

Miloš Žarković<sup>1</sup>

## ZANEMARENI ASPEKT WHI STUDIJE

Posle objavljivanja 2002. godine, WHI studija promenila je naše mišljenje i korišćenje hormonske supstitucione terapije (HST) u žena posle menopauze [1]. Ovo istraživanje je kasnije kritikovano, a ponuđen je i niz alternativnih objašnjenja dobijenih rezultata [2–4].

Karl Popper je 1934. godine objavio „Logiku naučnog otkrića” (Logik der Forschung). Popper-ov cilj bio je da napravi razliku između nauke i pseudonauke. Njegov osnovni postulat bio je da teorija koja ne može da se opovrgne nije naučna teorija. Teorija je opovrgnuta ukoliko „ključni eksperiment” koji podržava teoriju ne bude uspešan [5]. Ukoliko teorija ne opravda „ključni eksperiment”, mogu da se postave dodatne hipoteze (pomoćne hipoteze) kojima se izvorna teorija zaštititi od odbacivanja. Ovo predstavlja strategiju imunizacije (u „Logika naučnog otkrića” strategija konvencionaliste) [5, 6]. Imunizacija nije nužno loša stvar. Dobro poznat primer je otkriće Neptuna. Poremećaji Uranove orbite dovele su do formiranja hipoteze (pomoćna hipoteza) da iza Urana postoji još neka planeta, a ne do odbacivanje Njutnovih zakona. John Couch Adams je 1843. izračunao orbitu ove planete. Jean Joseph Le Verrier napravio je slične proračune i poslao ih Johan Gotfrid Galle-u u Berlin. Galle je 23. septembra 1846. počeo da traži novu planetu i našao je posle jednog sata traganja. Planeta je nazvana Neptun.

U tom smislu, WHI studija je bila „ključni eksperiment” za korišćenje HST u postmenopauzalnih žena. Osnovno pitanje bilo je da li je HST odgovarajuća intervencija za prevenciju hroničnih bolesti. Na to pitanje mogao je da se da nedvosmislen odgovor. Dakle, postavljen je „ključni eksperiment”. Odgovor je bio negativan. Tako je „ključni eksperiment” bio negativan i teorija HST je oborena. Pokušaju imunizacije teoriju su se odmah razvili, te su formirane „pomoćne hipoteze” da bi zaštitile ovu teoriju od odbacivanja. U „Logici naučnog otkrića”, Karl Popper je pokušao da razdvoji nauku od pseudonauke. On nije pokušao da definiše kada je teorija tačna. Zato je neuspeh „ključnog eksperimenta” o primeni HST kod postmenopauzalnih žena dokazao da je ovo naučna teorija. Takođe, ovo je dovelo do pojave obilja alternativnih hipoteza, koje su bile potrebne da bi osnovna teorija ostala. Ponovna analiza podataka i alternativne hipoteze unapredile su naše znanje i način na koji sada koristimo HST [7, 8].

<sup>1</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Srbije.

Pristrasnost protiv objavljivanja negativnih rezultata je široko rasprostranjena [9, 10]. Pokazano je da znatan broj velikih studija faza 3 ostaju neobjavljeni 5 godina nakon prezentacije. Većina ovih studija imala je negativnih zaključaka [11]. Ova vrsta pristrasnosti u objavljivanju ozbiljno umanjuje razumevanje problema koji se istražuje. Osim toga, neobjavljivanje raskida sporazuma između istraživača, učesnika, sponzora i etičkih odbora [11]. U „Logici naučnog otkrića”, Popper tvrdi da „Teorija dominira nad eksperimentalnim radom, od svog početnog planiranja pa do zadnjeg detalja u laboratoriji” [5]. Stoga, još jedno potencijalno neobjavljivanje negativnih rezultata je potiskivanje činjenica koje se ne uklapaju u teoriju.

WHI studije je pokazala više od uticaja HST na postmenopauzne žene. Ova studija je pokazala sve karakteristike naučnog istraživanja i dokazala značaj negativnih studija.

### **Literatura**

- (1) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321–333.
- (2) Naftolin F, Taylor HS, Karas R, Brinton E, Newman I, Clarkson TB et al. The Women’s Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004; 81(6): 1498–1501.
- (3) Naftolin F, Schneider HPG, Sturdee DW, Birkhauser M., Gambacciani M, Limpaphayom KK et al. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004; 7(4): 333–337.
- (4) Studd J. “Up to general practice to pick up the pieces” – what pieces? – a response to WHI and MWS. *Maturitas* 2003; 46(2): 95–96.
- (5) Popper K. *The logic of scientific discovery*. 2nd English ed. London and New York: Routledge, 2002.
- (6) Popper K. *Objective knowledge*. Oxford: Clarendon Press, 1979.
- (7) Lobo RA Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol* Published online 07 October 2016. doi: 10.1038/nrendo.2016.164. [Epub ahead of print]
- (8) Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 100(11): 3975–4011.
- (9) Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997; 315(7109): 640–645.
- (10) Callahan ML, Wears RL, Weber EJ, Barton C, Young G. Positive-outcome bias and other limitations in the outcome of research abstracts submitted to a scientific meeting. *JAMA* 1998; 280(3): 254–257.
- (11) Krzyzanowska MK, Pintilie M, Tannock IF. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *JAMA* 2003; 290(4): 495–501.