr. Jelena Rascon, gydytoja vaikų onkohematologė). Likę du seminarai buvo skirti ankstyvos fazės klinikinų tyrimų vykdymui – tyrimui planavimui, metodologijai, įtraukimo kriterijams, atsako vertinimui, etiniams aspektams. Juos parengė Paryžiaus Gustave Roussy Instituto (<https://www.gustaveroussy.fr/en>) – vedančiosios klinikinės praktikos ir mokslo inovacijų vėžio srityje institucijos – mokslininkai (dr. Birgit Geoerger, dr. Pablo Barlanga ir dr. Samuel Abbou). Šių seminarų dalyviai turėjo unikalią galimybę iš pirmų lūpų susipažinti su ankstyvos fazės klinikinų tyrimų vykdymo praktiniais aspektais.

Tai pirmoji „Mokslo metodologijos gairių“ versija, kuri apibendrina mokslo metodologijos rekomendacijas, pateiktas pirmųjų dvejų seminarų metu. Gairių rengėjai nuoširdžiai tiki, kai jos bus naudingos jauniems mokslininkams siekiant kelti prasmingus mokslinius klausimus, išvengti sisteminių klaidų, prasmingai išnaudoti moksliniam darbui skiriamą laiką bei parengti kokybišką mokslo produkciją.

Doc. dr. Jelena Rascon
TREL projekto koordinatore
VULSK Vaikų onkohematologijos centro vadovė
Vilniaus universiteto docentė

¹ Bulgarija, Kroatija, Kipras, Čekija, Estija, Vengrija, Latvija, Lietuva, Liuksemburgas, Malta, Lenkija, Portugalija, Rumunija, Slovakija ir Slovenija.

² Children's Cancer Research Institute (Austrija), University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Vokietija), Region Hovedstaden (Danija), Princess Maxima Centre (Nyderlandai), Istituto Giannina Gaslini (Italija), Consorzio Interuniversitario (Italija), Institute Gustave Roussy (Prancūzija), European Society for Paediatric Oncology (Belgija).



Pagrindai, reikalingi moksliniams tyrimams atlikti

Į pacientą orientuota sveikatos priežiūra ir įrodymais pagrįsta medicina

Galutinis klinikinio/medicinos mokslo „vartotojas“ ir tiesioginis naudos gavėjas yra (potencialus) pacientas. Nors mokslinių tyrimų rezultatais tiesiogiai naudojasi medicinos specialistai ar biomedicinos srities mokslininkai, tačiau visų biomedicinos mokslų galutinis tikslas – tiesiogiai ar netiesiogiai prisidėti prie naudos pacientui kūrimo (ligų prevencijos, diagnostikos, gydymo, reabilitacijos ir gyvenimo kokybės požūriais).

Pasaulio sveikatos organizacija apibrėžia sveikatą kaip „visapusę fizinę, psichinę ir socialinę gerovę, o ne vien tik ligos ar negalavimų nebuvimą“. Akivaizdu, kad to sunku ar net neįmanoma pasiekti vadovaujantis paternalistiniu medicinos modeliu, kuriame gydytojai nusprendžia, ko pacientui reikia. Tik pacientai (paslaugų gavėjai) geriausiai žino, kaip sveikatos priežiūra atitinka jų poreikius. Atsižvelgiant į tai, jau kelis dešimtmečius pasaulyje judama į pacientą orientuotos sveikatos priežiūros koncepcijos link. Pagal Medicinos institutą (Institute of Medicine) į pacientą orientuota sveikatos priežiūra apibrėžiama kaip: „Sveikatos priežiūra: kurioje atsižvelgiama į ir kurioje gerbiami paciento poreikiai, pasirinkimai ir vertybės, ir kurioje užtikrinama, kad klinikiniai sprendimai yra priimami vadovaujantis paciento vertybėmis“. Daugumoje į pacientą orientuotos sveikatos priežiūros apibrėžimų minimi keli bendri elementai:

- Sveikatos priežiūros sistemos misija, vizija, vertybės, lyderystė ir kokybės gerinimo iniciatyvos yra orientuoti į pacientą;
- Sveikatos priežiūra yra pagrįsta bendradarbiavimu, koordinuota ir prieinama;
- Sveikatos priežiūra siekiama tiek fizinės, tiek emocinės gerovės;
- Sveikatos priežiūroje gerbiamos pacientų ir jų artimųjų vertybės, kultūrinės tradicijos ir socioekonominės sąlygos;
- Pacientai ir jų artimieji yra sveikatos priežiūros komandos dalis;
- Sveikatos priežiūros sistema skatina pacientų įtrauktį į sveikatos priežiūros paslaugų teikimą.

Nors į pacientą orientuotos sveikatos priežiūros modelis nėra tiesiogiai perkeltinas medicinos mokslui, tačiau atskleidžia kelis svarbius aspektus, į kuriuos reikėtų atsižvelgti atliekant klinikinio mokslo tyrimus. Ypatingai svarbu tai, kad klinikinio medicinos mokslo tyrimų procese (ypatingai planavime) turėtų dalyvauti pacientai, kartu su kitomis suinteresuotomis šalimis (gydytojais, sveikatos politikais ir kt.). Be abejo, tai atlikti yra sudėtinga kiekvieno tyrimo atveju, tačiau tam pagelbsti vis didėjantis mokslinių tyrimų, kurie ne tik analizuoja pacientams priimtinausios gydymo būdus, ar net mokslinių tyrimų atlikimo aspektus, tačiau taip pat ir tai, kokios išeitys pacientų nuomone turėtų būti tiriamos tam tikros ligos ar būklės mokslo tyrimuose. Detaliau apie šiuos atliekamus tyrimus bus aptariama tolesniuose skyriuose.

Daugiau informacijos apie į pacientą orientuotą sveikatos priežiūrą:

NEJM catalyst What is patient-centered care? <https://catalyst.nejm.org/what-is-patient-centered-care/>

Įrodymais pagrįsta medicina

Įrodymais pagrįsta medicina remiasi kelių esminių komponentų triada, tai reiškia, kad klinikiniai sprendimai yra priimami vadovaujantis trimis esminiais principais:

- Klinikine patirtimi
- Geriausiais įrodymais
- Pacientų vertybėmis ir pasirinkimais



Twinning in Research and Education to improve survival in Childhood Solid Tumours in Lithuania

Akivaizdu, kad medicinos mokslo tyrimai atlieka ypatingai dideli vaidmenį sėkmingam įrodymais pagrįstos medicinos įgyvendinimui, kadangi ne tik sukuria geriausias įrodymus, tačiau ir gali padėti informuoti gydytojus apie pacientų pasirinkimus tam tikros ligos priežiūros procese (atliekant kokybinius ir kiekybinius tyrimus).

Tam, kad medicinos mokslas sukurtų geriausias įrodymus, kritiškai svarbu siekti geriausios įmanomos atliekamo mokslo kokybės. Mokslo kokybę galima apibūdinti keturiomis dimensijomis:

- **Patikimumas:** moksliniai tyrimai turi būti tinkamai metodologiškai atliekami ir analizuojami tam, kad jų rezultatus būtų gali patikimai naudoti klinikinėje praktikoje ar planuojant kitus mokslinius tyrimus;
- **Originalumas:** moksliniai tyrimai turi turėti naujumo elementą, t. y jie turi sugeneruoti naujas ir reikalingas žinias;
- **Mokslinė vertė:** moksliniai tyrimai turi kurti mokslinę vertę, padėti informuoti kitus mokslininkus apie tai, kas aktualu jų planuojamiems ir atliekamiems tyrimams;
- **Vertė visuomenei:** medicinos mokslo atveju, kaip aptarta anksčiau, mokslo tyrimai turi arba tiesiogiai ar netiesiogiai prisidėti prie pridėtinės vertės (naudos) pacientams kūrimo.

Šiuo metu per metus publikuojama daugiau nei milijonas publikacijų, kurioms iš viešojo ir privataus sektoriaus esamais duomenimis kasmet išleidžiama keli šimtai milijardų dolerių. Tačiau jau pora dešimtmečių kritiškai mokslą vertinantys mokslininkai atkreipia dėmesį į prastą didelės dalies mokslo tyrimų kokybę. Anot fundamentinių darbų, publikuotų *The Lancet* žurnale, iki 85 procentų publikuotų medicinos mokslo tyrimų gali būti vertinami kaip „mokslo šlamštas“, kurio būtų galima išvengti tinkamai metodologiškai atliekant mokslo tyrimus ir pranešant jų rezultatus.

Mokslo šlamštas gali būti sugeneruojamas keliuose etapuose:

- Netinkamų mokslinių klausimų pasirinkimas;
- Netinkamų mokslinių tyrimo metodų pasirinkimas;
- Mokslinių tyrimų rezultatų neviešinimas;
- Mokslinių tyrimų rezultatų netinkamas aprašymas ir pateikimas.

Ši informacija yra ypatingai svarbi planuojant, atliekant ir viešinant tyrimų rezultatus, todėl, kad atliekant mokslinius tyrimus esminis siekis turėtų būti atlikti tyrimus, kurie yra kokybiški ir neprisidėti prie mokslo „šlamšto“ kūrimo. Jeigu bent viename iš aukščiau nurodytų žingsnių padaromos klaidos, mokslinio tyrimo rezultatai negali būti panaudojami klinikinėje praktikoje ar atliekant kitus mokslinius tyrimus. Be to, švaistomi resursai (finansiniai, technologiniai, žmogiškieji resursai) bei pacientų laikas ar netgi sukeliama rizika jų sveikatai, nesant jokio naudingo rezultato.

Todėl toliau bus aptariami esminiai klausimai susiję su mokslinio klausimo formulavimu, tinkamu tyrimo planavimu ir mokslinio tyrimo metodikos pasirinkimu bei rezultatų viešinimu (publikavimu).

Daugiau informacijos apie įrodymais pagrįstą mediciną:

Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. Arch Dis Child. 2005 Aug;90(8):837-40. doi: 10.1136/adc.2005.071761

Daugiau informacijos apie mokslo kokybę:

Aksnes DW, Langfeldt L, Wouters P. Citations, Citation Indicators, and Research Quality: An Overview of Basic Concepts and Theories. SAGE Open. January 2019. doi:10.1177/2158244019829575

The Lancet straipsnių serija, skirta mokslo „šlamšto tematikai“:

<https://www.thelancet.com/series/research>

Mokslinio klausimo iškėlimas ir formulavimas



Mokslinio klausimo formulavimas yra vienas iš kritiškai svarbių žingsnių bet kurio mokslinio tyrimo atlikime. Jeigu mokslinis tyrimas bando atsakyti į netinkamą klausimą, jis yra „užprogramuotas“ nesėkmei, net jeigu jis bus idealiai atliktas metodologiniu požiūriu.

Dažniausiai susiduriama su keliomis pagrindinėmis problemomis, susijusiomis su netinkamu mokslinių klausimų kėlimu:

- Keliami neaktualūs klausimai (pvz.: klausimai, kuriems atsakyti jau pakanka įrodymų iš kitų mokslinių tyrimų);
- Netinkamai pasirenkamos išeitys (t. y. keliami klausimai, kurie aktualūs pacientams ar gydytojams, tačiau pasirenkamos išeitys, kurios neatitinka pacientų ir/ar medicinos specialistų lūkesčių. Pvz.: analizuojamas naujos ligos gydymas, tačiau pasirenkama surogatinė išeitis nekoreliuojanti su pacientui aktualiomis išeimimis);
- Nepakankamas galutinių mokslo „vartotojų“ (pacientų, medicinos specialistų) įtraukimas į mokslinių klausimų kėlimą.

Šias problemas iliustruojantys pavyzdžiai pateikiami paveikslėlyje.

Mokslinio klausimo iškėlimas susideda iš kelių etapų:

1. Aktualios temos suradimo.
2. Esamos literatūros apžvalgos.
3. Mokslinio klausimo suformulavimo

1. Aktualios temos suradimas

Dažnai moksliniai klausimai kyla klinikinėje praktikoje, susiduriant su tam tikromis problemomis ligonių priežiūroje, vertinant klinikinius pastebėjimus, epidemiologinius duomenis. Kitais atvejais aktualias temas galima atrasti mokslinėje literatūroje, labai dažnai mokslinių publikacijų diskusijų dalyje ar išvadų/perspektyvų skylyje galima rasti autorių pateikiamą informaciją apie išliekančius neišskumus tam tikroje srityje ir ateities tyrimų poreikį bei perspektyvas. Šią informaciją taip pat galima rasti

Neaktualių mokslo klausimų pavyzdžiai

Klausimai neaktualūs gydytojams ir pacientams	Išeitys neaktualios pacientams	Netiriami aukšto prioriteto klausimai
<p>Reumatoidinis artritas</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80% RKT lygina biologinius DMARDS su placebo • 70% pacientų gauna prieš tai jau neveiksmingą gydymą 	<p>Diabetas</p> <ul style="list-style-type: none"> • 61% RKT naudoja surogatines, 16% laboratorines ir tik 18% pacientams reikšmingas išeitis 	<p>Endokrinologija</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/5 Endokrinologijos draugijos klinikinės praktikos rekomendacijų gairių turi labai žemą įrodymų lygmenį • Tik 1/5 vėliau tiriama moksliniuose tyrimuose
Arch Intern Med, 2012	JAMA, 2008	BMC Medicine, 2015

K. Ažukaitis 2021

sisteminėse apžvalgose, metaanalizėse, tarptautinėse rekomendacijose, kur aiškiai identifikuojama kokios sritys išlieka stokojančios mokslo įrodymų.

2. Esamos literatūros apžvalga

Suradus aktualią temą ar klinikinę problemą, kurią norima tyrinėti planuojamame tyrime, būtina atlikti išsamią literatūros apžvalgą. Buvo suformuluotos trys būtinos prielaidos (kriterijai), kurie pagrindžia, kad mokslinį tyrimą atlikti reikia. Šie kriterijai originaliai pritaikyti randomizuotiems klinikiniams tyrimams, tačiau gali būti taikomi ir kitų tipų moksliniams tyrimams. Remiantis jais, prieš atliekant tyrimą reikėtų atsakyti į šiuos klausimus:

- Ar tyrimas turi specifinę hipotezę, kuri atsako į aiškų mokslinį klausimą?
- Ar egzistuoja neaiškumas, susijęs su centriniu (pagrindiniu) moksliniu klausimu?
- Ar šis neaiškumas yra nustatytas atlikus sisteminę literatūros apžvalgą?

Akivaizdu, kad prieš atliekant mokslinį tyrimą būtina pagrįsti, kad ištis esami įrodymai nepateikia atsakymo į numatytą mokslinį klausimą. Literatūros apžvalgą vertą pradėti nuo apžvalginio tipo straipsnių, ypatingai atkreipiant dėmesį ar esama tema neegzistuoja sisteminių apžvalgų (ir/ar metaanalizių). Pastarosiose dažniausiai aiškiai identifikuojami išliekantys neaiškumai ir ateities tyrimų poreikiai bei jų kryptys. Jeigu analizuojant literatūrą sugalvota tema matoma, kad literatūros sintezės nėra (nėra sisteminių apžvalgų), tikslingiausia sisteminę literatūros apžvalgą atlikti patiems. Sisteminių apžvalgų atlikimo ir interpretavimo principai aptariami žemiau.

Daugiau apie mokslinių klausimų pagrindimą:

Shamy M, Fedyk M. Why the ethical justification of randomized clinical trials is a scientific question. *J Clin Epidemiol.* 2018 May;97:126-132. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.12.026. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29306064.

3. Mokslinio klausimo suformulavimas

Suradus aktualią temą ir atlikus sisteminę literatūros apžvalgą formuluojamas aiškus ir konkretus mokslinis klausimas ir mokslinio darbo hipotezė, į kurią planuojama atsakyti atliekant mokslinį tyrimą. Šio žingsnio principai bus detalčiau panagrinėti vėliau.

Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės

Įprastinės literatūros apžvalgos (angl. *narrative reviews*) turi didelę atrankos šališkumo (angl. *selection bias*) riziką, yra daugiausiai apibendrinančio pobūdžio, kadangi literatūra nėra atrenkama ir analizuojama sisteminiu būdu.

Sisteminės apžvalgos tikslas yra apžvelgti visus atliktus tam tikros srities tyrimus – maksimaliai mažinant šališkumo riziką ir įvertinant atliktų tyrimų kokybę.

Sisteminės apžvalgos procesas susideda iš šių žingsnių:

- Mokslinių tyrimų identifikavimas
- Mokslinių tyrimų įvertinimas
- Rezultatų sintezė

Metaanalizė – viena iš sisteminių apžvalgos dalių – statistinis, patikimas, objektyvus ir mokslinis būdas skirtingų mokslinių tyrimų rezultatų apjungimui ir apibendrintai statistinei analizei.

Sisteminės apžvalgos atlikimo žingsniai:

1. Mokslinio klausimo suformulavimas
2. Sisteminės apžvalgos protokolo parengimas (pageidautina ir užregistravimas)
3. Įtraukimo ir neįtraukimo kriterijų nustatymas
4. Literatūros paieška ir tyrimų atranka



Twinning in Research and Education to improve survival in Childhood Solid Tumours in Lithuania

5. Įrodymų kokybės įvertinimas
6. Duomenų išrinkimas
7. Duomenų analizė
8. Įrodymų lygmens nustatymas
9. Rezultatų parengimas ir aprašymas

Daugiau informacijos apie sisteminės apžvalgos atlikimą:

<https://tropmedhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41182-019-0165-6>

Mokslinio klausimo suformulavimas

Šis žingsnis atitinka mokslinio klausimo planuojamam tyrimui suformulavimą ir yra aprašytas žemiau. Įprastai pasirenkama PICO(T) schema.

Protokolo parengimas

Prieš pradėdant sisteminės apžvalgos atlikimo procesą reikia parengti detalų protokolą, kuriame išsamiai aprašomas visas numatomas apžvalgos atlikimo procesas. Parengus protokolą rekomenduojama jį iš anksto užregistruoti sisteminių apžvalgų protokolų registre (PROSPERO, <https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>). Sisteminės apžvalgos protokolo turinys detalai aprašytas PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocol) schemoje ir susideda iš:

- Tinkamumo (įtraukimo ir neįtraukimo) kriterijai
- Informacijos šaltiniai
- Paieškos strategija
- Studijų tvarkymas, atranka, duomenų rinkimo procesas
- Renkami duomenys
- Išėitys ir jų prioritetizavimas
- Šališkumo rizikos vertinimas
- Duomenų sintezė
- Meta-šališkumo vertinimas (publikavimo šališkumas, selektyvus rezultatų skelbimas)
- Įrodymų patikimumo (lygmens) vertinimas

Ruošiantis atlikti sisteminę apžvalgą verta susipažinti su *PRISMA Statement* medžiaga, kurioje nurodoma, ką minimaliai reikėtų pateikti sisteminėje apžvalgoje, o tai gali pasitarnauti kaip gidas pasiruošimui.

Daugiau apie PRISMA:

<http://prisma-statement.org/>

Įtraukimo ir neįtraukimo kriterijų nustatymas

Dažniausiai tyrimų įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai nustatomi atsižvelgiant į iškeltą klausimą pagal PICO(T) schemą. Papildomai numatomas ribojimas tyrimų tipui (pvz.: tik randomizuoti klinikiniai tyrimai, tik tyrimai su žmonėmis), kalbai (pvz.: tik anglų kalba), publikacijų tipui (pvz.: tik originalūs mokslo straipsniai), laiko periodui. Neįtraukimo kriterijai taip pat yra skirti ir tam, kad būtų galima išvengti iškreipiančių veiksnių (pvz.: neįtraukiami tam tyrimai analizuojantys tik tam tikros grupės pacientus: nutukusius, tam tikro amžiaus pacientus ir pan.; neįtraukiami tyrimai su gyvūnais, atvejų aprašymai ir pan.).

Literatūros paieška ir tyrimų atranka

Literatūros paieškos etapas susideda iš duomenų bazių, kuriose bus ieškoma publikacijų, numatymo, raktažodžių rinkinio sudarymo, paieškos atlikimo ir mokslinių tyrimų atrankos.

Esti daugybė duomenų bazių, kuriose galima ieškoti mokslinių tyrimų. Dažniausiai literatūros paieškai pasirenkama MEDLINE/PubMed ir Embase duomenų bazė, tačiau prieigai prie Embase gali prireikti institucinės prieigos. PubMed yra viešai prieinama duomenų bazė, kurioje galima atrasti MEDLINE



indeksuojamas publikacijas. Jeigu sisteminei apžvalgai planuojama apžvelgti randomizuotus klinikinius tyrimus, tuomet pravartu naudotis ir CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) duomenų baze, kurioje galima rasti išplėstinės informacijos apie randomizuotus ir kvazi-randomizuotus klinikinius tyrimus. CENTRAL duomenų bazės aprėptis yra didesnė už PubMed, kadangi joje taip pat galima rasti ir rezultatus, skelbtus konferencijose, klinikinių tyrimų registruose ir kituose informacijos šaltiniuose.

Nuorodos:

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- CENTRAL: <https://www.cochranelibrary.com/central>
- Embase: <https://www.embase.com/>

Prieš pradėdant literatūros paiešką turi būti numatomi raktažodžiai, kurie bus naudojami mokslinių straipsnių paieškai. Raktažodžiai sudaromi remiantis moksliniu klausimu (pagal PICO kriterijus). Pvz.: Ar 6-18 metų vaikams, sergantiems lėtine inkstų liga, (P) angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (I) naudojimas prailgina laiką iki pakaitinės inkstų terapijos pradėjimo (O) lyginant su angiotenzino receptorių blokatoriais (C)?

Raktažodžių pavyzdys (supaprastintas):

	Populiacija (Patients)	Intevecija (Intervention)	Palyginimas (Comparator)	Išeitis (Outcome)
Pagrindiniai raktažodžiai	Children Chronic kidney disease	Angiotensin converting enzyme inhibitors	Angiotensin receptor blockers	Kidney replacement therapy
Sinonimai	Pediatric Toddler Youth... CKD Chronic renal failure...	ACE inhibitors...	ARB...	KRT Dialysis Transplant*

Pasirinkus raktažodžius sudaroma tiksli paieškos strategija, naudojant loginius operatorius:

- AND – paieškoje bus ieškoma tik straipsnių, kuriuose naudojami abu raktažodžiai (ar jų rinkiniai)
- OR – paieškoje bus ieškoma straipsnių, kuriuose naudojamas bent vienas raktažodis (ar jų rinkinys)
- NOT – iš paieškos bus pašalinami straipsniai, kurie seks po NOT operatoriaus

NOT operatorius naudojamas rečiau, kadangi gali reikšmingai apriboti paiešką, nebent yra labai aiškus raktažodis pagal kurį tiksliai žinoma, kad šie straipsniai nėra reikalingi ir turi būti a priori pašalinti iš rezultatų.

Formuojant raktažodžius gali būti naudojamos kabutės. Jų naudojimas reiškia, kad bus ieškoma tiksli nurodyta frazė – tai labiau apriboja paiešką. Jeigu frazė ar žodis parašomi be kabučių, tuomet paieška išplečiama apimant sinonimus ir MeSH terminus naudojant automatinį terminų suderinimą (angl. automated term mapping). Pvz.: ieškant „kidney failure“ bus ieškoma tik šios frazės, tačiau parašius *kidney failure* be kabučių bus gauti rezultatai ir panašiams terminams (pvz.: *renal insufficiency* ar *renal failure*).

Taip pat formuojant raktažodžių rinkinį gali būti naudojami skliausteliai, kurie leidžia grupuoti žodžius, frazes ar jų rinkinius, o vėliau naudoti loginius operatorius galutinės paieškos sudarymui.

Paieškos raktažodžiuose gali būti naudojami specialieji simboliai. Žvaigždutė (*) leidžia ieškoti tik žodžio fragmento, ignoruojant galimas jo galūnes, pvz.: *transplant** pateiks rezultatus tiek žodžiui *transplant*, tiek *transplantation*.

Daugiau informacijos apie literatūros paiešką:

Atkinson, L., & Cipriani, A. (2018). How to carry out a literature search for a systematic review: A practical guide. *BJPsych Advances*, 24(2), 74-82. doi:10.1192/bja.2017.3

Atlikus literatūros paiešką ir gavus pirminį straipsnių rinkinį, pašalinami straipsnių duplikatai ir vertinant straipsnių santraukas bei pavadinimus vykdoma pirminė straipsnių atranka pagal įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus. Šiame žingsnyje įprastai dalyvauja du tyrėjai, kurių atrankos rezultatai palyginami, o esant nesutarimų jie išsprendžiami dalyvaujant trečiam tyrėjui. Tuomet iš atrinktų straipsnių sąrašo gaunamos pilno straipsnių teksto versijos, nurodoma kiek straipsnių gauti pilno teksto nepavyko. Šiuos straipsnius toliau du autoriai vertina svarstydami jų atitikimą įtraukimo ir neįtraukimo kriterijams, ir jeigu straipsnius atmeta – nurodo jų priežastį. Esant nesutarimų – dalyvauja trečiasis tyrėjas. Straipsnių atrankos procesas aprašomas PRISMA diagramoje.

Nuoroda:

<http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>

Duomenų rinkimas

Kito žingsnio metu iš straipsnių išrenkami apžvalgai aktualūs duomenys. Pastaruosius reikėtų numatyti iš anksto ir paruošti specialias duomenų išrinkimo formas (angl. data extraction forms), kurios pildomos atskirai kiekvienai publikacijai. Šiame procese dalyvauja įprastai taip pat dalyvauja du tyrėjai, kurių išrinkti duomenys palyginami. Kai kuriais atvejais gali tekti duomenis transformuoti (pakeisti vienetus, sumuoti išeitį ir pan.).

Kokybės vertinimas

Kokybės vertinimo žingsnis apima straipsnių šališkumo rizikos vertinimą. Tai atliekama standartizuotai, naudojant mokslo bendruomenėje priimtus šališkumo rizikos vertinimo įrankius.

Randomizuotiems klinikiniais tyrimams įprastai naudojamas Cochrane Risk of Bias Tool (ROB2 versija), kuriame pagal kiekvieną galimos šališkumo rizikos domeną straipsnis įvertinamas kaip mažos, aukštos arba neaiškios rizikos. Nerandomizuotiems intervenciniams tyrimams gali būti naudojamas ROBINS-I įrankis.

Norint detaliau įsigilinti į šališkumo vertinimo procesą šiais įrankiais rekomenduojama susipažinti su Cochrane Handbook pateikiama medžiaga (nuoroda žemiau).

Nuorodos į Cochrane šališkumo vertinimo įrankius:

<https://methods.cochrane.org/bias/resources>

Neintervenciniams, stebėjimo tyrimams įprastai naudojama Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Daugiau informacijos apie NOS skalę:

http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Duomenų analizė

Vienas iš pagrindinių tikslų atliekant sisteminę apžvalgą ar metaanalizę yra apibendrinti ir susintezuoti skirtingų mokslinių tyrimų, siekiančių atsakyti į tą patį mokslinį klausimą, rezultatus. Šitaip padidinamas rezultatų patikimumas, atliktų tyrimų galia ir glaudumas (preciziškumas).

Jeigu analizuojamos kiekybinės išeitys (pvz.: išgyvenamumas, tam tikro parametro sumažėjimas, aktualių įvykių išsivystymas ir pan.) – atliekama metaanalizė taikant statistinius metodus. Jeigu analizuojami kokybiniai duomenys ar nėra galimybės atlikti apibendrintos statistinės analizės, tuomet duomenys apibendrinami standartizuotose lentelėse be metaanalizės.

Metaanalizės atlikimo ir vertinimo principai

Metaanalizės metu taikant statistinius metodus apibendrinami kelių mokslinių tyrimų rezultatai. Dažniausiai tai atliekama lyginant dvi skirtingas intervencijas (pvz.: eksperimentinį gydymą ir kontrolinį gydymą) ir jų poveikį numatytai išėičiai (pvz.: mirtingumui). Metaanalizėje dažniausiai pasirinkus tam tikrą statistinį rodiklį vertinama intervencijos efekto kryptis, efekto dydis ir tyrimų homogeniškumas (ar heterogeniškumas).

Metaanalizei atlikti gali būti naudojama *Cochrane* grupės sukurta *Review Manager* programa (RevMan), apie kurią daugiau informacijos galima rasti čia:

<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>

Daug naudingos informacijos apie metaanalizes galima rasti *Cochrane Handbook*:

<https://training.cochrane.org/handbook>

Statistiniai rodikliai, kurie naudojami atliekant metaanalizes ir gali būti apskaičiuojami RevMan programoje pateikiami lentelėje

Išeities tipas	Statistinis rodiklis
Dichotominis	Šansų 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)

Jeigu išeitis yra dichotominė, t. y. įvykio buvimas/nebuvimas, tuomet aukščiau paminėti rodikliai apskaičiuojami taip:

	Įvykis+	Įvykis-
Ekspozicija+	A	B
Ekspozicija-	C	D

Šansų santykis

Šansas 1 (ekspozicija+): A/B

Šansas 2 (ekspozicija-): C/D

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

Rizikos santykis ir skirtumas

Rizika 1 (ekspozicija+): A/(A+B)

Rizika 2 (ekspozicija-): C/(C+D)

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

RD: R1-R2

NNT (Number Needed to Treat): 1/RD

Tolydžiosios išeitys

Analizuojant tolydžiasias išeitis, apskaičiuojamas arba absoliutus išeities reikšmių skirtumas tarp grupių (MD) arba jis standartizuojamas pagal standartinį nuokrypį (SMD) – pastarasis taikomas, kai moksliniame tyrime išeitis vertinama skirtingose skalėse ar skirtingais instrumentais.

MD=absoliutus skirtumas tarp 2 grupių

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

Metaanalizės rezultatai dažniausiai pateikiami grafiškai, naudojant vadinamąjį „forest“ tipo grafiką. Daugiau apie Forest tipo grafikų skaitymą ir vertinimą galima perskaityti čia:

<https://uk.cochrane.org/news/how-read-forest-plot>

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

Fiksuoto poveikio (angl. *fixed effects*) modeliai

- Prielaida, kad gydymo poveikis yra toks pat
- Prielaida, kad rezultatų variacija tarp tyrimų esti dėl atsitiktinių paklaidų
- Tinkamiausi, kai tyrimų dizainas/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

Vienas iš svarbių aspektų atliekant ir vertinant metaanalizes – įvertinti tyrimų heterogeniškumą (arba homogeniškumą). Šio vertinimo metu įvertinami tyrimų rezultatų skirtumai tarp tyrimų ir bandoma atsakyti ar heterogeniškumo lygmuo tarp tyrimų yra didesnis nei būtų tikėtina, kad įvyks natūraliai (dėl atsitiktinumo). Heterogeniškumo vertinimui dažniausiai naudojami šie būdai:

- Vizualinis vertinimas Forest grafike. Vertinamas efekto dydžio ir krypties tarp skirtingų tyrimų skirtumas).
- Cochrane Q testas. Nulinės hipotezės pavyzdys intervenciniam tyrimui: gydymo efektas yra vienodas tarp tyrimų, tai reiškia, jeigu Cochrane Q testo p reikšmė <0.05 mes atmetame nulinę hipotezę – t. y tarp tyrimų egzistuoja reikšmingi efekto skirtumai.
- Higgins I^2 testas. Apskaičiuojamas kaip: $I^2 = 100\% \times (Q - df)/Q$ – apibūdina bendros efekto variacijos tarp tyrimų procentinę dalį, kuri atsiranda dėl heterogeniškumo tarp tyrimų, o ne dėl paklaidų. Šis rodiklis išreiškiamas proporcinge išraiška ir įprastai interpretuojamas taip:
 - 0-40%: heterogeniškumas gali būti nesvarbus;
 - 30-60%: gali atspindėti vidutinį heterogeniškumą;
 - 50-90%: gali atspindėti reikšmingą heterogeniškumą;
 - 75-100%: reikšmingas heterogeniškumas.

Publikacijų šališkumo rizikos (t. y tikimybės, kad tam tikros krypties rezultatai nėra spausdinami) vertinimui gali būti atliekami statistiniai testai (pvz.: Egger ar kt.), tačiau dažniau naudojami vadinamieji *Funnel* tipo grafikai, apie kuriuos daugiau informacijos galima rasti čia:

https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_10/10_4_1_funnel_plots.htm

Įrodymų lygmens vertinimas

Paskutinis žingsnis atlikus duomenų sintezę yra įvertinti gautų įrodymų patikimumo/kokybės lygmenį. Šis procesas negali būti atliekamas visiškai mechaniškai ir reikalauja subjektyvaus bei kritiško jį atliekančio žmogaus vertinimo. Metaanalizės siekia atsakyti į tam tikrą mokslinį klausimą (pvz.: palyginti du skirtingus gydymus tarpusavyje). Įrodymų patikimumo vertinimo procese pirmas žingsnis yra prioritetizuoti kurios išėitys lyginant šiuos du gydymus bus svarbiausios klinikinių sprendimų priėmimo kasdienėje praktikoje ir įvertinti įrodymų apie juos patikimumą (pvz.: mirtingumas, ligos atkryčio dažnis, sunkūs nepageidaujami poveikiai).

Vienas populiariausių įrankių tam atlikti yra GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*), kurį naudojant vertinama gautų įrodymų kokybė (ar patikimumas) kaip aprašyta lentelėje.

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 yra artimas apskaičiuotam efektui
Aukštas	Autoriai su pasitikėjimu mano, kad tikrasis efektas yra panašus į apskaičiuotą efektą

Įprastai traktuojama, kad įrodymai gauti randomizuotuose klinikiniuose tyrimuose turi didesnį patikimumą, lyginant su stebėjimo tipo tyrimais, tačiau vertinimą nulemia ir kiti veiksniai, kurie didina arba mažina įrodymų patikimumą.

Veiksniai mažinantys įrodymų kokybę

- Tyrimo apribojimai (*study limitations*). Vertinama pagal Cochrane Risk of bias tool.
- Rezultatų nenuoseklumas (*inconsistency of results*). Ar egzistuoja heterogeniškumas, kurio negalima paaiškinti?
- Įrodymų netiesiogiskumas (*indirectness of evidence*). Skirtingi vaistai, išeitys, kontrolinės intervencijos...
- Neglaudumas (*imprecision*). Pasikliautinių intervalų plotis (efektas-nėra efekto; efektas abiem kryptim).
- Publikacijų šališkumas. Ypač jeigu tyrimai mažos imties, finansuojami privačių kompanijų.

Veiksniai didinantys įrodymų kokybę

- Didelis efekto dydis
- Aiškus iškreipiantis veiksnys, kuris mažina stebimą efektą
- Dozės-atsako gradientas

GRADE vertinimą galima atlikti naudojant GRADE sukurtą programinę įrangą, kurią galima integruoti su RevMan programa, prieinama ir nemokama licencija.

Daugiau informacijos apie GRADE skaitykite čia:

<https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/>

<https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>

<https://grade.org/>

Mokslinio klausimo suformulavimas

Atradus aktualią sritį ir atlikusi išsamią literatūros apžvalgą (t. y. sistemine apžvalgą atlikus patiems ar vadovaujantis kitų autorių atlikta sisteminė apžvalga) ir pasitikrinus ar esti prielaidos nagrinėti tam tikrą mokslinį klausimą, jis yra aiškiai ir konkrečiai suformuluojamas. Geras mokslinis klausimas suformuoja mokslinio tyrimo pagrindą ir numato tikslą, nustato mokslinio tyrimo turinio ribas ir padeda išgryninti idėją pačiam autoriui. Mokslinio klausimo iškėlimas jau savaime yra mokslinis procesas, kadangi yra atliekamas pagal standartizuotą procedūrą.

Moksliniai klausimai gali būti:

- Žvalgomieji (angl. exploratory) – hipotezes generuojantys, kurių metu siekiama nustatyti ryšius tarp skirtingų kintamųjų, sudaromi be išankstinių prielaidų.
- Patvirtinamieji (angl. confirmatory) – hipotezes patvirtinantys, kurių metu siekiama patvirtinti arba paneigti iš anksto numatytą hipotezę remiantis mokslinio tyrimo sugeneruotais įrodymais.

Geras mokslinis klausimas turėtų būti:

- Aiškus
- Sutelktas į aiškią problemą

- Glaustas
- Aktualus
- Turėti pagrindą
- Turi būti atsakomas

Paprastas būdas patikrinti savo mokslinio klausimo tinkamumą yra užduoti sau „Kas iš to?“ (angl. „So what?“) testą, kurio esmė – sugebėti teoriškai sau atsakyti kaip paaiškintumėte keliais sakiniiais žmogui, kuris nėra tos srities ekspertas, kodėl verta ir reikia atlikti Jūsų numatomą mokslinį tyrimą.

Mokslinis klausimas taip pat leidžia suformuluoti tyrimo hipotezę (jeigu mokslinis klausimas yra patvirtinamasis), kadangi hipotezė yra galimas atsakymas į mokslinį klausimą. Hipotezės suformulavimas yra labai svarbus mokslinio tyrimo proceso etapas. Gera hipotezė suteikia įžvalgų apie mokslinį klausimą, gali būti tikrinama jūsų pasirinktais metodais ir gali būti tikrinama kitų.

Hipotezė skirstomos į:

- Nulinę hipotezę (H0): skirtumo tarp dviejų grupų nėra (t. y. bet koks stebimas skirtumas yra atsitiktinis)
- Alternatyvią hipotezę (H1): skirtumas tarp dviejų grupių yra (t. y. jis nėra atsitiktinis)

Moksliniu tyrimu siekiama atmesti nulinę hipotezę ir priimti alternatyvią hipotezę.

Daugiau informacijos apie nulinę ir alternatyvią hipotezes:

https://www.investopedia.com/terms/n/null_hypothesis.asp

Geras mokslinis klausimas taip leidžia išvengti III tipo klaidos, t. y. kuomet atliekant mokslinį tyrimą gaunamas teisingas atsakymas į neteisingą mokslinį klausimą. Taip nutinka tuomet, kai nulinė hipotezė atmetama teisingai, tačiau ji atmetama dėl kitų priežasčių nei numatyta moksliniame klausime (t. y. atmetimą paaiškina kita alternatyvi hipotezė).

Kelios III tipo klaidos priežastys gali būti:

- Neteisingas kintamųjų naudojimas
- Neteisingas teorinis pagrindimas (ad hoc)
- Neteisingas priežastinės architektūros supratimas

Daugiau informacijos apie III tipo klaidas:

<https://www.statisticshowto.com/type-iii-error-in-statistical-tests/>

Prieš keliant mokslinį klausimą, galima užduoti „filtrinius“ klausimus, kurie leidžia geriau įvertinti klausimo tinkamumą:

Mokslinio klausimo kėlimo filtrai:

- Klausimo svarba paciento biologinei, psichologinei ar socialinei gerovei
- Klausimo aktualumas jūsų žinioms
- Galimybė atsakyti į klausimą
- Jūsų/pacientų susidomėjimu klausimu lygis
- Ar klausimas pasikartos/bus svarbus praktikoje?

Svarbu ir tai, kad per platūs moksliniai klausimai negali būti tinkamai metodologiškai atsakomi, todėl tyrimas turėtų būti orientuotas į aiškiaus ir konkretaus klausimo atsakymą.

Prieš formuluojant mokslinį klausimą galima pasitikrinti jo tinkamumą pagal **FINER** kriterijus, kurie apibrėžia prielaidas mokslinio klausimo iškėlimui:

Feasible: realumas – kaip realu yra atlikti mokslinį tyrimą atsižvelgiant į egzistuojančius resursus, galimybes, įrangą, komandą ir kt.

Interesting: įdomumas – ar mokslinio tyrimo atlikimas siekiant atsakyti į klausimą yra įdomus tiriančiajam personalui, būsimiems skaitytojams. Šis aspektas svarbus ir tyrimą atliekančių žmonių motyvacijai.



Twinning in Research and Education to improve survival in Childhood Solid Tumours in Lithuania

Novel: naujumas – ar tyrimas generuos naujas idėjas, padės ištaisyti buvusių tyrimų klaidas, užpildys esamų įrodymų spragas, sukurs naujų įrodymų. Į tai galima atsakyti atliekant išsamią literatūros apžvalgą.

Ethical: etiškumas – ar tyrimas atitiks galiojančius biomedicininį tyrimų etiką reglamentuojančius teisės aktus, etinio biomedicininį tyrimų atlikimo principus, užtikrins pacientų saugumą

Relevant: reikšmingumas – ar tyrimo rezultatai bus realiai naudingi ir reikšmingi pacientui, sveikatos priežiūros sistemai ir/ar medicinos specialistams

Mokslinis klausimas formuluojamas vadovaujantis **PICO(T)** principu, kuris apibrėžia mokslinio klausimo komponentus:

Patients/Population: grupė, kuriai aktualus tiriamas klausimas (pvz.: diagnozė, amžius, lytis)

Intervention/Indicator: intervencija/diagnostinis tyrimas/ekspozicija

Compare/Control: alternatyvi ar kontrolinė intervencija/indikatorius

Outcome: pacientams svarbi išėitis

Time frame: kokie laiko periodai yra svarbūs

Daugiau informacijos apie mokslinį klausimą:

<https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/how-to-clarify-a-clinical-question/>

Mokslinių klausimų pavyzdžiai:

Kaip vaikams, sergantiems _____, gydymas _____ lyginant su _____ veikia _____ per _____?

Ar vaikams, sergantiems _____, _____ yra tikslesnis metodas nei _____, diagnozuojant _____?

Ar _____ vaikai lyginant su _____ vaikais turi didesnę _____ per _____?

Ar vaikams, sergantiems _____, _____ naudojimas mažina _____ per _____?

Ar vaikams, sergantiems _____, _____ naudojimas leidžia prognozuoti _____ išsivystymą per _____?

Suformulavus aiškų mokslinį klausimą iškart numatomas planuojamo tyrimo dizainas (pvz.: jeigu bus tiriamas intervencijos efektyvumas – atliekamas randomizuotas klininis tyrimas; jeigu tiriamas prognostinis veiksnys – atliekamas kohortinis tyrimas ir pan.). Be to, mokslinis klausimas iškart apibrėžia numatomą tiriamųjų populiaciją, o tuo pačiu leidžia suprasti kaip plačiai bus galima generalizuoti tyrimo rezultatus. Moksliniame klausime taip pat numatoma ir kokia pirminė išėitis bus tirama, o ji, kaip bus aptariama vėliau, yra kritiškai svarbi mokslinio tyrimo prasmingumui.

Mokslinio klausimo iškėlimo pavyzdys:

Suinteresuotoms šalims vaikų lėtinės inkstų ligos srityje kylantys klausimai:

- **Pacientai:** Kaip greitai mano vaikui reikės pradėti dializę?
- **Gydytojai:** Kada planuoti peritoninės dializės kateterio implantaciją/fistulės formavimą
- **Mokslininkai:** Kuriems vaikams labiausiai tikslingos intervencijos siekiant lėtinti greitą lėtinės inkstų ligos progresavimą?

Identifikuojama aktuali problema - lėtinės inkstų ligos progresavimo prognozavimas vaikams.

Atliekama literatūros apžvalga, kurios metu nustatoma, kad prognostiniai modeliai sudaryti iš praktikoje įprastų rizikos veiksnių (proteinurijos, kraujospūdžio, inkstų ligos ir pan.) geba teisingai prognozuoti lėtinės inkstų ligos prognozavimą ~80 procentų vaikų, sergančių lėtine inkstų liga. Išvada: reikia naujų biožymenų, kurie galėtų padidinti teisingo rizikos įvertinimo procentą. Tolesnės literatūros apžvalgos metu nustatoma, kad audinių transkriptomikos tyrimais identifikuotas naujas biožymuo - epidermio augimo faktorius šlapime, kuris yra susijęs su inksto histologiniais pokyčiais. Papildomai





atlikti tyrimai suaugusių pacientų kohortose patvirtino papildomą ir nepriklausomą šio biožymens vertę prognozuojant lėtinės inkstų ligos progresavimą.

Formuluojamas mokslinis klausimas:

Kaip epidermio augimo faktoriaus koncentracija šlapime yra susijusi su vaikų lėtinės inkstų ligos progresavimu?

Šiame klausime neaiški tiriamųjų populiacija (lėtinės inkstų ligos stadija), kaip apibrėžiamas lėtinės inkstų ligos progresavimas, be to neatsakoma apie šio biožymens pridėtinę vertę prognozuojant lėtinės inkstų ligos progresavimą, su kuo lyginama?

Kokia epidermio augimo faktoriaus koncentracijos šlapime prognostinė vertė prognozuojant vaikų lėtinės inkstų ligos progresavimą lyginant su tradiciniais biožymenimis?

Patikslinama su kuo lyginama bei identifikuojama, kad tikslingai norime tirti prognostinę vertę, o ne tik ryšį tarp biožymens koncentracijos ir progresavimo

Ar epidermio augimo faktoriaus koncentracijos šlapime tyrimas pagerina vaikų lėtinės inkstų ligos progresavimo prognozavimą lyginant su tradiciniais biožymenimis?

Patikslinama, kad mus domina biožymens sukuriama papildoma vertė, tačiau išlieka neaiški tiriamųjų populiacija, progresavimo apibrėžimas ir su kuo lyginsime

Ar epidermio augimo faktoriaus koncentracija šlapime pagerina lėtinės inkstų ligos progresavimo (GFG sumažėjimo 50 proc. ar pakaitinės inkstų terapijos pradėjimo) prognozavimą lyginant su rizikos modeliu iš albuminurijos, GFG ir pirminės inkstų ligos vaikams, sergantiems III-V stadijos lėtine inkstų liga?

Suformuluojamas galutinis mokslinis klausimas.

NEPAMIRŠKITE! Blogas mokslinis klausimas užprogramuoja tyrimo nesėkmingumą ir resursų švaistymą.

Šališkumo rizika moksliniuose tyrimuose

Šališkumas arba sisteminės klaidos (angl. *bias*) moksliniuose tyrimuose gali būti apibrėžiami kaip bet koks nukrypimas nuo tikrosios tiesos, įvykstantis duomenų rinkimo, analizės, interpretacijos ar publikavimo etapuose, kuris nulemia klaidingų išvadų suformulavimą. Šališkumas moksliniuose tyrimuose gali atsirasti netyčia arba tikslingai.

Iš esmės, visi matavimai (kiekybiniai ar kokybiniai) ar procesai turi klaidos tikimybę. Klaidos gali būti dviejų tipų:

- **Atsitiktinės** – šios klaidos yra nenuspėjamos ir negali būti atkartojamos kartojant eksperimentą. Jos dar gali būti apibūdinamos kaip preciziškumo ar glaudumo (atkartojamumo stoka). Pavyzdžiui, jeigu matuotume arterinį kraujo spaudimą nevaliduotu aparatu, kuris kiekvieno matavimo metu pateikia skirtingo dydžio mažesnes arba didesnes reikšmes, tuomet turėtume neatkartojamus rezultatus dėl atsitiktinių aparato klaidų.
- **Sisteminės** – šiam klaidų tipui būdingas sisteminga, tam tikros krypties klaida, kuri pasikartojančiai ir panašia kryptimi bei dydžiu iškreipia rezultatą. Šios klaidos gali įvykti netyčia, arba būti tikslingos. Jos ypač aktualios moksliniuose tyrimuose, kadangi iškreipia rezultatus ir ryšį tarp tam tikrų kintamųjų.

Būti susipažinus su šališkumo šaltiniais, rizikomis ir potencialiomis priemonėmis, kurios padeda jų išvengti, yra ypatingai svarbu tyrimo planavimo stadijoje, kadangi pasirinkus tinkamą tyrimo metodologiją, daugumos jų galima išvengti.

Šališkumą (ar sisteminę klaidą), galima suskirstyti į kelias plačias grupes, kurios aktualios tyrimo planavimo etape:

- **Atrankos šališkumas** (angl. *selection bias*): sisteminės klaidos tiriamųjų atrankoje
- **Informacijos šališkumas** (angl. *information bias, classification bias*): sisteminė klaida duomenų rinkime
- **Iškreipiantieji veiksniai** (angl. *confounding bias*)

Atrankos šališkumas

Atrankos šališkumas apibrėžia sisteminę klaidą tiriamųjų atrankoje ar veiksmų, sistemiskai veikiančių tiriamųjų atranką, poveikį. Dėl šių priežasčių gali atsirasti skirtumas tarp asmenų, dalyvaujančių moksliniame tyrime, ir tų, kurie yra suplanuotas mokslinio tyrimo objektas. Tai iš principo sutrikdo galimybę generalizuoti tyrimo rezultatus ir pritaikyti juos numatyta tikslinei tyrimo populiacijai. Pavyzdžiui, suplanavus tirti vaikus, sergančius šlapimo organų infekcija, tačiau įtraukiant tik tuos, kurie buvo hospitalizuoti, rezultatai nebus pritaikomi bendrajai populiacijai, kadangi hospitalizuoti vaikai dažniausiai bus jaunesni, sunkiau sergantys, turintys gretutinių ligų.

Atrankos šališkumas ypač aktualus tyrimuose, kuriuose lyginamos tam tikros intervencijos tarpusavyje. Jeigu grupės, kurioms taikomos skirtingos intervencijos (pvz.: gydymas), yra skirtingos tyrimo pradžioje, intervencijos efektyvumas tampa nebepalyginamu tarp grupių. Tokios situacijos išsprendžiamos taikant atsitiktinį pacientų priskyrimą vienai ar kitai grupei (randomizaciją).

Toliau aptariami kai kurie atrankos šališkumo pavyzdžiai.

Nedalyvavimo tyrime šališkumas

Ši klaida įvyksta tuomet, kai tam tikra pacientų grupė su tam tikra išeitimi sistemiskai nedalyvauja tyrime (pvz.: dalis rūkančių, alkoholi vartojančių, mažiau sveikata besirūpinančių pacientų, kurie savaime turi didesnę tam tikros neigiamos išeities riziką), nesutinka dalyvauti tyrime. Tokiu atveju iškreipiamas ryšys tarp ekspozicijos ir išeities.

Taip pat galima susidurti ir su šališkumu dėl savanoriškumo (angl. *volunteer bias*). Jis dažniau sutinkamas kai pacientai ne tikslingai, tačiau atvirai kviečiami dalyvauti tyrime (pvz.: užpildyti apklausą),

tikėtina, kad dažniau jas pildys atsakingesni, labiau savo sveikata besirūpinantys žmonės, o tai savo ruožtu gali pateikti tendencingus apklausos rezultatus.

Sergamumo-paplitimo (Neyman, angl. *incidence-prevalence bias*) šališkumas

Šis šališkumas dažnai sutinkamas skerspjūvio tipo tyrimuose, kuomet tiriamieji įtraukiami tyrimą tam tikru laiko momentu, o ne per tam tikrą laiko tarpą. Tokiais atvejais atsiranda didelė rizika, kad į tyrimą nepateks sunkesne ligos forma sergantys pacientai. Vienu iš pavyzdžių galėtų būti tyrimas, kuriame tiriamos išeitys po miokardo infarkto ir jų rizikos veiksniai, tačiau į tyrimą įtraukiami tik hospitalizuoti pacientai. Į tokį tyrimą nepakliūs pacientai, kurie numirė iki patekimo į ligoninę, kurie tikėtina, turėjo didesnę rizikos veiksnių ekspoziciją, todėl tyrimo rezultatai bus iškreipti.

Sekimo nutrūkimo (angl. *loss-to-follow up bias, attrition bias*) šališkumas

Šis šališkumas atsiranda tuomet, kai longitudinalių tyrimų metu selektyviai nutrūksta tam tikros grupės tiriamųjų sekimas. Pacientų sekimo nutrūkimas dėl įvairiausių priežasčių yra įprastas dalykas daugumos tyrimų metu, tačiau jeigu jis vyksta selektyviai, ir iš tyrimo neproporcingai pasitraukia tam tikra grupė pacientų, gali būti stipriai iškreipiamas ryšys tarp ekspozicijos ir išeities. Pavyzdžiui, tiriant ilgalaikes pacientų, sergančių arterine hipertenzija, išeitis ir numačius 10 metų sekimo trukmę, iš tyrimo pasitraukus didesnei daliai pacientų, kurie turėjo daugiau rizikos veiksnių (nutukimą, rūkymą, metabolinį sindromą ir pan.), bus iškreiptas hipertenzija sergančių pacientų išeičių vertinimas.

Šis šališkumas ypač aktualus randomizuotuose klinikiuose tyrimuose, kai sekimo nutrūkimas yra neproporcingas tarp tiriamųjų grupių. Šis sekimo nutrūkimas gali būti nulemtas įvairių priežasčių, pvz.: nepageidaujamų gydymo efektų tam tikroje grupėje, nepakankamo gydymo efektyvumo. Neatsižvelgimas į šį veiksnių gali reikšmingai iškreipti rezultatus. Tam, kad išvengti šio tipo šališkumo, klinikiuose tyrimuose dažnai taikomos intencijos gydyti (angl. *intention-to-treat*) analizės, t. y. tiriamieji priskirti tam tikrai gydymo grupei yra įtraukiami į galutinę analizę nepriklausomai nuo to ar jiems buvo realiai taikytas gydymas, užbaigtas gydymo kursas.

Iškreipiantis poveikis pagal indikaciją (angl. *confounding by indication*)

Su šiuo šališkumu susiduriama, kai pacientai klinikiuose tyrimuose priskiriami vienai ar kitai intervencijos grupei ne atsitiktiniu būdu (randomizuojant pacientus), tačiau pagal tyrėjo sprendimą. Jeigu tyrėjas žino koks pacientui bus skiriamas gydymas, galima susidurti su situacijomis, kuomet, pavyzdžiui, pacientai sergantys sunkesne ligos eiga bus dažniau priskiriami gydymo, o ne placebo grupei, tačiau jų išeitys gali būti nepalyginamos, kadangi šie pacientai iškart turėjo didesnę blogesnę išeities riziką.

Informacijos šališkumas

Informacijos (angl. *information bias*) šališkumas tai bet koks sisteminis nukrypimas nuo tiesos, įvykstantis informacijos rinkimo, apdorojimo, atsiminimo ir panašiuose su duomenimis susijusiuose procesuose. Dažniausiai sutinkami informacijos šališkumo tipai yra: klaidingos klasifikacijos šališkumas (angl. *misclassification bias*), stebėtojo šališkumas (angl. *observer bias*) ir atsiminimo šališkumas (angl. *recall bias*).

Klaidingos klasifikacijos šališkumas

Šis šališkumo tipas apibūdina klaidingą tiriamųjų ar tam tikrų reikšmių klasifikaciją į kitą kategoriją, nei jie turėtų būti priskirti. Klaidinga tiriamųjų klasifikacija gali būti tokia pati skirtingose tiriamųjų grupėse (nediferencinė klaidinga klasifikacija) arba skirtinga (diferencinė klaidinga klasifikacija).

Nediferencinė klaidinga klasifikacija įvyksta kai tiriamieji klaidingai suklasifikuojami pagal tam tikrą parametą visose tiriamųjų grupėse. Pavyzdžiui, naudojant nevaliduotą arterinio kraujo spaudimo matavimo aparatą vaikams, kuris pervertina kraujo spaudimą 5 mmHg, ir tiriant pacientus, kurie yra nutukę ir normalaus kūno svorio, abiejose grupėse bus gaunami per aukšti kraujo spaudimo rezultatai.

Tai savo ruožtu nulems neteisingą pacientų suklasifikavimą į turinčius ir neturinčius hipertenziją, ir iškreips rezultatus.

Diferencinė klaidinga klasifikacija įvyksta tik vienoje tiriamųjų grupių. Pavyzdžiui, jeigu analizuotume ryšį tarp arterinės hipertenzijos ir kairiojo skilvelio hipertrofijos vaikams tirdami tik dideles pacientų duomenų bazes, kuriose abi būklės užkoduotos ligos kodais, reikšmingai pervertintume kairiojo skilvelio hipertrofijos riziką. Taip nutiktų todėl, kad širdies ultragarsiniai tyrimai būtų reikšmingai dažniau atliekami vaikams, sergantiems arterine hipertenzija, tačiau tai nereikštų, kad dalis sveikų vaikų, kuriems širdies ultragarsinis tyrimas nebuvo atliktas, taip pat neatitiktų kairiojo skilvelio hipertrofijos kriterijų.

Atsiminimo šališkumas (angl. *recall bias*)

Šis šališkumas ypatingai reikšmingas tyrimuose, kuriuose tam tikra informacija renkama tiesiogiai iš pacientų (pvz.: klausimynais, atliekant interviu). Tiriamieji gali geriau arba blogiau atsiminti tam tikrą informaciją, o tai gali būti nulemta su ta informacija susijusių įvykių (pvz.: žmogus, kuriam po tam tikro įvykio išsivystė gyvybei grėsminga būklė gali geriau atsiminti iki tol įvykusias detales, negu tas, kuriam ji neišsivystė). Tai savo ruožtu gali nulemti klaidingų ryšių nustatymą ir klaidingų išvadų padarymą.

Stebėtojo šališkumas (angl. *observer bias*)

Šis šališkumo tipas dažniausiai nustatomas, kai išeitį vertinantis tyrėjas žino tiriamojo ekspozicijos statusą. Pavyzdžiui, jeigu tyrėjas žino, kad pacientas serga sunkia arterine hipertenzija, atlikdamas širdies ultragarsinį tyrimą jis gali atidžiau ieškoti širdies struktūros ir funkcijos pokyčių, nei atlikdamas ultragarsinį tyrimą sveikam tiriamajam. To galima išvengti maskuojant tiriamojo statusą nuo tyrėjo, siekiant kad visiems tiramiesiems tyrimai būtų atlikti standartizuotai ir taip pat.

Regresijos-diliucijos šališkumas

Regresijos-diliucijos (angl. *regression-dilution bias*) šališkumas yra pagrįstas regresijos iki vidurkio fenomenu, kuris reiškia, kad ekstremaliai aukštos reikšmės kartojant matavimus yra linkusios sumažėti, o ekstremaliai žemos – padidėti. Klasikinis to pavyzdys būtų arterinio kraujo spaudimo matavimai. Dažniausiai pirmojo matavimo metu gaunamos labai aukštos arba žemos reikšmės kartojant matavimus yra linkusios artėti prie vidurkio. Jeigu pacientų hipertenzijos statusą bandysime nustatyti tik pagal vienintelį arterinio kraujo spaudimo matavimą, dalį pacientų klaidingai suklasifikuosime kaip turinčius arba neturinčius hipertenzijos. 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 nei vieną matavimą pirmojo vizito metu, arba naudojant mažiau šiam fenomenui jautrius metodus (pvz.: arterinio kraujo spaudimo atveju atliekant 24 valandų monitoravimą).

Iškreipiantysis poveikis

Iškreipiantysis poveikis (angl. *confounding bias*) nustatomas kai ryšys tarp ekspozicijos ir išeities yra klaidinantis dėl to, kad jis nulemtas trečiojo veiksnio, kuris susijęs tiek su ekspozicija, tiek su išeitimi. Pavyzdžiui, galima teigti, kad žili plaukai yra susiję su didesne miokardo infarkto ar insulto rizika, ir nors tokį rezultatą ir galima gauti atliekant epidemiologinį tyrimą, akivaizdu, kad šis ryšys yra nulemtas trečiojo veiksnio – amžiaus. Siekiant išvengti iškreipiančiųjų veiksnių poveikio reikia būti jautriems ir atidiems galimiems jo šaltiniams, ir esant rizikai – koreguoti iškreipiančiųjų veiksnių poveikį statistinės analizės dalyje, naudoti tinkamai parinktas kontrolines grupes ir pan.

Daugiau informacijos apie šališkumą ieškokite čia:

<https://catalogofbias.org/biases/>

<https://www.karger.com/Article/Fulltext/312871#F01>

[https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)52958-X/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)52958-X/fulltext)

Tyrimo protokolo ir statistinės analizės plano sudarymas

Mokslinio tyrimo planavimas yra vienodai svarbus, o kartais net ir svarbesnis etapas už pačio mokslinio tyrimo atlikimą. Blogai suplanuotas tyrimas užprogramuoja viso likusio tyrimo nesėkmę, be to, tyrimo planavimo ir metodologijos klaidos dažniausiai nebepataisomos duomenų analizės fazėje. Todėl šiam etapui turi būti skiriamas ypatingai didelis dėmesys.

Labai svarbus aspektas planuojant tyrimą yra ne tik numatyti detalų tyrimo atlikimo metodologiją, tačiau ir nusimatyti tarpinius tikslus ir jų atlikimo laiką. Idealiu atveju tai reikėtų grafiškai atvaizduoti Ganto diagramoje. Taip pat svarbu ir aiškiai nustatyti kiekvieno tyrimo dalyvaujančio asmens atsakomybes ir numatytų uždavinių atlikimo terminus.

Tyrimo planavimo procesas susideda iš kelių etapų:

- Tyrimo dizaino pasirinkimas (apie tyrimo dizainą detaliau rašoma mokslinių tyrimų tipų skyriuje)
- Tiriamųjų populiacijos (ir jų kvietimo/įtraukimo į tyrimą suplanavimas) apibrėžimas
- Išeičių ir kintamųjų apibrėžimas
- Duomenų rinkimo suplanavimas
- Duomenų analizės suplanavimas
- Duomenų analizės suplanavimas
- Tyrimo protokolo ir (pageidautina) statistinės analizės plano sudarymas

Iš dalies, pirmieji trys etapai (tyrimo dizainas, tiriamųjų populiacija ir išeitys) yra numatomi jau suformuluojant mokslinį klausimą, o planavimo fazėje patikslinami ir detalai aprašomi.

Tiriamųjų populiacijos apibrėžimas

Šis etapas susideda iš įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijų nustatymų. Tiriamųjų populiacijos apibrėžimas svarbus tam, kad galėtume atsakyti į iškeltą mokslinį klausimą, išvengtume atrankos šališkumo, potencialaus iškreipiančių veiksnių poveikio ir užtikrintume tyrimo sėkmę apibrėždami populiaciją, kurią įmanoma įtraukti į tyrimą.

Įprastai įtraukimo kriterijai nustato esminius aspektus, kurie apibūdina mūsų tyrimo tikslinę populiaciją ir apima demografines ir kliniškes charakteristikas. Neįtraukimo kriterijai nurodo, kokie pacientai į tyrimą įtraukiami nebus, ir dažniausiai apima įvairias charakteristikas, kurios galėtų trikdyti sėkmingai atlikti tyrimą (pvz.: nekooperatyvumas, protinė negalia ir pan.), iškreipti rezultatus (gretutinės būklės) ar sukelti grėsmę pacientams (dėl didesnės nepageidaujamų įvykių rizikos).

Svarbu suplanuoti ne tik įtraukimo/neįtraukimo kriterijus, tačiau ir tai kur ir kaip pacientai bus kviečiami dalyvauti tyrime, galvojant apie galimą atrankos šališkumo išvengimą. Jeigu planuojama atsitiktinė pacientų atranka svarbu suplanuoti tiek tai, koks bus atsitiktinės atrankos metodas (automatizuotas, atsistiktinių skaičių lentelės), tiek ir kaip bus atsitiktinės atrankos schema maskuojama nuo tyrėjų (angl. *allocation concealment*).

Daugiau informacijos:

Patino CM, Ferreira JC. Inclusion and exclusion criteria in research studies: definitions and why they matter. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):84. doi:10.1590/s1806-37562018000000088

Išeičių apibrėžimas

Išeitys yra vienas iš esminių mokslinio klausimo komponentų. Įprastai tyrime numatoma pirminė išeitis, kuri tiesiogiai atsako į mokslinį klausimą (pvz.: mirštamumas, širdies-kraujagyslių įvykiai). Taip pat gali būti numatomos ir antrinės išeitys, kurios suteikia reikšmingos papildomos informacijos, susijusios su moksliniu klausimu. Aiškios pirminės išeities numatymas padeda konkretizuoti tyrimo kryptį, pasitarnauja *a priori* numatant tyrimo imtį ir planuojant statistinius metodus. Pirminė išeitis turėtų

būti labiausiai pagrįsta (t. y. aktuali pacientams, gydytojams), patikima ir tiksli. Rekomenduojama nenumatyti perteklinio antrinių išeičių kiekio, tačiau pasirinkti kelias aktualiausias ir patikimiausias.

Renkantis išeitį galima naudoti kliniškai prasmingas/reikšmingas arba nekliniškines (surogatinės) išeitį, pvz.:

Kliniškai prasmingos išeitys (pvz.: paciento savijauta, funkcija ar išgyvenamumas):

- Nustatytos/praneštos klinicistų (pvz.: ŪMI)
- Vertinamos pagal standartizuotus tyrimus (pvz.: ėjimo testas)
- Pacientų praneštos išeitys (PRO)
- Stebėtojo praneštos išeitys (pvz.: vaiko traukulių registravimas)

Nekliniškines (surogatinės) išeitys (pvz.: biožymenys – laboratoriniai rodikliai, vaizdinimo rezultatai, histologiniai tyrimai, fiziologiniai rodikliai ir t.t.):

- Kliniškai reikšmingos (validuotos) dėl savo sąsajos su klinikinėmis išeitimis (AKS, HbA1C)
- Neaiškios kliniškės reikšmės

Surogatinės išeitys gali nebūti susijusios su klinikinėmis, nes (i) nėra tiesiogiai susijusios, (ii) yra daugiau nei keli priežastiniai mechanizmai, (iii) nenumatyti mechanizmai nesusiję su pirminiu tikslu. Todėl jeigu pasirenkama naudoti jas, reikia gerai argumentuoti, kad jų sąsaja su klinikinėmis išeitimis yra pagrįsta įrodymais, ir kiek įmanoma kontroliuoti galimą iškreipiančių veiksnių poveikį.

Kartais tyrimuose naudojamos sudėtinės išeitys (angl. *composite outcomes*). Dažniausiai jos pasirenkamos naudoti, kai siekiama padidinti tyrimo statistinę galią numanant, kad gali neįvykti pakankamo įvykių skaičiaus. Pvz.: apibūdinant širdies-kraujagyslių įvykius galima juos apibrėžti kaip: miokardo infarktą, insultą, praeinančią smegenų išemijos priepuolį ir su širdies-kraujagyslių patologija susijusią mirtį. Sudėtinių išeičių naudojimas gali iškreipti situaciją, kadangi sudėtinės išeities dalys tarpusavyje gali būti nepalyginamos ir pasižymėti skirtingu svarbumu, tačiau analizuojamos bendrai kaip lygiavertės.

Kaip jau minėta anksčiau, ypatingai svarbu pasirinkti išeitį, kurios svarbios pacientams, o taip pat ir juos prižiūrintiems medicinos specialistams. Tam, kad tai padaryti būtų lengviau pasaulyje pradėta daugybė iniciatyvų, kuriomis siekiama nustatyti tam tikra liga, būkle ar ligų grupe sergančių pacientų ir juos prižiūrinčių specialistų prioritetus mokslinių tyrimų objektams. Šių tyrimų metu sudaromi vadinamieji esminių išeičių rinkiniai (angl. *core outcome sets*), kurie turėtų būti tyrinėjami visuose (arba daugumoje) tos srities mokslinių tyrimų. Šios iniciatyvos reikšmingai palengvina mokslininkų darbą ir atliekamos taikant standartizuotus mokslo metodus. Įprastai jų nustatymo procesas susideda iš sisteminės apžvalgos apie naudojamas išeitį, kokybinių tyrimų atliekant fokus grupes ir interviu, Delphi tipo apklausų ir bendro sutarimo (konsensuso) dirbtuvių. Tam, kad tyrėjams būtų lengviau pasirinkti išeitį ir atrasti šioje srityje atliekamus mokslinius tyrimus sudarytos duomenų bazės tokios kaip COMET ir COSMIN.

Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET)

<https://www.comet-initiative.org/>

COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN)

<https://www.cosmin.nl/>

Taip pat vis daugiau dėmesio skiriama pacientų praneštomis išeitims (angl. *patient reported outcomes*), kurios pagal FDA apibrėžiamos kaip: „bet kokią informaciją apie paciento sveikatos būklę, kuri gaunama tiesiai iš paciento, be paciento atsako interpretacijos iš klinicistų ar kitų asmenų“.

Daugiau informacijos apie pacientų praneštas išeitį galima rasti šioje Visuomenės Sveikatos žurnalo publikacijoje:

[https://www.hi.lt/uploads/pdf/visuomenes%20sveikata/2021.1\(92\)/VS%202021%201\(92\)%20LIT%20Sveikatos%20prieziura.pdf](https://www.hi.lt/uploads/pdf/visuomenes%20sveikata/2021.1(92)/VS%202021%201(92)%20LIT%20Sveikatos%20prieziura.pdf)

Išeičių ir kitų kintamųjų apibrėžimas

Planuojant mokslinį tyrimą ir sudarant jo protokolą, labai svarbu aiškiai apibrėžti kaip bus matuojamos, registruojamos ir vertinamos tyrimo išeitys bei kiti kintamieji. Šis žingsnis yra kritiškai svarbus siekiant išvengti prieš tai aptarto informacijos šališkumo.

Yra daugybė įrankių, skirtų kintamiesiems matuoti, pvz.:

- Prietaisai (svarstyklės, kraujo spaudimo matavimo aparatai ir pan.)
- Vaizdinimo tyrimai (kompiuterinė tomografija, ultragarsiniai tyrimai ir pan.)
- Laboratoriniai tyrimai
- Klausimynai ir skalės (gyvenimo kokybės klausimynai, pacientų praneštų baigčių matavimo įrankiai)

Naudojant bet kurį įrankį svarbu atsižvelgti į porą jų charakteristikų:

- Tikslumą (angl. *accuracy*) – t. y. ar įrankis matuoja, tai ką norime išmatuoti?
- Glaudumą (angl. *precision*) – t. y. ar įrankio pateikiami rezultatai yra atkartojami (kokia paklaida?)

Pasirinkti instrumentai kintamojo matavimui turėtų būti validūs, t. y. tiek tikslūs, tiek preciziški. Naudojant įvairius prietaisus, vaizdinimo ar laboratorinius, reikėtų atkreipti ar jie buvo validuoti naudoti klinikinėje praktikoje pagal numatytus tokio pobūdžio prietaisų tikslumo ir glaudumo kriterijus. Klausimynai ir skalės taip pat yra apibūdinami naudojant psichometrines savybes.

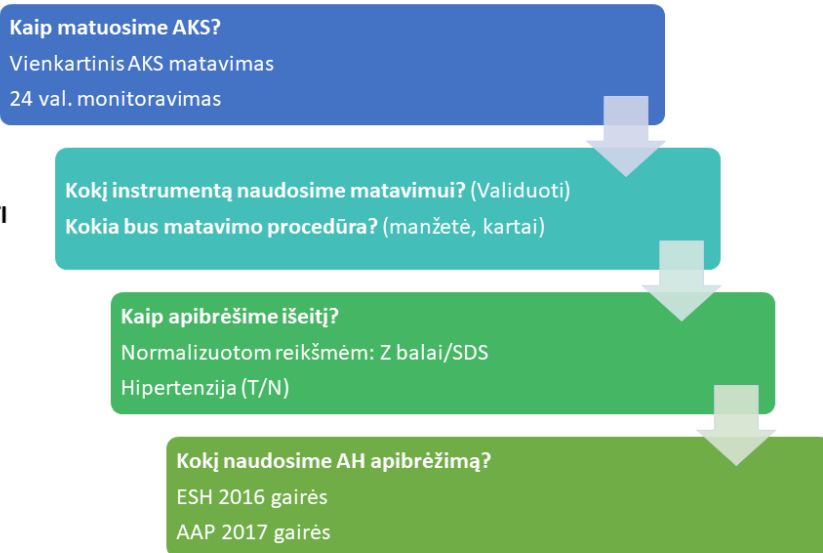
Be to, jeigu metodas yra priklausomas nuo tyrėjo (pvz.: ultragarsinių širdies vaizdų vertinimas, matavimas), tikslinga atlikti intra-stebėtojo variabilumo tyrimus. Jeigu dalyvauja kiti stebėtojai, reikia palyginti ir jų gaunamus rezultatus atliekant inter-stebėtojo variabilumo tyrimus. Tam pasitelkiami tokie statistiniai rodikliai variacijos koeficientas (angl. *coefficient of variation*) arba intraklasinis koreliacijos koeficientas (angl. *intraclass correlation coefficient*), taikomos Bland-Altman analizės lyginant su aukso standartu.

Jeigu tyrime naudojami apibrėžimai (pvz.: nutukimo, arterinės hipertenzijos, miokardo infarkto), jie turi būti pagrįsti viešai priimtais šaltiniais, rekomendacijomis, kurie turi būti tiksliai nurodomi.

Kartais reikia išskaičiuoti išvestinius rodiklius (pvz.: glomerulų filtracijos greitį, kairiojo skilvelio masės indeksą). Tokiu atveju svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad būtų pasirenkamos visuotinai priimtinos, pasirinktam matavimo metodui tinkamos formulės (pvz.: 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 (pvz.: augimo kreivės Lietuvos vaikams), metodui (kairiojo skilvelio masės indekso reikšmė pagal kurią nustatoma kairiojo skilvelio hipertrofija priklauso nuo pasirinktos formulės skaičiuoti masės indeksui). Jeigu tam tikri duomenys priklauso nuo kitų rodiklių (pvz.: kraujo spaudimas priklauso nuo amžiaus, lyties ir ūgio), tuomet galima išskaičiuoti standartinio nuokrypio balą (angl. *standard deviation score*), remiantis publikuotomis normaliomis reikšmėmis (įprastai LMS metodu).

LABAI SVARBU TIKSLIAI APIBRĖŽTI PIRMINĘ IŠEITĮ

Pvz.: AKS vaikams



K. Ažukaitis 2021

Daugiau informacijos:

Apie surogatines ir kliniškes išeitis:

McLeod C, Norman R, Litton E, Saville BR, Webb S, Snelling TL. Choosing primary endpoints for clinical trials of health care interventions. *Contemp Clin Trials Commun.* 2019;16:100486. Published 2019 Nov 12. doi:10.1016/j.conctc.2019.100486

Apie pirmines ir antrines išeitis

Vetter TR, Mascha EJ. Defining the Primary Outcomes and Justifying Secondary Outcomes of a Study: Usually, the Fewer, the Better. *Anesth Analg.* 2017 Aug;125(2):678-681. doi: 10.1213/ANE.0000000000002224. PMID: 28682958.

Apie instrumentų patikimumą

Kimberlin CL, Winterstein AG. Validity and reliability of measurement instruments used in research. *Am J Health Syst Pharm.* 2008 Dec 1;65(23):2276-84. doi: 10.2146/ajhp070364. PMID: 19020196.

Apie esminių išeičių rinkinius daugiau siūloma skaityti SONG (Standardized Outcomes in Nephrology) iniciatyvos knygoje

<https://songinitiative.org/reports-and-publications/>

Duomenų rinkimas ir kokybės kontrolė

Apibrėžus kintamuosius, kurie yra aktualūs ir kokie duomenys bus renkami, reikėtų pasiruošti duomenų rinkimo planą. Tai reiškia apsibrėžti kokius duomenys bus renkami ar kaip koduojami. Jeigu tam tikriems kategoriniams duomenims bus taikomas kodavimas, reikėtų iškart susidaryti atskirą kodavimo ir paaiškinimų sąrašą.

Dažniausiai renkami duomenys galima suskirstyti į:

- Tiriamųjų charakteristikas
- Pirmines/antrines išeitis
- Nepriklausomus kintamuosius

Geriausia renkamus duomenis rinkti didžiausiu tikslumu ir jeigu bus naudojami išvestiniai dydžiai rekomenduotina rinkti pirminius duomenis. Pavyzdžiui, jeigu bus reikalingas tiriamojo amžius duotuoju tyrimo momentu, geriausia dokumentuoti gimimo datą (dažniausiai anonimiškumo tikslu reikės riboti šį rinkimą iki mėnesio tikslumo) ir tiriamojo vizito ar atlikto matavimo tyrimo datą, o vėliau galima išskaičiuoti skirtumą tarp šių laiko taškų. Jeigu planuojama naudoti kūno masės indeksą, tuomet tikslinga rinkti atskirai ūgį ir svorį, o vėliau apskaičiuoti kūno masės indeksą analizės stadijoje. Jeigu planuojama pagal kažkokį tolydųjį kintamąjį skirstyti tiriamuosius (pvz.: pagal amžių į tiriamųjų grupes, ar pagal kraujo spaudimą į skirtingas padidėjusio kraujo spaudimo grupes), rekomenduotina rinkti tolydžiasias reikšmes (t. y amžių, kraujo spaudimą) ir suskirstyti tiriamuosius vėliau.

Taip pat iš anksto reikėtų nusimatyti kaip bus renkami duomenys, t. y. pasirošti tiriamojo duomenų formas (angl. *case report forms*), kurios gali būti elektroninės arba popierinės. Vis plačiau naudojamos elektroninės formos, tačiau tuomet būtina užtikrinti jų saugumą. Šiuo metu rekomenduojama plačiau naudoti MIDAS sistemą (www.midas.lt), leidžiančią prisitaikyti duomenų rinkimo formas atskiram tiriamajam. Svarbu atkreipti dėmesį, kad duomenų rinkimas turi būti atliekamas nepažeidžiant tiriamųjų konfidencialumo, taip, kaip reikalaujama vadovaujant biomedicininų tyrimų etikos procedūromis.

Surinkus duomenis svarbu patikrinti duomenų kokybę, t. y. ar renkant duomenis neįvyko duomenų dokumentavimo klaidų. Elektroninėse formose galima bandyti nuo to apsaugoti iš anksto numatant leistinų reikšmių ribas (angl. *plausibility range*). Pavyzdžiui, galima nustatyti minimalias ir maksimalias hemoglobino reikšmes (pvz.: 60-180 g/L). Galima taikyti duomenų sutikrinimą po suvedimo (dvigubą kontrolę), jeigu duomenų labai daug, galima tikrinti tik dalį duomenų atsitiktinai. Dažnai surasti klaidingas reikšmes gali padėti ir aprašomoji duomenų statistika, t. y galima aiškiai identifikuoti nuo normalaus pasiskirstymo reikšmingai nukrypstančias reikšmes (t. y. išskirtis), peržiūrėti atskirų tiriamųjų kintamųjų pokyčius laike.

Statistinės analizės plano susidarymas

Paskutinis žingsnis tyrimo planavimo stadijoje yra duomenų statistinės analizės plano susidarymas. Išsamus statistinių metodų, kurie bus naudojami duomenų analizei, aprašymas leidžia iškart numatyti kaip ir kokius duomenis rinkti, bei kaip juos reikėtų dokumentuoti. Šio trumpo kurso tikslas nebuvo analizuoti statistinės analizės metodus, todėl pateikiami tik bendri, svarbiausi aspektai.

Svarbūs statistinės analizės planavimo žingsniai):

- Tinkamas imties dydžio apskaičiavimas (įprastai reikšmingumo lygmuo $< 0,05$, tyrimo galia $> 0,8$)
- Tinkamų metodų pasirinkimas. Metodai, kurie atsako į mokslo klausimą.
- Tinkamas rezultatų pristatymas ir interpretavimas. Neperteklinė informacija, lengvai interpretuojama klinikiame kontekste (pvz.: pasikliautiniai intervalai, kliniškai reikšmingai kintamųjų pokyčiai).

Esant reikalui galima atlikti jautrumo (angl. *sensitivity*) analizės, vidinę (kryžminę, bootstrapping) ir išorinę validaciją.

LABAI REKOMENDUOJAMOS KONSULTACIJOS SU STATISTIKU BENT PLANAVIMO FAZĖJE.

Statistinė analizė susideda iš aprašomosios statistikos ir analitinės statistikos, apie juos daugiau galite duotuose šaltiniuose.

[Daugiau apie statistinę galią ir imties dydžio apskaičiavimą](#)

Jones SR, Carley S, Harrison M An introduction to power and sample size estimation *Emergency Medicine Journal* 2003;20:453-458

[G*power programa imties dydžio skaičiavimams:](#)

<https://www.psychologie.hhu.de/arbeitsgruppen/allgemeine-psychologie-und-arbeitspsychologie/gpower>

[Daugiau apie aprašomąją statistiką](#)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078817410000027>

Apie statistinės analizės planą ir statistinių metodų pasirinkimą:

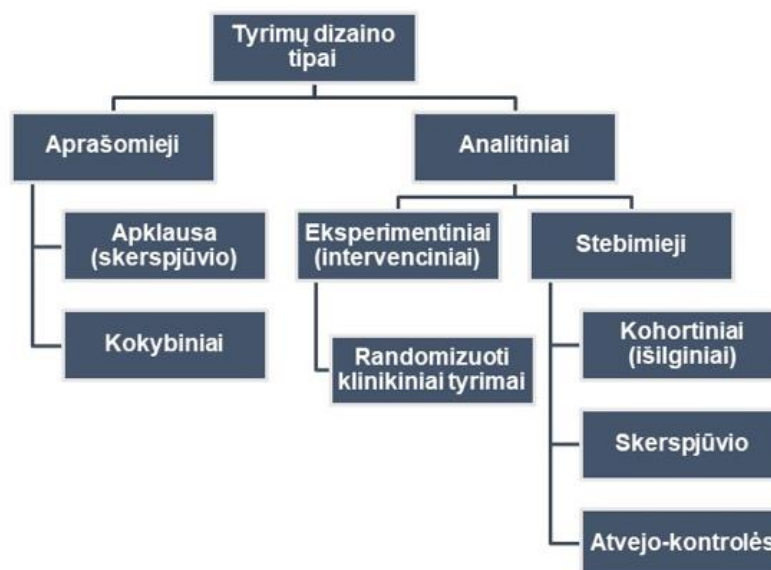
Simpson SH. Creating a Data Analysis Plan: What to Consider When Choosing Statistics for a Study. Can J Hosp Pharm. 2015 Jul-Aug;68(4):311-7. doi: 10.4212/cjhp.v68i4.1471. PMID: 26327705; PMCID: PMC4552232

Mokslinių tyrimų tipai

Vykdam mokslinius tyrimus siekiama pagerinti ligų gydymą ir prevenciją, sukaupti naujų žinių visuomenės labai ir pagerinti žmonių sveikatą. Pagrindinis mokslinių tyrimų vykdymo tikslas – sukurti mokslo įrodymus (angl. *evidence*), kuriais remiantis galima būtų pagrįstai imtis kokių nors veiksmų, turinčių įtakos sveikatai (pvz. skirti naujus vaistus remiantys vaisto veiksmingumo ir pranašumo įrodymais, atlikus randomizuotą klinikinį tyrimą, pradėti visuomenės vakcinacija). Šių įrodymų galutinis vartotojas yra pacientas, sveikatos priežiūros specialistai ir galiausiai, visuomenė.

Pagrindiniai mokslinių tyrimų tipai pavaizduoti 1 pav. Aprašomieji tyrimai siekia surinkti ir aprašyti sukauptus duomenis, pvz. anketinė apklausa. Ji būti vienmomentė apklausa, taip vaidinama skerspjūvio (angl. *cross-cut*), kai duomenys renkami tam tikrame laiko taške. Vykdam kokybinius aprašomuosius tyrimus siekiama aprašyti tam tikrą situaciją, surinkti duomenis tam tikroje pacientų kohortoje (atrinktoje remiantis konkrečiu bendru požymiu. Pvz. tiriamas ultragarsinių tyrimų prieinamumas Kanados indėnų populiacijoje (2).

Analitinių tyrimų paskirtis yra nustatyti tam tikrų veiksnių tarpusavio sąveiką, įtaką pasirinktiems išėjies parametrams. Alalitiniai tyrimai gali būti intervenciniai, kuomet vertinamas tam tikros intervencijos (pvz. skiriamas eksperimentinis (tiriamasis vaistinis preparatas) vaistas, atliekami vaizdiniai tyrimai mokslinio tyrimo tikslams, imamas papildomas kraujo mėginys ir pan.) poveikis vertinamam parametrai arba išėjiai (pvz. lyginamas intraveninio geležies preparato (ferumoksitolio) efektyvumas pacientams su lėtine inkstų liga ir geležies stokos mažakraujyste (3)) ir neintervenciniai, kuomet išanalizuoti turimus veiksnius, gydymą, tyrimus, kurie atliekami įprastinės klinikinės praktikos metu. Kitaip tariant, nesiimama jokių intervencijų. Paprastai pasirenkam tiriama kohorta (pacientų grupė atlinkta pagal tam tikrą požymį, pvz. vaikai, sergantys neuroblastoma, kuriems skirta imunoterapija), kurie gali būti stebimi kelis metus vertinant atokias komplikacijas (išilginis tyrimas),



1 pav. Tyrimų tipai

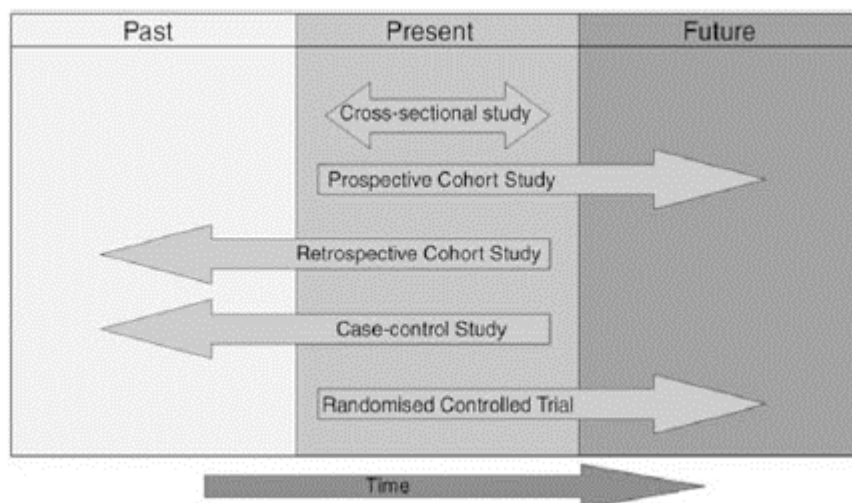


2 pav. Įrodymų lygmuo.

galima atlikti ištirti šių vaikų plaučių funkcija einamu momentu (skerspjūvio tyrimas) arba palyginti jų išgyvenamumą.

Tyrimų įrodymų kokybę (tyrimų patikimumas) pavaizduotas 2 pav.: piramidės apačioje yra atvejo aprašymas arba atvejų grupės (serijos) aprašymas. Neatmestina kad aprašytas atvejis yra vienetinis, yra daugybė objektyvių ir subjektyvių veiksnių, kurie galėjo sąlygoti tam tikro atvejo konkrečią eigą (pasireiškimą). Tačiau, tai nepaneigia tokių publikacijų vertės, kadangi jos daugiausia generuoja hipotezes perspektyviam kohortiniam, o vėliau ir randomizuotam klinikiniam tyrimui, kurio metu siekiama didesnio įrodymų lygmens. Metaanalizė sistemingai analizuoja atliktus randomizuotus klinikinio tyrimus ir patiekia patikimus įrodymus.

Laiko atžvilgiu tyrimai skirstomi į retrospektyvinius renkami retrospektyviai istoriniai, o renkant duomenis į priekį (tuo pačiu tai ir išilginis tyrimo tipas) (4). Kai duomenys renkami į priekį, toks tyrimas vadinasi kohortinis, skerspjūvio ar ar randomizuotas klinikinis tyrimas.



3 pav. Tyrimų dizinas laiko atžvilgiu (Pagal Levin K, EBD 2005).

Table 1. Tyrimų tipų privalumai ir trukumai. Adaptuota pagal Levin K, EBD 2005.

Tyrimo tipas	Privalumai	Trūkumai
Stebimasis	Naudojami esami duomenys Galima tirti naudą ir žalą	Sunku nustatyti priežastinius ryšius
Eksperimentinis	Pritaikyti specifinio mokslinio klausimo atsakymui	Pasitraukimas iš tyrimo (dropout) Tinka tik naudingoms intervencijoms
Prospektyviniai	Galima tirti specifinius rizikos veiksnius	Reikalaujantys laiko Pacientų sekimo nutrūkimas (loss of follow-up)
Retrospektyviniai	Sąlyginai pigūs ir lengvai atliekami	Nepilni duomenys Subjektyvūs duomenys (recall bias)
Skerspjūvio	Daug informacijos	Iškraipiančiųjų (confounding) veiksmų poveikis
Išilginiai	Galima nustatyti ryšį tarp ekspozicijos ir išeities	Žr. prospektyviniai Brangūs

Skirtingų tyrimų tipų privalumai ir trukūmai apibendrinti 1 lentelėje. Juos svarbu žinoti tam, kad tinkamai pasirinkti tyrimo tipą, kuris atskys į suformuluotą mokslinį klausimą.

Mokslinio rašymo pagrindai

Nepaisant kritinės mokslo publikacijų reikšmės vertinant tiek mokslininko, tiek mokslo įstaigos mokslinį aktyvumą bei jo kokybę, mokslo rašymo įgūdžiai paprastai lieka mokymo proceso paraštėse. Paprastai dėmesys skiriamas mokslo darbo koncepcijai bei jos įgyvendinimo būdams išgryninti bei rezultatų vertinimui. Tačiau koks mokslinis darbas lieka bevertis, kol jis nėra publikuotas.

Mokslo rezultatų aprašymas grindžiamas tam tikromis taisyklėmis, kurių privalu laikytis norint kuo geriau paskleisti gautus įrodymus, pastebėjimus, analizę – kitaip tariant atspausdinti publikaciją kuo aukštesnį citavimo indeksą turinčiame žurnale bei pasiekti aukštą publikacijos citavimo indeksą, kuris atspindi, kad publikacija naudinga, ji skaitoma, jos rezultatais naudojasi kitos mokslo grupės.

Šios mokslo rašymo gairėse išdėsto esminius mokslo rašymo principus, kurie skirti palengvinti rašymo procesą ir

Publikacijos tipas

Remiantis turimais rezultatais, kurios norite pateikti apibrėžkite busimos publikacijos tipą. Apačioje patiekiami keli galimi publikacijų tipai, kuriuos paprastai spausdina mokslo žurnalai.

- originalus mokslo straipsnis (angl. *original research*)
- atvejo aprašymas (angl. *case report / case series*)
- sisteminė apžvalga ar metaanalizė (angl. *review, metaanalysis*)
- nuomonės pareiškimas (angl. *position paper*)
- laiškas redaktoriui (angl. *letter to editor*)
- kviestinė apžvalga (angl. *invited review*)
- trumpas straipsnis (angl. *short communication*)
- susirašinėjimas (angl. *correspondence*)



Twinning in Research and Education to improve survival in Childhood Solid Tumours in Lithuania

- klinikinės gairės (angl. *clinical algorithm*)

Kiekvienas žurnalas paprastai nurodo kokius publikacijų tipus spausdina. Taigi privalu pasitikrinti ar jūsų pasirinktas žurnalas spausdina reikiamo tipo publikacijas.

Tikslinė auditorija

Apibrėžkite savo tikslinę auditoriją – kam jūsų rezultatai / atvejo aprašymas / literatūros analizė gali būti įdomūs? Kiekvieno žurnalo tikslinę auditoriją galite pasitikrinti leidinio internetiniame puslapyje skiltyje „Journal scope / About the journal / Home“ ar pan.

Galvojant apie galimą auditoriją turėtumėte atsakyti sau į klausimus:

- Kas yra mano skaitytojas?
- Kodėl jie skaitys mano straipsnį?
- Kokia mano žinutė ji namus?

Atsiminkite, kad publikacijos tikslas perteikti informaciją / žinias, kurias jus norite, kad skaitytojas įsimintų ar suvoktų.

Mokslo leidinio pasirinkimas

Žemiau pateikiami keli įrankiai skirti tinkamam leidiniui pasirinkti (5). Leidiniui pasirinkti paprasta rikei įvesti raktažodžius, straipsnio pavadinimą abstraktą arba kitus žodžių junginius geriausiai apibūdinančią straipsnio tematiką.

- [Elsevier Journal Finder](http://journalfinder.elsevier.com/) <http://journalfinder.elsevier.com/>
- [EndNote Match: Find the Best Fit Journals for Your Manuscript](http://endnote.com/product-details/manuscript-matcher) <http://endnote.com/product-details/manuscript-matcher>
- [Journal/Author Name Estimator \(JANE\)](http://jane.biosemantics.org/) [http://jane.biosemantics.org/!](http://jane.biosemantics.org/)
- [Publish or Flourish Open Access](http://flourishoa.org/) <http://flourishoa.org/>
- [Springer Journal Suggester](http://journalsuggester.springer.com/) <http://journalsuggester.springer.com/>

Paprastai patiekama keliolika potencialų mokslo leidinių ir papildoma informacija (žurnalo cituojamumo indeksas, spausdinamų publikacijų dalis iš visų teikiamų rankraščių, žurnalo citavimo rodikliai mokslo duomenų bazėse, publikavimo trukmė, informaciją apie prieigą, publikacijos mokesčiai ir kt.), į kurią būtina atsižvelgti pasirenkant leidinį teikimui. Rekomenduojama sudaryti kelių labiausiai tinkamų leidinių sąrašą ir rašant straipsnį orientuotis į konkretaus žurnalo reikalavimus publikacijos formatui, kuris visuomet nurodytas žurnalo internetiniame puslapyje autoriams skirtoje skiltyje (pvz. „For authors“). Atidžiai perkaitykite jį prieš ruošdami straipsnio rankraštį!

Rankraščio rašymas

Nepriklausomai nuo publikacijos rūšies ji pagrindinius struktūrinius elementus (1 pav.):

- įvadas
- darbo metodika (literatūros paieškos būdas / metodai / pacientai / statistinė analizė)

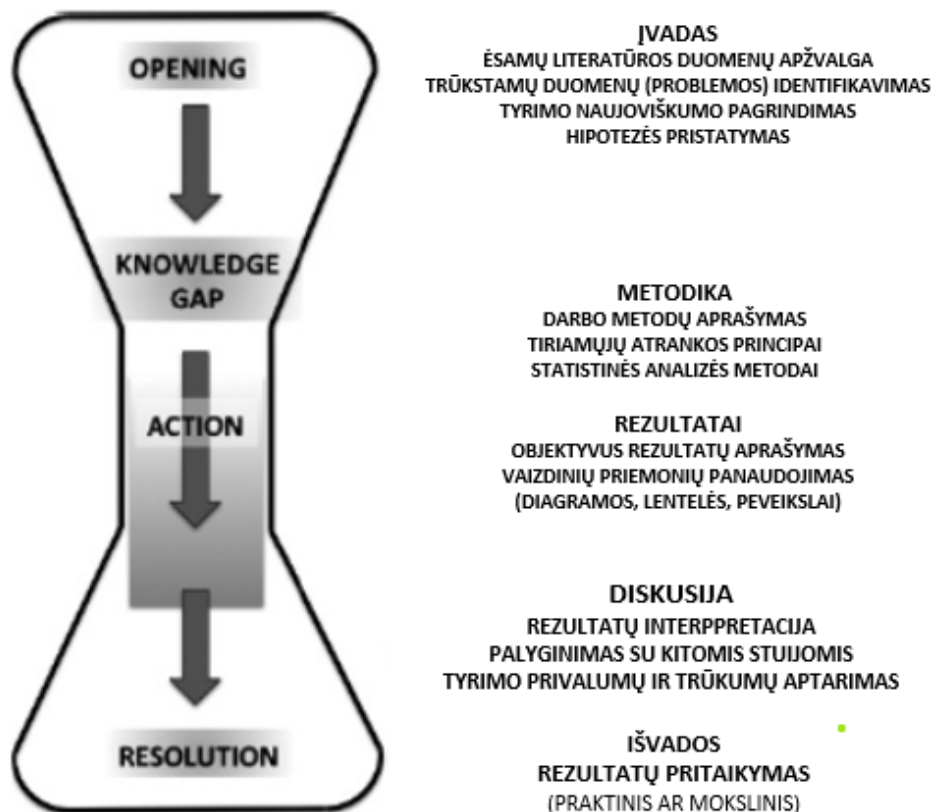


- rezultatai
- diskusija (rezultatų aptarimas)
- išvados

Straipsnio rašymas turėtų prasidėti planuojant tyrimą – bet koks mokslinis darbas prasideda nuo išsamios literatūros analizės, kuri turi būti apibendrinta įvade. **Įvadas** trumpiausia rankraščio dalis (paprastai 3-5 pastraipos), bet jame turi atsispindėti jūsų darbo pagrindimas – kas paskatino jus atlikti savo mokslinį tyrimą / aprašyti klinikinį atvejį / apžvelgti literatūrą. Įvadas turi trumpai apibendrinti publikuotus duomenis, įvardinti problemas / prieštaravimus / įrodymų trūkumus bei pagrįsti jūsų hipotezę / mokslo klausimo formulavimą.

Metodinės dalies tikslas – atsekti mokslo darbo atlikimo metodiką ir užtikrinti jo atkartojamumą. Ji gali labai skirtis priklausomai nuo mokslo darbo tipo. Metodikos dalyje paprastai minimas tyrimo tipas, naudoti metodai, pacientų atrankos kriterijai, neįtraukimo kriterijai, kontrolinė grupė, laboratorinių / instrumentinių tyrimų atlikimas (kaip, koku metodu, kokie reagentai/aparatai, koku dažniu, kokiomis sąlygomis), statistiniai metodai.

Rezultatai turi būti aprašyti tiksliai, išsamiai bet glaustai, prisilaikant tyrimo plano. Geresniam pateikimui rekomenduojama naudoti vaizdines priemones (diagramas, lenteles, paveikslus, schemas, nuotraukas ir kt.), kurios turi būti pakankamos kokybės (atitikti žurnalo reikalavimus nurodytus autoriams skirtoje skiltyje) ir aiškiai aprašytos. Žurnalas gali riboti publikuojamų lentelių ir paveikslų



3 pav. Mokslinės publikacijos elementai. Adaptuota pagal Turbek S.P. ir kt. (1).

skaičių. Likusią informacinę medžiagą ir papildomą informaciją galima pateikti prieduose (angl. *supplementary materials*).

Rezultatų atsekamumui dažnai pageidaujama originalius surinktus duomenis pateikti duomenų talpyklose (angl. *data repository*), vadovaujantis FAIR principu (angl. *Findability, Accessibility, Interoperability, Reusability*). Kitaip tariant, duomenys turi būti lengvai randami / identifikuojami, prieinami, suderinami su kitais duomenimis ir tinkami kartotinam naudojimui (6). Rezultatų aprašymo paskirtis – pateikti mokslo įrodymus.

Diskusijos skyriuje pateikiama rezultatų interpretaciją – jie palyginami su kitų autorių rezultatais, grįžtama prie mokslo klausimo / hipotezės, apžvelgiama kuo jūsų tyrimas / atvejis prisidėjo prie mokslo įrodymų. Būtina paminėti tyrimo trūkumus ir privalumus. Galiausiai patiekiamos išvados arba žinutė į namus (angl. *take-home message*) ir iš jo sekantys veiksmai (ko reikėtų siekti ateityje, kaip rezultatai gali prisidėti planuojant kitus tyrimus)

Patartina galutinį straipsnio **santraukos** (angl. *abstract*) variantą užbaigti rašymo pabaigoje. Santraukos aprašymui būtina skirti ypatingą dėmesį, nes jos glaustas tekstas skirtas perteikti rezultatų esmę ir sudominti skaitytoją tam, kad jis perskaitytų visą straipsnį. Apskirtai mokslo kalba turi būti racionali, lakoniška, paremta faktais (7, 8). Patartina atlikti anglų kalbos redagavimą prieš teikiant rankraštį redakcijai.

Straipsnio pavadinimas turėtų perteikti žinutę į namus, darbo naujumą, išskirtinumą, tyrimo rezultatus, tyrimo tipas. Nors užduotis atrodo sunkiai įgyvendinama, tačiau tinkamas straipsnio pavadinimas dažnai lemia jo mokslinės publikacijos likimą (skaitomumą, citavimą ir pan.).

Kiti svarbūs aspektai

Ruošiantis rašyti straipsnį, sudarykite **darbo planą** ir numatykite laiko terminą iki kada konkreti užduoti turi būti atlikti. Straipsnio rašymas bei spausdinimas gali užtrukti nuo kelių mėnesių iki kelių metų. Ne viskas šiame darbe priklausys nuo jūsų rašymo / mokslinių / organizacinių sugebėjimų. Todėl pasistenkite kuo racionaliau suplanuoti savo laiką ir laikytis numatyto plano.

Prieš rašant straipsnį rekomenduoti išmokti naudotis **informacijos tvarkymo programa**. Jų yra keletas (Mendely, EndNote, Zotero it kt.), kai kurios jų yra nemokamai prieinamos VU informacinėje erdvėje. Šios programos palengvins literatūros šaltinių tvarkymą (citavimą) rašant ir redaguojant straipsnio rankraštį.

Įsitikinkite, kad turite **bioetikos komiteto leidimą** duomenų skelbimui arba **paciento** (jo atstovo pagal įstatymą) **sutikimą** klinikinio atvejo aprašymui. Jei aprašomas nepilnamečio klinikinis atvejis pageidaujasm abejų tėvų / globėjų sutikimas). Net ir tuo atveju, kad publikuojami anoniminiai duomenys, iš kurių neįmanoma atpažinti paciento (ų), minėti leidimai būtini. Publikacijos tekste būtina paminėti leidimo numerį, o neretai ir pateikti jį leidyklai. Jei ketinate skelbti prospektyvinio stebėsenos ar klinikinio tyrimo rezultatus, pasirūpinkite jo registracija **ClinicalTrial.gov** sistemoje.

Pirmasis straipsnio autorius paprastai būna mokslininkas, kuris rašo rankraštį, o paskutinis – mokslinio darbo vadovas, idėjos autorius. Kartais du mokslininkai vienodai prisideda rašant rankraštį arba vadovaujant darbui. Tokiais atvejais galima tai pažymėti išnašose.

Vardinant straipsnio bendraautorius reikėtų vadovautis Tarptautinio medicinos žurnalų redaktorių komiteto gairėmis (angl. *International Committee of Medical Journal Editors*) (9):

- kiekvienas autorius svariai prisidėjo kuriant mokslo darbo koncepciją **arba** tyrimo planą; **arba** prie duomenų surinkimo, analizės; **arba** duomenų interpretacijos; **arba** darbe panaudoto naujo ??? paketo kūrimo; **arba** rankraščio rašymo ar jo redagavimo;
- **ir** sutiko su spaudai pateikta versija;
- **ir** sutiko asmeniškai atsakyti už savo indėlį ir užtikrinti, kad klausimai, susiję su bet kurios darbo dalies tikslumu ar vientisumu, net ir tie, kuriuose autorius asmeniškai nedalyvavo, būtų tinkamai iširti, išspręsti, o sprendimas dokumentuotas literatūroje.



Rašant straipsnį būtina paminėti kiekvieno bendraautoriaus indėlį. Daugiau informacijos lietuvių kalba rasite „Publikavimo etikos gairėse“ (10).

Patikrinkite ar teisingos visų bedraautorių **prieskyros** (angl. *affiliations*)

Iš anksto pagalvokite iš kokių lėšų bus padengtas straipsnio spausdinimo **mokestis** (angl. *article processing charge*) tuo atveju, jei straipsnis bus priimtas spaudai.

Nenusiminkite, jei jūsų straipsnio nepriėmė po pirmo teikimo – konstruktyvi kritika leidžia jums patobulinti rankraštį ir didina šansus straipsnį atspausdinti sekančio teikimo metu.

Rekomenduojama literatūra ir nuorodos:

1. Turbek SP, Chock TM, Donahue K, Havrilla CA, Oliverio AM, Polutchko SK, et al. Scientific Writing Made Easy: A Step-by-Step Guide to Undergraduate Writing in the Biological Sciences. *Bull Ecol Soc Am*, 97: 417-426 <https://doi.org/10.1002/bes21258>. 2016;97:417-26.
2. Adams SJ, Babyn P, Burbridge B, Tang R, Mendez I. Access to ultrasound imaging: A qualitative study in two northern, remote, Indigenous communities in Canada. *International journal of circumpolar health*. 2021;80(1):1961392.
3. Macdougall IC, Strauss WE, Dahl NV, Bernard K, Li Z. Ferumoxytol for iron deficiency anemia in patients undergoing hemodialysis. The FACT randomized controlled trial. *Clinical nephrology*. 2019;91(4):237-45.
4. Levin KA. Study design I. *Evidence-Based Dentistry*. 2005;6(3):78-9.
5. <https://beckerguides.wustl.edu>.
6. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, Appleton G, Axton M, Baak A, et al. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Scientific data*. 2016;3:160018.
7. Daraskevicius J, Azukaitis K, Dziugeviciute-Tupko J, Peculyte M, Planciunaite R, Vaitkeviciene G, et al. Phenotypes and Baseline Risk Factors of Acute Kidney Injury in Children After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in pediatrics*. 2020;8:499.
8. Rascon J, Salasevicius L, Rutkauskiene G, Bien E, Vincerzevskiene I. The impact of incomplete registration on survival rate of children with very rare tumors. *Scientific reports*. 2021;11(1):14066.
9. www.icmje.org. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. 2019.
10. Tauginienė L, Cibulskienė J, Cerkmantas T, Janutėnienė J, Braziulienė A, Kazlauskaitė R, et al. Publikavimo etika. *Gairės*. 2019:151-61.

