

# SISTEMATSKI PREGLED PRIMENE DIJAGRAMA TOKA U STUDIJAMA SA KLASTER RANDOMIZACIJOM

## AUTORI

Kostić M.<sup>1</sup>, Ilić A.<sup>1</sup>, Bukumirić Z.<sup>2</sup>, Jovanović J.<sup>3</sup>, Trajković G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra za preventivnu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup> Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Zavod za javno zdravlje, Priština - Kosovska Mitrovica

## SAŽETAK

Dijagram toka studije predstavlja sastavni deo usklađenih standarda o izveštavanju (CONSORT). Preporučuje se njegova primena u izveštavanju oglada sa klaster randomizacijom. Cilj rada je da se predstavi učestalost korišćenja dijagrama toka u klaster randomizovanim studijama u skladu sa standardima o izveštavanju. Urađeno je pretraživanje Medline-a i za analizu izdvojeno 474 studija sa klaster randomizacijom. Studije su pregledane u cilju otkrivanja upotrebe grafičkog prikaza, primene standarda o izveštavanju i vremena publikovanja studije. U zavisnosti od trajanja, studije su podeljene na one koje su prikazale završena istraživanja i one čije je izvođenje još uvek u toku. Učestalost dijagrama toka je bila statistički značajno veća u studijama koje su se pridržavale standarda (86,2%) u odnosu na studije koje nisu koristile CONSORT smernice (71,4%), i u studijama koje su prikazale završena istraživanja (81,2 %) u odnosu na studije koje su predstavljale pilot projekte (54,3%). Primena CONSORT-a je zabeležena u 145 (31%) literaturnih jedinica. Broj klaster randomizovanih studija dobijenih pretraživanjem MEDLINE-a niskom cluster randomized trial [ti] i cluster randomised trial [ti] i primena CONSORT-a u izveštajima klaster randomizovanih studija linearno rastu tokom vremena ( $p < 0,001$ ). Učestalost primene dijagrama toka je veća u izveštajima klaster randomizovanih studija koji su rađeni u skladu sa standardima o izveštavanju.

**Ključne reči:** grafički prikaz toka studije, CONSORT, meta-analiza, klaster randomizovani ogladi.

## UVOD

Klaster randomizovane studije, u kojima su klasteri umesto pojedinaca nasumično raspoređeni u inerventne i kontrolne grupe su sve popularnije i naročito česte u primarnoj zdravstvenoj zaštiti [1].

Klasteri predstavljaju jedinice randomizacije, a članovi klastera jedinice opservacije. Ta razlika između jedinica randomizacije i jedinica opservacije razlikuje klaster randomizovane studije od ostalih tipova randomizovanih studija, sa svim statističkim i praktičnim posledicama [2]. Klasteri mogu da čine grupe pojedinaca, bolnice, škole, geografska područja.

U poređenju sa individualno randomizovanim studijama, klaster randomizovane studije su složenijeg dizajna, zahtevaju više učesnika za dobijanje adekvatne statističke snage, i zahtevaju složeniju analizu [3].

Grupa istraživača i urednika je usaglasila smernice u vidu usklađenih standarda o izveštavanju iz kliničkih oglada. Prve smernice pod nazivom CONSORT objavljene su 1996. godine [4], a njihova poslednja revizija koja sadrži detaljna uputstva o izveštavanju klaster randomizovanih studija urađena je 2010. godine [5]. CONSORT smernice sadrže listu stavki koje bi trebalo da budu uključene u izveštaj studije i dijagram sa prikaz toka ispitanika od početka istraživanja do konačne analize.[5]

U izveštavanju klaster randomizovanih studija neophodno je pored toka ispitanika u dijagramu prikazati i tok klastera. Dijagram toka jasno prikazuje da li je bilo gubitaka klastera tokom izvođenja studije što je od značaja u proceni pristrasnosti i generalizovanju rezultata [6].

Prema našim saznanjima do sada nije sprovedeno nijedno istraživanje o učestalosti grafičkog prikaza toka studije u klaster randomizovanim ogledima.

## CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je da ispitamo učestalost primene dijagrama toka u klaster randomizovanim studijama i njenu povezanost sa primenom standarda o izveštavanju.

## MATERIJAL I METODE

Pretraživanjem baze podataka MEDLINE, do aprila 2013. godine dobijeno je 499 rezultata. Pretraživanje je obuhvatilo klaster randomizovane studije objavljene od 2001. do 2013. godine koristeći u naslovu izraze cluster randomized trial [ti] i cluster randomised trial [ti].

Od 499 studija dobijenih pretraživanjem, 16 rezultata se odnosilo na studije o samoj klaster randomizaciji,

5 rezultata na komentare, 3 studije su bile duplikat i jedan naslov je pripadao veterinarskom časopisu. U analizu su ušle 474 studije u kojima je primenjena klaster randomizacija.

Sve studije koje su ušle u analizu su pregledane radi utvrđivanja upotrebe dijagrama toka studije. Beležena je i godina publikovanja studije i učestalost primene CONSORT smernica u procesu izveštavanja. Deo literaturnih jedinica predstavlja izveštaje o pilot projektima, pa su studije podeljene na završene i one čije je izvođenje još uvek u toku.

Od statističkih metoda za analizu podataka primenjene su deskriptivne metode, metode za testiranje razlike učestalosti, i analiza linearnog trenda. Od deskriptivnih metoda korišćeni su relativni brojevi, a od metoda za testiranje razlike učestalosti primenjen je hi kvadrat test. Za statističku obradu korišćen je statistički softverski paket SPSS 21. U postupku testiranja hipoteza za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) uzeto je 0,05.

## REZULTATI

Od ukupnog broja studija koje su ušle u analizu dijagram toka je imalo 360 (75,9%), dok je bez grafičkog prikaza bilo 114 (24,1%) studija. Primena CONSORT-a je prisutna u 145 izveštaja (31%) sa statistički značajnim porastom tokom vremena ( $p < 0,001$ ). Dijagram toka je statistički značajno učestaliji u studijama koje su se u izveštavanju rukovodile CONSORT smernicama (86,2 % prema 71,4%), (hi kvadrat=12,0, DF=1,  $p=0,001$ ) (tabela 1).

Tabela 1. Učestalost dijagrama u klaster randomizovanim studijama prema CONSORT-u

Dijagram	CONSORT				Ukupno	
	Da		Ne		n	%
Da	125	86.2	235	71.4	360	75.9
Ne	20	13.8	94	28.6	114	24.1
Ukupno	145	100	329	100	474	100

U okviru našeg istraživanja ispitali smo i učestalost dijagrama toka u zavisnosti od trajanja studije. 92 (19,4%) studije su predstavljale pilot projekte, a 382 (80,6%) studije su prikazale završena istraživanja. U klaster randomizovanim studijama čije je izvođenje još uvek u toku, dijagram je bio zastupljen u 54,3% studija, dok je kod završenih studija, učestalost dijagrama statistički značajno veća 81,2 % (hi-kvadrat=29,2, DF=1,  $p < 0,001$ ) (tabela 2).

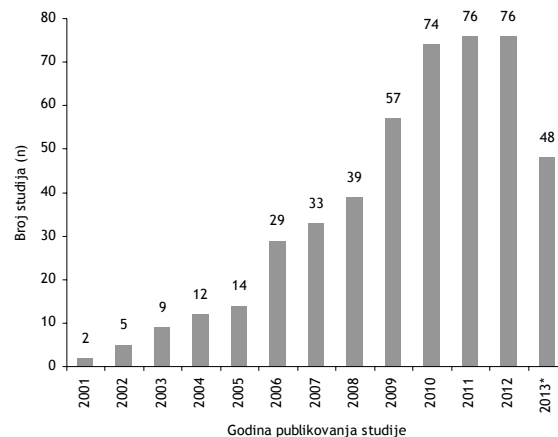
Tabela 2. Učestalost dijagrama u klaster randomizovanim studijama prema trajanju studije

Dijagram	Trajanje studije				Ukupno	
	Završeno		U toku		n	%
Da	310	81.2	50	54.3	360	75.9
Ne	72	18.8	42	45.7	114	24.1
Ukupno	382	100	92	100	474	100

Zabeležen je i statistički značajan porast broja klaster randomizovanih studija dobijenih pretraživanjem MEDLINE-a niskom cluster randomized trial [ti] i cluster

randomised trial [ti], tokom vremena ( $p < 0,001$ ) što je prikazano na grafikonu 1.

Grafikon 1. Broj klaster randomizovanih studija dobijenih pretraživanjem MEDLINE-a niskom cluster randomized trial [ti] i cluster randomized trial [ti] po godinama publikovanja



\*pretraživanje literature je završeno početkom 2013-te godine

## DISKUSIJA

Dijagram toka studije koji sadrži prikaz ispitanika od početka istraživanja, randomizacije, gubitaka, do konačne analize, je sastavni deo standarda od izveštavanja od njihovog usaglašavanja 1996 [4]. Revizije ovih standarda koje se odnose na klaster randomizovane studije [7,3,5] donose promene i u samom dijagramu jer postoji potreba da se pored toka ispitanika grafički prikaže i tok klastera.

Dijagram toka zauzima dragocen prostor u časopisu pa se pojedini urednici mogu rukovoditi time kada je u pitanju uključivanje dijagrama u izveštaj. Međutim Egger i saradnici su mišljenja da randomizovane kontrolne studije treba da budu objavljene u celosti uključujući i dijagram toka [8].

U literaturi nismo pronašli nijedno istraživanje koje se bavi učestalošću dijagrama toka u klaster randomizovanim studijama što je predstavljalo otežavajuću okolnost u toku našeg istraživanja. Takođe nismo pronašli podatak o povezanosti upotrebe dijagrama sa upotrebom usklađenih standarda.

Učestalost dijagrama toka je obrađena u okviru sistematskog pregleda randomizovanih kontrolnih studija o toku ispitanika [9]. Autori ovog istraživanja beleže učestalost grafičkog prikaza toka studije u 2/3 izveštaja što pokazuju i naši rezultati kada su u pitanju ogleđi sa klaster randomizacijom.

Analiza učestalosti dijagrama toka u našem istraživanju ukazuje na veću učestalost dijagrama u izveštajima koji su se pridržavali standarda o izveštavanju iz klaster randomizovanih ogleđi. Sveukupna citiranost CONSORT-a u našem uzorku je niska i prisutna je u 31% studija sa tendencijom porasta tokom vremena. Pridržavanje usklađenih standarda u izveštavanju zavisi i od usvajanja istih od strane časopisa [10].

U literaturi nismo pronašli prikaz uticaja standarda na učestalost dijagrama toka u klaster randomizovanim studijama, ali rezultati više autora prikazuju da pridržavanje standarda pozitivno utiče na kvalitet iz-

veštavanja [11,12]. Takođe, Egger i saradnici potvrđuju da je upotreba dijagrama toka povezana sa kvalitetnijim izveštavanjem u randomizovanim kontrolnim studijama [8].

Uticaj korišćenja dijagrama na kvalitet izveštavanja klaster randomizovanih ogleda prikazuju Ivers i saradnici u sistematskom pregledu klaster randomizovanih ogleda upoređujući kvalitet izveštavanja pre i posle usklađivanja standarda za klaster randomizovane studije 2004 godine [13]. Oni beleže poboljšanja u pet kriterijuma od kojih se dva odnose na tok ispitanika i klastera, uz osvrt da pridržavanje upotrebe dijagrama u skladu sa CONSORT-om unapređuje izveštavanje o toku ispitanika i klastera.

Naše istraživanje je obuhvatilo i analizu učestalosti dijagrama prema vremenu trajanja studije. 1/5 izveštaja u našem uzorku čine pilot projekti od kojih polovina sadrži grafički prikaz toka studije. Dijagram toka je bio učestaliji u studijama koje su završene i koje su prikazale rezultate istraživanja, što je bilo i očekivano.

Analizom broja studija prema godinama publikovanja beležimo porast broja istraživanja u kojima je primenjena klaster randomizacija tokom vremena. Ovi rezultati ukazuju na sve veću popularnost klaster randomizovanih studija što je u skladu sa zapažanjima drugih autora [14,15,1,16,17].

Kao ograničenje našeg istraživanja moramo napomenuti da njime nisu obuhvaćene sve studije u kojima je primenjena klaster randomizacija u datom vremenskom periodu. Naime, klaster randomizovane studije su poznate i pod nazivima field randomized trial, group randomized trial, community based randomized trial, place based randomized trial, prevention trial. Pretraživanjem literature koristeći u naslovu sve pomenute nazive sveli smo naš uzorak na rezultate dobijene niskom cluster randomised trial i cluster randomized trial što čini 80% rezultata dobijenih primarnim pretraživanjem.

## ZAKLJUČAK

Dijagram toka je učestaliji u klaster randomizovanim studijama koje su rađene u skladu sa standardima o izveštavanju.

## LITERATURA

1. Eldridge SM, Ashby D, Feder GS, Rudnicka AR, Ukoumunne OC. Lessons for cluster randomized trials in the twenty-first century: a systematic review of trials in primary care. *Clin Trials*. 2004 Feb;1(1).
2. Sally Kerry SE. *A Practical Guide to Cluster Randomised Trials in Health Services Research*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
3. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2004 Mar 20;328(7441):702-8.
4. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA J Am Med Assoc*. 1996 Aug 28;276(8):637-9.
5. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2012;345.
6. Lawrence H, Moulton RJH. *Cluster Randomised Trials*. CHAPMAN & HALL; 2009.
7. Elbourne DR, Campbell MK. Extending the CONSORT statement to cluster randomized trials: for discussion. *Stat Med*. 2001 Feb 15;20(3):489-96.
8. Egger M, Juni P, Bartlett C. Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. *JAMA J Am Med Assoc*. 2001 Apr 18;285(15):1996-9.
9. Toerien M, Brookes ST, Metcalfe C, de Salis I, Tomlin Z, Peters TJ, et al. A review of reporting of participant recruitment and retention in RCTs in six major journals. *Trials*. 2009;10.
10. Hopewell S, Altman DG, Moher D, Schulz KF. Endorsement of the CONSORT Statement by high impact factor medical journals: a survey of journal editors and journal "Instructions to Authors". *Trials*. 2008;9.
11. Moher D, Jones A, Lepage L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA J Am Med Assoc*. 2001 Apr 18;285(15):1992-5.
12. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust*. 2006 Sep 4;185(5):263-7.
13. Ivers NM, Taljaard M, Dixon S, Bennett C, McRae A, Taleban J, et al. Impact of CONSORT extension for cluster randomised trials on quality of reporting and study methodology: review of random sample of 300 trials, 2000-8. *BMJ*. 2011;343.
14. Bland JM. Cluster randomised trials in the medical literature: two bibliometric surveys. *BMC Med Res Methodol*. 2004 Aug 13;13.
15. Campbell MK, Mollison J, Steen N, Grimshaw JM, Eccles M. Analysis of cluster randomized trials in primary care: a practical approach. *Fam Pract*. 2000 Apr;17(2):192-6.
16. Brierley G, Brabyn S, Torgerson D, Watson J. Bias in recruitment to cluster randomized trials: a review of recent publications. *J Eval Clin Pract*. 2012 Aug;18(4):878-86.
17. Eldridge S, Ashby D, Bennett C, Wakelin M, Feder G. Internal and external validity of cluster randomised trials: systematic review of recent trials. *BMJ*. 2008 Apr 19;336(7649):876-80.

## A SYSTEMATIC REVIEW OF THE USAGE OF FLOW DIAGRAM IN CLUSTER RANDOMIZED TRIALS

Kostić M.<sup>1</sup>, Ilić A.<sup>1</sup>, Bukumirić Z.<sup>2</sup>, Jovanović J.<sup>3</sup>, Trajković G.<sup>2</sup><sup>1</sup> Department of Preventive Medicine, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia<sup>2</sup> Institute of Medical Statistics and Informatics, University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia<sup>3</sup> Institute of Public Health, Pristina- Kosovska Mitrovica

## SUMMARY

Flow diagram represent an integral part of consolidated standards of reporting trials (CONSORT). Its use in reporting cluster randomization trials is highly recommended. The aim of this article is to present frequency of the use of flow diagram in cluster randomized trials in accordance with standards of reporting. The team has researched Medline database and singled-out 474 studies with cluster randomization for analysis. The studies were reviewed to identify the use of graphic representation, compliance with standards of reporting and the date when study was published. Depending from its duration, studies were divided on completed, and those still ongoing. Usage of CONSORT is recorded in 145 (31%) literature units. Frequency of flow diagram was statistically much higher in studies which were in compliance with standards (86,2%), in comparison to those which did not use CONSORT guidelines (71,4%), as well as in completed studies (81,2%) in comparison to pilot project studies (54,3%). Number of cluster randomized trials gathered through MEDLINE's search of key words "cluster randomized trial [ti]" and "cluster randomised trial [ti]", as well as the use of CONSORT in the reports of cluster randomized trials, are showing linear growth over time ( $p < 0,001$ ). Frequency of flow diagram is higher in the reports of cluster randomized trials that were done in accordance with the standards of reporting.

**Key words:** graphic display, CONSORT, meta-analysis, cluster randomized trials.

---