

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Marina Biočić, dr. med.

**IZVORI INFORMACIJA I REPRODUCIBILNOST STRATEGIJA
PRETRAŽIVANJA SUSTAVNIH PREGLEDA IZ PODRUČJA BOLI I
ANESTEZIOLOGIJE**

Doktorski rad

Akademska godina: 2019/2020

Mentorica

prof. dr. sc. Livia Puljak, dr. med.

U Splitu, veljača 2020.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Liviji Puljak na njenom vodstvu i pomoći pri planiranju i izradi istraživanja u sklopu ove disertacije. Također joj se želim zahvaliti na svom ukazanom povjerenju i razumijevanju.

Zahvaljujem koautorima dr. Mahiru Fidahiću i dr. Karli Čikeš na njihovom sudjelovanju i pomoći u izradi istraživanja.

Također zahvaljujem knjižničarki prof. Ani Utrobičić na pruženoj pomoći i savjetima.

Posebno se želim zahvaliti svojoj obitelji na svojoj pruženoj podršci, pomoći i razumijevanju.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Medicina utemeljena na dokazima	1
1.2. Hijerarhija dokaza u medicini	4
1.3. Sustavni pregled	6
1.4. Problemi vezani za sustavne preglede.....	10
1.5. Izvori literature u sustavnim pregledima	12
1.6. Reproducibilnost strategija pretraživanja	16
1.7. Metodološka obilježja sustavnih pregleda iz područja anesteziologije	19
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	21
2.1. Prvo istraživanje	21
2.2. Drugo istraživanje	21
3. METODE.....	22
3.1. Prvo istraživanje	22
3.2. Drugo istraživanje	24
4. REZULTATI	25
4.1. Prvo istraživanje	25
4.2. Drugo istraživanje	30
5. RASPRAVA	34
5.1. Prvo istraživanje	34
5.2. Drugo istraživanje	38
6. ZAKLJUČAK	41
6.1. Prvo istraživanje	41
6.2. Drugo istraživanje	41
7. LITERATURA	42

8. SAŽETAK	51
9. SUMMARY	53
10. ŽIVOTOPIS	55
11. DODACI	58
Dodatak 1. Ostale pretražene elektroničke baze podataka	58
Dodatak 2. Pretraženi Cochrane Specijalizirani Registri	62
Dodatak 3. Ostali pretraženi registri kliničkih pokusa	64
Dodatak 4. Pretraženi izvori sive literature	66

POPIS KRATICA

EBM – eng. *evidence based medicine*

FDA - eng. *Food and Drug Administration*

GRADE - eng. *the Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation*

WHO - eng. *World Health Organization*

PICO - eng. *participants, interventions, comparisons and outcomes*

ICTRP - eng. *International Clinical Trial Registry Platform*

CADTH - eng. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

MOOSE - eng. *Meta-analyses of Observational Studies in Epidemiology*

PRISMA - eng. *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*

QUOROM - eng. *Quality of Reporting of Meta-Analyses*

PICOS - eng. *participants, interventions, comparisons, outcomes, study design*

IQWiG - eng. *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*

EUnetHTA - eng. *Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness*

NICE - eng. *National Institute for Health and Care Excellence*

AMSTAR - eng. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*

CDSR – eng. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

ISRCTN – eng. *International Standard Randomized Controlled Trial Number*

PRESS - eng. *Peer Review of Electronic Search Strategies*

AMED – eng. *Allied and Complementary Medicine Database*

CNKI – eng. *China Academic Journals Full-text Database*

CENTRAL – eng. *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

CINAHL – eng. *The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*

DARE – eng. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*

PEDRo – eng. *Physiotherapy Evidence Database*

1. UVOD

1.1. Medicina utemeljena na dokazima

Filozofi i znanstvenici od antike do danas pokušavali su istražiti i opisati svijet oko sebe. Rezultati njihovih istraživanja i njihova otkrića su imali osobiti utjecaj na napredak u biomedicinskim znanostima. Moderna medicina danas zahtijeva da medicinske intervencije i liječenje pacijenata budu utemeljeni na dokazima. Iako je izraz “medicina utemeljena na dokazima” (eng. *evidence based medicine, EBM*) prvi put upotrijebio Gordon H. Guyatt 1991. godine, povjesničari su zaključili da njeni začeci potječu još iz razdoblja prosvjetiteljstva. Najbolji primjer predstavlja istraživanje Jamesa Lindta o prevenciji skorbuta provedeno 1753. godine, koje se smatra prvim kliničkim pokusom (1). Godine 1962. Američka agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration, FDA*) je donijela zakon kojim su klinička testiranja lijekova postala obvezna. Tijekom 1970-ih i 1980-ih godina naglašava se važnost dokaza u medicinskoj praksi. Nadalje, 1990-ih znanstvena zajednica se posvećuje edukaciji medicinskog osoblja o EBM-u, razvoju smjernica i alata koji pomažu razumijevanju rezultata kliničkih studija (2), a veliku ulogu u tome je odigrao David L. Sackett napisavši priručnik o EBM-u te educirajući medicinsko osoblje (3, 4).

Medicina utemeljena na dokazima je usmjerena boljem donošenju odluka u medicinskoj praksi uzimajući u obzir nabolje dostupne dokaze, kliničko iskustvo liječnika i vrijednosti pacijenata. Najvažniji koraci u primjeni EBM-a uključuju: oblikovanje kliničkog pitanja, traženje najboljih dokaza, kritička procjena dokaza, primjena pronađenih dokaza i procjena učinka EBM-a. U navedenom procesu bitnu ulogu igra procjena dokaza te je iz tog razloga razvijena posebna hijerarhija dokaza u medicine, prema kojoj su sustavni pregledi na vrhu te hijerhije, odnosno najpouzdaniji dokazi – ako su dobro provedeni. Nakon pronalaska prikladnih dokaza liječnici se trebaju osloniti na svoje iskustvo i znanje te razlučiti kako se njihovi pacijenti razlikuju od ispitivanih populacija u istraživanjima te prilagoditi svoje terapijske postupke. Naravno, pacijenti moraju biti uključeni u čitav proces te se njihovi stavovi i želje moraju uzeti u obzir u donošenju medicinskih odluka. Na kraju, kliničar treba ujedno i procijeniti kakva je učinkovitost primjene pronađenih dokaza kako bi se medicinska praksa dodatno unaprijedila (5).

U današnje digitalno doba, kad su rezultati brojnih znanstvenih istraživanja dostupni na internetu kliničarima je omogućen lakši i brži pristup novootkrivenim informacijama o njihovim kliničkim

pitanjima koje su im potrebne u radu s pacijentima. Pozitivna strana EBM-a je i ujedno da se može provoditi i educirati na svim razinama medicinskog sustava, te pomaže u promicanju samostalnog učenja i timskog rada (6). Međutim, najvažnija posljedica ovakvog načina rada u medicini se vidi u poboljšanju terapijskih ishoda i postupaka kod pacijenata. Primjeri poboljšanja liječenja bolesti koristeći spoznaje dobivene iz kliničkih istraživanja se mogu pronaći u svim medicinskim poljima. Jedan od njih je liječenje Bellove paralize kortikosteroidima koje se randomiziranim kliničkim pokusom pokazalo kao najbolja terapija za navedeno stanje, a dotadašnja dodatna terapija antiviralnim lijekom se pokazala kao neučinkovita. Rezultati tog istraživanja su omogućili razvoj učinkovite strategije liječenja bolesti koja uzrokuje stres i neizvjesnost u pacijenata zbog svoje kliničke slike i procesa oporavka (7).

Meta-analiza 13 istraživanja koji su analizirali učinkovitost testa kalprotektina iz uzorka stolice za otkrivanje upalne bolesti crijeva je pokazala da je navedeni test doista učinkovit i isplativ. Time je smanjen broj pacijenata koji se podvrgavaju kolonoskopiji koja je izrazito neugodna za pacijente, a to je ujedno omogućilo da se takva dijagnostika usmjeri na pacijente s ozbiljnijim poremećajima poput Crohnove bolesti i karcinoma probavnog sustava (8).

Istraživanje o najboljem načinu poroda s djetetom u položaju na zadak je pokazalo da je smrtnost novorođenčadi pri vaginalnom porodu 1%, a pri carskom rezu 0,03%. Rezultati tog istraživanja su potakli daljnja istraživanja o toj temi i doveli su do standardizacije carskog reza kao načina poroda kod djeteta u položaju na zadak (9). Doll i suradnici su godine 1954. objavili istraživanje o povezanosti pušenja s karcinomom pluća i srčanim bolestima koje je u potpunosti promijenilo pristup liječenju tih bolesti te potaknulo uključenje javnih službi u prevenciju kroz zabrane pušenja cigareta (10).

S druge strane, postoje brojni problemi koji se povezuju s EBM-om. Prema hijerarhiji dokaza u medicini, sinteza dokaza je na vrhu hijerarhije, a većina dokaza na koje se oslanjamo objavljena je u znanstvenoj literaturi. Međutim, jedan od problema koji se veže za sintezu dokaza je pristranost u objavljivanju; naime, dobro je poznato da se istraživanja s pozitivnim rezultatima lakše objavljuju u znanstvenim časopisima (5). Primjerice, istraživanje koje su još 1993. objavili Dickersin i Min je pokazalo da postoji povezanosti između “značajnih” rezultata i objave meta-analiza u časopisu. Povezanost istraživanih varijabli je bila značajnija kada su se analizirali kontrolirani pokusi, a još značajnija s randomiziranim kliničkim pokusima. Autori su zaključili da

je neobjavljivanje istraživanja rezultat odluka istraživača. Zbog važnosti meta-analiza u procjeni učinkovitosti i sigurnosti terapijskih intervencija, autori su kao mjeru prevencije pristranosti naveli registraciju randomiziranih kliničkih pokusa (11).

Također, poseban problem predstavlja trend znanstvenih istraživanja financiranih od strane multinacionalnih tvrtki. Godine 2016. John P. A. Ioannidis je objavio poseban osvrt na tu pojavu. Kao jedan od zagovaratelja EBM-a kritizirao je tvrtke koje financiraju istraživanja i liječnike koji sudjeluju u takvim istraživanjima. Kao glavni problem je detektirao inflaciju velike količine novca privatnih tvrtki za koji se medicinske institucije natječu i pretvaranje predstavljanja znanstvenih projekata u marketinške prezentacije koje sadrže nerazumne najave projekata o izlječenju najtežih bolesti današnjice da bi se ispostavilo da takvi projekti još nemaju rezultate primjenjive u praksi. Nadalje, zbog pritiska financijskog sektora u zdravstvu kliničari nerado provode istraživanja čiji bi rezultati mogli pokazati da je potrebno manje pretraga i intervencija u procesu liječenja nekih stanja. Osvrnuo se i na problem autorstva mnogih tako financiranih istraživanja gdje kliničari ko-autori uopće ne sudjeluju niti u jednoj fazi istraživanja, ali svojim "sudjelovanjem" daju klinički značaj istraživanju (12).

EBM pridaje posebnu važnost randomiziranim kliničkim pokusima, ali njihovo provođenje nije uvijek moguće i etički opravdano. To je osobito slučaj s vrlo rijetkim bolestima (5). Za takve bolesti Abrahamyan i suradnici predlažu drugačije vrste istraživanja poput presječnih, "n-of-1", istraživanja s randomiziranim placebo faznim ustrojem i druge (13). Vremensko razdoblje od planiranja randomiziranog kliničkog pokusa do dobivanja rezultata je dugo te se terapijski postupci koji se istražuju u tom razdoblju mogu promijeniti što takvu studiju čini zastarjelom. U samom primjenjivanju EBM-a medicinsko osoblje često ne uzima u obzir stavove pacijenata, što je ključan dio prakse medicine utemeljene na dokazima (5).

Naravno, poznavanje teorije i osnova EBM-a je tek dio čitavog procesa. Da bi EBM doista zaživio i imao utjecaj na pacijente i čitavi sustav zdravstva, on se treba ujedno i primijeniti na pravilan način u medicinskoj praksi (eng. *evidence based practice, EBP*). Ablarquni i suradnici su 2018. godine sastavili izjavu temeljenu na sustavnom pregledu i anketnom istraživanju kojom su željeli usuglasiti koje su osnovne vještine unutar EBP-a koje medicinsko osoblje mora savladati. Autori tog istraživanja su zabilježili 86 osnovnih kompetencija podijeljenih u nekoliko glavnih EBP domena (14).

Nadalje, Murad i suradnici u svom istraživanju nude konkretne prijedloge kako rezultate sustavnih pregleda i meta-analiza, koji predstavljaju najvišu razinu dokaza, primijeniti u liječenju pacijenata. Prvo, kliničar mora ocijeniti metodologiju sustavnog pregleda gledajući: kako je postavljeno kliničko pitanje, koliko iscrpno je pretražena literatura, je li studija reproducibilna, jesu li rezultati studije primjenjivi u klinici te je li u studiji napravljena ocjena stupnja povjerenja u procjenu učinkovitosti istraživane intervencije. Drugo, kliničar treba sam provesti ocjenu stupnja povjerenja u procjenu učinkovitosti intervencije obraćajući pozornost na informacije o riziku pristranosti, koliko su rezultati točni i dosljedni, je li se rezultati izravno odnose na pacijenta te postoji li pristranost u izvještavanju (15). Iako su u teoriji jasno postavljena pravila i postulati EBP-a, kliničari često nailaze na prepreke u samoj primjeni EBP-a. Duncombe i suradnici su kao prepreke naveli nedovoljne resurse za primjenu rezultata istraživanja, lošu edukaciju o metodama istraživanja, nedovoljan pristup mentorima EBP-a i nedovoljan autoritet (16).

Kada je u pitanju stav kliničara prema EBM-u, brojna istraživanja su pokazala da liječnici općenito imaju pozitivan stav prema EBM-u (17-20). Hong i suradnici su analizirali stavove liječnika na internističkim i kirurškim odjelima u tri kineske bolnice. Njihovi rezultati su pokazali da 65% ispitanih liječnika poznaje EBM, a 76% liječnika često ili ponekad primjenjuje EBM u praksi. Kao najčešće prepreke u primjeni EBM-a kineski liječnici su naveli pojedinačne razlike u bolestima, manjak ulaganja bolnice i odjela te lošu suradnju pacijenata (17).

Rezultati ankete koju su Risahmawati i suradnici 2011. godine proveli među japanskim liječnicima pokazali su da više od polovice ispitivanih liječnika razumije osnovnu terminologiju EBM-a, ali samo ima dobro razumijevanje osnovnih vještina EBM-a. Unatoč poznavanju osnova EBM-a, samo 3% ispitanika je navelo da ih primjenjuje u svojoj praksi (18). U starijoj studiji objavljenoj 2006. godine pokazalo se da se čak 80% norveških liječnika složilo da EBM pomaže liječnicima u medicinskoj praksi, a 52% da unaprjeđuje zdravlje pacijenata. Međutim, kao probleme u njegovoj primjeni naveli su nedostatak vremena i otežano pretraživanje literature (19). Sustavni pregled objavljen 2018. godine je također pokazao slične rezultate prethodnih studija, a kao rješenje problema u provođenju EBM-a predlaže smanjenje obujma posla za liječnike te dostupnost prethodno filtriranih dokaza da bi se pronašla najrelevantnija i najkvalitetnija istraživanja (20).

1.2. Hijerarhija dokaza u medicini

U medicini utemeljenoj na dokazima izrazito je važno da medicinsko osoblje može procijeniti koja znanstvena istraživanja imaju odgovarajuću empirijsku vrijednost u praksi. Iz tog razloga su znanstvenici razvili hijerarhiju dokaza koja se tijekom zadnja tri desetljeća često mijenjala i nadograđivala. U početnoj fazi hijerarhija dokaza se temeljila na ustroju kliničkih istraživanja, postavljajući randomizirane kliničke pokuse na vrh hijerarhije. Međutim, zaključeno je da se randomizirani klinički pokusi ne bi trebali smatrati najvišom razinom dokaza s obzirom da mogu biti pristrani. Spoznavši da vrijednost dokaza u medicini nije u ustroju istraživanja, nego u metodi prikupljanja dokaza, znanstvenici su na vrh hijerarhije postavili sustavne preglede. Njihova je vrijednost u medicini velika ne samo jer predstavljaju presjek svih do sada objavljenih dokaza, nego i zato što uključuju i druge ustroje istraživanja osim randomiziranih kliničkih pokusa. Po osnutku Cochrane kolaboracije, neprofitne organizacije koja se od 2015. naziva samo Cochrane, sustavni pregledi doživljavaju veliki napredak u metodologiji. Cochrane danas ima članove u više od 130 zemalja (2).

Godine 2004. je predložen novi način procjene kvalitete dokaza koji se zove GRADE (*eng. the Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation*), a koji je prihvatilo više od 100 organizacija, uključujući Cochrane, Svjetsku zdravstvenu organizaciju (*eng. World Health Organization, WHO*) i druge (2). Prednosti GRADE sustava procjene kvalitete dokaza uključuju: činjenica da ga je izradila velika grupa raznih stručnjaka koji izrađuju smjernice, jasno su odvojeni procjena kvalitete dokaza i snaga preporuka, izričita procjena važnosti alternativnih strategija, jasno određeni i iscrpni kriteriji za smanjivanje ili povećavanje ocjene kvalitete dokaza, transparentan process prelaska od dokaza prema preporukama, pridavanje važnosti vrijednostima i preferencijama, jasna interpretacija preporuka za kliničare, pacijente i zakonodavce te korisnost za sustavne preglede, procjenu zdravstvenih tehnologija i smjernice. Ovaj sustav dijeli studije prema kvaliteti u četiri kategorije: visoke, srednje, niske i vrlo niske kvalitete, a definirane su prema vjerojatnosti promjene procjene učinkovitosti. Druga domena GRADE sustava, snaga preporuke, je određena time koliko željeni učinci intervencije nadmašuju neželjene učinke (21). Prema GRADE hijerarhiji postoje četiri razine dokaza. U najnižoj kategoriji su prikazi slučaja i mišljenja stručnjaka, zatim slijede studije istraživanja slučajeva i kontrola. U drugoj kategoriji se nalaze nerandomizirane kontrolirane studije i kohortne studije. Prvu i najvrijedniju kategoriju u

hijerarhiji dokaza čine sustavni pregledi randomiziranih studija i randomizirani klinički pokusi, s time da mjesto na samom vrhu hijerarhije zauzimaju upravo sustavni pregledi randomiziranih kliničkih pokusa (22).

1.3. Sustavni pregled

Sustavni pregledi su sekundarna istraživanja koja predstavljaju sažetak odgovarajućih studija (23). U eri medicine utemeljene na dokazima predstavljaju okosnicu istraživačkog rada u medicini što dokazuje činjenica da je danas dostupno gotovo 200 000 sustavnih pregleda, a na godišnjoj razini ih se objavi 30 000 (24). Najvažnije odlike koje čine svaki sustavni pregled uključuju jasno iskazani ciljevi, unaprijed određeni kriteriji uključenja, reproducibilna metodologija, sustavno pretraživanje literature, procjena vrijednosti rezultata uključenih studija te njihov sustavan prikaz. Mnogi sustavni pregledi sadrže i meta-analize koje omogućuju bolju procjenu učinka intervencija u zdravstvu (23).

Prema Cochraneovom priručniku za izradu sustavnih pregleda (eng. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*) prvi korak u izradi sustavnog pregleda je postavljanje kliničkog pitanja. Autori to pitanje trebaju opisati u ciljevima istraživanja, a to treba uključiti opis ispitanika, ispitivane intervencije i usporedbe te vrste ishoda. U oblikovanju kliničkog pitanja autorima pomaže akronim PICO (eng. *Participants, Interventions, Comparisons and Outcomes*) (23).

Slijedeći korak uključuje detaljniji opis kliničkog pitanja kroz predstavljanje kriterija uključenja i isključenja studija, a to je obilježje kojim se sustavni pregled razlikuje od, primjerice, narativnog pregleda. Kriteriji uključenja ispitanika moraju biti oblikovani tako da sustavni pregled uključi pronalaženje studija koje će omogućiti da se dobije odgovor na kliničko pitanje. Pri odabiru ispitanika autori moraju definirati bolest koju istražuju, odrediti najvažnija obilježja ispitanika i njihove demografske čimbenike, odrediti mjesto gdje se vrši istraživana intervencija (npr. bolnica, razne zdravstvene ustanove) te postoje li ispitanici koje treba isključiti. Ograničavanje populacije ispitanika na temelju određenih obilježja mora se temeljiti na postojećim dokazima te prethodno

definirano. Ukoliko autori nisu sigurni postoje li velike razlike u učincima među podskupinama uključenih ispitanika, savjetuje se uključiti sve podskupine i odrediti sve moguće razlike u učincima pri njihovoj analizi (23).

Odabir studija za uključenje u sustavni pregled je također ključna stavka u njihovoj metodologiji te zahtijeva definiranje istraživane intervencije i intervencije s kojom se uspoređuje navedena intervencija.

Osim toga, potrebno je uzeti u obzir postoje li varijacije u intervenciji poput doze i načina primjene lijeka te hoće li te varijacije biti uključene u sustavni pregled, kako analizirati studije koje su uključile samo dio intervencije i studije koje su kombinirale dodatnu intervenciju uz osnovnu intervenciju (23).

Slijedeći važan korak uključuje definiranje ishoda istraživanja. Iako u nekim slučajevima ishodi mogu ujedno biti i kriteriji isključenja, savjetuje se da se takav način biranja studija za uključenje u sustavni pregled izbjegava. Ishodi navedeni u sustavnom pregledu ne moraju odgovarati ishodima uključenih studija jer su ishodi sustavnih pregleda određeni potrebama kliničara, pacijenata, javnosti, administratora i zakonodavaca. Autori moraju odrediti i način mjerenja ishoda, koji uključuje objektivno i subjektivno mjerenje, te vrijeme trajanja ishoda. Jedan od predloženih načina podjele ishoda s obzirom na vrijeme njihovog trajanja je na kratkoročne, srednjoročne i dugoročne (23).

Pri određivanju ishoda autori moraju biti oprezni jer uključenje suvišnih ishoda i podataka može navesti na pogrešne zaključke o intervenciji. Primjerice, uključenje indirektnih ishoda (eng. *indirect or surrogate outcomes*) poput laboratorijskih i radioloških nalaza ne odgovaraju na pitanje je li intervencija doista učinkovita. Glavne ishode istraživanja treba podijeliti na primarne i sekundarne ishode, te njihov broj po mogućnosti ograničiti na sedam ishoda. Primarni ishodi uključuju dva ili tri ishoda na temelju čije analize se mogu donijeti zaključci o ispitivanoj intervenciji. Da bi rezultati sustavnog pregleda bili relevantni ishodi istraživanja moraju obuhvatiti nuspojave ispitivane intervencije i ekonomske ishode (23).

Iako sustavni pregledi svojim ustrojem omogućuju analizu svih vrsta studija, sustavni pregledi randomiziranih kliničkih pokusa se ipak smatraju najvišom razinom dokaza, pa tako organizacija Cochrane u najvećoj mjeri izrađuje sustavne preglede randomiziranih kliničkih pokusa. Međutim,

sustavni pregledi ne moraju biti ograničeni na randomizirane kliničke pokuse nego mogu uključiti istraživanja bilo kojeg ustroja (23).

Bitna stavka izrade sustavnog pregleda je i definiranje širine istraživanog područja koje može biti široko ili usko definirano. Primjerice, autori mogu izabrati opću temu o učinkovitosti neke intervencije ili mogu točno definirati bolest i populaciju pacijenata za koje se istražuje učinkovitost određene intervencije.

Svaki od navedenih ograničenja širine istraživanog područja imaju svoje prednosti i nedostatke, a odluka o tome ovisi o raznim čimbenicima koji uključuju važnost istraživanog pitanja i dostupnost resursa (23).

Preraživanje literature predstavlja izrazito važan korak u izradi sustavnog pregleda koji uključuje definiranje izvora literature, planiranje procesa pretraživanja i osmišljavanje strategije pretraživanja. Ključno je da je pretraživanje iscrpno te da uključuje pretraživanje i drugih izvora literature osim uobičajenih jer se na taj način sprječava pristranost (23). Autorima se savjetuje da pretraže najmanje dvije elektroničke baze podataka kako bi pronašli sve relevantne studije, da izaberu odgovarajuće baze podataka te da obrate pozornost na filtere kojima će ograničiti svoje pretraživanje (25).

Pri izradi algoritma pretraživanja autorima se preporučuje da u njega uključe operatore poput AND ili OR i znakove poput \$ ili * kako bi učinili svoju pretragu osjetljivijom te da i vremenski ograniče svoju pretragu. Algoritam pretraživanja može sadržavati i operator ADJn ili NEAR/n kojim se pronalaze članci u kojima su ključni pojmovi udaljeni za određeni broj (n) riječi jedni od drugih (25).

Nakon provedenog pretraživanja izvora informacija potrebno je pregledati rezultate pretraživanja i po potrebi revidirati algoritam pretraživanja. Također se preporuča da autori pretraže i svu neobjavljenu literaturu što uključuje pretraživanje referenci, ručno pretraživanje, pretraživanje literature na stranim jezicima, pretraživanje poglavlja iz knjiga te kontaktiranje autora istraživanih studija radi dodatnih informacija o studijama. Osim navedenih izvora literature preporučuje se pretražiti i sivu literaturu koja uključuje disertacije, kongresne sažetke te neke elektroničke baze poput OpenGrey, *OpenDOAR*, WorldCat i Google Scholar. Cilj svih navedenih mjera u pretraživanju literature je obuhvatiti sve objavljene i neobjavljene studije kako bi se smanjila

moćnost pristranosti u objavljivanju koja se definira kao sklonost objavljivanju publikacija koje imaju statistički značajne rezultate ($p < 0.05$) (25).

Slijedeći korak predstavlja probir odgovarajućih studija za uključenje u sustavni pregled. Zapisi dobiveni pretraživanjem mogu se unijeti u programe poput EndNote ili RefWorks koji olakšavaju upravljanje velikom količinom članaka dobivenih pretragom te pomoću kojih se mogu odstraniti duplikati. U prvoj fazi probira potrebno je pregledati naslove i sažetke članaka te prema kriterijima uključnja i isključenja izabrati studije koje sigurno ili vjerojatno odgovaraju kriterijima uključnja. U drugoj fazi probira pregledavaju se cjeloviti tekstovi članaka koji su zadržani u prvoj fazi probira te je u toj fazi važno pregledavanje metoda i rezultata studija u cjelovitom tekstu. Radovi koji se odbace u drugoj fazi probira trebali bi se navesti u tablici isključenih studija, s cjelovitom referencom na te radove i zajedno s detaljnim razlozima isključenja, kako bi odlučivanje autora sustavnog pregleda bilo transparentno (25).

Nakon probira slijedi procjena kvalitete uključenih studija, odnosno rizika od pristranosti. Postoji veliki broj alata koji se koriste za procjenu kvalitete analiziranih studija. Ti alati razmatraju ustroj istraživanja, reprezentativnost uzorka, primjerenost odabira ispitanika ili istraživanog stanja, mjerenje varijabli studije, zbunjujuće čimbenike, statističku analizu, kvalitetu izvještavanja, autorske sukobe interesa i druge čimbenike (25). Cochrane koristi Cochraneov alat za procjenu rizika od pristranosti koji ima sedam domena (23).

Valja naglasiti da procjena kvalitete studija ne smije biti odlučujući čimbenik pri uključivanju i isključivanju studija u sustavni pregled. Nakon što se provede probir i procjena kvalitete studija, slijedi ekstrakcija podataka iz uključenih članaka (25).

Posljednji korak u metodologiji sustavnih pregleda je analiza sakupljenih podataka i sinteza podataka koja može biti kvalitativna ili kvantitativna. Meta-analizu je moguće provesti ako su u studiji prezentirani kvantitativni podaci, ako studije istražuju slične teme i imaju sličan ustroj, ako prikazuju odnose između dvije varijable te ako imaju rezultate koji se mogu prikazati kao standardizirane veličine učinka. Stoga je prije provođenja meta-analize potrebno provjeriti heterogenost uključenih studija. Ukoliko su uključene studije previše heterogene, statistički ili klinički, onda se pristupa kvalitativnoj analizi studija (25).

U izradi sustavnog pregleda trebala bi sudjelovati najmanje dva autora i to na način da sve ključne korake, kao što su probir rezultata pretraživanja, probir cjelovitih tekstova, vađenje podataka i procjena rizika od pristranosti, rade dva autora neovisno. Na taj način se smanjuje moguća pristranost i nenamjerne pogreške. Lošiji, ali još uvijek prihvatljiv pristup, je da jedan autor radi te ključne korake, a da drugi autor sve provjeri. Ako jedan autor radi sve korake, veća je mogućnost pristranosti i pogreške. Postoji mišljenje da se radovi koji se nazivaju sustavnim pregledima, a imaju samo jednog autora ili samo jednu pretraženu bazu, zapravo ne bi trebali smatrati sustavnim pregledima (26).

1.4. Problemi vezani za sustavne preglede

Iako su na vrhu piramide dokaza u medicini, sustavni pregledi nisu nužno savršeni. S metodološke strane, problemi u sustavnim pregledima se mogu javiti u bilo kojoj fazi izrade. Primjerice, postavljeno kliničko pitanje mora biti relevantno, a ne bi se smjelo mijenjati nakon početka provedbe istraživanja jer se time onda mora mijenjati čitava strategija pretraživanja. Također, strategije pretraživanja moraju biti takve da obuhvaćaju svu literaturu relevantnu za pitanje koje se istražuje. Ponekad su istraživanja uključena u sustavni pregled loše kvalitete, što se onda često poistovjećuje s lošom kvalitetom sustavnog pregleda, iako autori sustavnog pregleda i s najboljom metodologijom ne mogu utjecati na to što će naći u literaturi. U praksi se u sustavnim pregledima koriste brojni načini procjene kvalitete studija što može utjecati na konačnu procjenu učinkovitosti istraživane intervencije. Do lošeg sustavnog pregleda mogu dovesti i zanemarivanje heterogenosti uključenih studija, pristranost u objavljivanju i nepravilna analiza sakupljenih podataka (27).

Posljedice loše metodologije sustavnih pregleda mogu biti ozbiljne. Naime, zaključci takvih sustavnih pregleda mogu biti netočni te mogu dovesti do loših odluka u medicinskoj praksi (27). Jedan od takvih primjera su Ford i suradnici prezentirali u svojoj studiji o greškama u sustavnim pregledima o farmakološkim intervencijama za iritabilni sindrom crijeva. Analizom 8 meta-analiza su pokazali da je u njih 5 uključeno 13% do 29% studija koje ne odgovaraju kriterijima uključenja, čime se uključilo 8% do 26% pacijenata. Također, u 6 meta-analiza je ustanovljeno da nije uključeno 17 studija koje odgovaraju kriterijima čime 3% do 11% mogućih ispitanika nije uključeno, a u svim analiziranim meta-analizama je došlo do grešaka u vađenju podataka (28).

Čak i ako je sustavni pregled metodološki dobro proveden, problem može nastati u lošoj interpretaciji rezultata. Liječnici pri interpretaciji rezultata i njihovoj primjeni moraju uzeti u obzir individualne značajke stanja svog pacijenta i istraživačko pitanje koje se postavlja u samom sustavnom pregledu. Naime, sustavni pregled koji odgovara i na kliničko pitanje slično onome koje se tiče pacijenta neće uputiti liječnika na dobar put u planiranju terapije za pacijenta. Velika zamjerka sustavnim pregledima je i zanemarivanje istraživanja nuspojava i mogućih štetnosti medicinskih intervencija za pacijente. Na kraju, svi navedeni nedostaci sustavnih pregleda se moraju uzeti u obzir osobito pri sastavljanju smjernica za liječenje bolesti jer ako se one temelje na lošim istraživanjima to može dovesti do izrazito loših posljedica za pacijente (27).

Veliki problem predstavlja pristranost u objavljivanju studija gdje se češće objavljuju studije koje imaju pozitivne rezultate istraživanja od studija koje pokazuju da istraživana intervencija nema učinka ili je učinak potpuno suprotan. Nekoliko čimbenika uzrokuje ovu pojavu, a oni uključuju sve sudionike procesa izrade i objave studije. Iako postoji sklonost urednika ka objavljivanju studija s pozitivnim rezultatima jer su primamljiviji, ipak pokazalo se da sami autori također dijele svoj dio odgovornosti u neobjavljanju negativnih rezultata. Strah od odbacivanja članka od strane časopisa je činio vrlo mali dio razloga za takvu odluku, a ostali najčešći razlozi neobjavljanja su bili manjak vremena, nedovršena studija, nevažni ili negativni rezultati, loša kvaliteta studije i drugi. Autori također pridonose pristranosti mijenjanjem hipoteze ukoliko dobiveni rezultati nisu pozitivni (eng. *HARKing, hypothesizing after the results are known*) ili falsificiranjem rezultata. Važan čimbenik u neobjavljanju negativnih rezultata su postale i farmaceutske tvrtke koje sprječavaju objavljivanje takvih studija ukoliko su ih financirale (29). Neke studije koje su proučavale pristranost u objavljivanju (eng. *publication bias*) su pokazale da nedovoljan broj sustavnih pregleda provodi takvu analizu, i to samo 43% sustavnih pregleda iz anestezioloških časopisa (30), 51 od 182 uključena sustavna pregleda iz onkoloških časopisa (31) te samo 22% u dermatološkim časopisima (32). U svim navedenim časopisima autori se slažu da bi procjena pristranosti u objavljivanju trebala biti važan dio sustavnih pregleda kako bi se ona i spriječila (30-32).

Ioannidis je u svom članku objavljenom 2016. godine ukazao na još jedan problem sustavnih pregleda, a to je njihova hiperprodukcija. Od 1986. do 2015. godine se bilježi povećanje publikacije sustavnih pregleda i meta-analiza. To povećanje je donekle razumljivo s obzirom da je

postojala potreba da se sintetizira sva stara literatura, ali problematičan je trend nastavka povećanja produkcije sustavnih pregleda i meta-analiza od 67% 2010. do 132% 2014. godine. Također, indikativno je da se na godišnjoj razini objavljuje više sustavnih pregleda randomiziranih kliničkih pokusa nego samih randomiziranih pokusa. U velikom broju slučajeva objavljeni sustavni pregledi i meta-analize su suvišni, a to je najbolje vidljivo u području liječenja depresije gdje je u razdoblju od 2007. do 2014. godine objavljeno 185 meta-analiza o antidepresivima. Ioannidis ukazuje da hiperprodukciju sustavnih pregleda i meta-analiza velikim dijelom pokreće farmaceutska industrija. Nažalost, takav pristup izradi sustavnih pregleda, koji bi trebali biti oslonac kliničarima u praksi, rezultirao je velikim brojem studija loše kvalitete (33).

Negativna percepcija o sustavnim pregledima u dijelu znanstvene zajednice predstavlja dodatni problem vezan za sustavne preglede. Naime, istraživanje objavljeno među voditeljima poslijediplomskih doktorskih studija u Europi 2017. godine pokazalo je da je u 47% europskih poslijediplomskih programa sustavni pregled prihvaćen kao doktorska disertacija, ali samo 20% ispitanika je smatralo da sustavni pregledi ispunjavaju kriterije za doktorsku disertaciju. Navedeni razlozi neprihvatanja sustavnih pregleda su uključivali mišljenje da sustavni pregledi nisu rezultat individualnog rada doktoranda nego više timskog rada te da proizvedeni sustavni pregledi ne rezultiraju novim saznanjima. S druge strane, ispitanici koji su sudjelovali u tom istraživanju pokazali su loše poznavanje osnova o sustavnim pregledima i meta-analizama (34). Ohrabrujući podatak je da većina urednika biomedicinskih kliničkih znanstvenih časopisa smatra sustavne preglede originalnim istraživanjima i objavljuju ih. Na to ukazuje nedavno objavljena studija koja je pokazala da 80% ispitanih urednika ključnih kliničkih časopisa (eng. *core clinical journals*) smatra sustavne preglede originalnim istraživanjima, a 91% ih objavljuje (35).

1.5. Izvori literature u sustavnim pregledima

Detaljno pretraživanje literature u sustavnim pregledima je ključno jer poboljšava kvalitetu i točnost sustavnih pregleda. Lam i suradnici su u studiji objavljenoj 2016. godine istraživali broj pretraženih baza podataka u sustavnim pregledima i meta-analizama objavljenima 1994., 2004. i 2014. godine. Rezultati studije su pokazali trend povećanja broja pretraženih bibliografskih baza podataka od 1994. do 2014. godine. Prosječan broj pretraženih baza podataka u sustavnim

pregledima objavljenima godine 1994. je bio 1,62, godine 2004. 3,34, a godine 2014. taj broj je bio 3,73. Od svih analiziranih sustavnih pregleda objavljenih 1994. godine, 60% je imalo samo jednu pretraženu bibliografsku bazu. To istraživanje je pokazalo da se taj postotak godine 2014. smanjio na čak 10% (36).

Neke studije su istražile i koje su optimalne kombinacije bibliografskih baza podataka u pretraživanju literature za sustavne preglede. Bramer i suradnici su zaključili da bi za najtočnije rezultate istraživači morali pretražiti Embase, MEDLINE, Web of Science i Google Scholar. Autori te studije su procijenili da 60% objavljenih sustavnih pregleda ne uspijevaju pronaći čak 95% svih dostupnih studija jer ne pretražuju važne baze podataka (37).

Slična studija objavljena 2018. je pokazala da je za sustavne preglede o kirurškim intervencijama optimalno pretražiti MEDLINE i CENTRAL za randomizirane kliničke pokuse, a za nerandomizirane studije umjesto CENTRAL-a optimalno je pretražiti Web of Science (38).

Drugi preporučeni izvor literature u pretraživanju predstavljaju klinički registri. To su baze podataka u kojima se objavljuju protokoli kliničkih pokusa. Njihova važnost se sve više prepoznaje u znanstvenoj zajednici, čega je najbolji pokazatelj osnivanje nacionalnih i regionalnih registara. Svjetska zdravstvena organizacija je prije deset godina osnovala platformu ICTRP (eng. *International Clinical Trial Registry Platform*) kojoj je bio cilj sažeti sve informacije postojećih registara (39).

Baudard i suradnici su u studiji objavljenoj 2017. godine ustanovili da bi pretraživanje kliničkih registara trebalo biti dio izrade sustavnih pregleda s obzirom na svoju korisnost. Unatoč tome, ustanovili su da 52% analiziranih sustavnih pregleda nije pretražilo kliničke registre. S druge strane, dodatak novopronađenih randomiziranih kliničkih pokusa nije kvalitativno promijenio rezultate istraživanih sustavnih pregleda. Zaključci navedene studije također naglašavaju neobjavljivanje rezultata kliničkih studija u registrima kao problem za istraživače (40). Nedovoljno pretraživanje kliničkih registara je pronađeno i u sustavnim pregledima iz područja anesteziologije. Rezultati studije objavljene 2017. godine su pokazali da od 415 analiziranih sustavnih pregleda objavljenih u anesteziološkim časopisima samo 11,8% je pretražilo kliničke registre. Analizirani Cochrane sustavni pregledi su u većem postotku (58,9%) pretražili kliničke registre (41).

Pri pretraživanju literature za sustavne preglede sve više se prepoznaje važnost uključenja sive literature zbog njene dokazane korisnosti u dobivanju potpunijih rezultata sustavnih pregleda. GreyNet (eng. *the Grey Literature Network Service*) definira sivu literaturu kao područje u knjižničarstvu i informacijskoj znanosti koje se bavi proizvodnjom, distribucijom i pristupom raznim vrstama dokumenata koji se proizvode u svim razinama vlade, akademske zajednice, biznisa i raznih organizacija u elektroničkom ili tiskanom formatu, a nije objavljeno u komercijalnim publikacijama (42).

Iako postoje dokumenti u kojima je donekle kategorizirana siva literatura poput Grey Matters dokumenta kojega je objavila Kanadska agencija za lijekove i tehnologije u zdravstvu (eng. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH*) (43), i dalje je teško pretraživati sivu literaturu (42). Hartling i suradnici su otkrili da su sustavni pregledi o razvojnim psihosocijalnim problemima i problemima s učenjem u većem postotku (65%) uključili disertacije, dok je vrlo mali postotak sustavnih pregleda koji su istraživali infektološke bolesti (3%) i akutne respiratorne bolesti (9%) uključio navedeni izvor literature. Rezultati iste studije su, s druge strane, pokazali da su disertacije imale mali utjecaj na rezultate sustavnih pregleda (44).

Iako se autorima preporučuje pretraživanje referenci i citata pri izradi sustavnih pregleda, podaci o njihovoj korisnosti su malobrojni. Jedna studija razlikuje pretraživanje reference i citata uključenih studija i pretraživanje referenci postojećih sustavnih pregleda. Pretraživanje referenci (eng. *backward citation tracking*) definira se kao pretraživanje popisa reference koje su navedene u studijama koje su već uključene u sustavni pregled nakon prve i druge faze probira, dok se pretraživanje citata (eng. *forward citation tracking*) definira kao pretraživanje svih referenci koje citiraju uključene studije. Westphal je pokazao da je najviše studija pronađeno pregledavanjem liste reference postojećih sustavnih pregleda, dok pretraživanje reference i citata uključenih studija nije rezultiralo pronalaskom dodatnih studija (45). Wright i suradnici su također došli do zaključka da pretraživanje citacija ne rezultira pronalaskom dodatnih studija (46). S druge strane, Horsley i suradnici su preporučili pretraživanje referenci kao dodatnu metodu pretraživanja literature, iako su pronađeni dokazi o tom načinu pretraživanja loše kvalitete, heterogeni i pristrani (47).

Dodatni način pretraživanja literature uključuje i ručno pretraživanje. Iako čak i Cochrane ne obvezuje autore na ručno pretraživanje pri izradi sustavnih pregleda (23), postoje neke studije koje ukazuju na vrijednu ulogu ručnog pretraživanja. Primjerice, studija provedena u Njemačkoj koja

je istraživala utjecaj ručnog pretraživanja na broj pronađenih studija je pokazala da više od polovice (58%) studija pronađenih navedenim načinom pretraživanja nisu bile indeksirane u bazi MEDLINE (48). Međutim, taj način pretraživanja literature se ne koristi dovoljno. To najbolje pokazuje studija koja je pokazala da je u samo 1,37% sustavnih pregleda iz područja dermatologije navedeno ručno pretraživanje (49). S druge strane, Hopewell i suradnici prepoznaju ručno pretraživanje kao vrijednu pomoćnu metodu pretraživanja. Međutim, u slučajevima kada su istraživači ograničeni vremenom i resursima, ipak im se preporučuje da pretraže samo elektroničke bibliografske baze s obzirom da će u njima pronaći većinu kliničkih studija objavljenih na engleskom jeziku (50).

U slučaju kada se u rezultatima studija uključenih u sustavne preglede ne mogu naći svi potrebni podatci, istraživačima se preporučuje kontaktirati autore studija (51). Ta metoda se može koristiti i za pronalazak dodatnih studija za uključivanje u analizu (52). Međutim, jedna studija objavljena 2009. je pokazala da je u tek 50% sustavnih pregleda objavljenih u časopisima navedeno kontaktiranje autora uključenih studija. U Cochraneovim sustavnim pregledima taj postotak je bio bitno viši, čak 85% (53).

U literaturi se velika pozornost pridaje vrstama izvora informacija u sakupljanju dokaza. Poseban značaj se pridaje inovacijama u pretraživanju literature i metodologiji (54). Također, bitnu ulogu u poboljšanju kvalitete pretraživanja ima recenziranje algoritma pretrage. Spry i suradnici su pokazali da su upravo promjene u ključnim riječima, predmetnim naslovima (eng. *subject heading*) i odnosima pretraživačkih koncepata (eng. *search concepts*) dale bolje rezultate pretraživanja (55). Kako bi pretraživanje polučilo kvalitetnije rezultate pridaje se važnost i razvijanju metoda pretraživanja sive literature (56, 57) te otkrivanju specifičnosti pretraživanja literature u specijaliziranim područjima (58).

1.6. Reproducibilnost strategija pretraživanja

Da bi sustavni pregledi bili visoke kvalitete, prezentacija podataka u samom članku mora biti na visokoj razini. Osnovna struktura sustavnog pregleda, kao i svakog znanstvenog članka, mora uključiti uvod, metode, rezultate, raspravu i zaključke. U uvodu je potrebno razjasniti temu i područje kojim se bavi sustavni pregled te jasno argumentirati razloge izrade samog sustavnog pregleda. U odjeljku metoda se mora detaljno objasniti sve korake u izradi sustavnog pregleda, osobito kriterije uključanja i isključenja te process pretraživanja literature. Rezultate je potrebno sažeti na jasan i logičan način, a veliku ulogu u tome imaju tablice i dijagrami. Na rezultate se istovremeno treba i kritički osvrnuti jer se na taj način stječe potpunije razumijevanje istraživane teme. U raspravi se rezultati moraju staviti u kontekst s već postojećom literaturom uz navođenje ograničenja studije, a zaključci moraju biti direktno izvedeni iz rezultata (25).

Pri izradi sustavnih pregleda autorima pomažu smjernice za izvještavanje poput smjernica MOOSE (eng. *Meta-analyses of Observational Studies in Epidemiology*) (59) i PRISMA (eng. *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) (60).

Smjernice MOOSE su objavljene 2000. godine, ali njihova izrada je započeta 1997. godine kako bi se poboljšala transparentnost izrade epidemioloških meta-analiza te ih čini popis 35 stavki koje svaka meta-analiza mora prezentirati (59).

Iz istih razloga su razvijene PRISMA smjernice koje autori koriste kao pomoć pri izradi sustavnih pregleda i meta-analiza (60). PRISMA smjernice su prvotno objavljene kao QUOROM (eng. *Quality of Reporting of Meta-Analyses*) smjernice, kao odgovor na slabu transparentnost u sustavnim pregledima. Godine 2005. te smjernice su ažurirane i preimenovane u PRISMA smjernice (22). Prema izjavi na internetskoj stranici PRISMA smjernica, nekoliko stotina časopisa je podržalo korištenje navedenih smjernica te se smatraju podržavateljima PRISMA smjernica (eng. *PRISMA endorsers*) (61).

PRISMA smjernica se sastoji od popisa 27 stavki u kojima je detaljno opisano što svaki dio sustavnog pregleda mora sadržavati. Prema tim smjericama naslov mora označiti rad kao sustavni pregled, meta-analizu ili oboje. Sažetak mora biti strukturirani i mora sadržavati ukratko opisane: uvod, ciljeve, izvore podataka, kriterije uključanja, opise ispitanika i intervencija, analizu podataka, rezultate, ograničenja studije, implikacije prezentiranih rezultata te registracijski broj

sustavnog pregleda. U uvodu je potrebno opisati razloge izrade studije te opisati kliničko pitanje i ciljeve prema akronimu PICOS (eng. *P – participants, I – interventions, C – comparisons, O – outcomes, S – study design*) (60).

U metodama se mora navesti ako postoji protokol sustavnog pregleda i njegov registracijski broj te gdje mu se može pristupiti. Potrebno je detaljno opisati kriterije uključenja i isključenja. Svi pretraženi izvori informacija se moraju navesti uz datum zadnjeg pretraživanja literature. Bar za jednu pretraženu bazu podataka mora biti prezentirana cjelovita i ponovljiva strategija pretraživanja. Autori moraju ujedno prezentirati i process uključenja studija u sustavni pregled. Također mora biti prikazani opis prikupljanja i ekstrakcije podataka iz uključenih studija te popis svih analiziranih varijabli. Nadalje, autori u odjeljku metoda moraju detaljno opisati postupak analize sakupljenih podataka, a to uključuje: opis metoda za procjenu rizika pristranosti uključenih studija te opis statističke analize poput analize podskupina ili meta-regresije (60).

U odjeljku rezultata mora se prezentirati dijagram tijeka uključenja studija (eng. *flow diagram*) s navedenim brojem isključenih studija i razlozima njihova isključenja, detaljno opisati sva obilježja uključenih studija što se može prezentirati u obliku tablice, prezentirati rezultate analize rizika od pristranosti, prikazati rezultate pojedinačnih studija te sažeti rezultate meta-analiza i dodatnih analiza. U raspravi je potrebno sažeti rezultate analiza sustavnog pregleda te razmotriti njihovu važnost za sve grupe kojima je sustavni pregled namijenjen poput pružatelja zdravstvene skrbi, pacijenata i zakonodavaca. Autori moraju navesti i ograničenja sustavnog pregleda, interpretirati rezultate u odnosu na dosadašnja otkrića te navesti izvor financiranja studije (60).

Međutim, unatoč dostupnosti smjernica, mnogi sustavni pregledi sadrže nepotpun prikaz podataka, što smanjuje reproducibilnost sustavnih pregleda, a time i njihovu transparentnost (62). Primjerice, Pussegoda i suradnici su pokazali da je samo 6% analiziranih sustavnih pregleda koji su citirali PRISMA smjernice navelo informacije o protokolu istraživanja. Sustavni pregledi koji su citirali QUOROM smjernice su u samo 9% slučajeva prikazali dijagram tijeka uključenja studija (63).

Loše pridržavanje smjernicama pri izradi sustavnih pregleda prisutno je u mnogim područjima medicine. U jednoj studiji koja je proučavala sustavne preglede iz područja sestinstva pokazalo se da je manje od polovice studija koje su citirale PRISMA smjernice prezentiralo registracijski broj protokola, cjelovitu strategiju pretraživanja, rizik pristranosti te sintezu rezultata (64). Druga

studija koja je proučavala sustavne preglede o opeklinama je pokazala da je čak 13 stavki PRISMA smjernica prikazano u manje od polovice analiziranih sustavnih pregleda (65).

Sustavno pretraživanje literature je ključan dio izrade sustavnog pregleda. Da bi se razjasnio proces pretraživanja literature, Cooper i suradnici su pregledali devet smjernica: smjernice Cochraneove baze sustavnih pregleda iz područja zdravstva (eng. *Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care*), Cochraneov priručnik, Kolaboracija za ekološke dokaze: Smjernice za sustavne preglede u ekologiji (eng. *Collaboration for environmental evidence: Guidelines for systematic reviews in environmental management*), Priručnik za preglede Instituta Joanne Briggs (eng. *Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual*), Institut za kvalitetu i učinkovitost u zdravstvu (eng. *Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG*), Sustavni pregledi u socijalnim znanostima: praktični priručnik (eng. *Systematic Reviews in Social Sciences: A Practical Guide*), EUnetHTA (eng. *Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness, EUnetHTA*), Campbellov priručnik (eng. *The Campbell Handbook: Searching for Studies: a guide to information retrieval for Campbell systematic reviews*) i NICE (eng. *National Institute for Health and Care Excellence*) smjernice. Autori su ustanovili osam faza u pretraživanju: odluka tko treba provesti pretragu, određivanje ciljeva i smisla pretraživanja literature, priprema, izrada strategije pretraživanja, pretraživanje baza podataka, dodatno pretraživanje literature, upravljanje referencama te izvještavanje o procesu pretraživanja (66).

Da bi se povećala metodološka transparentnost i unaprijedilo izvještavanje u sustavnim pregledima, u strategijama pretraživanja mora biti prikazano dovoljno informacija da bi one bile ponovljive. Međutim, neke studije poput jedne objavljene u 2016. godini su pokazale da manjina sustavnih pregleda ima reproducibilne strategije pretraživanja (67). Slična studija objavljena 2018. godine, koja je proučavala Cochrane sustavne preglede, također je pokazala da su njihove strategije pretraživanja nedovoljno transparentno prikazane (68).

Od samog početka objavljivanja sustavnih pregleda do danas se ustanovilo da knjižničari imaju ključnu ulogu u procesu njihove izrade. U studiji objavljenoj 2018. godine Spencer i suradnici su ustanovili koje sve zadatke knjižničari mogu izvršavati, a neki od njih su upravljanje referencama, surađivanje s istraživačkim timovima koji izrađuju sustavne preglede, uklanjanje duplikata iz sakupljenih studija, procjena i recenzija strategija pretraživanja, sudjelovanje u svim koracima

izrade strategije, edukacija te razvoj tehnoloških i analitičkih alata koji pomažu u izradi sustavnih pregleda (69). Korisnost knjižničara su pokazale i studije koje su istraživale njihov doprinos kvaliteti sustavnih pregleda. One su pokazale da su u manjini analiziranih sustavnih pregleda sudjelovali knjižničari, a u sustavnim pregledima gdje su knjižničari sudjelovali izvještavanje u strategijama pretraživanja je bilo bolje (70, 71).

Citiranje smjernica za izradu sustavnih pregleda u uputama za autore od časopisa može biti dobar podsjetnik autorima o transparentnom izvještavanju. Međutim, u mnogim studijama se pronašlo da nedovoljan broj časopisa citira smjernice u uputama za autore. Studija objavljena 2011. Godine je pokazala da je samo 27% časopisa citiralo PRISMA smjernice (72), a u drugoj studiji koja je proučavala hematološke časopise samo 12.5% časopisa je citiralo neku od dostupnih smjernica za izradu sustavnih pregleda (73). Ukoliko časopisi ne obvezuju autore da transparentno prikazuju podatke u svojim radovima, postoji mogućnost da će izraditi sustavne preglede kojima metodologija nije reproducibilna.

1.7. Metodološka obilježja sustavnih pregleda iz područja anesteziologije i boli

Zbog nedostatka ranijih istraživanja o izvorima literature i reproducibilnosti strategija pretraživanja u sustavnim pregledima iz područja anesteziologije i boli nije moguće usporediti njihove rezultate s rezultatima istraživanja na nekom drugom „općem“ uzorku. Međutim, ranija metodološka istraživanja pokazuju da je moguće očekivati razlike u pojedinim tematskim područjima i da stoga vrijedi provoditi predložena metodološka istraživanja u pojedinim područjima medicine. Primjerice, provedena je analiza kvalitete izvještavanja i metodološke kvalitete sustavnih pregleda objavljenih u najboljim anesteziološkim časopisima, u kojoj su korišteni PRISMA i AMSTAR (eng. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) (74). AMSTAR je alat koji se koristi za procjenu kvalitete sustavnih pregleda te kao vodič za izradu sustavnih pregleda (75). Riado Minguez i suradnici su ustanovili da je najveći broj analiziranih sustavnih pregleda naveo samo jednu stavku od postojećih 11 u AMSTAR smjernicama. Medijan broja pravilno prikazanih stavki PRISMA smjernica je bio 18.5 od postojećih 27. Izvještavanje u analiziranim sustavnim pregledima je bilo loše za većinu stavki AMSTAR i PRISMA smjernica.

Autori su pronašli razlike u kvaliteti izvještavanja prije i poslije objave smjernica, ali linearnom regresijom je ustanovljeno da te razlike nisu značajne (74).

Ti rezultati iz skupine časopisa iz područja anesteziologije i boli mogu se lako usporediti s rezultatima koje su Page i Moher objavili 2017. godine (62), u kojem su sažeti rezultati procjene pridržavanja PRISMA smjernici iz 27 radova koji su analizirali različite skupine sustavnih pregleda. Ako se usporede rezultati rada koji su proveli Riado Minguez i suradnici (74) i rada koji su proveli Page i Moher (62), vidljivo je da za niz PRISMA stavki postoje razlike između sustavnih pregleda iz područja anesteziologije i boli i „općeg uzorka“. Od 27 stavki PRISMA smjernica, stavke koje odstupaju za više od 10% su sljedeće: #2 (prikazati strukturirani sažetak članka), #5 (navesti postoji li protokol istraživanja te registracijski broj protokola), #7 (opisati sve izvore informacija i navesti datum pretraživanja), #9 (opisati proces uključivanja studija), #11 (popisati sve varijable za koje se vršila ekstrakcija podataka), #13 (navesti mjere sažetka; eng. *summary measures*), #14 (opisati metode analize podataka), #15 (prikazati rizik pristranosti), #16 (prikazati dodatne analize), #20 (prikazati rezultate pojedinačnih uključenih studija), #21 (prikazati rezultate pojedinih izvršenih meta-analiza), i #27 (navesti izvore financiranja istraživanja) (12 stavki od 27), pri čemu su odstupanja za dio stavki bila jako velika, i mnogo lošija u usporedbi s rezultatima Pagea i Mohera.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Prvo istraživanje

Ciljevi prvog istraživanja su:

- 1) Analizirati sve korištene izvore informacija u sustavnim pregledima randomiziranih kliničkih pokusa iz područja anesteziologije i boli objavljenih između 2012. i 2016. godine.
- 2) Analizirati koliko su ažurirane pretrage u sustavnim pregledima iz područja anesteziologije i boli.
- 3) Usporediti skupine Cochraneovih i ne-Cochraneovih sustavnih pregleda.

2.2. Drugo istraživanje

Ciljevi drugog istraživanja su:

- 1) Analizirati reproducibilnost strategija pretraživanja sustavnih pregleda s meta-analizama iz područja anesteziologije i boli.
- 2) Analizirati upute za autore anestezioloških časopisa o izvještavanju strategija pretraživanja.

3. METODE

3.1. Prvo istraživanje

U prvom istraživanju su uključeni sustavni pregledi randomiziranih kontroliranih pokusa s meta-analizom objavljenih između 2012. i 2016. godine u 26 časopisa unutar JCR (eng. *Journal Citation Reports*) kategorije „Anesthesiology“, s JCR čimbenikom utjecaja za 2016. godinu, na engleskom jeziku. Slijedeći časopisi su uključeni (poredani od najmanjeg čimbenika odjeka prema najvećem): *British Journal of Anaesthesia*, *Pain*, *Anesthesiology*, *Anesthesia and Analgesia*, *Anaesthesia*, *European Journal of Anaesthesiology*, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, *Pain Physician*, *European Journal of Pain*, *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, *Clinical Journal of Pain*, *Pain Practice*, *Canadian Journal of Anesthesia*, *Paediatric Anaesthesia*, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *International Journal of Obstetric Anesthesia*, *Minerva Anestesiologica*, *Current Opinion in Anaesthesiology*, *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, *Journal of Anesthesia*, *BMC Anesthesiology*, *Journal of Clinical Anesthesia*, *Anaesthesia and Intensive Care*, *Revista Brasileira de Anestesiologia*, and *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*.

Također su uključeni Cochraneovi sustavni pregledi, t.j. sustavni pregledi iz baze *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR) objavljeni između 2012. i 2016. godine, koji su imali bol navedenu kao primarni ishod.

Isključene su studije koje su imale samo jednog autora ili samo jednu pretraženu bazu podataka jer se ne smatraju sustavnim pregledom (26) te dijagnostički, prazni (sustavni pregledi koji nemaju niti jednu uključenu studiju) i povučeni sustavni pregledi te pregledi sustavnih pregleda (eng. *overviews of systematic reviews*). Isključeni su sustavni pregledi koji su uključili i randomizirane i nerandomizirane studije te sustavni pregledi objavljeni u 5 časopisa iz područja boli i anesteziologije koji nisu na engleskom jeziku (*Anesthesiologie IntensivMedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, *Annales Francaises d' Anesthesie et de Reanimation*, *Der Anaesthesist*, *Der Schmerz*, and *Anesthesiologie & Intensivmedizin*).

Dana 6. travnja 2017. godine je pretražena baza PubMed uz primjenu filtera za meta-analizu, datum (2012-2016) i ime časopisa. Primjer algoritma pretrage: “Meta-Analysis[ptyp] AND (“2012/01/01”[PDAT]: “2016/12/31”[PDAT]) AND British Journal of Anaesthesia[Journal]”.

Dodatna pretraga je provedena 13. svibnja 2019. godine te je korišten revidiran algoritam pretrage da bi se pronašli sustavni pregledi bez meta-analize. Cochraneova knjižnica je pretražena preko sučelja izdavača Wiley koristeći ključnu riječ “pain” da bi se pronašli svi sustavni pregledi objavljeni između 2012. i 2016. godine. U ovo istraživanje nisu uključeni isključivo sustavni pregledi koje objavljuje Cochrane Anaesthesia Group iz pragmatičnih razloga, jer ta Cochraneova urednička skupina objavljuje relativno malen broj sustavnih pregleda u analiziranom razdoblju. Kako bismo mogli analizirati veći broj Cochraneovih sustavnih pregleda, kriterije uključenja takvih sustavnih pregleda smo proširili.

Rezultati pretrage su eksportirani i sačuvani. Dva autora su samostalno izvršila probir svih naslova/sažetaka dobivenih pretragom s obzirom na kriterije uključenja i isključenja. Zatim su samostalno izvršili probir svih relevantnih sustavnih pregleda pretražujući njihove cjelovite tekstove da bi potvrdili odgovaraju li kriterijima za uključenje u analizu. Isključene su studije koje nisu ispunjavale uvjete te su zabilježeni razlozi isključenja. Neslaganja između dva autora je razriješio treći autor. Za vađenje podataka je napravljena tablica Microsoft Excel (Microsoft Inc., Redmond, WA, SAD) i provjerena na 5 studija. Nakon provjere, napravljene su promjene prije nastavka vađenja podataka.

Podatci su izvađeni iz cjelovitih članaka sustavnih pregleda i njihovih dodatnih materijala. Podatke je vadio jedan autor, a drugi autor je vršio provjeru. Izvađeni su sljedeći podatci: ime prvog autora, godina objave, naslov, datum objave članka (pronađenog na PubMed-u ili u Cochraneovoj knjižnici), datum pretraživanja naznačen u članku. Ako su autori naveli sučelje poput PubMed-a ili platformu poput Web of Knowledge, sučelje ili platforma su zabilježeni kao izvori informacija. Ako su autori izvore informacija naveli u tekstu kao „MEDLINE via PubMed“ ili na slične načine, MEDLINE se bilježio kao pretraženi izvor informacija. Također su izvađeni podatci: jesu li autori pretraživali elektroničke baze, kliničke registre, druge izvore neobjavljene literature, izvore sive literature, jesu li ručno pretraživali izvore informacija, jesu li pretraživali reference i citate uključenih studija, druge sustavne preglede/meta-analize te jesu li kontaktirali autore. Za svaki pronađeni izvor informacija su specificirani ime i detalji. Siva literatura je kategorizirana prema dokumentu Grey Matters koji je objavila Kanadska agencija za lijekove i tehnologiju u zdravstvu (43). Izračunato je vrijeme koje je prošlo između zadnjeg datuma pretrage i datuma objave. Analizirani su učestalost i uzorak korištenja izvora informacija u analiziranom vremenskom

periodu. Deskriptivna statistika je izračunata koristeći učestalosti i postotke. Korišten je chi kvadrat test za utvrđivanje razlika u korištenju izvora informacija između Cochraneovih sustavnih pregleda i sustavnih pregleda iz anestezioloških časopisa. Razina statističke značajnosti postavljena je na: $p < 0,05$. U analizi je korišten program MedCalc (MedCalc, Mariakerke, Belgija).

3.2. Drugo istraživanje

U drugo istraživanje su uključeni ne-Cochraneovi sustavni pregledi dobiveni metodama pretraživanja anestezioloških časopisa iz prvog istraživanja, koristeći filtere za meta-analizu. Također je napravljen probir i tablica za vađenje podataka u koju su bilježeni sljedeći podatci: ime prvog autora, datum objave, naslov, datum pretrage, jesu li prezentirane strategije istraživanja za sve izvore informacija ili samo za jednu, jesu li prezentirani pojmovi pretrage ili cjelovita pretraga u članku, jesu li prezentirani pojmovi pretrage ili cjelovita strategija u dodatnim materijalima, je li bilo ograničenja pretrage na određeni jezik, jesu li navedene smjernice u članku i koje smjernice su navedene, je li navedeno sudjelovanje knjižničara, recenzija strategije pretraživanja, sučelje preko kojeg se vrši pretraživanje te dijagram tijeka uključivanja studija. Također su analizirane upute autora za sustavne preglede/meta-analize uključenih anestezioloških časopisa jesu li citirali smjernice za sustavne preglede ili bilo koje druge smjernice. Ova analiza je provedena 25. travnja 2018. Također je izračunata deskriptivna statistika koja je prezentirana kao učestalosti i postoci te chi kvadrat test korištenjem MedCalc-a radi usporedbe sustavnih pregleda koji su citirali smjernice u tekstu članka i sustavnih pregleda koji ih nisu citirali.

4. REZULTATI

4.1. Prvo istraživanje

U istraživanje je uključeno 374 ne-Cochraneovih i 300 Cochraneovih sustavnih pregleda. Dijagram tijeka uključenja studija je prikazan u Slici 1, a popis uključenih sustavnih pregleda u Dodatku 1. U analiziranim sustavnim pregledima je ukupno pretraženo 196 izvora informacija. Medijan pretraženih izvora informacija za sve analizirane sustavne preglede je 5 (1 – 33), za ne-Cochraneove sustavne preglede 4 (1 – 33) i za Cochraneove sustavne preglede 6 (2- 21).

Prosječan broj pretraženih baza podataka u svim analiziranim sustavnim pregledima je 5,8, u ne-Cochraneovim sustavnim pregledima 4,6, a u Cochraneovim sustavnim pregledima 7,4. Samo elektroničke baze je pretražilo 6,9% sustavnih pregleda. Broj sustavnih pregleda koji su pretražili samo elektroničke baze je bio značajno veći u ne-Cochraneovim nego u Cochraneovim sustavnim pregledima ($\chi^2= 36,964$; $df=1$; $P < 0,0001$).

Najčešće pretraživane elektroničke baze podataka u svim analiziranim sustavnim pregledima bile su: Embase (88,6%), MEDLINE (78,3%), CENTRAL (76,1%), CINAHL (29,1%) i PubMed (30,9%) (Tablica). Pronađene su značajne razlike u korištenju navedenih elektroničkih baza podataka između ne-Cochraneovih i Cochraneovih sustavnih pregleda. Baze Embase, MEDLINE, CENTRAL i CINAHL su se u značajnoj mjeri više koristile u Cochraneovim nego u ne-Cochraneovim sustavnim pregledima (Tablica 1). Ostale pretražene elektroničke baze podataka i Cochraneovi specijalizirani registri (specijalizirani registri koji sadrže izvješća o kontroliranim pokusima u okviru određene Cochraneove grupe ili polja) su prikazani u Dodatku 1 i 2.

Tablica 1. Pretražene elektroničke baze podataka

Elektronička baza podataka	Svi sustavni pregledi N=674 (%)	Ne-Cochraneovi sustavni pregledi N=374 (%)	Cochraneovi sustavni pregledi N=300 (%)	χ^2; df	<i>P</i>
Allied and Complementary Medicine Database (AMED)	48 (7,1)	7 (1,9)	41 (13,7)	34,853; 1	< 0,0001
BioMedCentral	13 (1,9)	13 (3,5)	0 (0)	10,692; 1	= 0,0011
Biosis	20 (3)	8 (2,1)	12 (4)	2,099; 1	= 0,1474
China Academic Journals Full-text Database (CNKI)	11 (1,6)	5 (1,3)	6 (2)	0,514; 1	= 0,4736
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	513 (76,1)	220 (58,8)	293 (97,7)	138,352; 1	< 0,0001
The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)	196 (29,1)	74 (19,8)	122 (40,7)	35,190; 1	< 0,0001
Cochrane Library	123 (18,2)	106 (28,3)	17 (5,7)	56,928; 1	< 0,0001
Cochrane Database of SRs	27 (4)	25 (6,7)	2 (0,7)	15,474; 1	= 0,0001
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)	28 (4,2)	11 (2,9)	17 (5,7)	3,279; 1	= 0,0702
Embase	597 (88,6)	305 (81,6)	292 (97,3)	40,528; 1	< 0,0001
Google Scholar	66 (9,8)	53 (14,2)	13 (4,3)	18,441; 1	< 0,0001
Lilacs	73 (10,8)	20 (5,3)	53 (17,7)	26,489; 1	< 0,0001
MEDLINE	528 (78,3)	238 (63,6)	290 (96,7)	107,300; 1	< 0,0001
Oxford Pain Relief Database	31 (4,6)	0 (0)	31 (10,3)	40,313; 1	< 0,0001
Physiotherapy Evidence	25 (3,7)	2 (0,5)	24 (8)	25,332; 1	< 0,0001

Database (PEDRo)					
PsycInfo	73 (10,8)	20 (5,3)	53 (17,7)	26,489; 1	< 0,0001
PubMed	208 (30,9)	176 (47,1)	32 (10,7)	103,150; 1	< 0,0001
Scopus	50 (7,4)	43 (11,5)	7 (2,3)	20,519; 1	< 0,0001
Web of Science	92 (13,6)	51 (13,6)	41 (13,7)	0,001; 1	= 0,9700
Web of knowledge	23 (3,4)	12 (3,2)	11 (3,7)	0,126; 1	= 0,7229

χ^2 = hi kvadrat; df = broj stupnjeva slobode (eng. *degrees of freedom*)

Od 674 analiziranih sustavnih pregleda, u 303 (45%) je navedeno da su pretraženi registri kliničkih pokusa. U 76 (20,3%) ne-Cochraneovih sustavnih pregleda je navedeno da su pretraženi registri kliničkih pokusa, a među Cochraneovim sustavnim pregledima taj broj je 227 (75,7%), što je značajno više ($\chi^2=206,160$; $df=1$, $P<0.0001$). Najčešće pretraživani registri kliničkih pokusa su: *Clinicaltrials.gov* (38,7%), *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP) (24%) i *International Standard Randomized Controlled Trial Number* (ISRCTN) *Registry* (10,7%). Usporedbom ne-Cochraneovih i Cochraneovih sustavnih pregleda pokazalo se da je pretraživanje registara kliničkih pokusa poput *Clinicaltrials.gov*, WHO ICTRP i ISRCTN bilo češće u Cochraneovim sustavnim pregledima (Tablica 2). Ostali pretraženi registri kliničkih pokusa su prikazani u Dodatku 3.

Tablica 2. Pretraženi registri kliničkih pokusa

Registri kliničkih pokusa	Svi sustavni pregledi N=674 (%)	Ne-Cochraneovi sustavni pregledi N=374 (%)	Cochraneovi sustavni pregledi N=300 (%)	χ^2 ; df	P
Clinicaltrials.gov	261 (38,7)	65 (17,4)	196 (65,3)	160,732; 1	< 0,0001
Current Controlled Trials	28 (4,2)	9 (2,4)	19 (6,3)	6,377; 1	= 0,0116
WHO ICTRP	162 (24)	9 (2,4)	153 (51)	215,050; 1	< 0,0001
ISRCTN	72 (10,7)	12 (3,2)	60 (20)	49,189; 1	< 0,0001
Australian and New Zealand Trials Registry	19 (2,8)	2 (0,5)	17 (5,7)	16,432; 1	= 0,0001
Nije navedeno	13 (1,9)	5 (1,3)	8 (2,7)	1,727; 1	= 0,1888

χ^2 = hi kvadrat; df = broj stupnjeva slobode (eng. *degrees of freedom*)

Od ukupno 674 analiziranih sustavnih pregleda, u 57 (8,5%) navedeno je da je pretražena neobjavljena literatura, u 184 (27,3%) je pretražena siva literatura, u 19 (2,8%) su pretražene osobne baze podataka autora uključenih studija, u 243 (36,1%) je izvršeno ručno pretraživanje, u 51 (7,6%) su pretraženi citati uključenih studija, u 546 (81%) su pretražene reference uključenih studija, 259 (38,4%) su pretraženi drugi pregledi, meta-analize ili sustavni pregledi, u 428 (63,5%) je navedeno da su kontaktirani autori uključenih studija, i u 18 (2,7%) su pretraženi drugi razni izvori informacija. U Dodatku 4 je prikazan popis pretraženih izvora sive literature. Usporedbom ne-Cochraneovih i Cochraneovih sustavnih pregleda se pokazalo da su neki izvori informacija više korišteni u Cochraneovim sustavnim pregledima, a to su: siva literatura, neobjavljena literatura, osobne baze podataka autora uključenih studija, pretraživanje referenci i citata, pretraživanje drugih pregleda, meta-analiza ili sustavnih pregleda te kontaktiranje autora uključenih studija (Tablica 3).

Datum pretraživanja je naveden u 648 (96,1%) sustavnih pregleda. Medijan vremenskog razdoblja između datuma pretraživanja i datuma objavljivanja studije za sve analizirane sustavne preglede koji su naveli datum pretraživanja bio je 10 mjeseci (0,03 – 68 mjeseci). Za ne-Cochraneove sustavne preglede medijan navedenog vremenskog razdoblja je 14 mjeseci (1 – 55 mjeseci), a za Cochraneove sustavne preglede je 6 mjeseci (0,08 – 68 mjeseci). Prosječna duljina vremenskog razdoblja između datuma pretraživanja i datuma objavljivanja studije za sve analizirane sustavne preglede je bila 11,4 mjeseci; za ne-Cochraneove sustavne preglede 14,9 mjeseci, a za Cochraneove sustavne preglede 7,2 mjeseci.

U 237 (35,2%) sustavnih pregleda navedeni datumi pretraživanja su bili stariji od godinu dana u vrijeme objavljivanja studije. Vremensko razdoblje između datuma pretraživanja i datuma objavljivanja studije je bilo starije od godinu dana u 55,1% ne-Cochraneovih sustavnih pregleda i u 10,3% Cochraneovih sustavnih pregleda.

Među ne-Cochraneovim sustavnim pregledima je značajno veći broj sustavnih pregleda s datumom pretraživanja starijim od godinu dana ($\chi^2= 146,338$; $df=1$; $P < 0,0001$). Datum pretraživanja nije bio naveden u 26 (3,9%) sustavnih pregleda, od toga 24 (6,4%) ne-Cochraneovih i 2 (0,7%) Cochraneova sustavna pregleda ($\chi^2= 14,542$; $df=1$; $P = 0,0001$).

Tablica 3. Ostali pretraženi izvori informacija

Pretraženi izvori informacija	Svi sustavni pregledi N=674 (%)	Ne-Cochraneovi sustavni pregledi N=374 (%)	Cochraneovi sustavni pregledi N=300 (%)	χ^2; df	<i>P</i>
Druge metode pretraživanja neobjavljene literature	57 (8,5)	13 (3,5)	44 (14,7)	26,852; 1	< 0,0001
Siva literatura	184 (27,3)	65 (17,4)	119 (39,7)	41,624; 1	< 0,0001
Osobne baze podataka autora	19 (2,8)	6 (1,6)	13 (4,3)	4,450; 1	= 0,0349
Ručno pretraživanje	243 (36,1)	134 (35,8)	109 (36,3)	0,018; 1	= 0,8932
Citati uključenih studija	51 (7,6)	19 (5,1)	32 (10,7)	7,430; 1	= 0,0064
Reference uključenih studija	546 (81)	267 (71,4)	279 (93)	50,420; 1	< 0,0001
Drugi pregledi, meta-analize ili sustavni pregledi	259 (38,4)	109 (29,1)	150 (50)	30,694; 1	< 0,0001
Kontaktiranje autora uključenih studija	428 (63,5)	186 (49,7)	242 (80,7)	68,919; 1	< 0,0001
Ostali izvori informacija	18 (2,7)	8 (2,1)	10 (3)	0,552; 1	= 0,4574

χ^2 = hi kvadrat; df = broj stupnjeva slobode (eng. *degrees of freedom*)

4.2. Drugo istraživanje

U istraživanje je uključeno 287 ne-Cochraneovih sustavnih pregleda. U 265 (92,3%) sustavnih pregleda su navedeni datumi pretraživanja za sve pretražene baze podataka, u 3 (1%) sustavna pregleda naveden je datum pretraživanja za samo jednu od više pretraženih baza podataka, a u 19 (6,6%) sustavnih pregleda datum pretraživanja nije naveden.

U 280 (97,6%) sustavnih pregleda su pronađeni elementi pretraživanja (ključni pojmovi, strategija pretraživanja) u samom tekstu članka ili dodatnim materijalima. Autori su u većoj mjeri navodili ključne pojmove ili strategije pretraživanja u tekstu članka nego u dodatnim materijalima. U sustavnim pregledima koji su prezentirali elemente pretraživanja u tekstu članka, u većoj mjeri su navedeni ključni pojmovi. U sustavnim pregledima koji su prezentirali elemente pretraživanja u dodatnim materijalima, u većoj mjeri su prikazane strategije pretraživanja, a u samo 7 (6,9%) su prezentirani ključni pojmovi. U manje od polovice analiziranih sustavnih pregleda su prezentirane cjelovite strategije pretraživanja. U većini sustavnih pregleda koji su prezentirali cjelovite strategije pretraživanja u tekstu članka ili dodatnim materijalima, one su bile prezentirane za sve izvore informacija.

U više od polovice analiziranih sustavnih pregleda su citirane smjernice o izradi sustavnih pregleda. Najčešće citirane smjernice su bile: PRISMA (91,8%), QUOROM (eng. *Quality of Reporting of Meta-Analyses*) (7,7%) i smjernice Cochraneove kolaboracije (4,4%).

U više od polovice analiziranih sustavnih pregleda je navedeno da nisu imali jezična ograničenja pri pretraživanju literature. U 6 (2,1%) sustavnih pregleda informacije o jezičnom ograničenju pretrage su bile nejasne, a u 33 (11,5%) informacije o jezičnom ograničenju nisu uopće navedene. U većini analiziranih sustavnih pregleda pretraživanje je ograničeno na engleski jezik.

U manje od 10% analiziranih sustavnih pregleda je bilo navedeno sudjelovanje knjižničara ili informacijskog specijalista, a niti jedan sustavni pregled nije naveo da je provedena recenzija strategije pretraživanja. U većini sustavnih pregleda je prikazan dijagram tijeka uključivanja studija. U 16% analiziranih sustavnih pregleda je navedeno sučelje preko kojega je pretraživana baza podataka. U 15% sustavnih pregleda autori su naveli elektroničku bazu podataka kao sučelje preko kojega je vršeno pretraživanje poput „PubMed/MEDLINE“ ili Ovid MEDLINE (Tablica 4).

Tablica 4. Izvještavanje elemenata pretraživanja u analiziranim sustavnim pregledima (N=287)

Izvještavanje elemenata pretraživanja	N (%)
Datum pretraživanja	
Za sve baze podataka	265 (92,3)
Za jednu bazu podataka	3 (1)
Nije naveden	19 (6,6)
Navedeni elementi pretraživanja u tekstu članka	220 (76,7)
Cjelovita strategija pretraživanja	23 (10,5)
Pojmovi pretraživanja	198 (90)
Navedeni elementi pretraživanja u dodatnim materijalima	101 (35,2)
Cjelovita strategija pretraživanja	94 (93,1)
Pojmovi pretraživanja	7 (6,9)
Prikaz cjelovite strategije pretraživanja	115 (40,1)
Za sve pretražene izvore informacija	66 (57,4)
Za jedan pretraženi izvor informacija	46 (40)
Za dva pretražena izvora informacija	3 (2,6)
Nije prikazana cjelovita strategija pretraživanja	172 (59,9)
Citiranje smjernice za izradu sustavnih pregleda	182 (63,4)
Navedene smjernice za izradu sustavnih pregleda	
PRISMA	167 (91,8)
Cochrane Collaboration	8 (4,4)
QUOROM	14 (7,7)
Sudjelovanje knjižničara ili informacijskog specijalista	26 (9,1)
Recenziranje strategije pretraživanja	0 (0)
Navedeno sučelje baze podataka	46 (16)
Prikazan dijagram uključenja studija	268 (93,4)
Jezično ograničenje pretraživanja	
Da	80 (27,9)
Ne	168 (58,5)
Proturječne informacije o jezičnom ograničenju	6 (2,1)
Nije navedeno	33 (11,5)
Pretrage su bile ograničene na navedene jezike* (N=80):	
Kineski	2 (2,5)
Nizozemski	3 (3,8)
Engleski	80 (100)
Francuski	4 (5)
Njemački	4 (5)
Portugalski	2 (2,5)
Španjolski	2 (2,5)

*neki članci su imali ograničenje pretrage na više jezika

Pri analizi je provedena usporedba sustavnih pregleda koji su citirali smjernice za izradu sustavnih pregleda i sustavnih pregleda koji ih nisu citirali kako bi se istražilo postoje li značajne razlike u reproducibilnosti strategija pretraživanja između te dvije skupine. Rezultati su pokazali da su sustavni pregledi koji nisu citirali smjernice u većoj mjeri ograničili pretraživanje određenim jezikom ($\chi^2= 10,231$ df=1; $P = 0,0014$). S druge strane, veći broj sustavnih pregleda koji su citirali smjernice nisu postavili nikakva ograničenja na određeni jezik pri pretraživanju literature ($\chi^2= 20,981$; df=1; $P < 0,0001$). Također, u značajno većem broju sustavnih pregleda koji su citirali smjernice u odnosu na sustavne preglede koji ih nisu citirali su prikazani PRISMA dijagrami tijekom uključanja studija ($\chi^2= 12,132$ df=1; $P = 0,0005$). U ostalim parametrima nisu pronađene značajne razlike između dvije analizirane skupine. Detaljniji opis rezultata je prikazan u tablici 5.

Analizom uputa za autore 26 uključenih časopisa se pokazalo da su u 12 (46,2%) časopisa navedene smjernice za izradu sustavnih pregleda. U svih 12 navedenih časopisa su citirane PRISMA smjernice, a u jednom časopisu su citirane i PRISMA i MOOSE smjernice. Samo 5 (19,2%) časopisa je izričito navelo upute za izvještavanje o korištenim izvorima informacija i strategijama pretraživanja.

Tablica 5. Usporedba sustavnih pregleda koji su citirali smjernice za izradu sustavnih pregleda i sustavnih pregleda koji ih nisu citirali

Elementi pretraživanja	Sustavni pregledi koji su citirali smjernice N=182 (%)	Sustavni pregledi koji nisu citirali smjernice N=105 (%)	<i>P</i>
Datum pretraživanja			
Za sve baze podataka	171 (94)	94 (89,5)	<i>P</i> = 0,1678
Za jednu bazu podataka	2 (1,1)	1 (1)	<i>P</i> = 0,9367
Nije naveden	9 (4,9)	10 (9,5)	<i>P</i> = 0,1308
Pojmovi/strategija pretraživanja navedeni u tekstu članka	145 (79,7)	75 (71,4)	<i>P</i> = 0,1099
Pojmovi pretraživanja	128 (88,3)	70 (93,3)	<i>P</i> = 0,2423
Strategija pretraživanja	18 (12,4)	8 (10,7)	<i>P</i> = 0,7119
Pojmovi/strategija pretraživanja navedeni u dodatnim materijalima	58 (31,9)	43 (41)	<i>P</i> = 0,1207
Search terms	4 (6,9)	5 (11,6)	<i>P</i> = 0,4144
Search strategy	55 (94,8)	39 (90,7)	<i>P</i> = 0,4252
Jezično ograničenje pretraživanja			
Da	39 (21,4)	41 (39)	<i>P</i> = 0,0014
Ne	125 (68,7)	43 (41)	<i>P</i> < 0,0001
Nije navedeno	16 (8,8)	17 (16,2)	<i>P</i> = 0,0589
Proturječne informacije	2 (1,1)	4 (3,8)	<i>P</i> = 0,1240
Prikaz cjelovite strategije pretraživanja	70 (38,5)	45 (42,9)	<i>P</i> = 0,4646
Za sve izvore informacija	38 (54,3)	28 (62,2)	<i>P</i> = 0,4051
Za jedan izvor informacija	31 (44,3)	15 (33,3)	<i>P</i> = 0,2420
Za dva izvora informacija	1 (1,4)	2 (4,4)	<i>P</i> = 0,3236
Sudjelovanje knjižničara ili informacijskog specijalista	20 (11)	6 (5,7)	<i>P</i> = 0,1326
Recenziranje strategije pretraživanja	0 (0)	0 (0)	
Navedeno sučelje baze podataka	24 (13,2)	22 (21)	<i>P</i> = 0,0835
Prikazan dijagram uključenja studija	177 (97,3)	91 (86,7)	<i>P</i> = 0,0005

5. RASPRAVA

5.1. Prvo istraživanje

Ovo istraživanje je pokazalo da Cochraneovi sustavni pregledi provode iscrpnije pretraživanje literature i imaju kraće vremensko razdoblje između datuma pretraživanja i datuma objave u časopisu. Opsežno pretraživanje literature je potrebno da bi se postigla visoka kvaliteta sustavnih pregleda. Raniji podatci pokazuju da prošireno pretraživanje literature može omogućiti pronalazak dodatnih randomiziranih kontroliranih studija za uključenje u sustavne preglede. Savoie i suradnici su pokazali da ručno pretraživanje te pretraživanje referenci i registara kliničkih studija može pomoći u pronalasku dodatnih studija jer pretraživanjem baza podataka se može previdjeti značajan broj studija (76). Iako neke baze podataka kao što su CENTRAL, LILACS, Embase i neki Cochraneovi specijalizirani registri sadrže sivu literaturu, smatra se da odvojeno pretraživanje sive literature ima svoje prednosti. Primjerice, McAuley i suradnici su pokazali da se uključanjem sive literature mogu spriječiti pretjerane procjene učinkovitosti intervencija (77). S druge strane, Hartling i suradnici su pokazali da siva literatura ima mali utjecaj na rezultate i zaključke studija te su upozorili na mogućnost precjenjivanja učinaka intervencija kada se u sustavne preglede uključe disertacije (44). U nekim slučajevima se pokazalo da je pretraživanje referenci korisno kada su pretraživanje baza podataka i ručno pretraživanje otežani (47).

Ručno pretraživanje se također smatra vrijednim u pronalaženju studija za uključenje u sustavne preglede, osobito ako su objavljeni kao sažeci ili pisma uredniku, ako nisu objavljeni na engleskom jeziku ili nisu indeksirani u bazama podataka (78). Hopewell i suradnici su zaključili da najučinkovitiji pristup pretraživanju literature za sustavne preglede uključuje kombinaciju pretraživanja elektroničkih baza i ručnog pretraživanja (50). Međutim, prema Cochraneovom priručniku za izradu sustavnih pregleda ručno pretraživanje nije obvezno (23). Iako se u današnje doba interneta i elektroničkih baza podataka preispituje korisnost ručnog pretraživanja, ipak može biti korisno u slučajevima kad se pretražuju časopisi koji nisu na engleskom jeziku ili nisu indeksirani u MEDLINE-u (79).

Iako se u registrima kliničkih pokusa ne objavljuju rezultati svih registriranih pokusa (80), njihovo pretraživanje može omogućiti uključenje neobjavljenih podataka ukoliko su dostupni. Ova činjenica je bitna jer korištenje neobjavljene literature može smanjiti pristranost (81). Baudard i

suradnici su nedavno pokazali da pretraživanje registara kliničkih pokusa može kvantitativno promijeniti sažete učinke meta-analiza, što je variralo ovisno o istraživanom području (40).

Pristranost u objavljivanju je trend favoriziranja publikacija sa statistički značajnim rezultatima u odnosu na one koji potvrđuju nultu hipotezu. To je specifičan tip pristranosti u akademskom izdavaštvu. Definirano je kao „sklonost istraživača, recenzenata i urednika da u časopise šalju, odnosno u časopisima prihvaćaju članke za objavu na temelju smjera ili snage rezultata studije“ (82). U studiji objavljenoj 2012. godine de Oliveira i suradnici su analizom pristranosti u 1163 studije objavljene u 14 anestezioloških časopisa između 2008 i 2009 godine pronašli 63% studija koje su imale pozitivne rezultate, a pristranost je bila posebno značajna (72%) u studijama objavljenim u časopisima visokog čimbenika odjeka (83).

S druge strane, u nekoliko nedavno objavljenih istraživanja rezultati su pokazali da se registri kliničkih pokusa nedovoljno pretražuju pri izradi sustavnih pregleda. Učestalost pretraživanja kliničkih registara se kretala u rasponu od 6% u sustavnim pregledima objavljenima između 2008. i 2014. godine iz područja kliničke neurologije (84), 18% u sustavnim pregledima objavljenima između 2007. i 2015. godine iz područja ginekologije i porodništva (85), 20% u sustavnim pregledima iz područja hitne medicine objavljenima 2013. godine (86), do 35% sustavnih pregleda objavljenih u 6 visoko-rangiranih časopisa iz područja opće medicine između srpnja 2012. i lipnja 2013. godine (87).

Rezultati prvog istraživanja provedenog u okviru ove disertacije su pokazali da su autori sustavnih pregleda često pretraživali baze podataka, reference uključenih studija te kontaktirali autore uključenih studija. No, u puno manjoj mjeri su koristili druge izvore informacija poput sive literature, ručnog pretraživanja, pretraživanja drugih studija, osobne baze podataka te pretraživanja citata uključenih studija. Ti rezultati su bitni jer, kao što je prethodno navedeno, takve metode pretraživanje smanjuju mogućnost pristranosti. Autori poput Delaney i Tamasa preispituju oslanjanje autora na pretraživanje baza podataka i pokušavaju potaknuti razvoj novih metodologija u području pronalaženja informacija iz drugih izvora (88).

U ovom istraživanju smo pronašli značajne razlike u korištenju izvora informacija između Cochraneovih i ne-Cochraneovih sustavnih pregleda. Rezultati su pokazali da su baze podataka poput Embase, MEDLINE, CENTRAL i CINAHL značajno više pretraživane u Cochraneovim

nego u ne-Cochraneovim sustavnim pregledima. Analizom se također pokazalo da su registri kliničkih pokusa više pretraživani u Cochraneovim, nego u ne-Cochraneovim sustavnim pregledima. Nadalje, što se tiče ostalih izvora informacija, ovo istraživanje je pokazalo da su Cochraneovi sustavni pregledi u značajno većoj mjeri kontaktirali autore uključenih studija, pretraživali sivu literaturu, reference i citate uključenih studija te druge sustavne preglede i meta-analize. Navedene razlike su najvjerojatnije posljedica činjenice da organizacija Cochrane ima detaljno razrađene smjernice za izradu sustavnih pregleda (23).

Moseley i suradnici su prethodno analizirali Cochraneove i ne-Cochraneove sustavne preglede iz područja fizioterapije te su pokazali da je metodologija Cochraneovih sustavnih pregleda rigoroznija (89). Iako standard izvještavanja u ne-Cochraneovim sustavnim pregledima varira, uz pokazatelje da neki sustavni pregledi sadrže strategije pretraživanja koje nisu reproducibilne (90), izvještavanje se pokušava poboljšati kroz razvoj smjernica poput PRISMA smjernica. S navedenim smjernicama se nastoji potaknuti autore na bolje izvještavanje o izvorima informacija, datumima pretraživanja i strategijama pretraživanja (91).

Također je provedena analiza ažurnosti pretraga u sustavnim pregledima u odnosu na vrijeme objave u časopisu. Medijan vremena između datuma pretraživanja i datuma objave članka je značajno kraći u Cochraneovim sustavnim pregledima nego u ne-Cochraneovim sustavnim pregledima, što je dodatni argument o boljoj kvaliteti Cochraneovih sustavnih pregleda. Aktualni metodološki standardi Cochranea zahtijevaju od autora da ponove pretraživanje unutar 12 mjeseci prije objave samog sustavnog pregleda ili njegove ažurirane verzije te da se u rezultatima pretrage pronađu potencijalno uključive studije. Takva pravila osiguravaju ažurnost sustavnih pregleda u vrijeme objave. S druge strane, potrebno je naglasiti da ažuriranje pretraga pri izradi sustavnih pregleda može zahtijevati mnogo vremena, što može usporiti objavu članka.

U ovo istraživanje nije uključena analiza vremenskog razdoblja od datuma slanja članaka u časopis do njihove objave jer podatci o datumu slanja rukopisa članaka nisu uvijek javno dostupni, a osim toga i sami članci mogu biti više puta revidirani u procesu recenzije. Cochraneovi sustavni pregledi također mogu imati komplicirani proces od prijave do objave koji uključuje višestruke revizije i kontakte između Cochraneove uredničke grupe i autorskog tima. Međutim, bez obzira na datum slanja članka u uredništvo, urednici mogu zatražiti od autora da se prije objave rada ažurira pretraga literature, kao što je redovito slučaj u Cochraneovim sustavnim pregledima te iz tog

razloga datum slanja članka u časopis nismo smatrali neophodnim u našoj analizi. Kako bi sustavni pregledi imali ažurne podatke, urednici časopisa bi trebali obratiti pozornost na datum pretraživanja te uputiti autore na ponavljanje pretraživanja literature po potrebi.

S obzirom da je ovo istraživanje bilo ograničeno na razdoblje između 2012. i 2016. godine, to može predstavljati moguće ograničenje studije. Godina 2012. se smatra odgovarajućim vremenskim ograničenjem jer su PRISMA smjernice prvotno objavljene 2009. godine, a sama izrada sustavnih pregleda i prihvaćanje novih smjernica je dugotrajan proces. Također, uočeno je da ponovni unos algoritma pretrage u tražilicu PubMed-a rezultira neznatno različitim brojem studija u odnosu na prvotnu pretragu.

Zbunjujući čimbenici koji mogu utjecati na rezultate ove studije mogu biti netočno izvađeni podatci. Kako bi se umanjila ta mogućnost, provedena je nasumična provjera 10% izvađenih podataka od strane drugog autora. Nadalje, nisu korišteni jednaki kriteriji uključivanja za Cochraneove i ne-Cochraneove sustavne preglede. Naime, u Cochraneovu skupinu su uključeni sustavni pregledi koji su imali bol kao primarni ishod jer je Cochraneova anesteziološka skupina objavila mnogo manji broj sustavnih pregleda u zadanom razdoblju u odnosu na ne-Cochraneove sustavne preglede objavljene u anesteziološkim časopisima. Iz tog razloga, kako bi se osigurao približno jednak broj studija u dvije navedene skupine, proveden je iscrpniji proces pretraživanja da bi se uključio veći broj Cochraneovih sustavnih pregleda. U ne-Cochraneovim sustavnim pregledima su analizirani sustavni pregledi širokog spektra tema iz područja boli, anesteziologije i analgezije. Stoga, navedene dvije skupine studija predstavljaju prikladan uzorak iz područja „anesteziologije i boli“.

Ovo istraživanje se usredotočilo na analizu sustavnih pregleda randomiziranih kliničkih pokusa jer se navedeni sustavni pregledi smatraju najvišom razinom dokaza te se navedeni rezultati ne mogu odnositi na sustavne preglede nerandomiziranih studija.

U ovom istraživanju nije analizirano sadrže li analizirani pregledi literature objašnjenje razloga za korištenje određenih izvora informacija, odnosno narativ pretraživanja (eng. *search narratives*). Preporučljivo je da takav „narativ pretraživanja“ sadrži dva dijela: konceptualni dio koji objašnjava cilj strategije pretraživanja literature i kontekstualni dio sa razrađenim objašnjenjem

strategije pretraživanja (92). Uključivanje takvog „narativa“ u sustavne preglede preporučeno je tek 2018.

5.2. Drugo istraživanje

Drugo istraživanje u sklopu ove disertacije je pokazalo da većina analiziranih sustavnih pregleda iz područja anesteziologije i boli nisu imali reproducibilne strategije pretraživanja zbog nedovoljno detaljno prezentirane metodologije. Više od polovice sustavnih pregleda je citiralo smjernice za izradu sustavnih pregleda, i to najčešće PRISMA smjernice. Manje od polovice sustavnih pregleda je prezentiralo cjelovite strategije pretraživanja u tekstu članka ili u dodatnim materijalima te navelo sučelje baze podataka. Manje od 10% sustavnih pregleda je navelo sudjelovanje knjižničara u procesu pretraživanja literature. Više od polovice analiziranih sustavnih pregleda te manje od polovice analiziranih časopisa je citiralo smjernice za izradu sustavnih pregleda, a samo 2 od 26 analiziranih časopisa je službeno poduprlo PRISMA smjernice u uputama za autore.

Strategije pretraživanja su ključan dio izrade sustavnih pregleda. Dobro izrađene strategije pretraživanja rezultiraju sa svom objavljenom i neobjavljenom, potencijalno uključivom literaturom što smanjuje mogućnost pristranosti. Međutim, u samim sustavnim pregledima i njihovim strategijama pretraživanja mogu se naći brojni problemi, od neodgovarajućeg oblikovanja do lošeg izvještavanja strategija u člancima (93).

U nekoliko ranije objavljenih istraživanja opisana je loša kvaliteta i nedovoljna reproducibilnost strategija pretraživanja u sustavnim pregledima. Franco i suradnici su analizirali 70 sustavnih pregleda o intervencijama objavljenih 2015. godine, te su njihovi rezultati pokazali da 75% analiziranih sustavnih pregleda ima barem jedan problem u ustroju strategije pretraživanja (93). U istraživanju objavljenom 2013. godine Faggion i suradnici su analizirali 146 sustavnih pregleda s meta-analizama iz područja parodontologije i implantologije, uključujući 19 Cochraneovih i 127 sustavnih pregleda objavljenih u časopisu. Oni su pokazali da je 86% sustavnih pregleda navelo pojmove za pretraživanje literature, 57% je navelo sučelje pretražene baze podataka i 50% sustavnih nije cjelovito izvijestilo o jezičnom ograničenju pri pretraživanju (94). Drugo istraživanje istog autora iz 2016. godine koje je analiziralo 85 sustavnih pregleda objavljenih 2014. godine iz područja stereotaktičke radiokirurgije je pokazalo da je medijan ocjene kvalitete

strategija pretraživanja analiziranih studija bio 2, te da je 69% sustavnih pregleda navelo sučelje baze podataka, 53% je navelo samo pojmove za pretraživanje dok je 47% navelo cjelovitu strategiju pretraživanja, a 8% nije imalo nikakva jezična ograničenja u pretraživanju (95).

Starija studija objavljena 2009. godine, u kojoj su Yoshii i suradnici analizirali 83 Cochraneova sustavna pregleda objavljena 2006. godine, je zaključila da navedeni Cochraneovi sustavni pregledi nisu dosljedno prezentirali elemente pretraživanja poput pojmova za pretraživanje i strategije pretraživanja kao što je preporučeno u smjernicama. Autori su pronašli 89% sustavnih pregleda koji nisu uključili datum pretraživanja, 83% pregleda koji nisu naveli sučelje, 74% pregleda koji nisu opisali sažetak pretraživanja, te 31% pregleda koji nisu naveli nikakvu napomenu o jezičnom ograničenju u pretraživanju (96). Naše istraživanje je analiziralo veći uzorak sustavnih pregleda, usporedilo skupine Cochraneovih i ne-Cochraneovih sustavnih pregleda te je bilo usmjereno na područje anesteziologije i boli. Rezultati ovog istraživanja su u skladu s rezultatima istraživanja koje su proveli Yoshii i suradnici (96), s obzirom na jezično ograničenje, prezentiranje elemenata pretraživanja i navođenje sučelja.

U ovom istraživanju je također ustanovljeno da među analiziranim sustavnim pregledima nema niti jednog u kojemu je navedeno recenziranje strategije pretraživanja. To je važno jer je recenziranje strategija pretraživanja preporučeno zbog smanjenja grešaka u izradi strategija te zbog povećanja preciznosti u pretraživanju literature, što skraćuje fazu probira u procesu izrade sustavnog pregleda. Iz tih razloga, istraživači su izradili priručnik za recenziranje strategija pretraživanja koji se zove PRESS (eng. *Peer Review of Electronic Search Strategies*), a objavljen je 2009. godine (97).

S obzirom na važnost iscrpnog pretraživanja literature pri izradi sustavnih pregleda, u istraživačke timove su često uključeni i knjižničari ili informacijski specijalisti. Pri izradi sustavnog pregleda knjižničari sudjeluju u nizu aktivnosti, od izrade strategija pretraživanja, usavršavanja istraživačkog pitanja, pripreme protokola istraživanja do upravljanja sakupljenim podacima ili probira studija za uključenje (98). Meert i suradnici su zaključili da su sustavni pregledi u čijoj su izradi sudjelovali knjižničari imali veći rezultat u pretraživanju literature. Međutim, autori navedenog istraživanja su također ukazali na mali broj sustavnih pregleda, samo 11%, u kojima je navedeno sudjelovanje knjižničara (70). Istraživanje provedeno u sklopu ove disertacije je također pokazalo da se u pregledima rijetko spominje suradnja s knjižničarima ili informacijskim

stručnjacima pri izradi sustavnih pregleda, unatoč njihovoj dokazanoj važnosti i korisnosti. Naravno, ukoliko nešto nije spomenuto u članku, ne mora značiti da nije provedeno. Stoga za sve rezultate koji su ovdje prikazani treba naglasiti da se temelje na informacijama koje su autori u radovima opisali.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je više od polovice analiziranih sustavnih pregleda citiralo barem jednu smjernicu za izradu sustavnih pregleda, i to najčešće PRISMA smjernice. Međutim, prethodna istraživanja su pokazala da se autori loše pridržavaju citiranih smjernica za izradu sustavnih pregleda. Oba istraživanja su naglasila potrebu za boljim pridržavanjem smjernica da bi se povećala kvaliteta sustavnih pregleda (99, 100). Nadalje, rezultati dva prethodna istraživanja su pokazala rijetko citiranje smjernica u časopisima iz područja hitne medicine (101) te vrlo niska učestalost citiranja PRISMA smjernica u časopisima iz područja urologije (102).

Ovo istraživanje je također pokazalo da su u manje od polovice analiziranih anestezioloških časopisa citirane smjernice za izradu sustavnih pregleda u uputama za autore, a samo dva časopisa od 26 analiziranih su na internetskoj stranici PRISMA-e navedeni kao časopis koji službeno podržava te smjernice (eng. *PRISMA endorsers*) (61). Ranije je pokazano da korištenje smjernica povećava kvalitetu izvještavanja i metodologije sustavnih pregleda (103). No, iako je u drugom istraživanju pronađeno da su autori citirali barem jednu smjernicu za izradu sustavnih pregleda u tekstu članka, ipak je u analiziranim sustavnim pregledima ustanovljeno da je prezentiranje strategija pretraživanja bilo loše kvalitete. S obzirom na navedene zaključke, potrebno je pronaći nove načine poboljšanja strategija pretraživanja, uključujući ažuriranje postojećih smjernica s većim naglaskom na prezentiranje strategija pretraživanja.

Moguća ograničenja ovog istraživanja uključuju ograničeno analizirano vremensko razdoblje i usko istraživano kliničko područje. Istraživački tim koji je izradio ovo istraživanje je bio zainteresiran za analizu relativno nedavno objavljenih sustavnih pregleda, osobito iz područja anesteziologije i boli, što je područje bitno svim medicinskim disciplinama. Dva autora su sudjelovala u vađenju podataka, što smanjuje mogućnost greške.

Prednosti ovog istraživanja su uključivanje većeg uzorka sustavnih pregleda koji pokrivaju teme iz šireg područja anesteziologije i boli te uključivanje svih anestezioloških časopisa koji ispunjavaju kriterije.

6. ZAKLJUČAK

6.1. Prvo istraživanje

Analizom rezultata prvog istraživanja o pretraženim izvorima informacija u sustavnim pregledima randomiziranih kliničkih pokusa iz područja anesteziologije i boli utvrđeno je:

- 1) Autori sustavnih pregleda iz područja anesteziologije i boli često nedovoljno pretražuju sve moguće izvore literature, osobito u ne-Cochraneovim sustavnim pregledima.
- 2) U jednoj trećini analiziranih sustavnih pregleda datumi pretraživanja literature su bili stariji od godinu dana.
- 3) Cochraneovi sustavni pregledi su provodili iscrpnije pretraživanje literature te vremensko razdoblje između datuma pretraživanja i datuma objave im je bilo kraće nego u ne-Cochraneovim sustavnim pregledima.

6.2. Drugo istraživanje

Analizom rezultata drugog istraživanja o reproducibilnosti strategija pretraživanja sustavnih pregleda iz područja anesteziologije i boli utvrđeno je:

- 1) Unatoč podatku da je većina analiziranih sustavnih pregleda citirala smjernice za izradu sustavnih pregleda, utvrđeno je da u većini analiziranih sustavnih pregleda strategije pretraživanja nisu reproducibilne zbog nedostatka metodoloških detalja.
- 2) Manje od polovice analiziranih visokorangiranih anestezioloških časopisa je citiralo smjernice za izradu sustavnih pregleda.

7. LITERATURA

1. Mellis C. Evidence-based medicine: what has happened in the past 50 years? *J Paediatr Child Health*. 2015;51(1):65-8.
2. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*. 2017;390(10092):415-23.
3. Sackett DLS, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine : How to practice and teach EBM*. Second edition ed: Churchill Livingstone; 2000.
4. Richardson PE. David Sackett and the birth of Evidence Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. *BMJ*. 2015;350:h3089.
5. Tenny S, Varacallo M. Evidence Based Medicine (EBM): In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [updated 2019 May 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470182/>.
6. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ*. 1995;310(6987):1122-6.
7. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinstry B, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med*. 2007;357(16):1598-607.
8. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3369.
9. Thorpe-Beeston JG, Banfield PJ, Saunders NJ. Outcome of breech delivery at term. *Bmj*. 1992;305(6856):746-7.
10. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J*. 1954;1(4877):1451-5.
11. Dickersin K, Min YI. Publication bias: the problem that won't go away. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;703:135-46; discussion 46-8.
12. Ioannidis JP. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *J Clin Epidemiol*. 2016;73:82-6.
13. Abrahamyan L, Feldman BM, Tomlinson G, Faughnan ME, Johnson SR, Diamond IR, et al. Alternative designs for clinical trials in rare diseases. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(4):313-31.

14. Albarqouni L, Hoffmann T, Straus S, Olsen NR, Young T, Ilic D, et al. Core Competencies in Evidence-Based Practice for Health Professionals: Consensus Statement Based on a Systematic Review and Delphi Survey. *JAMA Netw Open*. 2018;1(2):e180281.
15. Murad MH, Montori VM, Ioannidis JP, Jaeschke R, Devereaux PJ, Prasad K, et al. How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care: users' guides to the medical literature. *Jama*. 2014;312(2):171-9.
16. Duncombe DC. A multi-institutional study of the perceived barriers and facilitators to implementing evidence-based practice. *J Clin Nurs*. 2018;27(5-6):1216-26.
17. Hong J, Chen J. Clinical Physicians' Attitudes towards Evidence-Based Medicine (EBM) and Their Evidence-Based Practice (EBP) in Wuhan, China. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(19).
18. Risahmawati RR, Emura SS, Nishi TT, Koizumi SS. Japanese Resident Physicians' Attitudes, knowledge, and Perceived Barriers on the Practice of Evidence Based Medicine: a Survey. *BMC Res Notes*. 2011;4:374.
19. Ulvenes LV, Aasland O, Nylenna M, Kristiansen IS. Norwegian physicians' knowledge of and opinions about evidence-based medicine: cross-sectional study. *PLoS One*. 2009;4(11):e7828.
20. Barzkar F, Baradaran HR, Koochpayehzadeh J. Knowledge, attitudes and practice of physicians toward evidence-based medicine: A systematic review. *Journal of evidence-based medicine*. 2018;11(4):246-51.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
22. Johansen M, Thomsen SF. Guidelines for Reporting Medical Research: A Critical Appraisal. *Int Sch Res Notices*. 2016;2016:1346026.
23. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration 2011. Available from: <http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>.
24. Clarke M, Chalmers I. Reflections on the history of systematic reviews. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(4):121-2.

25. Siddaway AP, Wood AM, Hedges LV. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annu Rev Psychol.* 2019;70:747-70.
26. Puljak L. If there is only one author or only one database was searched, a study should not be called a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2017;91:4-5.
27. Yuan Y, Hunt RH. Systematic reviews: the good, the bad, and the ugly. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(5):1086-92.
28. Ford AC, Guyatt GH, Talley NJ, Moayyedi P. Errors in the conduct of systematic reviews of pharmacological interventions for irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(2):280-8.
29. Mlinaric A, Horvat M, Supak Smolcic V. Dealing with the positive publication bias: Why you should really publish your negative results. *Biochemia medica.* 2017;27(3):030201.
30. Hedin RJ, Umberham BA, Detweiler BN, Kollmorgen L, Vassar M. Publication Bias and Nonreporting Found in Majority of Systematic Reviews and Meta-analyses in Anesthesiology Journals. *Anesth Analg.* 2016;123(4):1018-25.
31. Herrmann D, Sinnott P, Holmes J, Khan S, Koller C, Vassar M. Statistical controversies in clinical research: publication bias evaluations are not routinely conducted in clinical oncology systematic reviews. *Ann Oncol.* 2017;28(5):931-7.
32. Atakpo P, Vassar M. Publication bias in dermatology systematic reviews and meta-analyses. *Journal of dermatological science.* 2016;82(2):69-74.
33. Ioannidis JP. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Q.* 2016;94(3):485-514.
34. Puljak L, Sapunar D. Acceptance of a systematic review as a thesis: survey of biomedical doctoral programs in Europe. *Syst Rev.* 2017;6(1):253.
35. Krnic Martinic M, Meerpohl JJ, von Elm E, Herrle F, Marusic A, Puljak L. Attitudes of editors of core clinical journals about whether systematic reviews are original research: a mixed-methods study. *BMJ Open.* 2019;9(8):e029704.
36. Lam MT, McDiarmid M. Increasing number of databases searched in systematic reviews and meta-analyses between 1994 and 2014. *J Med Libr Assoc.* 2016;104(4):284-9.

37. Bramer WM, Rethlefsen ML, Kleijnen J, Franco OH. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study. *Syst Rev*. 2017;6(1):245.
38. Goossen K, Tenckhoff S, Probst P, Grummich K, Mihaljevic AL, Buchler MW, et al. Optimal literature search for systematic reviews in surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2018;403(1):119-29.
39. Pansieri C, Pandolfini C, Bonati M. Clinical trial registries: more international, converging efforts are needed. *Trials*. 2017;18(1):86.
40. Baudard M, Yavchitz A, Ravaud P, Perrodeau E, Boutron I. Impact of searching clinical trial registries in systematic reviews of pharmaceutical treatments: methodological systematic review and reanalysis of meta-analyses. *BMJ*. 2017;356:j448.
41. Umberham BA, Detweiler BN, Sims MT, Vassar M. Clinical trial registry use in anaesthesiology systematic reviews: A cross-sectional study of systematic reviews published in anaesthesiology journals and the Cochrane Library. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(12):797-807.
42. Mahood Q, Van Eerd D, Irvin E. Searching for grey literature for systematic reviews: challenges and benefits. *Res Synth Methods*. 2014;5(3):221-34.
43. CADTH. Grey Matters: a practical tool for searching health-related grey literature 2019 [Available from: <https://www.cadth.ca/resources/finding-evidence/grey-matters>].
44. Hartling L, Featherstone R, Nuspl M, Shave K, Dryden DM, Vandermeer B. Grey literature in systematic reviews: a cross-sectional study of the contribution of non-English reports, unpublished studies and dissertations to the results of meta-analyses in child-relevant reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17(1):64.
45. Westphal A, Kriston L, Holzel LP, Harter M, von Wolff A. Efficiency and contribution of strategies for finding randomized controlled trials: a case study from a systematic review on therapeutic interventions of chronic depression. *J Public Health Res*. 2014;3(2):177.
46. Wright K, Golder S, Rodriguez-Lopez R. Citation searching: a systematic review case study of multiple risk behaviour interventions. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:73.
47. Horsley T, Dingwall O, Sampson M. Checking reference lists to find additional studies for systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(8):MR000026.
48. Blumle A, Antes G, Diener MK. [Hand searching for controlled clinical trials in German surgical journals. A contribution to evidence-based surgery]. *Chirurg*. 2007;78(11):1052-7.

49. Vassar M, Atakpo P, Kash MJ. Manual search approaches used by systematic reviewers in dermatology. *J Med Libr Assoc.* 2016;104(4):302-4.
50. Hopewell S, Clarke M, Lefebvre C, Scherer R. Handsearching versus electronic searching to identify reports of randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):MR000001.
51. Meursinge Reynders R, Ladu L, Di Girolamo N. Contacting of authors by systematic reviewers: protocol for a cross-sectional study and a survey. *Syst Rev.* 2017;6(1):249.
52. Brueton V, Tierney JF, Stenning S, Rait G. Identifying additional studies for a systematic review of retention strategies in randomised controlled trials: making contact with trials units and trial methodologists. *Syst Rev.* 2017;6(1):167.
53. Mullan RJ, Flynn DN, Carlberg B, Tleyjeh IM, Kamath CC, LaBella ML, et al. Systematic reviewers commonly contact study authors but do so with limited rigor. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(2):138-42.
54. Paisley S, Foster MJ. Innovation in information retrieval methods for evidence synthesis studies. *Res Synth Methods.* 2018.
55. Spry C, Mierzwinski-Urban M. The impact of the peer review of literature search strategies in support of rapid review reports. *Res Synth Methods.* 2018;9(4):521-6.
56. Isojarvi J, Wood H, Lefebvre C, Glanville J. Challenges of identifying unpublished data from clinical trials: Getting the best out of clinical trials registers and other novel sources. *Res Synth Methods.* 2018;9(4):561-78.
57. Sutton A, Galvan De La Cruz MC, Leaviss J, Booth A. Searching for trial protocols: A comparison of methods. *Res Synth Methods.* 2018;9(4):551-60.
58. Wood H, O'Connor A, Sargeant J, Glanville J. Information retrieval for systematic reviews in food and feed topics: A narrative review. *Res Synth Methods.* 2018;9(4):527-39.
59. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008-12.
60. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):e1-34.
61. PRISMA. PRISMA Endorsers, 2018 [cited 2018 August 24]. Available from: <http://prisma-statement.org/Endorsement/PRISMAEndorsers.aspx>.

62. Page MJ, Moher D. Evaluations of the uptake and impact of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement and extensions: a scoping review. *Syst Rev*. 2017;6(1):263.
63. Pussegoda K, Turner L, Garritty C, Mayhew A, Skidmore B, Stevens A, et al. Systematic review adherence to methodological or reporting quality. *Syst Rev*. 2017;6(1):131.
64. Sun X, Zhou X, Zhang Y, Liu H. Reporting and Methodological Quality of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Nursing Interventions in Patients With Alzheimer's Disease: General Implications of the Findings. *Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing*. 2019;51(3):308-16.
65. Wasiak J, Tyack Z, Ware R, Goodwin N, Faggion CM, Jr. Poor methodological quality and reporting standards of systematic reviews in burn care management. *Int Wound J*. 2017;14(5):754-63.
66. Cooper C, Booth A, Varley-Campbell J, Britten N, Garside R. Defining the process to literature searching in systematic reviews: a literature review of guidance and supporting studies. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):85.
67. Koffel JB, Rethlefsen ML. Reproducibility of Search Strategies Is Poor in Systematic Reviews Published in High-Impact Pediatrics, Cardiology and Surgery Journals: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163309.
68. Briscoe S. A review of the reporting of web searching to identify studies for Cochrane systematic reviews. *Res Synth Methods*. 2018;9(1):89-99.
69. Spencer AJ, Eldredge JD. Roles for librarians in systematic reviews: a scoping review. *J Med Libr Assoc*. 2018;106(1):46-56.
70. Meert D, Torabi N, Costella J. Impact of librarians on reporting of the literature searching component of pediatric systematic reviews. *J Med Libr Assoc*. 2016;104(4):267-77.
71. Rethlefsen ML, Farrell AM, Osterhaus Trzasko LC, Brigham TJ. Librarian co-authors correlated with higher quality reported search strategies in general internal medicine systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(6):617-26.
72. Tao KM, Li XQ, Zhou QH, Moher D, Ling CQ, Yu WF. From QUOROM to PRISMA: a survey of high-impact medical journals' instructions to authors and a review of systematic reviews in anesthesia literature. *PLoS One*. 2011;6(11):e27611.

73. Wayant C, Smith C, Sims M, Vassar M. Hematology journals do not sufficiently adhere to reporting guidelines: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2017;15(4):608-17.
74. Riado Minguéz D, Kowalski M, Vallve Odena M, Longin Pontzen D, Jelicic Kadic A, Jeric M, et al. Methodological and Reporting Quality of Systematic Reviews Published in the Highest Ranking Journals in the Field of Pain. *Anesth Analg.* 2017;125(4):1348-54.
75. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
76. Savoie I, Helmer D, Green CJ, Kazanjian A. Beyond Medline: reducing bias through extended systematic review search. *Int J Technol Assess Health Care.* 2003;19(1):168-78.
77. McAuley L, Pham B, Tugwell P, Moher D. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet.* 2000;356(9237):1228.
78. Richards D. Handsearching still a valuable element of the systematic review. *Evid Based Dent.* 2008;9(3):85.
79. Mattioli S, Farioli A, Cooke RM, Baldasseroni A, Ruotsalainen J, Placidi D, et al. Hidden effectiveness? Results of hand-searching Italian language journals for occupational health interventions. *Occup Environ Med.* 2012;69(7):522-4.
80. Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *BMJ.* 2012;344:d7373.
81. Peinemann F, McGauran N, Sauerland S, Lange S. Negative pressure wound therapy: potential publication bias caused by lack of access to unpublished study results data. *BMC Med Res Methodol.* 2008;8:4.
82. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA.* 1990;263(10):1385-9.
83. De Oliveira GS, Jr., Chang R, Kendall MC, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. Publication bias in the anesthesiology literature. *Anesth Analg.* 2012;114(5):1042-8.
84. Sinnott PM, Carr B, Cook G, Mucklerath H, Varney L, Weiher M, et al. Systematic Reviewers in Clinical Neurology Do Not Routinely Search Clinical Trials Registries. *PLoS One.* 2015;10(7):e0134596.
85. Bibens ME, Chong AB, Vassar M. Utilization of Clinical Trials Registries in Obstetrics and Gynecology Systematic Reviews. *Obstet Gynecol.* 2016;127(2):248-53.

86. Keil LG, Platts-Mills TF, Jones CW. Systematic Reviews Published in Emergency Medicine Journals Do Not Routinely Search Clinical Trials Registries: A Cross-Sectional Analysis. *Ann Emerg Med.* 2015;66(4):424-7 e2.
87. Jones CW, Keil LG, Weaver MA, Platts-Mills TF. Clinical trials registries are underutilized in the conduct of systematic reviews: a cross-sectional analysis. *Syst Rev.* 2014;3:126.
88. Delaney A, Tamas PA. Searching for evidence or approval? A commentary on database search in systematic reviews and alternative information retrieval methodologies. *Res Synth Methods.* 2018;9(1):124-31.
89. Moseley AM, Elkins MR, Herbert RD, Maher CG, Sherrington C. Cochrane reviews used more rigorous methods than non-Cochrane reviews: survey of systematic reviews in physiotherapy. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1021-30.
90. Biocic M, Fidahic M, Puljak L. Reproducibility of search strategies of non-Cochrane systematic reviews published in anaesthesiology journals is suboptimal: primary methodological study. *Br J Anaesth.* 2019.
91. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med.* 2007;4(3):e78.
92. Cooper C, Dawson S, Peters J, Varley-Campbell J, Cockcroft E, Hendon J, et al. Revisiting the need for a literature search narrative: A brief methodological note. *Res Synth Methods.* 2018;9(3):361-5.
93. Franco JVA, Garrote VL, Escobar Liquitay CM, Vietto V. Identification of problems in search strategies in Cochrane Reviews. *Res Synth Methods.* 2018;9(3):408-16.
94. Faggion CM, Jr., Atieh MA, Park S. Search strategies in systematic reviews in periodontology and implant dentistry. *J Clin Periodontol.* 2013;40(9):883-8.
95. Faggion CM, Jr., Wu YC, Tu YK, Wasiak J. Quality of search strategies reported in systematic reviews published in stereotactic radiosurgery. *Br J Radiol.* 2016;89(1062):20150878.
96. Yoshii A, Plaut DA, McGraw KA, Anderson MJ, Wellik KE. Analysis of the reporting of search strategies in Cochrane systematic reviews. *J Med Libr Assoc.* 2009;97(1):21-9.
97. Sampson M, McGowan J, Cogo E, Grimshaw J, Moher D, Lefebvre C. An evidence-based practice guideline for the peer review of electronic search strategies. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(9):944-52.

98. Townsend WA, Anderson PF, Ginier EC, MacEachern MP, Saylor KM, Shipman BL, et al. A competency framework for librarians involved in systematic reviews. *J Med Libr Assoc.* 2017;105(3):268-75.
99. Lee SY, Sagoo H, Whitehurst K, Wellstead G, Fowler AJ, Agha RA, et al. Compliance of Systematic Reviews in Plastic Surgery With the PRISMA Statement. *JAMA Facial Plast Surg.* 2016;18(2):101-5.
100. Akhigbe T, Zolnourian A, Bulters D. Compliance of systematic reviews articles in brain arteriovenous malformation with PRISMA statement guidelines: Review of literature. *J Clin Neurosci.* 2017;39:45-8.
101. Sims MT, Henning NM, Wayant CC, Vassar M. Do emergency medicine journals promote trial registration and adherence to reporting guidelines? A survey of "Instructions for Authors". *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24(1):137.
102. Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Engehausen D, Antes G, Wullich B, et al. Do journals publishing in the field of urology endorse reporting guidelines? A survey of author instructions. *Urol Int.* 2012;88(1):54-9.
103. Panic N, Leoncini E, de Belvis G, Ricciardi W, Boccia S. Evaluation of the endorsement of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) statement on the quality of published systematic review and meta-analyses. *PLoS One.* 2013;8(12):e83138.

8. SAŽETAK

Uvod: Uočeno je da pretraživanje literature u sustavnim pregledima nije sveobuhvatno te da njihove strategije pretraživanja nisu reproducibilne. U ovom istraživanju su analizirani izvori informacija i reproducibilnost strategija pretraživanja u sustavnim pregledima randomiziranih kliničkih pokusa o intervencijama iz područja anesteziologije i boli.

Metode: Provedeno je pretraživanje baze PubMed i Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) preko sučelja Wiley da bi se pronašli sustavni pregledi randomiziranih kliničkih pokusa iz područja anesteziologije i boli objavljeni između 2012. i 2016. godine.

Rezultati: U prvo istraživanje koje je analiziralo izvore informacija je uključeno 674 sustavnih pregleda. Najčešće pretraživanje elektroničke baze podataka među svim analiziranim sustavnim pregledima su bile: Embase (88,6%), MEDLINE (78,3%), CENTRAL (76,1%), CINAHL (29,1%) i PubMed (30,9%). Pretraživanje baza Embase, MEDLINE, CENTRAL i CINAHL je značajno više provedeno u cochraneovim sustavnim pregledima nego u ne-Cochraneovim. U 303 (45%) sustavna pregleda je navedeno da su pretraženi registri kliničkih pokusa, u 184 (27%) je pretražena siva literatura, u 19 (2,8%) su pretražene osobne baze autora, 243 (36,1%) je provelo ručno pretraživanje, u 51 (7,6%) su pretraženi citati uključenih studija, u 546 (81%) su pretražene reference uključenih studija, u 259 (38,4%) su pretraženi drugi pregledi, sustavni pregledi ili meta-analize, a u 428 (63,5%) sustavnih pregleda su kontaktirani autori uključenih studija. Prosječno vrijeme između datuma pretraživanja i datuma objave je za sve sustavne preglede bilo 11,4 mjeseci, za Cochraneove sustavne preglede 7,2 te za ne-Cochraneove sustavne preglede 14,9 mjeseci. U drugo istraživanje koje je analiziralo reproducibilnost strategija pretraživanja je uključeno 287 sustavnih pregleda. U 280 (97,6%) analiziranih sustavnih pregleda elementi pretraživanja su navedeni u tekstu članka ili u dodatnim materijalima. U manje od polovice analiziranih sustavnih pregleda su prikazane cjelovite strategije pretraživanja. Više od polovice sustavnih pregleda je citiralo smjernice za izradu sustavnih pregleda. Najčešće citirane smjernice su bile: PRISMA (91,8%), QUOROM (7,7%) i Cochrane smjernice (4,4%). Više od polovice sustavnih pregleda nije imalo jezična ograničenja u pretraživanju, manje od 10% je navelo sudjelovanje knjižničara u izradi sustavnog pregleda, a niti jedan nije naveo da je provedena recenzija strategije pretraživanja. Manje od polovice analiziranih sustavnih pregleda je navelo sučelje pretražene baze podataka, većina je prikazala dijagram tijeka uključivanja studija.

Zaključak: Sustavni pregledi iz područja anesteziologije i boli često ne pretražuju sve izvore informacija. Cochrane sustavni pregledi su u značajno većoj mjeri pretraživali sivu literaturu, osobne baze podataka autora, druge sustavne preglede i meta-analize, citate i reference uključenih studija te su u većoj mjeri kontaktirali autore uključenih studija. Također, vrijeme između datuma pretraživanja i datuma objave je u Cochrane sustavnim pregledima bilo značajno kraće. Reproducibilnost strategija pretraživanja ne-Cochraneovih sustavnih pregleda je loša. Sustavni pregledi koji su citirali smjernice su u većoj mjeri prikazivali dijagram tijeka uključivanja studija te nisu imali jezična ograničenja pretraga.

9. SUMMARY

Title: Information sources and reproducibility of search strategies in systematic reviews in the field of anesthesiology and pain

Background: It has been reported that information sources searched by SRs are insufficiently comprehensive and that their search strategies are poorly reproducible. We analyzed information sources and reproducibility of search strategies in Cochrane and non-Cochrane SRs of randomized controlled trials (RCTs) of interventions published in the field of anesthesiology and pain.

Methods: We searched PubMed and the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) through Wiley from 2012 to 2016 to find SRs of RCTs in the field of anesthesiology and pain.

Results: The first study that analyzed information sources included 674 SRs. The most commonly searched electronic databases reported in all included SRs were Embase (88,6%), MEDLINE (78,3%), CENTRAL (76,1%), CINAHL (29,1%) and PubMed (30,9%). In 303 (45%) SRs authors reported that they searched clinical trial registries, 184 (27,3%) searched grey literature, 19 (2,8%) searched authors' personal databases, 243 (36,1%) hand-searched literature, 51 (7,6%) searched citations of included studies, 546 (81%) searched references of included studies, 259 (38,4%) searched reviews, meta-analyses or systematic reviews for relevant manuscripts, 428 (63,5%) contacted study authors. The average time period between search dates and dates of publication for all analysed SRs was 11,4 months; for CSRs 7,2 months and for NCSRs 14,9. The second study that analyzed reproducibility of search strategies included 287 NCSRs. In 280 (97,6%) SRs search elements were found in manuscript or supplementary material. Full search strategies were presented in less than half of the analyzed SRs. More than half of the analyzed SRs cited references for SR reporting standards. The most commonly cited SR reporting guidelines were: PRISMA (91,8%), Quality of Reporting of Meta-Analyses – QUOROM (7,7%) and guidelines from the Cochrane (4,4%). More than half of the analyzed SRs reported that they did not have any language limitations in their search strategies, less than 10% reported involvement of librarian and none of the analysed SRs reported peer-review of search strategies. Less than half of the analysed SRs reported interface or database provider and the majority of SRs presented PRISMA flowchart.

Conclusion: SRs in the field of anesthesiology and pain often neglect to search for all possible information sources. Cochrane SRs more often searched grey literature, authors' personal databases, other reviews, SRs or meta-analyses, citations and references of included studies, and contacted authors of included studies. Additionally, Cochrane SRs had significantly shorter time periods between search dates and dates of publication. Non-Cochrane SRs have poorly reproducible search strategies. NCSRs that cited reporting guidelines more often presented a PRISMA flowchart and seldom had language restrictions.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Marina Biočić

Adresa: Ulica Ignjata Joba 14, Split

Elektronička pošta: marinabiocic@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 15. listopada 1990., Split

IZOBRAZBA

Datum: 15. srpnja 2009. – 15. srpnja 2015

Mjesto: Split, Hrvatska

Ustanova: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

Zvanje: Doktorica medicine

RADNO ISKUSTVO

Datum: 9. studenoga 2015. – 8. travnja 2016.

Ustanova zaposlenja: Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

Naziv radnog mjesta: doktorica medicine

Funkcija: pripravnik

Datum: 4. srpnja 2016. – 7. kolovoza 2016.

Ustanova zaposlenja: Euroclub d.o.o.

Naziv radnog mjesta: doktorica medicine

Funkcija: liječnica opće prakse

Datum: 8. kolovoza 2016. – 31. prosinca 2016.

Ustanova zaposlenja: Ordinacija opće medicine, Ksenija Petković Brkljačić, dr. med.

Naziv radnog mjesta: doktorica medicine

Funkcija: zamjena

Datum: 10. travnja 2017. – 22. travnja 2017.

Ustanova zaposlenja: Ordinacija opće medicine, Haydi Sirišćević, dr. med.

Naziv radnog mjesta: doktorica medicine

Funkcija: zamjena

Datum: 24. travnja 2017. – 26. travnja 2017.

Ustanova zaposlenja: Ordinacija opće medicine, Jasna Ercegović, dr.med.

Naziv radnog mjesta: doktorica medicine

Funkcija: zamjena

Datum: 4. srpnja 2017. –

Ustanova zaposlenja: Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije, punkt pripravnosti
Muć

Naziv radnog mjesta: doktorica medicine

Funkcija: liječnica opće prakse

ZNANSTVENI RADOVI:

1. Biocic, M., Vidosevic, D., Boric, M., Boric, T., Giunio, L., Fabijanic, D., & Puljak, L. (2017). Anesthesia and perioperative pain management during cardiac electronic device implantation. *Journal of pain research*, *10*, 927–932. doi:10.2147/JPR.S132241
2. Dosenovic, S., Jelicic Kadic, A., Miljanovic, M., Biocic, M., Boric, K., Cavar, M., Puljak L. (2017). Interventions for Neuropathic Pain: An Overview of Systematic reviews. *Anesth Analg*, *125*(2), 643-652. doi:10.1213/ANE.0000000000001998
3. Biocic, M., Fidahic, M., & Puljak, L. (2019). Reproducibility of search strategies of non-Cochrane systematic reviews published in anaesthesiology journals is suboptimal: primary methodological study. *Br J Anaesth*. doi:10.1016/j.bja.2019.02.014
4. Biocic, M., Fidahic, M., Cikes, K., & Puljak, L. (2019). Comparison of information sources used in Cochrane and non-Cochrane systematic reviews: a case study in the field of anaesthesiology and pain. *Res Synth Methods*. doi:10.1002/jrsm.1375

MATERINSKI JEZIK

- Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

- Engleski jezik

11. DODACI

Dodatek 1. Ostale pretražene elektroničke baze podataka

Baza podataka	Svi sustavni pregledi N=674	Ne- Cochraneovi sustavni pregledi N=374	Cochraneovi sustavni pregledi N=300	χ^2 ; df	<i>P</i>
Academic Search Complete	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Academic Search Premier	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
ACP Journal Club	3 (0,4)	1 (0,3)	2 (0,7)	0,559; 1	0,4547
Advance Google	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
ASSIA	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Bandolier	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Biblio-Map	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Biological Abstracts	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
Brazilian Health Services Register (CAPES)	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
British Nursing Index and Archive (BNI)	3 (0,4)	0 (0)	3 (1)	3,751; 1	0,0528
C2-Spectr	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
CAB Abstracts	7 (1)	3 (0,8)	4 (1,3)	0,411; 1	0,5217
CAJ Full-Text Database	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Cambase	3 (0,4)	3 (0,8)	0 (0)	2,407; 1	0,1208
CANCERLIT	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
CBM	10 (1,5)	3 (0,8)	7 (2,3)	2,586; 1	0,1078
Centralised Information Service for Complementary Medicine (CISCOM)	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
Chinese Biomedical Retrieval System	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,7)	2,622; 1	0,1054
Chinese Medical Current Contents (CMCC)	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,7)	2,622; 1	0,1054
Chinese Medical Journal Network database	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427

Chinese Technology Periodical Database (CTPD)	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
Cochrane Methodology Register	3 (0,4)	2 (0,5)	1 (0,3)	0,162; 1	0,6869
CRD database	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
CQVIP	6 (0,9)	3 (0,8)	3 (1)	0,075; 1	0,7835
Current Content	3 (0,4)	2 (0,5)	1 (0,3)	0,162; 1	0,6869
DBpia	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Derwent Drug Files	3 (0,4)	3 (0,8)	0 (0)	2,407; 1	0,1208
Directory of Open Access Journals	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
DoPHER	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
EBSCO	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Elsevier	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
EMEA homepage	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
ERIC	2 (0,3)	2 (0,5)	0 (0)	1,502; 1	0,2204
Evidence-based Medicine Review	2 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0,000; 1	1,0000
Global Health	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Health Business Elite	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
Health Star	2 (0,3)	2 (0,5)	0 (0)	1,502; 1	0,2204
HTA	8 (1,2)	3 (0,8)	5 (1,7)	1,135; 1	0,2867
Therapy: Hydrotherapy, Balneotherapy	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
IMSEAR	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
INASP	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Index Medicus for the Eastern Mediterranean Region	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Index to Chiropractic Literature	6 (0,9)	0 (0)	6 (2)	7,536; 1	0,0060
IndMED	9 (1,3)	2 (0,5)	7 (2,3)	4,194; 1	0,0406
Ingenta	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Intute	2 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0,000; 1	1,0000
Iranmedex	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
KoreaMed	8 (1,2)	3 (0,8)	5 (1,7)	1,135; 1	0,2867
Manual Alternative and Natural Therapy (MANTIS)	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,7)	2,622; 1	0,1054
MEDCARIB	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
MDCconsult	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
National Library for Health (NLH)	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895

National Library of Australia	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
NDSL	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
NHS Evidence	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
NHS Health Economics Database	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
NHSEED	4 (0,6)	2 (0,5)	2 (0,7)	0,114; 1	0,7361
NICE guidance	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
OASIS	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Osteopathic Medicine Digital Repository (OSTMED-DR)	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
Osteopathic Researchweb	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
OTSeeker	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,7)	2,622; 1	0,1054
OVID	5 (0,7)	5 (1,3)	0 (0)	3,923; 1	0,0476
PakMediNet	5 (0,7)	0 (0)	5 (1,7)	6,397; 1	0,0114
Panteleimon	2 (0,3)	2 (0,5)	0 (0)	1,502; 1	0,2204
Physiotherapy	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Popline	3 (0,4)	0 (0)	3 (1)	3,751; 1	0,0528
PROSPERO	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
PsycARTICLES	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
PsycLIT	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,7)	2,622; 1	0,1054
PSYINDEX	2 (0,3)	2 (0,5)	0 (0)	1,502; 1	0,2204
PubGet	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
RISS	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
SciELO Citation Index	2 (0,3)	2 (0,5)	0 (0)	1,502; 1	0,2204
Science Citation Index	10 (1,5)	2 (0,5)	8 (2,7)	5,520; 1	0,0188
Science Direct	6 (0,9)	5 (1,3)	1 (0,3)	1,961; 1	0,1614
scientific.thomson.com	3 (0,4)	1 (0,3)	2 (0,7)	0,559; 1	0,4547
Scirus	2 (0,3)	2 (0,5)	0 (0)	1,502; 1	0,2204
SIGN	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
SinoMed	2 (0,3)	2 (0,5)	0 (0)	1,502; 1	0,2204
Social Sciences Citation Index	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
South Asian Database of Controlled Clinical Trials (SADCCT)	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
SportDiscus	10 (1,5)	3 (0,8)	7 (2,3)	2,586; 1	0,1078
Springer	2 (0,3)	2 (0,5)	0 (0)	1,502; 1	0,2204
the China Knowledge Resource Integrated Database	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427

the Cochrane Register of Studies (CRS)	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
the Copenhagen University Library's catalogue	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
the Database of Randomised Trials in Hyperbaric Medicine	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
the Database of the American College of Physicians Journal Club	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
the Japan Science and Technology Information Aggregator Electronic database	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
the Korean traditional knowledge portal	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
the National Research Register	3 (0,4)	3 (0,8)	0 (0)	2,407; 1	0,1208
the Virtual Health Library	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Traditional Chinese Medical Literature Analysis and Retrieval System (TCMLARS)	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
Transfusion Evidence Library	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Trip Database	4 (0,6)	1 (0,3)	3 (1)	1,340; 1	0,2470
US National Guideline Clearinghouse	6 (0,9)	5 (1,3)	1 (0,3)	0,961; 1	0,1614
US National Library of Medicine	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
WanFang	7 (1)	5 (1,3)	2 (0,7)	0,585; 1	0,4442
WHO Database	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Wiley	2 (0,3)	2 (0,5)	0 (0)	1,502; 1	0,2204
WPRIM	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427

χ^2 -hi kvadrat; df = broj stupnjeva slobode (eng. *degrees of freedom*)

Dodatak 2. Pretraženi Cochrane Specijalizirani Registri

Cochrane Specializirani Registri	Svi sustavni pregledi N=674	Ne- Cochraneovi sustavni pregledi N=374	Cochraneovi sustavni N=300	χ^2; df	<i>P</i>
The Cochrane Acute Respiratory Infections Group's Specialised Register	5 (0,7)	0 (0)	5 (1,7)	6,397; 1	0,0114
The Cochrane Anaesthesia Review Group Specialized Register	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
The Cochrane Back and Neck Review Group Trials Register	4 (0,6)	0 (0)	4 (1,3)	4,883; 1	0,0271
The Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
The Cochrane Colorectal Cancer Group (CCCG) Group Controlled Trials Register	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
The Cochrane Complementary Medicine Field	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,7)	2,622; 1	0,1054
The Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Diseases Group's (CFGDG) Haemoglobinopathies Trials Register	3 (0,4)	0 (0)	3 (1)	3,751; 1	0,0528
The Cochrane Ear, Nose and Throat Disorders Group Trials Register	4 (0,6)	0 (0)	4 (1,3)	4,883; 1	0,0271
The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,7)	2,622; 1	0,1054
The Cochrane Inflammatory Bowel Disease and	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895

Functional Bowel Disorders Group Specialized Register					
The Cochrane Injuries Group Specialised Register	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
The Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group (CMDSG)	16 (2,4)	0 (0)	16 (5,3)	20,271; 1	< 0,0001
The Cochrane Musculoskeletal Group register	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
The Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
The Cochrane Oral Health Group Trials Register	16 (2,4)	0 (0)	16 (5,3)	20,271; 1	< 0,0001
The Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Trials Specialised Register	5 (0,7)	0 (0)	5 (1,7)	6,397; 1	0,0114
The Cochrane Pain, Palliative & Supportive Care Trials Register	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
the Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register	8 (1,2)	1 (0,3)	7 (2,3)	5,654; 1	0,0174
The Cochrane Rehabilitation and Related Therapies Field Register	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,7)	2,622; 1	0,1054
The Cochrane Schizophrenia Group's Register of Trials	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
The Cochrane Skin Group Specialised Register	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
The Cochrane Wounds Group Specialised Register	3 (0,4)	0 (0)	3 (1)	3,751; 1	0,0528

χ^2 =hi kvadrat; df = broj stupnjeva slobode (eng. *degrees of freedom*)

Dodatak 3. Ostali pretraženi registri kliničkih pokusa

Registri kliničkih pokusa	All SRs <i>n</i> =674	Non Cochrane SRs <i>n</i> =374	Cochrane SRs <i>n</i> =300	χ^2 ; df	<i>P</i>
Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC)	2 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0,000; 1	1,0000
CenterWatch	2 (0,3)	2 (0,5)	1 (0,3)	0,162; 1	0,6869
Chinese Clinical Trial Register	4 (0,6)	1 (0,3)	3 (1)	1,340; 1	0,2470
Clinical Research Information Service (CRiS) of Republic of Korea	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Clinical Trials Registry of India (CTRI)	2 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0,000; 1	1,0000
Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC)	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Dutch trial registry	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,7)	2,622; 1	0,1054
EU Clinical Trials Register	7 (1)	1 (0,3)	6 (2)	4,595; 1	0,0321
German Clinical Trials Register (DRKS)	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Health Services Research Projects in Progress	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
www.clinicaltrials.com	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
International Association for Cannabinoid Medicines (IACM) databank	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Japan Registries Network	2 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0,000; 1	1,0000

National Trials Register	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM)	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
Netherlands Trial Registry (NTR)	5 (0,7)	1 (0,3)	4 (1,3)	2,248; 1	0,1338
NHS Trust Clinical Trials Register	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Pan African Clinical Trials Registry	2 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0,000; 1	1,0000
Physicians Data Query	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
Thai Clinical Trials Registry (TCTR)	1 (0,1)	1 (0,3)	0 (0)	0,900; 1	0,3427
UK Clinical Research Network	2 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0,000; 1	1,0000
UMIN clinical trials registry	4 (0,6)	2 (0,5)	2 (0,7)	0,114; 1	0,7361
www.astrazenecalclinicaltrials.com	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,7)	2,622; 1	0,1054
www.cancer.gov/clinicaltrials	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
www.clinicalstudyresults.org	6 (0,9)	1 (0,3)	5 (1,7)	3,562; 1	0,0591
www.cochrane-sadcct.org	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,7)	2,622; 1	0,1054
www.eudraCT.com	3 (0,4)	1 (0,3)	2 (0,7)	0,559; 1	0,4547
www.gsk-clinicalstudyregister.com	8 (1,2)	0 (0)	8 (2,7)	10,206; 1	0,0014
www.nottingham.ac.uk/ongoingskintrials	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895
www.novctrd.com	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	1,122; 1	0,2895

χ^2 -hi kvadrat; df = broj stupnjeva slobode (eng. *degrees of freedom*)

Dodatak 4. Pretraženi izvori sive literature

Izvori sive literature	Svi sustavni pregledi N=184	Ne-Cochraneovi sustavni pregledi N=65	Cochraneovi sustavni pregledi n=119	χ^2; df	P
China Master/Doctor Dissertation Full Text Database	1 (0,5)	2 (3,1)	0 (0)	3,710; 1	0,0541
Kongresni sažeci	149 (81)	50 (76,9)	102 (85,7)	2,252; 1	0,1335
Dissertation Abstracts	5 (2,7)	0 (0)	5 (4,2)	2,791; 1	0,0948
ETHOS	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,8)	0,520; 1	0,4709
Index to Scientific & Technical Proceedings Database	1 (0,5)	1 (1,5)	0 (0)	1,785; 1	0,1816
International Pharmaceutical Abstracts (IPA)	5 (2,7)	3 (4,6)	2 (1,7)	1,327; 1	0,2494
OpenGrey	12 (6,5)	2 (3,1)	11 (9,2)	2,376; 1	0,1232
ProQuest	15 (8,2)	6 (9,2)	11 (9,2)	0,000; 1	1,0000
SIGLE	14 (7,6)	4 (6,2)	10 (8,4)	0,287; 1	0,5919
UK National Research Register	1 (0,5)	1 (1,5)	0 (0)	1,785; 1	0,1816
ZETOC	6 (3,3)	3 (4,6)	3 (2,5)	0,588; 1	0,4433
Not reported	2 (1,1)	2 (3,1)	0 (0)	3,710; 1	0,1541

χ^2 =hi kvadrat; df = broj stupnjeva slobode (eng. *degrees of freedom*)