

Ispravljanje grešaka u nauci

Damjan Krstajić

Na naslovnoj strani New York Times-a 20. maja 1993. godine objavljena je vest kako su dve najnovije studije pokazale da vitamin E uveliko smanjuje rizik od srčanih oboljenja. Dvanaest godina kasnije u istom listu, opet na osnovu najnovije studije, izašao je članak o tome kako vitamin E nije zadovoljio ranija očekivanja i da se više ne preporučuje njegovo uzimanje u cilju prevencije bolesti srca. Ovo nije ni prvi, ni poslednji put da smo obaveštavani jedno, a nekoliko godina kasnije suprotno. Nažalost, u periodu između ove dve vesti dosta ljudi je uzimalo vitamin E suplemente uvereni da sebi čine dobro. Kako je došlo do greške?

Problem je u tome što opservacione studije mogu da zavaraju, a one su u ovom slučaju izgledale veoma ubedljivo. Ova tema je već dosta obradjena u filozofiji i poznata kao problem induktivnog zaključivanja, ali ovde ćemo se zadržati na upotrebi statistike u određivanju efekata terapije. Primera radi, imamo dve terapije, A i B, i želimo da utvrdimo koja je bolja za zdravlje ljudi. Samim tim što se eksperiment vrši na ljudima, stvara otežavajuću okolnost. Naime, u strogo kontrolisanim uslovima, kao na primer u hemiji, možemo da ponovimo opite gde jedan parametar menjamo, a ostali su fiksirani. Na taj način procenjujemo uticaj samo tog parametra. Međutim, kod eksperimenata na ljudima to je nemoguće. Ne možemo da damo istom čoveku terapiju A i terapiju B i da onda uporedimo. Prinudeni smo da nekima dajemo jednu, a drugima drugu terapiju. Tu nailazimo na rizik od zbunjujućeg faktora (confounding).

Recimo da terapije A i B nemaju nikakav uticaj i da su A primali ljudi koji generalno zdravije žive od ljudi sa B terapijom. Tada bi kasnije analize pokazale da terapija A produžava život, a ona u stvari nije imala nikakav uticaj. U ovom primeru zbunjujući faktor je taj što u jednom skupu imamo više ljudi koji zdravije živi i to utiče na krajnji ishod poređenja. Možemo da pretpostavimo da je slično bilo i sa opservacijama onih koji su uzimali vitamin E suplemente. Ovo je ozbiljan i poznat problem prilikom upoređivanja dva tretmana. Rešenje za njega je pre skoro sto godina dao Ronald Fišer, jedan od najboljih svetskih statističara 20. veka, i to u jednoj reči - randomizacija.

Suština njegovog predloga je u garanciji slučajnog odabira. Ne smemo da zaključujemo na osnovu pukog posmatranja već je potrebno da uvedemo kontrolu u ceo proces. Ako apsolutno slučajno odaberemo pacijente za jednu i za drugu terapiju, i ako ih ima dovoljno mnogo, onda je za očekivati da će oba skupa u proseku po svim faktorima biti ista. Dakle, tada bi u oba skupa trebalo da imamo podjednak broj onih koji se zdravo hrane, mladih, alkoholičara, dijabetičara, i onda možemo uporediti efekte terapija A i B na njima. Problem je, međutim, što je teoretski lako reći da treba primeniti randomizaciju, ali uopšte nije jednostavno dokazati da je neki odabir bio slučajan i to još sprovesti u praksi. Stoga su takvi randomizovano kontrolisani trajali (eksperimenti) veoma skupi, jer su potrebni timovi ljudi i ceo proces dugo traje.

Da li ovo znači da opservacione studije ne vrede? Nikako. Bez njih ne možemo znati šta vredi da se ispita kontrolisanom randomizacijom. Vremenom su se razvile razne vrste opservacionih studija, ali ono što jeste važno da se razume je da postoji izvesna hijerarhija u kvalitetu dizajna studija i da su opservacione ispod randomizovano kontrolisanih trajala. Vitamin E suplement je poučan primer gde se iz opservacionih studija zaključilo jedno, a kasniji randomizovano kontrolisani trajal pokazao drugo. Valja takođe naglasiti da je kvalitet opservacionih studija, po meni, još važniji kad su u pitanju upozorenja stanovništvu. Danas niko ne dovodi u pitanje da pušenje škodi zdravlju, ali kad su Ostin Hil (Austin Bradford Hill) i Ričard Dol (Richard Doll) 1950. godine objavili preliminarnu studiju o tome kako pušenje dovodi do raka pluća, Ronald Fišer ih je žestoko napao i doveo je u pitanje njihov zaključak zbog mogućeg prisustva zbunjujućeg faktora. Ovde postoji i očigledan etički problem. Ako pretpostavljamo da je pušenje štetno, kako možemo da organizujemo studiju gde polovina učesnika mora sledećih pet godina svaki dan da puši?

Postoje razni predlozi kako da se smanji uticaj zbunjujućeg faktora u nekim opservacionim studijama. Kako su troškovi za genetska ispitivanja sve manji, tako pristup poznat pod imenom Mendelova randomizacija se sve više koristi za proučavanje uticaja raznih bioloških karakteriska (biomarkera) na rizik od oboljenja. U tom slučaju umesto dve terapije (A i B) ispitujemo koliko prisustvo, odnosno odsustvo nekog biomarkera utiče na bolest. Suština je da se ovde iskoristi slučajnost koja postoji u našim genima. Pojednostavljeno, ako bismo našli gen čije prisustvo je slučajno raspodeljeno među posmatranom populacijom, onda ne bismo posmatrali sve pacijente i upoređivali one koji imaju biomarker sa onima koji ga nemaju (obična opservacija), već bismo recimo upoređivali samo pacijente koji imaju taj gen i

biomarker sa onima koji nemaju taj gen ni biomarker. Sjajan spoj epidemiologije i genetike!

To što su randomizovane studije kvalitetnije od običnih opservacionih, ne znači da sa njima nema grešaka. Kod njih su samo manje šanse prisustva zbunjujućeg faktora. Svuda gde se zaključuje sa statistikom postoji verovatnoća greške. To nije isto što i verovatnoća omaške u analizi, već procena mogućnosti da recimo u randomizaciji naš slučajan uzorak bude neuobičajen. Takve greške se jedino mogu uočiti i ispraviti ponavljanjem i proverom. Kako u medicinskim istraživanjima imamo sve više eksperimenata, neminovno je da se u nekim od njih slučajno pojavi čudan uzorak i pogrešno se zaključi. Takva je ovde priroda primenjene statistike. Dakle, nije pitanje da li ima grešaka u objavljenim zaključcima, već koliko njih pronalazimo. Sama činjenica da se objavljuju ispravke, znači da neko proverava i to je dobra vest.

A šta je sa drugim oblastima istraživanja gde se statistički zaključuje na osnovu opservacija? Ko tamo randomizuje, ponavlja i proverava? Zar ispravljanje greške u nauci nije stvaralački čin?

Reference koje podržavaju činjenice spomenute u članku

1. Vest objavljena u New York Times-u 20. maja 1993. godine pod naslovom *Vitamin E Greatly Reduces Risk Of Heart Disease, Studies Suggest*

<https://www.nytimes.com/1993/05/20/us/vitamin-e-greatly-reduces-risk-of-heart-disease-studies-suggest.html>

2. Sledeće dve opservacione studije su objavljene u elitnom medicinskom časopisu 1993. godine

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479464>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479463>

3. Vest objavljena u New York Times-u 2. avgusta 2005. godine pod naslovom *Vitamin E Fails to Deliver on Early Promise*

<https://www.nytimes.com/2005/08/02/science/vitamin-e-fails-to-deliver-on-early-promise.html>

4. Klinički trajal koji je pokazao da redovno uzimanje vitamin E suplementa može da bude čak i štetno

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15769967>

5. Induktivno zaključivanje

https://en.wikipedia.org/wiki/Inductive_reasoning

6. Zbunjujući faktor - confounding

<https://en.wikipedia.org/wiki/Confounding>

7. Randomizovano kontrolisani trajali (eksperimenti)

https://en.wikipedia.org/wiki/Randomized_controlled_trial

8. Hijerarhija dizajn studija u medicinskim istraživanjima

https://en.wikipedia.org/wiki/Hierarchy_of_evidence

9. Preliminarna studija od Ostina Hila i Ričarda Dola

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2038856/>

10. Fišerov prvi rad koji dovodi u pitanje povezanost pušenja i raka pluća

<https://www.jstor.org/stable/23737529>

11. Važan rad od Džordža Smita (George Davey Smith) i Šaha Ebrahima (Shah Ebrahim) u kojem predlažu primenu Mendelove randomizacije

<https://academic.oup.com/ije/article/32/1/1/642797>