

Analiza rizika od pristranosti vezanog za prikrivanje razvrstavanja u Cochrane sustavnim pregledima iz dentalne medicine

Propadalo, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:180600>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-06**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

IVANA PROPADALO

**ANALIZA RIZIKA OD PRISTRANOSTI VEZANOG ZA
PRIKRIVANJE RAZVRSTAVANJA U COCHRANE
SUSTAVNIM PREGLEDIMA IZ DENTALNE MEDICINE**

Diplomski rad

Akadska godina: 2017./2018.

Mentorica: izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

Split, srpanj 2018. godine

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

IVANA PROPADALO

**ANALIZA RIZIKA OD PRISTRANOSTI VEZANOG ZA
PRIKRIVANJE RAZVRSTAVANJA U COCHRANE
SUSTAVNIM PREGLEDIMA IZ DENTALNE MEDICINE**

Diplomski rad

Akadska godina: 2017./2018.

Mentorica: izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

Split, srpanj 2018. godine

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Hijerarhija dokaza u medicini.....	2
1.2. Sustavni pregled.....	3
1.3. Cochrane.....	4
1.4. Cochrane skupina za oralno zdravlje	5
1.5. Rizik od pristranosti	6
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	8
3. MATERIJAL I METODE.....	10
3.1. Metode	11
3.2. Kriterij uključivanja i isključivanja	11
3.3. Probir sustavnih pregleda	11
3.4. Vađenje podataka	11
3.4. Analiza podataka	12
4. REZULTATI	13
4.1. Usporedba komentara i prosudbi s Cochraneovim priručnikom	14
4.2. Kategorije komentara koje opisuju procjenu metoda prikrivanja razvrstavanja u Cochrane sustavnim pregledima	15
4.3. Točnost procjena rizika od pristranosti povezanog s prikrivanjem razvrstavanja u sustavnim pregledima napravljenim u okviru Cochraneove skupine za oralno zdravlje	22
5. RASPRAVA	23
6. ZAKLJUČCI	28
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	30
8. SAŽETAK.....	33
9. SUMMARY.....	36
10. ŽIVOTOPIS.....	38
11. DODATCI.....	41
Dodatak 1. Prikaz svih kategorija komentara o metodologiji za prikrivanje razvrstavanja u analiziranim Cochraneovim sustavnim pregledima	42

Zahvala

Posebno zahvaljujem svojoj divnoj mentorici koja je uložila puno strpljena, truda i volje te odgovorila na sva moja pitanja.

Također, zahvaljujem se svojim roditeljima, baki i djedu, svoj ostaloj obitelji, zaručniku te docentici Tei Galić.

1. UVOD

1.1. Hijerarhija dokaza u medicini

Hijerarhija dokaza u medicini ukazuje na razinu pouzdanosti pojedine vrste dokaza. Dokazi služe za donošenje kliničkih odluka te je samim tim kvaliteta dokaza od iznimne važnosti. Razine dokaza izvorno su opisane u izvješću Kanadske radne skupine 1979. godine s ciljem razvijanja preporuka za periodične zdravstvene preglede. Preporuke su temeljene na dokazima u medicinskoj literaturi te je razvijen sustav ocjenjivanja dokaza. Dokaze su bili poredani po hijerarhiji od najkvalitetnijih prema manje kvalitetnim (1).

U donjem dijelu piramide dokaza nalaze se primarna istraživanja koja se dobivaju pokusima na ljudima, životinjama ili stanicama, a pri vrhu piramide dokaza nalazi se sustavni pregledi kao sekundarna istraživanja koje sažimaju dokaze iz primarnih istraživanja. Najvišom razinom dokaza među primarnim istraživanjima smatraju se randomizirani kontrolirani pokusi (engl. *randomized controlled trial*, RCT) (2).

RCT je istraživanje u kojem su sudionici nasumično, postupkom randomizacije, podijeljeni u dvije zasebne skupine koje primaju različitu intervenciju. Skupine trebaju biti što sličnije kako bi se intervencije mogle usporediti objektivno. Takvo istraživanje može biti dvostruko zaslijepljeno kad niti istraživači niti sudionici ne znaju kojoj skupini potonji pripadaju – ispitnoj ili kontrolnoj (2).

Opservacijska istraživanja smatraju se nižom razinom dokaza. Takva istraživanja su kohortno istraživanje, istraživanje slučajeva i kontrola, izvješće o slučaju i niz slučajeva. Kohortno istraživanje uspoređuje određeni ishod (na primjer, rak pluća) u skupinama pojedinaca koji bi trebali biti slični, ali se ipak razlikuju po određenoj karakteristici, poput: ženske medicinske sestre koje puše u usporedbi s onima koji ne puše. Provede se prospektivno no moguća su i retrospektivna kohortna istraživanja. Ime kohorta u epidemiološkom smislu označava skupinu ljudi s definiranim karakteristikama koji se prate kako bi se odredila incidencija bolesti, smrtnost od određene bolesti, uzrok smrti, ili neki drugi ishod (3).

Istraživanje parova (engl. *case-control study*) uspoređuje dvije skupine ljudi, one koji imaju bolest ili stanje koje se istražuje i jako sličnu skupinu ljudi koji nemaju bolest ili stanje. Istražuju se medicinska anamneza, ali i životna povijest ljudi u svakoj skupini kako bi se otkrilo koji se čimbenici mogu povezati s bolesti ili stanjem. Nedostatak je što postoje čimbenici koji su nerazjašnjeni ili nepoznati (4).

Izvješće o slučaju (engl. *case report*) i niz slučajeva (engl. *case series*) su deskriptivna izvješća koja se temelje na promatranju pojedinca ili skupine osoba koji imaju istu bolest/stanje u smislu nekontrolirane opservacije. Obično sadrže detaljne informacije o slučajevima i informacije o liječenju, međutim nemaju usporednu skupinu (5).

1.2. Sustavni pregled

Sustavni pregledi su sekundarna istraživanja koja uključuju iscrpne i sveobuhvatne protokole planiranja i pretraživanja, s ciljem prepoznavanja i procjene svih važnih istraživanja o određenoj temi, uz što manju pristranost. Sustavni pregledi uključuju često i statističku analizu kojom se radi zbirna analiza rezultata iz više primarnih istraživanja – meta-analiza (4).

Sustavni pregled sastoji se od nekoliko dijelova. Na početku je važno definirati pitanje pregleda. Zatim treba odrediti kriterije za uključivanje i isključivanje istraživanja. Cochraneov akronim PICO(C) označava populaciju, intervenciju, usporedbu, ishode i kontekst i često je koristan za odluku ključnih elemenata prije početka pregleda. Važno je definirati koje vrste istraživanja uključiti, minimalan broj sudionika u skupini i ostale važne kriterije uključenja (4).

Sljedeći korak je razvijanje strategije pretraživanja i pronalaženja istraživanja. Važno je napraviti sveobuhvatan popis ključnih pojmova koji se odnose na komponente PICOC-a kako bi se mogla pronaći sva značajna ispitivanja u nekom području. Zatim treba odabrati istraživanja te izvaditi podatke. U izradi sustavnog pregleda važno je da sudjeluju najmanje dva autora kako bi se uspostavila međusobna podudarnost i izbjegla pogreška biranja istraživanja i vađenja podataka (4).

Treba procijeniti kvalitetu uključenih istraživanja prema preporučenim smjernicama i standardima te analizirati i tumačiti rezultate pomoću statističkih programa dostupnih za izračun veličine učinka za meta-analize, ukoliko je meta-analiza moguća. Meta-analize randomiziranih kontroliranih studija koriste se podacima iz pojedinačnih RCT-a i statistički se spajaju. Time se povećava broj pacijenta i sama veličina studije. Glavni nedostatak takvog spajanja je što ono ovisi o samoj kvaliteti RCT-a koji su uključeni (4). Završni korak je objava rezultata (6).

Sustavni pregledi se objavljuju u znanstvenim časopisima, no postoje i baze podataka kao i organizacije koje promiču i šire sustavne preglede. Jedna od takvih organizacija je i Cochrane, koja je međunarodno priznata, prepoznata i cijenjena. Cochrane promiče i

podržava izradu sustavnih pregleda i meta-analiza o temama iz područja zdravstva. Sustavni pregledi koji se izrade prema Cochraneovoj metodologiji nazivaju se Cochraneovi sustavni pregledi (engl. *Cochrane systematic reviews*, CSR). Cochrane objavljuje svoje sustavne preglede na mrežnim stranicama Cochrane knjižnice u Cochraneovoj bazi sustavnih pregleda (engl. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CDSR), i najčešće su to vrlo dugi i detaljni sustavni pregledi. Moguće je objavljivanje skraćenih verzija CSR-ova u drugim istaknutim znanstvenim časopisima, ali takva sekundarna objava treba biti jasno naznačena (6).

1.3. Cochrane

Na prvom Cochrane Colloquiumu u Oxfordu 1993. dogovorena je uspostava Cochrane kolaboracije (engl. *Cochrane Collaboration*) kao neovisne, neprofitne globalne organizacije. Cilj organizacije je pomoći pacijentima i zdravstvenim radnicima u donošenju informirane odluke o zdravstvenoj zaštiti promicanjem i pripremanjem sustavnih pregleda u zdravstvu 21. stoljeća (7).

Cochrane je proslavio 20. rođendan u gradu Quebecu 2013. godine. Organizacija sada broji više od 31 000 suradnika iz više od 120 zemalja te je najveći pojedinačni proizvođač sustavnih pregleda na svijetu. Autori pregleda rade s 53 Cochraneove uredničke skupine koje pružaju znanstvenu i uredničku podršku. Zajedno su napravili više od 5000 sustavnih pregleda objavljenih u Cochrane knjižnici. Sažeci svih Cochraneovih sustavnih pregleda dostupni su besplatno, a cjelovita verzija Cochrane knjižnice dostupna je oko polovici svjetskog stanovništva. U 2012. godini bilo je više od 5,5 milijuna preuzimanja tekstova iz Cochrane knjižnice u više od 200 zemalja (7).

Cochrane je uspostavio metodološke smjernice za provođenje visokokvalitetnih sustavnih pregleda i pruža svojim suradnicima besplatan pristup RevManu, računalnom programu za izradu sustavnih pregleda. Cochrane se zalaže za stalno poboljšanje svojih postupaka i posljednjih nekoliko godina razvijeni su novi pristupi za procjenu rizika od pristranosti. CSR-i često ističu metodološke nedostatke u primarnim istraživanjima i drugim sustavnim pregledima (problemi s randomiziranjem ispitanika, prikrivanjem razvrstavanja) (7).

CSR-i za razliku od ostalih sustavnih pregleda imaju veću vjerojatnost da će se redovito ažurirati i općenito su kvalitetniji od onih koje nisu Cochraneovi prema kvaliteti izvještavanja i metodologiji (7). Istraživači okupljeni oko Cochranea organiziraju radionice za

edukaciju licem u lice, module na mrežnim stranicama, edukacije na lokalnim jezicima. Gotovo svi ti događaji su besplatni. Osobe okupljene oko Cochranea bile su začetnici donošenja odluka na temelju dokaza, a Cochraneove sustavne preglede koriste mnoge agencije za zdravstvenu zaštitu. Kako bi se osigurala relevantnost tog rada za pacijente, Cochraneovi zaposlenici i volonteri naporno rade na uključivanju pacijenata (7).

Postignuća Cochranea su izvrsna, tim više ako se uzme u obzir model financiranja. Ne prihvaća se financiranje iz komercijalnih izvora zbog mogućnosti sukoba interesa. Volontiranje, odnosno dobra volja suradnika jedan je od glavnih razloga za brz napredak kroz posljednja dva desetljeća. Središnja infrastruktura financira se autorskim pravima iz Cochrane knjižnice dok se radne skupine financiraju javnim sredstvima. Cochrane ima cilj omogućiti dostupnije i korisnije dokaze svima. Zbog toga svaki Cochraneov sustavni pregled sadrži osim znanstvenog i laički sažetak. Ti laički sažetci prevode se na niz jezika, između ostalog i na hrvatski jezik, i važan su dio translacije znanja o zdravlju (8).

Cochraneova vizija za cjelovitom ažuriranom knjižnicom visokokvalitetnih sustavnih pregleda ostaje, ali se pojavljuju nove mogućnosti i ideje (7). Cochrane kolaboracija je 2015. promijenila ime u okviru izrade novog identiteta, i sada se organizacija zove samo Cochrane (9).

1.4. Cochrane skupina za oralno zdravlje

Cochrane skupinu za oralno zdravlje (engl. *Cochrane Oral Health Group*, COHG) osnovala je Alexia Antczak-Bouckoms u SAD-u 1994. godine, a kasnije je premještena na Odjel stomatologije Sveučilišta u Manchesteru. Opus djelovanja skupine je oralno zdravlje, prevencija, liječenje i ponovna rehabilitacija oralnih, dentalnih (zubnih) i kraniofacijalnih bolesti (10).

COHG jedna je od preko 50 Cochraneovih uredničkih skupina koje postoje u svijetu, a njihova istraživanja su međunarodno cijenjena i prepoznata kao najviši standard informacija za donošenje odluka o oralnom zdravlju utemeljenih na dokazima. Financiraju se preko Nacionalnog instituta za istraživanje zdravlja Velike Britanije te preko Globalnog saveza partnerskih organizacija i pojedinaca iz područja oralnog zdravlja (engl. *Global Alliance of oral health partner organisations and individuals*). Iako je sjedište u Manchesteru, skupina surađuje s preko 1600 suradnika, preko 900 autora, iz više od 40 zemalja diljem svijeta s ciljem pružanja najboljih informacija o oralnoj zdravstvenoj zaštiti (10).

Teich i sur. su 2015. objavili detaljnu analizu CSR-ova koji su napravljeni u okviru COHG i usporedili ih s ostalim CSR-ovima (11). Njihova analiza temeljila se na CSR-ovima koji su bili dostupni u rujnu 2013. godine. Tada je u cijeloj Cochraneovoj bazi sustavnih pregleda (engl. *Cochrane Database of Systematic Reviews*) bilo objavljeno 5697 CSR-ova, dok ih je u okviru COHG bilo objavljeno 142 (11).

Od tih 142 CSR-a o oralnom zdravlju, 69 (49%) nije donijelo konačan zaključak, i 20 (14%) su bili prazni sustavni pregledi koji nisu uključili niti jedno primarno istraživanje. Od 122 CSR-a koja nisu bili prazni, 116 (95%) se temeljilo isključivo na RCT-ovima. Medijan uključenih studija bio je 12, a medijan uključenih ispitanika bio je 934. Obilježja CSR-ova napravljenih u okviru COHG bili su slični obilježjima ostalih sustavnih pregleda, ali je uočena značajna razlika u medijanu uključenih studija i ispitanika kad su odvojeni sustavni pregledi koji su donijeli definitivan zaključak i oni koji nisu. Autori istraživanja navode kako je vrlo važno istraživati trenutni status, ograničenja i prednosti CSR-a koji se smatraju „zlatnim standardom“, odnosno najboljim sintezama dokaza jer se očekuje da će CSR-i pomoći u nadilaženju prepreka u provedbi dentalne medicine utemeljene na dokazima (11).

Teich i sur. također ističu velik broj praznih CSR-ova koje je objavila COHG, ističu da specifičan razlog za takav rezultat nije poznat, ali ostavljaju mogućnost razilaženja u ciljevima između COHG i Cochranea kao organizacije (11).

Nadalje, Pandis i sur. su pokazali visoku prevalenciju nepodudaranja u ishodima koji su planirani u protokolima CSR-ova koje objavljuje COHG u odnosu na objavljene sustavne preglede (12), što također ukazuje kako ta urednička skupina treba obratiti više pozornosti na metodologiju provedbe sustavnih pregleda unutar njihove ovlasti.

1.5. Rizik od pristranosti

Pristranost (engl. *bias*) je sustavna pogreška, otklon, koja može dovesti do podcjenjivanja ili precjenjivanja istinitog učinka proučene intervencije u RCT-ovima. Nemoguće je znati kako bi metodološki nedostatak prilikom izrade studija mogao utjecati na same rezultate istraživanja pa je uobičajeno ne govoriti o procjeni pristranosti nego se procjenjuje rizik od pristranosti (engl. *risk of bias*, RoB) u pokusima. Cochraneov RoB alat se smatra standardnom mjerom takvog rizika u RCT-ovima (13).

Cochraneov RoB alat objavljen je 2008. godine i ažuriran 2011. godine. Uključuje prosudbe i komentare za sedam domena pristranosti, kao i procjenu redoslijeda randomizacije

(engl. *random sequence generation*) i prikrivanja razvrstavanja (engl. *allocation concealment*) kao dvije domene izbora odabira, zasljepljivanje sudionika i osoblja kao pristranost izvedbe, zasljepljivanje ishoda procjene kao prepoznavanje ishoda (engl. *blinding of outcome assessors; detection bias*), nepotpuni podaci o ishodu (engl. *attrition bias*), selektivno izvještavanje kao pristranost izvješća i dodatna domena drugih pristranosti, za bilo koju drugu vrstu pristranosti koja se može naći u RCT-u (14). Za svaku od sedam domena potrebno je utvrditi je li rizik od pristranosti visok, nejasan ili nizak, a priloženi komentar bi trebao objasniti odluku (14).

U RCT-u, nakon randomizacije potrebno je zaštititi slučaj randomizacije od osoba ili sustava koji su uključeni u upisivanje sudionika. Prikrivanje razvrstavanja je metoda kojom se sprječava pristranost odabira skrivanjem redoslijeda raspodjele (npr. slučajni brojevi proizvedeni računalom) od osoba koje će sudionicima dodijeliti intervenciju (15).

Procjena rizika od pristranosti je standardni dio izrade Cochraneovih sustavnih pregleda, a rezultati tih procjena utjecat će na analize podataka i zaključke pregleda. Međutim, ako procjene od određenih rizika od pristranosti nisu homogene između različitih CSR-ova, to može negativno utjecati na dokaze koje su proizveli CSR-ovi. Nakon čitanja brojnih CSR-ova, čitatelj može promatrati razlike u prosudbama za iste komentare, a isti komentari daju različite prosudbe (15).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni ciljevi ovog istraživanja bili su ispitati donose li autori Cochraneovih sustavnih pregleda ispravne odluke prilikom procjene rizika od pristranosti povezanog s prikrivanjem razvrstavanja te usporediti utemeljenost odluka o procjeni rizika od pristranosti povezanog s prikrivanjem razvrstavanja između CSR-ova iz područja oralnog zdravlja i CSR-ova iz svih drugih područja.

Hipoteze istraživanja su bile:

1. Manje od 10% CSR-ova će imati pogrešne procjene rizika od pristranosti za prikrivanje razvrstavanja.
2. Najčešći broj pogrešaka će se pronaći u procjenama kliničkih pokusa koji su procijenjeni niskim rizikom od pristranosti u vezi s prikrivanjem razvrstavanja.
3. Najčešća vrsta kategorija komentara o metodama prikrivanja razvrstavanja bit će kategorije koje opisuju metode u kojima se koriste omotnice.
4. U CSR-ovima koji su provedeni u okviru COHG bit će značajno veća prevalencija pogrešnih procjena rizika od pristranosti povezanog s prikrivanjem razvrstavanja u odnosu na ostale analizirane Cochrane sustavne preglede.

3. MATERIЈAL I METODE

3.1. Metode

Rad je prema ustroju presječna retrospektivna analiza metodologije opisane u objavljenim CSR-ovima.

3.2. Kriterij uključivanja i isključivanja

Za uključivanje je razmotreno 955 intervencijskih CSR-ova objavljenih od srpnja 2015. do lipnja 2016. u CDSR-u. Isključeni su dijagnostički, prazni i povučeni sustavni pregledi, pregledi sustavnih pregleda, kao i sustavni pregledi koji uključuju samo nerandomizirane studije. Ako je CSR uključio i RCT i nerandomizirane studije, oboje su bili uključeni, ali podaci o prikrivanju razvrstavanja analizirani su samo za randomizirana ispitivanja.

3.3. Probir sustavnih pregleda

Dva su autora samostalno pregledavala sve naslove (sažetke) CSR-a, a sva razlika u mišljenju riješena je uz pomoć trećeg autora.

3.4. Vađenje podataka

Napravljena je tablica za vađenje podataka koja je pilotirana pomoću deset CSR-ova. Dva su autora bila uključena u pilotiranje tablice s podacima o izvlačenju podataka, a provedena je kalibracijska vježba kako bi se osiguralo da će podaci biti izvađeni na jedinstveni način. Jedan je autor izdvojio podatke, a drugi autor je provjerio 10% svih izvađenih podataka. Za svaki CSR izdvojili smo podatke o Cochrane uredničkoj skupini koja je objavila taj CSR skupini te posebno istakli one koji su objavljeni unutar COHG, broj uključenih RCT-a, prosudbe o procjeni rizika od pristranosti za prikrivanje razvrstavanja (visok, nejasan ili nizak rizik od pristranosti) i popratne komentare koji objašnjavaju razlog procjene rizika o prikrivanju razvrstavanja za svaki uključeni RCT. Također je zabilježeno jesu li autori CSR-a kontaktirali autore RCT-ova kako bi dobili više informacija o analiziranoj domeni rizika od pristranosti.

3.4. Analiza podataka

Kategoriziran je svaki komentar koji je podupirao procjenu rizika. Zatim je provedena usporedba podudaranja komentara i prosudbi za prikriivanje razvrstavanja s naputkom koji se nalazi u Cochrane priručniku za sustavne preglede o intervencijama (engl. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*) te je zabilježeno je li prosudba pogrešna ili je u skladu s naputkom Cochrane priručnika. Napravljena je opisna statistika kako bi se opisali rezultati. Analizirane su učestalosti i postotci za prikazivanje podataka korištenjem Microsoft Excel (Microsoft, Inc., Redmond, WA, SAD). Razlike između proporcija netočnih procjena u dvjema skupinama Cochrane sustavnih pregleda izračunate su korištenjem hi-kvadrat testa (MedCalc, Mariakerke, Belgija). Kategorije za prikriivanje razvrstavanja u ovom radu navedene su i u izvornom engleskom jeziku kako se ne bi izgubio njihov smisao prevođenjem na hrvatski jezik.

4. REZULTATI

Analizirane su prosudbe i komentari iz 721 CSR-a u kojima je bilo uključeno 10280 kliničkih ispitivanja. Slijedom smjernica Cochraneova priručnika, utvrđeno je da su prosudbe za prikrivanje razvrstavanja bile točne za 7324 (71%) RCT-a i pogrešne za 2928 (29%) RCT-a. Za preostalih 28 RCT-ova nije bilo moguće donijeti nikakve zaključke iz RoB tablice koja pripada tim RCT-ovima jer u RoB tablici nije bilo domene za prikrivanje razvrstavanja (N = 17) ili su autori uputili čitatelja da provjeri RoB tablicu drugog RCT-a (N = 6), ili nije bilo tablice RoB za analizirani RCT u Cochraneovom pregledu (N = 5).

4.1. Usporedba komentara i prosudbi s Cochraneovim priručnikom

Među 2928 RCT-a s pogrešnim prosudbama za RoB vezano uz prikrivanje razvrstavanja, u 1267 (43%) RCT-a komentar uopće nije opisao metodu prikrivanja razvrstavanja, a Cochrane autori su takve situacije procijenili kao nizak ili visok rizik od pristranosti, umjesto nejasnog rizika.

Za 1045 (36%) RCT-ova Cochrane autori naveli su komentare o korištenju omotnica kao metodi prikrivanja prikaza, no objašnjenje je propustilo navesti sve komponente metode prikrivanja razvrstavanja pomoću omotnica na način kako je to opisano u Cochraneovom priručniku. Naime, Cochraneov priručnik navodi da jedina ispravna metoda korištenja omotnica uključuje uzastopno označene neprozirne zapečaćene omotnice (engl. *sequentially numbered opaque sealed envelopes*, SNOSE); stoga bi sve te prosudbe trebale biti ocijenjene nejasnim rizikom od pristranosti vezanog za prikrivanje razvrstavanja.

Primjeri takvih kategorija su: zapečaćene omotnice (engl. *sealed envelopes*) i neprozirne zapečaćene omotnice (engl. *opaque sealed envelopes*), koje su pretežno ocijenjene niskim RoB za prikrivanje razvrstavanja. Bilo je 338 (12%) RCT-ova u kojima je komentar davao nedostadne informacije kako bi se procijenilo je li korištena prikladna metoda prikrivanja razvrstavanja. U 9 ispitivanja polje za komentar u vezi analizirane RoB domene bilo je potpuno prazno - uopće nije bilo objašnjenja za prosudbu. Bilo je 27 RCT-ova u kojima su Cochrane autori napisali komentare kao što su *Adekvatno*, *Neadekvatno*, *Prikriveno*, *Da* ili *Ne* – bez ikakvog dodatnog objašnjenja o načinu sakupljanja prikrivanja razvrstavanja. Preostalih 242 RCT-ova imali su razne vrste pogrešaka u prosudbi, u odnosu na naputke iz Cochrane priručnika. Na primjer, autori Cochrane napisali su za jedan RCT da prikrivanje razvrstavanja nije opisano (engl. *“Allocation concealment was not reported”*), a

zatim su procijenili tu domenu visokim rizikom od pristranosti, dok nedostatak informacija treba dovesti do prosudbe nejasnog RoB-a.

Većina pogrešaka pronađena je u ispitivanjima u kojima je RoB za prikrivanja razvrstavanja ocijenjen kao niski, takvih je bilo 2693 (92%) RCT-ova, a radilo se o objašnjenjima koja se ne smatraju niskim RoB, na temelju naputaka iz Cochrane priručnika. Pronađeno je 128 (4,4%) RCT-ova koji su pogrešno ocijenjeni kao visoki RoB i 107 (3,7%) pogrešno ocijenjeni kao nejasni RoB za prikrivanje dodjele.

4.2. Kategorije komentara koje opisuju procjenu metoda prikrivanja razvrstavanja u Cochrane sustavnim pregledima

Kategorizirani su prateći komentari za RoB povezan s prikrivanjem razvrstavanja u 295 kategorija, od čega se 109 (37%) kategorija pojavilo više puta, a 57 (19%) kategorija ponovilo se više od pet puta. Dvadeset najčešćih kategorija prikazane su u Tablici 1, a sve kategorije koje su definirane prikazane su u Dopunskoj tablici 1. Najčešća kategorija komentara za ocjenjivanje RoB-a vezana uz prikrivanje razvrstavanja je „Nije opisano/nejasno“ (engl. *Not described/unclear*), a korištena je za 5947 (58%) RCT-a. Cochraneovi autori naznačili su za 86 (1,4%) od tih 5947 ispitivanja da su kontaktirali autore RCT-a radi pojašnjenja u vezi s tom RoB domenom. U ukupnom uzorku analiziranih prosudbi, autori Cochrane sustavnih pregleda naveli su u 261 (2,5%) od 10280 uključenih RCT-ova da su kontaktirali autore ispitivanja kako bi razjasnili analiziranu RoB domenu.

Najčešće korištene kategorije popratnih komentara opisivale su prikrivanje razvrstavanja uz pomoć korištenja omotnica. Takvih je kategorija pronađeno 66, i u njima se opisuju RoB procjene iz 1529 (15%) analiziranih RCT-ova. Autori Cochranea koriste različitu terminologiju pri opisu tih metoda koje opisuju korištenje omotnica (Tablica 2). Samo jedna od tih 66 kategorija trebala je biti ocijenjena kao nizak RoB za prikrivanje razvrstavanja, a to je kategorija koja opisuje sve komponente SNOSE, u skladu s preporukama iz Cochrane priručnika. Među 268 RCT-ova koji su koristili kategoriju SNOSE, 266 ih je ocijenilo kao niski RoB, a 2 su ocijenili kao nejasni RoB, iako su svi trebali biti ocijenjeni kao nizak RoB (Tablica 2).

Svih ostalih 65 kategorija koje su opisivale korištenje omotnica, a koje su pronađene u 1261 RCT-u, trebale su biti ocijenjene kao nejasan ili kao visoki rizik od pristranosti. Međutim, čak 1008 RCT-ova (79% svih RCT-ova ocijenjenih kao niski RoB u kategorijama

koje opisuju korištenje omotnica) ocijenjene su kao niski RoB za prikrivanje razvrstavanja (Tablica 2), unatoč smjernicama iz Cochrane priručnika. Osam od tih kategorija naznačilo je da nedostaje ili potencijalno nedostaje nešto vezano uz metodu omotnice, kao što su kategorije Omotnice nisu bile numerirane (engl. "*Envelopes not numbered*"), ili Neprozirne zapečaćene omotnice koje nisu bile numerirane (engl. "*Opaque sealed envelopes, not numbered*"). Tih osam kategorija opisuje samo 13 RCT-ova (Tablica 2).

Dvadeset kategorija odnosilo se na randomizaciju, a ne na prikrivanje razvrstavanja. Najčešći od komentara vezanih uz randomizaciju bili su komentari koji ukazuju da je studija bila randomizirana (346 RCT-ova), da je pokus imao centralnu randomizaciju (251 RCT-ova) ili da je pokus bio randomiziran i zaslijepljen (23 RCT-a) (Tablica 3). Upotreba svih tih kategorija bila je pogrešna jer randomizacija nije isto što i prikrivanje razvrstavanja.

Bilo je 13 kategorija vezanih uz zaslijepljivanje, gdje je najčešća kategorija komentara jednostavno pokazivala da je zaslijepljivanje korišteno u ispitivanju (131 RCT-ova), dok su ostale kategorije koje se tiču zaslijepljivanja bile rijetko korištene. U ostalim kategorijama iz te skupine Cochrane autori su naznačili da su istraživači bili zaslijepljeni, da je ispitivanje bilo dvostruko slijepo, ili da nije bilo zaslijepljivanja (Dopunska tablica 1).

Ostale kategorije koje valja napomenuti bile su one koje se odnose na osobu koja je provodila prikrivanje razvrstavanja, često opisujući treće osobe koje nisu bile uključene u prikrivanje razvrstavanja, bez navođenja metodologije prikrivanja razvrstavanja. Česte kategorije komentara bile su povezane s obilježjima ispitanika prije početka provedbe pokusa i vremenom prikrivanja razvrstavanja, ali opet bez komentiranja načina prikrivanja razvrstavanja (Dodatna tablica 1).

Tablica 1. Dvadeset najčešćih kategorija za podupiruće komentare korištene za procjenu rizika od pristranosti povezanog s prikrivanjem razvrstavanja u ispitivanjima uključenim u analizirane Cochraneove sustavne preglede

Kategorija	Broj istraživanja uključenih u CSR N = 10280	Broj komentara za nizak rizik unutar svake kategorije	Broj komentara za nejasan rizik unutar svake kategorije	Broj komentara za visok rizik unutar svake kategorije
Nije opisano/nejasno	5947 (58)	69 (1)	5710 (96)	168 (3)
Zapečaćene omotnice	523 (5)	387 (74)	131 (25)	5 (1)
Randomizirano	346 (3)	256 (74)	80 (23)	10 (3)
Sekvencijalno numerirane neprozirne zapečaćene omotnice	267 (2,6)	266 (99)	1 (1)	0 (0)
Neprozirne zapečaćene omotnice	261 (2,5)	245 (94)	14 (5)	2 (1)
Centralna randomizacija	251 (2,4)	240 (96)	11 (4)	0 (0)
Treća strana	239 (2)	214 (90)	22 (9)	3 (1)
Prekrivanje predvidljivo	163 (1,5)	4 (3)	7 (4)	152 (93)
Otvoreno prikrivanje	153 (1,4)	9 (6)	5 (3)	139 (91)
Centralno prikrivanje	151 (1,4)	149 (99)	2 (1)	0 (0)
Zaslijepljeno	131 (1)	120 (92)	11 (8)	0 (0)
Interaktivni govorni sustav	103 (1)	102 (99)	1 (1)	0 (0)
Zapečaćeno	97 (0,9)	92 (95)	4 (4)	1 (1)
Omotnice	89 (0,8)	52 (58)	32 (36)	5 (6)
Vidjeti citat gore	84 (0,8)	60 (72)	17 (20)	7 (8)
Centralno telefonsko prikrivanje	82 (0,7)	82 (100)	0 (0)	0 (0)
Prihvatljivo	81 (0,7)	80 (99)	0 (0)	1 (1)
Neprozirne omotnice	80 (0,7)	75 (94)	2 (2)	3 (4)
Centralno prikrivanje preko ljekarne	68 (0,6)	65 (96)	3 (4)	0 (0)
Pristup randomiziranom kodu ograničen	65 (0,6)	63 (97)	1 (1,5)	1 (1,5)

Vrijednosti su izražene u cijelim brojevima i postotcima.

CSR = Cochraneov sustavni pregled.

Tablica 2. Kategorije vezane za korištenje omotnica za prikriivanje razvrstavanja

Kategorija	Broj istraživanja s kategorijama vezanim za omotnice N = 1529	Broj komentara za nizak rizik unutar svake kategorije	Broj komentara za nejasan rizik unutar svake kategorije	Broj komentara za visok rizik unutar svake kategorije
Zapečaćene omotnice	523 (34)	387 (74)	131 (25)	5 (1)
Sekvencijalno numerirane neprozirne zapečaćene omotnice	268 (17,5)	266 (99)	2 (1)	0 (0)
Neprozirne zapečaćene omotnice	261 (17)	245 (94)	14 (5)	2 (1)
Omotnice	89 (6)	52 (58)	32 (36)	5 (6)
Neprozirne omotnice	80 (5)	75 (94)	2 (2)	3 (4)
Sekvencijalno numerirane zapečaćene omotnice	57 (4)	52 (91)	5 (9)	0 (0)
Numerirane neprozirne omotnice	47 (3)	42 (89)	5 (11)	0 (0)
Zatvorene omotnice	38 (2,5)	27 (71)	11 (29)	0 (0)
Sekvencijalno numerirane neprozirne omotnice	28 (1,8)	24 (86)	4 (14)	0 (0)
Numerirane omotnice	23 (1,5)	18 (78)	5 (22)	0 (0)
Numerirane neprozirne omotnice	15 (1)	15 (100)	0 (0)	0 (0)
Sekvencijalno numerirane omotnice	14 (0,9)	9 (64)	4 (29)	1 (7)
Zapečaćene omotnice	10 (0,6)	10 (100)	0 (0)	0 (0)
Zaslijepljene omotnice	5 (0,3)	4 (80)	1 (20)	0 (0)
Omotnice nisu numerirane	5 (0,3)	0 (0)	1 (20)	4 (80)
Neoznačene omotnice	5 (0,3)	3 (60)	2 (40)	0 (0)
Zaslijepljene omotnice	4 (0,3)	4 (100)	0 (0)	0 (0)
Kodirane omotnice	3 (0,2)	2 (67)	1 (33)	0 (0)
Sekvencijalno zapečaćene omotnice	3 (0,2)	3 (100)	0 (0)	0 (0)
Zapečaćene neprozirne omotnice	2 (0,1)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
Zapečaćene omotnice	2 (0,1)	1 (50)	0 (0)	1 (50)
Numerirane zatvorene omotnice	2 (0,1)	1 (50)	1 (50)	0 (0)
Neprozirne zapečaćene omotnice, nenumirane	2 (0,1)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
Supernumerirane zapečaćene omotnice	2 (0,1)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
“ne-neprozirne omotnice dostupne	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Zamračene omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Prazne omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Zatvorene numerirane	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)

omotnice				
Kodirane neprozirne zapečaćene omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Kodirane zapečaćene omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Uzastopne zatvorene omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Pokrivene omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Dvostruko neprozirne omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Metoda omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Omotnice sadrže brojeve	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Omotnice nisu sekvencijalno numerirane	1 (0,1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Omotnice bez prikladne zaštite	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Neutralne omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Nepropusne omotnice	1 (0,1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Numerirane omotnice – zapečaćene i korelativne	1 (0,1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Numerirane neprozirne zapečaćene omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Neprozirne omotnice nisu korištene	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Prethodno zapečaćene omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Prethodno zapečaćene jednake omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Zapečaćene omotnice s imenima pacijenata napisane preko	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Zapečaćene neprozirne omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Zapečaćene omotnice NISU KORIŠTENE	1 (0,1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Zapečaćene sekvencijalno proslijeđene omotnice označene A, B, D ili D	1 (0,1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Sekvencionirane omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Sekvencionirane omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Sekvencionirane neprozirne omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Sekvencijalne kodirane neprozirne omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Sekvencijalne označene omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Sekvencijalne označene zapečaćene omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Sekvencijalne numerirane zatvorene omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Sekvencijalne numerirane private omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Sekvencijalne zapečaćene omotnice	1 (0,1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Slične omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)

Standardni sustav omotnica	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Omotnice s kojima se ne može varati	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Debeli papir omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Jedinstveno prepoznavanje omotnica	1 (0,1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Neoznačene neprozirne omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Neoznačene neprozirne zapečaćene omotnice	1 (0,1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Nezapečaćene omotnice	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Nesigurno jesu li neprozirne i zapečaćene omotnice korištene	1 (0,1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)

Vrijednosti su izražene u cijelim brojevima i postotcima.

CSR = Cochraneov sustavni pregled.

Tablica 3. Kategorije povezane s korištenjem pojma randomizacija u objašnjavanju rizika od pogreške za prikrivanje razvrstavanja

Kategorija	Broj istraživanja s kategorijama vezanim za randomizaciju N = 642	Broj komentara za nizak rizik unutar svake kategorije	Broj komentara za nejasan rizik unutar svake kategorije	Broj komentara za visok rizik unutar svake kategorije
Randomizirano	346 (54)	256 (74)	80 (23)	10 (3)
Centralna randomizacija	251 (39)	240 (96)	11 (4)	0 (0)
Randomizirano i zaslijepljeno	23 (36)	19 (83)	4 (17)	0 (0)
Centralna randomizacija vjerojatno obavljena	4 (1)	0 (0)	4 (100)	0 (0)
Zaslijepljena randomizacija	2 (0,3)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
Randomizacija obavljena nakon dobivenog informiranog pristanka	2 (0,3)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
Nasumična brojčana tablica prikrivanja	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Utvrđeno je da se randomizacija dogodila tijekom "primjenjivanja zapečaćenih prikrivanja (poštivajući spol)"	1 (0,2)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Prikladna randomizacija	1 (0,2)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Zapečaćene randomizacija	1 (0,2)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Istraživači nisu bili u mogućnosti utjecati na randomizaciju	1 (0,2)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Vjerojatno sudjelovanje u istraživanju/pokusu prije randomizacije	1 (0,2)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Numerirane randomizirane kartice	1 (0,2)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Potencijalni problem s randomizacijom	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Metoda randomizacije nejasna	1 (0,2)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Randomizacija nije u odnosu s	1 (0,2)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Randomizacija nakon upisa	1 (0,2)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Randomizacija prije utvrđene populacije prema namjeri liječenja	1 (0,2)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Djelomično randomizirani	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Istraživanje nije randomizirano	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (100)

Vrijednosti su izražene u cijelim brojevima i postotcima.

CSR = Cochraneov sustavni pregled.

4.3. Točnost procjena rizika od pristranosti povezanog s prikrivanjem razvrstavanja u sustavnim pregledima napravljenim u okviru Cochraneove skupine za oralno zdravlje

U našem uzorku je među 721 analiziranih CSR-ova bilo 12 (1.6%) sustavnih pregleda koji su napravljeni u okviru COHG. U tih 12 CSR-ova bilo je uključeno ukupno 58 RCT-ova. U uzorku RCT-ova uključenih u CSR-ove provedene u okviru COHG procjena rizika od pristranosti povezanog za prikrivanje razvrstavanja bila je netočna u 32 RCT-a od 58 (55%). Najčešći razlozi pogrešne procjene bili su nedostatak opisa metode za prikrivanje razvrstavanja (N=15), nedovoljno informacija o prikrivanju razvrstavanja (N=7), nedovoljan opis metode prikrivanja razvrstavanja koja koristi omotnice (N=8) i po jedan slučaj pogrešne procjene gdje je opisni komentar ukazivao da je rizik od pristranosti nejasan, i gdje su autori pogrešno procijenili rizik kao nejasan, a trebao je biti visok.

Za usporedbu, u 10222 RCT-a uključena u sustavne preglede provedene u ostalim Cochraneovim uredničkim skupinama pronađeno je 2896 (28%) pogrešnih procjena za rizik pristranosti povezan s prikrivanjem razvrstavanja. Proporcija netočnih procjena rizika od pristranosti povezanog s prikrivanjem razvrstavanja bila je značajno veća među Cochrane sustavnim pregledima provedenima u okviru COHG u odnosu na ostale analizirane Cochrane sustavne preglede ($\chi^2 = 20,398$; $P < 0,001$).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je gotovo trećina pokusa uključena u 721 Cochrane sustavni pregled imala pogrešnu procjenu rizika od pristranosti za domenu prikrivanje razvrstavanja, pri čemu je točnost procjene određena usporedbom s naputcima iz Cochraneovog priručnika za izradu sustavnih pregleda o intervencijama. Većina pogrešaka napravljena je u prosudbama koje su ocijenjene kao da imaju mali rizik od pristranosti za prikrivanje razvrstavanja, a zapravo ih nije trebalo tako ocijeniti prema Cochraneovom priručniku. Cochrane sustavni pregledi provedeni u okviru COHG imali su značajno veću prevalenciju pogrešaka u odnosu na ostale analizirane Cochrane sustavne preglede.

Cochraneov priručnik opisuje tri metode koje bi se trebale ocijeniti kao niski RoB za prikrivanje dodjele: centralno prikrivanje razvrstavanja (uključujući korištenje telefona, Interneta i ljekarne); uzastopno numerirane spremnike za lijekove koji jednako izgledaju (engl. *sequentially numbered drug containers of identical appearance*), i SNOSE metodu s omotnicama (16). Cochraneov priručnik izričito ukazuje na to da situacije u kojima se koriste omotnice bez odgovarajućih sigurnosnih mehanizama, a što uključuje omotnice koje nisu zapečaćene, koje nisu neprozirne ili nisu uzastopno numerirane, treba ocijeniti kao nejasni RoB. Metode prikrivanja razvrstavanja navedene u analiziranim popratnim komentarima najčešće su spomenute metode koje se tiču omotnica, a to je bila i najzastupljenija kategorija objašnjenja u našoj analizi. Međutim, od 66 kategorija povezanih s metodama korištenja omotnica, samo jedna – SNOSE – trebala je biti ocijenjena kao niska RoB za prikrivanje dodjele. Stoga su greške u procjeni RoB-a povezane s nedovoljno opisanim metodama omotnice bile najčešće pogreške koje smo našli u ovoj studiji (16).

Druge najčešće kategorije komentara odnosile su se na randomizaciju, zasljepljivanje, karakteristike sudionika na početku pokusa, osobe koje su provodile prikrivanje razvrstavanja i vrijeme provedbe prikrivanja razvrstavanja, ali bez stvarnog pružanja informacija o metodologiji ili uz pružanje nedovoljne količine informacija o metodama prikrivanja razvrstavanja. Šesta najčešće korištena kategorija u našoj studiji je središnja randomizacija, koja se odnosi na randomizaciju, ali u Cochraneovom priručniku nije naznačena kao propisan način prikrivanja razvrstavanja. Randomizacija se može napraviti na centralnoj razini, ali prikrivanje razvrstavanja je sljedeći korak u metodologiji, koji možda nije učinjen pravilno, čak i kod središnje randomizacije. Međutim, u literaturi se mogu naći različita mišljenja, koja smatraju da već i sama središnja randomizacija uvjetuje niski RoB za prikrivanje razvrstavanja (17).

Rezultati ovog istraživanja važni su iz više razloga. Prvo, pojedinačna prosudba RoB-a u Cochraneovim sustavnim pregledima koristi se za prikazivanje prosudbi za ukupnu kvalitetu ili ukupni rizik pristranosti u sustavnim pregledima (16). Stoga, ako su pojedinačne prosudbe pogrešne, onda će ukupni zaključci o nekom sustavnom pregledu biti pogrešni. Na taj način, pogreškom u ocjeni RoB-a, Cochrane autori propagiraju pogreške o prikladnosti dokaza uključenih u sustavne preglede. Utvrdili smo da je velika većina pogrešaka u ocjeni RoB-a za prikrivanje razvrstavanja napravljena za ispitivanja koja su ocijenjena kao da imaju nizak rizik za analiziranu domenu. To znači da autori Cochranea šalju pogrešne signale o metodološkoj prikladnosti analiziranih dokaza, što čitateljima daje pogrešnu informaciju da ta ispitivanja mogu imati bolju metodologiju nego što zapravo imaju.

Nadalje, naši rezultati izravno utječu na sekundarne, meta-epidemiološke studije u kojima se izводе različiti zaključci temeljeni na metodološkoj kvaliteti analiziranih studija. Na primjer, u 2015. Armijo-Olivo i sur. objavili su rad u kojem su analizirali pokuse iz područja fizikalne terapije s ciljem određivanja utjecaja stvaranja randomizacijskog niza i prikrivanja razvrstavanja na učinke liječenja (18). Analiza je bila ograničena na Cochraneove sustavne preglede i autori su izvijestili da su ispitivanja s neprikladnim prikrivanjem razvrstavanja imala sklonost precjenjivanja učinka liječenja u usporedbi s pokusima koji su imali prikladno prikrivanje razvrstavanja, iako je razlika bila statistički značajna (18). Ako skoro trećina Cochraneovih ispitivanja/studija ima pogrešne prosudbe o prikrivanju raspodjele, kao što je naznačeno u našim rezultatima, onda su rezultati ispitivanja poput onih Armijo-Olivo i sur. (18) pogrešni.

U ovom istraživanju analizirani su samo Cochraneovi sustavni pregledi, za koje niz istraživanja pokazuje da imaju bolju metodološku i izvještajnu kvalitetu u usporedbi s ne-Cochrane sustavnim pregledima (19-22). Stoga se može samo nagađati da bi rezultati bili još lošiji, u smislu prevalencije pogrešnih prosudbi, u sustavnim pregledima koji nisu Cochraneovi, ali tu bi pretpostavku trebalo ispitati na skupini ne-Cochraneovih sustavnih pregleda.

Najčešća kategorija popratnih komentara naznačila je da način prikrivanja razvrstavanja nije opisan, ili je bio nejasan. Međutim, samo 1,4% Cochraneovih autora naznačilo je da su kontaktirali autore RCT-a kako bi dobili dodatne informacije za ocjenu analizirane RoB domene. Cochraneov priručnik prepoznaje da pokušaji procjene RoB-a mogu biti otežani zbog nepotpunog izvještavanja u primarnim studijama, te predlaže da se informacije koje nedostaju dobiju kontaktiranjem autora primarnih istraživanja (16).

Cochraneov priručnik također upozorava da taj pristup može dati previše pozitivne rezultate, da autori primarnih studija možda neće odgovoriti na upit i da Cochrane autori trebaju pristupiti istraživačima primarne studije s otvorenim pitanjima (16).

Stoga, Cochraneovi autori imaju jasan naputak da trebaju pokušati dobiti informacije koje nedostaju od autora primarnih studija. Moguće je da su autori Cochranea pokušali kontaktirati autore primarne studije, ali nisu dobili odgovor i nisu spomenuli to u RoB tablici. Druga je mogućnost da autori Cochranea ne vjeruju u uspjeh kontaktiranja autora primarnih istraživanja zbog poznate činjenice da primarni istraživači rijetko daju odgovore na takve upite te da adrese e-pošte dopisnih autora možda nisu dostupne ili su zastarjele (23).

Ovi podaci trebali bi biti uvjerljivi dokazi za Cochrane da je potrebno više truda kako bi se osigurala točnost podataka prikazanih u Cochraneovim sustavnim pregledima. Prikazani rezultati pokazuju da Cochrane treba razmotriti uvođenje intervencija koje će poboljšati točnost procjene RoB za prikrivanje razvrstavanja. Sudeći prema visokoj prevalenciji pogrešaka pri procjeni metodologije prikrivanja razvrstavanja, moglo bi se zaključiti da Cochraneovi autori često nisu svjesni definicije prikrivanja raspodjele, prikladne metodologije prikrivanja razvrstavanja ili razlike između prikrivanja razvrstavanja i randomizacije.

Skupina autora koji su skovali termin prikrivanje razvrstavanja u svojem radu iz 1994. godine (24) nedavno je napisala da se uporaba tog pojma znatno povećala u literaturi od 1994. godine, ali sumnjaju da se taj pojam može koristiti nepropisno i da "mnogi autori i urednici definiraju prikrivanje razvrstavanja neprecizno, slično kao što je neprecizna i njihova upotreba drugih stručnih pojmova u opisima kliničkih pokusa" (19). Ovo istraživanje ukazuje da su njihove sumnje ispravne.

Također, prikazani podatci su vrlo važni za COHG kao uredničku skupinu Cochranea jer pokazuju kako je udio pogrešaka procjene rizika od pristranosti povezanog s prikrivanjem razvrstavanja značajno češći u ovoj skupini u odnosu na sve ostale Cochrane sustavne preglede koji su analizirani; dok je udio pogrešaka u COHG sustavnim pregledima bio 55%, u ostalima je bio dvostruko manji, odnosno 28%. Teich i sur. su već opisali 2015. nepodudaranja između CSR-ova koje objavljuje COHG u odnosu na ostale CSR-ove, a naši podatci ukazuju da postoje i metodološke razlike u pojedinim aspektima izrade CSR-ova u Cochraneovoj uredničkoj skupini koja je fokus ovog istraživanja (11). Ovo nije jedino istraživanje u kojem su specifično analizirani sustavni pregledi objavljeni u okviru COHG. Pandis i sur. su pokazali kako je u COHG-ovim sustavnim pregledima visoka prevalencija

razlika u ishodima između protokola i objavljenog sustavnog pregleda, što je dalo COHG-u smjernice za poboljšanje metodologije izrade CSR-ova u budućnosti (12).

6. ZAKLJUČCI

1. Gotovo trećina Cochraneovih sustavnih pregleda imala je pogrešne prosudbe o riziku od pristranosti u vezi s prikrićivanjem raspodjele.
2. Najveći broj pogrešaka napravili su autori Cochranea koji su prikazali kao niski rizik pristranosti na prikrićivanje raspodjele, ali uz pomoć komentara koji ukazuje na to da bi presuda trebala biti nejasna ili visokog rizika od pristranosti za ovu domenu.
3. Najčešća vrsta kategorija komentara s pogrešnom procjenom rizika od pristranosti za prikrićivanje razvrstavanja bile su brojne kategorije koje nedovoljno opisuju metodu prikrićivanja razvrstavanja uz pomoć omoćnica.
4. U Cochrane sustavnim pregledima koji su provedeni u Cochraneovoj uredničkoj skupini za oralno zdravlje uočena je statistički značajno veća prevalencija pogrešnih procjena rizika od pristranosti za prikrićivanje razvrstavanja u odnosu na ostale Cochrane sustavne preglede analizirane u ovom istraživanju.
5. Uočene pogreške u procjeni rizika od pristranosti povezanog s metodologijom prikrićivanja razvrstavanja pružaju pogrešnu sliku dokaza ukljućenih u Cochrane ispitivanja, iz čega nadalje proizlaze krive ocjene da je metodologija u mnogim ispitivanjima adekvatna.
6. Buduće studije trebale bi istražiti intervencije koje bi se mogle uvesti kako bi se omogućile preciznije procjene prikaza u Cochraneovim pregledima, što će biti u skladu s preporukama iz Cochraneovog priručnika.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(1):305-10.
2. NCI Dictionary. Randomized clinical trial. [Internet]. Bethesda, MD, USA: National Cancer Institute. [citirano 21. ožujka 2018.]. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/randomized-clinical-trial>.
3. Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(6):2234-42.
4. Petrisor BA, Bhandari M. The hierarchy of evidence: Levels and grades of recommendation. *Indian J Orthop* 2007;41(1):11-5.
5. Omair A. Selecting the appropriate study design for your research: Descriptive study designs. *J Health Spec* 2015;3:153-6.
6. Uman LS. Systematic reviews and meta-analyses. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(1):57-9.
7. Grimshaw J, Craig J, Tovey D, Wilson M. The Cochrane Collaboration 20 years in. *CMAJ*. 2013;185(13):1117-8.
8. Puljak L. Using social media for knowledge translation, promotion of evidence-based medicine and high-quality information on health. *J Evid Based Med*. 2016;9(1):4-7.
9. Announcing Cochrane's new brand identity. [Internet]. Oxford, UK: Cochrane. [citirano 26. ožujka 2018.]. Dostupno na: <http://www.cochrane.org/news/announcing-cochranes-new-brand-identity/>.
10. Tavender EJ, Glenney AM. The Cochrane Collaboration: the Oral Health Group. *J Dent Education* 2002;66(5):612-6.
11. Teich ST, Lang LA, Demko CA. Characteristics of the Cochrane Oral Health Group systematic reviews. *J Dent Education* 2015;79(1):5-15.
12. Pandis N, Fleming PS, Worthington H, Dwan K, Salanti G. Discrepancies in outcome reporting exist between protocols and published oral health cochrane systematic reviews. *PLoS One* 2015;10(9):e0137667.
13. Assessing Risk of Bias in Included Studies. [Internet]. Oxford, UK: Cochrane. [citirano 25. ožujka 2018.]. Dostupno na : <http://methods.cochrane.org/bias/assessing-risk-bias-included-studies>.

14. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
15. Senior H. Randomization, Allocation Concealment, and Blinding. [Internet]. Dordrecht: Springer. [citirano 26. ožujka 2018.]. Dostupno na: https://doi.org/10.1007/978-94-017-7200-6_7.
16. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0; 2011. [Internet]. Oxford, UK: Cochrane. The Cochrane Collaboration. [citirano 21. ožujka 2018.]. Dostupno na www.cochrane-handbook.org. 2011.
17. Clark L, Fairhurst C, Torgerson DJ. Allocation concealment in randomised controlled trials: are we getting better? *BMJ*. 2016;355:i5663.
18. Armijo-Olivo S, Saltaji H, da Costa BR, Fuentes J, Ha C, Cummings GG. What is the influence of randomisation sequence generation and allocation concealment on treatment effects of physical therapy trials? A meta-epidemiological study. *BMJ Open*. 2015;5:e008562.
19. Windsor B, Popovich I, Jordan V, Showell M, Shea B, Farquhar C. Methodological quality of systematic reviews in subfertility: a comparison of Cochrane and non-Cochrane systematic reviews in assisted reproductive technologies. *Hum Reprod*. 2012;27:3460-6.
20. Fleming PS, Seehra J, Polychronopoulou A, Fedorowicz Z, Pandis N. Cochrane and non-Cochrane systematic reviews in leading orthodontic journals: a quality paradigm? *Eur J Orthod*. 2013;35:244-8.
21. Dosenovic S, Jelacic Kadic A, Vucic K, Markovina N, Pieper D, Puljak L. Comparison of methodological quality rating of systematic reviews on neuropathic pain using AMSTAR and R-AMSTAR. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18:37.
22. Riado Minguez D, Kowalski M, Vallve Odena M, Longin Pontzen D, Jelacic 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;125:1348-54.
23. Selph SS, Ginsburg AD, Chou R. Impact of contacting study authors to obtain additional data for systematic reviews: diagnostic accuracy studies for hepatic fibrosis. *Syst Rev*. 2014;3:107.
24. Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA*. 1994;272:125-8.

8. SAŽETAK

Naziv istraživanja: Analiza rizika od pristranosti vezanog za prikrivanje razvrstavanja u Cochrane sustavnim pregledima iz dentalne medicine

Cilj: Analizirati je li rizik od pristranosti (engl. *risk of bias*, RoB) prosudbi za prikrivanje razvrstavanja u Cochrane sustavnim pregledima (engl. *Cochrane systematic review*, CSR) u skladu s preporukama iz Cochraneovog priručnika za izradu sustavnih pregleda o intervencijama.

Metode: Provedena je presječna retrospektivna analiza metodologije CSR-ova. Dva autora samostalno su pregledali skupinu naslova / sažetaka CSR-a i odabrali su CSR-ove koji analiziraju intervencije. Za svaku CSR izdvojeni su podatci o uredničkoj skupini u okviru koje su izrađeni, broju uključenih RCT-a, prosudbe i komentare o prikrivanju razvrstavanja za svaki uključeni RCT te jesu li kontaktirali autore RCT-a kako bi se dobile dodatne informacije o analiziranoj RoB domeni. Jedan je autor izdvojio podatke, a drugi autor je provjerio 10% svih podataka.

Rezultati: Analizirane su prosudbe i komentari iz 721 CSR-a u kojima je bilo uključeno 10280 kliničkih ispitivanja. Slijedom smjernica Cochraneovog priručnika, utvrđeno je da su prosudbe za prikrivanje razvrstavanja bile točne za 7324 (71%) RCT-a i pogrešne za 2928 (29%) RCT-a. Većina pogrešaka pronađena je u ispitivanjima u kojima je RoB za prikrivanje razvrstavanja ocijenjen kao nizak, takvih je bilo 2693 (92%) RCT-ova, a radilo se o objašnjenjima koja se ne smatraju niskim RoB, na temelju naputaka iz Cochraneovog priručnika. Kategorije su podupirale komentare za RoB povezane s prikrivanjem razvrstavanja u 295 kategorija. Najčešće korištene kategorije popratnih komentara opisivale su prikrivanje razvrstavanja uz pomoć korištenja omotnica. Takvih je kategorija pronađeno 66, i u njima se opisuju RoB procjene iz 1529 (15%) analiziranih RCT-ova. Samo jedna od tih 66 kategorija trebala je biti ocijenjena kao nizak RoB za prikrivanje razvrstavanja, a to je kategorija koja opisuje sve komponente točne metodologije korištenja omotnica za prikrivanje razvrstavanja, u skladu s preporukama iz Cochraneovog priručnika. Dvadeset kategorija popratnih komentara, uključujući 642 ispitivanja, odnosile su se na randomizaciju, a ne na prikrivanje razvrstavanja. U CSR-ovima koji su provedeni u Cochraneovoj uredničkoj skupini za oralno zdravlje (engl. *Cochrane Oral Health Group*, COHG) uočena je statistički značajno veća prevalencija pogrešnih procjena rizika od pristranosti za prikrivanje razvrstavanja u odnosu na ostale Cochrane sustavne preglede analizirane u ovom istraživanju; pogreške su bile dvostruko češće u COHG sustavnim pregledima u odnosu na ostale.

Zaključak: Gotovo trećina pokusa RoB-a vezana uz prikriivanje razvrstavanja u Cochraneovim sustavnim pregledima nije u skladu s preporukama iz Cochraneovog priručnika, a učestalost tih pogrešaka bila je dvostruko veća u sustavnim pregledima iz područja dentalne medicine. Nužne su intervencije koje će poboljšati primjerenost RoB prosudbi u Cochraneovim sustavnim pregledima.

9. SUMMARY

Title: Risk of bias related to allocation concealment in Cochrane systematic reviews from the field of oral health

Aim: To analyze whether the risk of bias (RoB) judgments for allocation concealment in Cochrane systematic reviews (CSRs) were in line with recommendations from the Cochrane Handbook.

Methods: This was retrospective cross-sectional analysis. Two authors independently screened a cohort of titles/abstracts of CSRs and selected CSRs of interventions. For each CSR we extracted data about the number of RCTs included, Cochrane review group, judgments and comments about allocation concealment for each included RCT, and whether RCT authors were contacted to get information about this RoB domain. One author extracted data and the second author verified 10% of all extractions.

Results: We analyzed judgments and comments of 721 Cochrane systematic reviews in which 10280 clinical trials were included. By following the Cochrane Handbook guidance, we found that judgments for allocation concealment were erroneous for 2928 (29%) trials. Majority of errors were made for trials were RoB judged as low (2693 trials; 92%). We categorized supporting comments for RoB associated with allocation concealment in 295 categories. The most commonly used categories of explanatory comments described using envelopes as a method of allocation concealment; there were 66 envelope-related categories, describing RoB assessments from 1529 (15%) of the analyzed RCTs. Only one of those 66 categories should have been rated as low RoB for allocation concealment, the one describing sequentially numbered opaque sealed envelopes (SNOSE), in line with the recommendations from the Cochrane Handbook. Twenty categories of supporting comments, including 642 trials, were related to randomization, not allocation concealment. Errors in RoB judgment for allocation concealment were twice as common in CSRs published by the Cochrane Oral Health Group (COHG) compared to other review groups (28% vs 55%; $p < 0.001$).

Conclusion: Almost a third of judgments of RoB related to allocation concealment in Cochrane reviews are not in line with recommendations from the Cochrane Handbook, and frequency of these errors was particularly common in reviews published by the COHG. Interventions that will improve adequacy of RoB judgments in Cochrane reviews are necessary.

Ime i prezime: Ivana Propadalo

Adresa: Antofagaste 14, 21 000 Split

Elektronička pošta: ivana.Propadalo3@gmail.com

Državljanstvo: Republike Hrvatske

Datum i mjesto rođenja: 3. lipnja 1992.

OBRAZOVANJE

1999-2001. Osnovna škola „Split 3“ u Splitu

2001.-2007. Osnovna škola „Skalice“ u Splitu

2007.-2011. Zdravstvena škola Split, smjer: farmaceutski tehničar

2012.-2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Studij Dentalne medicine

MATERINSKI JEZIK

Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

- Engleski jezik (B2)
- Francuski jezik (B1)
- Njemački jezik (A1.1)

STUDENTSKE AKTIVNOSTI

- Demonstratorica pri katedri za Restaurativnu dentalnu medicinu i endodonciju 2015./2016 te 2016./2017.
- Demonstratorica pri katedri za Protetiku dentalne medicine (Fiksna protetika i Mobilna protetika) 2016./2017.
- Sudjelovanje u međunarodnom projektu Cochrane kolaboracije „Prevođenje laičkih sažetaka Cochrane sustavnih pregleda“

PUBLIKACIJE

- Jelacic Kadic A, Fidahic M, Vujcic M, Saric F, Propadalo I, Marelja I, Dosenovic S, Puljak L. Cochrane plain language summaries are highly heterogeneous with low adherence to the standards. BMC Medical Research Methodology 2016;16:61.

NAGRADE I PRIZNANJA

- Dobitnica Dekanove nagrade za najuspješnijeg studenta 2015./2016. godine
- Dobitnica Rektorove nagrade za najuspješnijeg studenta 2016./2017

Dodatak 1. Prikaz svih kategorija komentara o metodologiji za prikrivanje razvrstavanja u analiziranim Cochraneovim sustavnim pregledima

Kategorija	N kometara od svih pokusa uključenih u CSR N=10280	N za nizak rizik od N=3513	N za nejasan rizik od N=6184	N komentara u kategoriji za visok rizik od N=550
Nije opisano/nejasno	5947	69	5710	168
Zapečaćene omotnice	523	387	131	5
Randomizirano	346	256	80	10
Sekvencijalno numerirane neprozirne zapečaćene omotnice	268	266	2	0
Neprozirne zapečaćene omotnice	261	245	14	2
Centralna randomizacija	251	240	11	0
Treća strana	239	214	22	3
Prikrivanje predvidljivo	163	4	7	152
Otvoreno razvrstavanje	153	9	5	139
Centralno razvrstavanje	151	149	2	0
Zaslijepljeno	131	120	11	0
Interaktivni glasovni sustav	103	102	1	0
Zapečaćeno	97	92	4	1
Omotnice	89	52	32	5
Vidjeti citat iznad	84	60	17	7
Centralno prikrivanje preko telefona	82	82	0	0
Prikladno	81	80	0	1
Neprozirne omotnice	80	75	2	3
Centralno prikrivanje preko ljekarne	68	65	3	0
Pristup randomiziranom kodu ograničen	65	63	1	1
Sekvencijalno numerirane zapečaćene omotnice	57	52	5	0
Centralno prikrivanje preko računala	55	55	0	0
Isti paketi	47	44	3	0
Numerirane zapečaćene omotnice	47	42	5	0
Kodirani paketi	39	36	3	0
Zatvorene omotnice	38	27	11	0
Numerirani paketi	38	34	4	0

Čitatelja se upućuje na dio rada u kojem se informacija nalazi	35	30	3	2
Centralno prikrivanje preko neovisne treće strane	30	29	1	0
Vjerojatno primjerena	30	29	1	0
Sekvencijalno numerirani jednako označeni paketi	29	28	1	0
Centralno prikrivanje preko interneta	28	27	1	0
Sekvencionalno numerirane neprozirne omotnice	28	24	4	0
Neovisno pakirani lijekovi	25	21	3	1
Numerirane omotnice	23	18	5	0
Randomizirane i zaslijepljene	23	19	4	0
Prikrivanje prikupljeno	19	17	2	0
Prikladna metoda	19	18	1	0
Bez domene prikrivanja razvrstavanja	17			
Numerirane neprozirne omotnice	15	15	0	0
Sekvencionalno numerirane omotnice	14	9	4	1
Sekvencionalno numerirani paketi	14	13	1	0
Prikrivanje razvrstavanja neprikladno	12	0	1	11
Isti/jednaki kodirani paketi	11	10	1	0
Zapečaćene omotnice	10	10	0	0
Jednaki numerirani paketi	10	9	1	0
Sekvencionalno numerirani zapečaćeni paketi	10	10	0	0
Polje za komentar je prazno	10	8	0	2
Slična demografija ispitanika po skupinama	9	0	9	0
Vidjeti drugu tablicu za procjenu rizika od pristranosti	6			
Zaslijepljene omotnice	5	4	1	0
Centralno prikrivanje razvrstavanja putem faksa	5	5	0	0
Klaster pokus: nije relevantno	5	4	1	0
Zapečaćeno do nakon zadatka	5	5	0	0
Omotnice nisu numerirane	5	0	1	4
Neoznačene omotnice	5	3	2	0
Nema tablice za procjenu rizika od pristranosti	5			

Zaslijepljene omotnice	4	4	0	0
Zaslijepljeni paketi	4	4	0	0
Centralno prikrivanje razvrstavanja putem centraliziranog automatskog sustava	4	4	0	0
Centralno prikrivanje razvrstavanja putem web-a ili telefona	4	4	0	0
Centralna randomizacija vjerojatno obavljena	4	0	4	0
Ne	4	0	2	2
Vidi Dodatak 4	4	4	0	0
Vidjeti tablicu za procjenu rizika od pristranosti drugog istraživanja/pokusa	4	3	1	0
Kod zapečaćen do dolaska pacijenta u operacijsku sobu	3	3	0	0
Kodirane omotnice	3	2	1	0
Numerirani zapečaćeni paketi	3	3	0	0
Brojevi dodijeljeni pacijentima	3	3	0	0
Neprozirni zapečaćeni paketi	3	3	0	0
Sekvencionalno zapečaćene omotnice	3	3	0	0
Zelenov usroj	3	0	0	3
Prikrivanje utemeljeno na dodijeljenim brojevima	3	3	0	0
Zaslijepljen liječnik	3	1	2	0
Djelomično otvoreno prikrivanje	2	0	1	1
Razvrstavanje provedeno nakon što su prikupljeni osnovni podatci	2	2	0	0
Prikrivanje razvrstavanja potvrđeno s autorom istraživanja	2	2	0	0
Prikrivanje nije moglo biti promjenjeno	2	2	0	0
Alternativno prikrivanje	2	0	0	2
Zaslijepljene kartice	2	2	0	0
Centralno prikrivanje putem statističara	2	2	0	0
Centralno prikrivanje putem telefona ili faksa	2	2	0	0
Kodirani neprozirni paketi	2	2	0	0
Zapečaćene neprozirne omotnice	2	2	0	0
Uzastopno zapečaćene omotnice	2	1	0	1
Dvostruko prikriveni ustroj	2	2	0	0

Dvostruko zaslijepljeno	2	2	0	0
Bez prikrivanja razvrstavanja	2	1	0	1
Numerirane zatvorene omotnice	2	1	1	0
Numerirani neprozirni paketi	2	2	0	0
Neprozirni jednaki paketi	2	1	1	0
Neprozirne zapečaćene omotnice, nisu numerirane	2	0	2	0
Otvorene bročane tablice korištene	2	0	0	2
Paketi	2	2	0	0
Pakete je pripremio proizvođač	2	2	0	0
Prethodno pakirani paketi	2	2	0	0
Vjerojatno nije prikriveno razvrstavanje	2	0	0	2
Randomizacija zaslijepljena	2	2	0	0
Randomizacija obavljena nakon informiranog pristanka	2	2	0	0
Istraživači nisu zaslijepljeni	2	0	0	2
Zaslijepljene kartice	2	1	1	0
Zaslijepljeni paketi	2	2	0	0
Sekvencijalni brojevi	2	0	2	0
Sekvencionalno numerirani neprozirni paketi	2	2	0	0
Serijski numerirane jednake bočice	2	2	0	0
Supernumerirane zapečaćene omotnice	2	2	0	0
Istraživanje vjerojatno nije zaslijepljeno	2	0	0	2
Ovo je bilo placebo kontrolirano istraživanje	2	2	0	0
Zaslijepljena primjena intervencije	2	2	0	0
Nije primjenjivo	1	0	1	0
Nasumično numerirana tablica prikrivanja	1	0	0	1
Utvrđeno je da je randomizacija provedena tijekom “primjene prikrivenog razvrstavanja (s obzirom na spol)”	1	1	0	0
”dinamični pristup prikrivanju”	1	0	1	0
”ne neprozirne omotnice dostupne”	1	0	0	1
”Koordinatori studije su napravali prikrivanje, ali nisu odlučili koji sudionici su bili uključeni.”	1	1	0	0
Imena relevantnih pacijenta dostavljena su embriologu	1	1	0	0

Prikladna randomizacija	1	1	0	0
Administracija sekvencionalnih brojeva	1	1	0	0
Svi istraživački lijekovi za svakog pacijenta su utvrđeni s jedinstvenim medicinskim brojem. Svakom pacijentu koji je ispunjavao uvjete je dodijeljen najmanji medicinski broj dostupan istraživačima u trenutku randomizacije.	1	1	0	0
Prikrivanje preko zaslijepljenih pojedinaca	1	1	0	0
Prikrivanje nasumično promijenjeno od strane osobe koja nije uključena bez prethodne najave	1	0	0	1
Prikrivanje razvrstavanja je bilo održano sve do trenutka randomizacije	1	1	0	0
Raspodjela ispitanika napravljena nakon dovršenog upitnika. Randomizirani ispitanici koji nisu vratili informiranu suglasnost isključeni su iz daljnje analize	1	1	0	0
Prikrivanje neposredno prije intubacije (metoda nije opisana)	1	1	0	0
Prikrivanje potencijalno otvoreno	1	0	0	1
Prikrivanje dostavljeno osoblju elektroničkim putem	1	1	0	0
Prikrivanje je obavljeno prije poziva za sudjelovanje	1	0	1	0
Prikladno prikazano	1	1	0	0
Dodijeljeno u numeriranim sekvencama	1	1	0	0
Asistent je izabrao komadić papira iz svake kutije	1	1	0	0
Čeka procjenu	1	0	1	0
Obilježja ispitanika slična među skupinama	1	1	0	0
Prikupljanje podataka pomoću računala prije randomizacije	1	1	0	0
Prije otvaranja koda pacijenti su procijenjeni kako bi se vidjelo odgovaraju li kriterijima uključenja	1	0	1	0
Autori navode rizik	1	0	0	1
Zamračene omotnice	1	1	0	0
Prazne omotnice	1	1	0	0
Aspirati koštane srži poslani su u središnji centar za obradu – centralizacija	1	1	0	0
Centralno prikrivanje putem računalnog telefonskog servisa	1	1	0	0

Centralno prikrivanje putem e-pošte i faksa	1	1	0	0
Centralno prikrivanje putem e-pošte i telefona	1	1	0	0
Centralno prikrivanje putem faksa i interneta	1	1	0	0
Centralno prikrivanje putem interneta	1	1	0	0
Zatvorene numerirane omotnice	1	1	0	0
Klaster pokus: rizik je ograničen	1	1	0	0
Kod otkriven tek nakon zaključavanja baze	1	1	0	0
Kodirano	1	1	0	0
Kodirane neprozirne zapečaćene omotnice	1	1	0	0
Kodirane zapečaćene omotnice	1	1	0	0
Kodirani zapečaćeni paketi	1	1	0	0
Bacanjem novčića provdono je odgovarajuće prikrivanje	1	1	0	0
Zapečaćeno u neutralnom neprozirnom omotu	1	1	0	0
Zapečaćena randomizacija	1	1	0	0
Uzastopno zapečaćene omotnice	1	1	0	0
Uzastopno numerirani paketi	1	1	0	0
Prekrivene omotnice	1	1	0	0
Demografija sudionika u obje skupine nije opisana	1	0	1	0
Dvostruko neprozirne omotnice	1	1	0	0
Dvostruko zaslijepljeno istraživanje lijekova	1	1	0	0
Dvostruko zaslijepljena, dvostruko-prikrivena	1	1	0	0
Zaslijepljeno izvlačenje iz kutije s kodiranim sadržajem	1	1	0	0
Izvlačenje numeriranih blokova	1	1	0	0
Obavijest o prikrivanju poslana e-poštom	1	1	0	0
Obrazac za upis poslan u studijski centar za razvrstavanje; rizik selekcijske pristranosti zbog kontakta s pacijentom je nizak	1	0	1	0
Način/ metoda omotnice	1	1	0	0
Omotnice sadrže brojeve	1	1	0	0
Omotnice nisu sekvencionalno numerirane	1	0	1	0
Omotnice bez prikladne zaštite	1	0	0	1
Faksirana forma vraćena nakon 24 sata	1	1	0	0

Jednaki sekvencionalni numerirani paketi	1	1	0	0
Uključuje pakiranje čak i kad su prikladni za paket lijekova koji se uzimaju u slučaju pojačanja intenziteta tegoba	1	1	0	0
Neovisno prikrivanje jednakih bočica (James 2001)	1	1	0	0
Informacije dobivene iz znanstvenog izvješća (IQWiG 2006)	1	1	0	0
Informacije preuzete iz Sudlow 2002 "prethodno označeni formulari označeni prema spolu s primjerenim prethodnim prikrivanjem razvrstavanja	1	1	0	0
Papir za intervenciju ili kontrolnu skupinu izvađen iz posude na zaslijepljen način	1	1	0	0
Istraživači nisu bili u mogućnosti utjecati na randomizaciju	1	1	0	0
Vjerojatno sudjelovanje u studiji/istraživanju bez randomizacije	1	1	0	0
Vjerojatno niski rizik. Istraživači su morali ponuditi sudjelovanje svim prikladnim pacijentima. Broj prikrivanja je dobiven nakon što je potvrđeno da ispitanik odgovara kriterijima uključenja	1	1	0	0
Zaključani računalni spisi	1	1	0	0
Lotovi izvučeni neposredno prije raspodjele	1	1	0	0
Metoda nije optimalna, ali pristranost nije vjerojatna	1	0	1	0
Neutralne omotnice	1	1	0	0
Bez zaslijepljivanja	1	0	1	0
Bez komentara	1	1	0	0
Kontrolni nazalni sprej nije korišten	1	0	0	1
Nije bilo namjernog prikrivanja razvrstavanja	1	0	1	0
Bez dokaza da je prikrivanje bilo poznato	1	1	0	0
Nije napravljena analiza prema namjeri liječenja nego prema protokolu	1	0	0	1
Nijedan sudionik nije uključen	1	0	1	0
Omotnice koje se ne mogu ponovno zapečatiti	1	0	1	0
Nije korišteno	1	0	1	0
U tekstu ništa ne ukazuje na rizik od pristranosti nakon randomizacije	1	1	0	0
U tekstu ništa ne ukazuje na selekcijsku	1	1	0	0

pristranost nakon randomizacije				
Numerirane omotnice – zapečaćene i “korelativne”	1	0	1	0
Numerirane neprozirne i zapečaćene omotnice	1	1	0	0
Numerirana vrećica	1	0	1	0
Numerirane randomizirane kartice	1	0	1	0
Samo dva papira su se nalazila u kutiji tijekom razvrstavanja svakog ispitanika	1	0	1	0
Neprozirne omotnice nisu korištene	1	0	0	1
Paketi s imenom pacijenta	1	1	0	0
Papiri dohvaćeni iz kutije su bili “zatvoreni”	1	1	0	0
Sudionici dodijeljeni putem kordinatora	1	1	0	0
Sudionici dodijeljeni u numeričkom slijedu	1	1	0	0
Sudionici su se upisali dovršavanjem izlaznog razgovora s istraživačem, što nije određivala klinika	1	1	0	0
Sudionici nisu zaslijepljeni	1	0	0	1
Sudionici primili pacijentov broj	1	1	0	0
Sudionici su razvrstani tijekom orijentacijskog sastanka koji je bio smješten u središnjici	1	1	0	0
Pacijenti su dodijeljeni u skupinu sami biranjem kartice zatvorenih očiju	1	1	0	0
Pacijenti su uključeni nakon probne raspodjele, pa je moguće pristranost pri uključivanju	1	0	1	0
Biranje papira iz kutije	1	1	0	0
Placebo osmišljen tako da ima slična obilježja kao aktivni lijekovi	1	1	0	0
Placebo pripremljen u farmaceutskom laboratoriju	1	1	0	0
Placebo kontrolirano istraživanje s prikrivanjem kodiranim do kraja prikupljanja podataka.	1	1	0	0
Pristanak nakon razvrstavanja za samo 1 skupinu	1	0	0	1
Potencijalni problem s randomizacijom	1	0	0	1
Pripremljena lista za prikrivanje	1	1	0	0
Prethodno zapečaćene kartice	1	1	0	0
Prethodno zapečaćene omotnice	1	1	0	0

Prethodno zapečaćene jednake omotnice	1	1	0	0
Glavni istraživači uključuju pacijente i onda ih šalju na drugu lokaciju za razvrstavanje u skupine	1	1	0	0
Postupak ugrađen u bazu istraživanja	1	1	0	0
Citat: "Podatci pacijenti su uneseni u internetsku bazu zaštićenu lozinkom"	1	1	0	0
Citat: "Tim kliničkog istraživanja se sastajao tjedno da osigura pridržavanje protokola"	1	1	0	0
Randomizacija je skrivena do predavanja rezultata	1	1	0	0
Kod randomizacije nije otkriven	1	1	0	0
Način randomizacije nejasan	1	0	1	0
Randomizacija nije otkrivena osobama koje su uključivale ispitanike	1	1	0	0
Randomizacija nakon uključivanja	1	1	0	0
Randomizirano prije nego su potvrđeni pacijenti koji pripadaju u skupinu prema namjeri liječenja	1	1	0	0
Uključenje prije razvrstavanja	1	1	0	0
Asistenti istraživači su uključeni prije računalne randomizacije	1	1	0	0
Istraživači su prikupljali informirani pristanak polaznika prije poznavanja razvrstavanja. Raspodjela je otkrivena sudioniku izravno putem računalnog programa koji se koristio za provođenje razgovora o zdravlju	1	1	0	0
Istraživač je bio također odgovoran za uključivanje	1	0	0	1
Istraživači su obavješteni telefonom ili e-poštom o izboru kako bi se zaštitilo prikrivanje razvrstavanja	1	1	0	0
Zapečaćene kartice za razvrstavanje ispitanika	1	1	0	0
Zapečaćeni i kodirani paketi	1	1	0	0
Zapečaćeni brojevi šifri	1	1	0	0
Zapečaćenu kopiju šifre terapije je čuvao voditelj projekta dok podatci nisu bili prikupljeni i analizirani	1	1	0	0
Zapečaćeni kodirani paketi	1	1	0	0
Zapečaćene omotnice s napisanim imenima pacijenata na zapečaćenim poleđinama	1	1	0	0

Zapečaćeni držači	1	1	0	0
Zapečaćene neprozirne omotnice	1	1	0	0
Zapečaćene neprozirne omotnice NISU KORISTENE	1	0	1	0
Zapečaćeni neprozirni paketi	1	1	0	0
Zapečaćeni komadić papira	1	1	0	0
Zapečaćene prethodno isprintane oznake	1	1	0	0
Zapečaćeno sekvencionalno podijeljene omotnice označene A, B, C, ili D	1	0	1	0
Odvojeno dostavljene preko američke pošte e-pošte	1	1	0	0
Sekvencirane omotnice	1	1	0	0
Sekvencijalno razvrstavanje prema kodu za randomizaciju	1	1	0	0
Sekvencijalne omotnice	1	1	0	0
Sekvencijalna potvrda brojeva	1	0	1	0
Sekvencijalne neprozirne zapečaćene omotnice	1	1	0	0
Sekvencijalni paketi	1	0	1	0
Sekvencijalno kodirane zapečaćene omotnice	1	1	0	0
Sekvencijalno označene omotnice	1	1	0	0
Sekvencijalno označene zapečaćene omotnice	1	1	0	0
Sekvencijalno numerirane zatvorene omotnice	1	1	0	0
Sekvencijalno numerirane privatne omotnice	1	1	0	0
Sekvencijalno zapečaćene omotnice	1	0	1	0
Slične omotnice	1	1	0	0
Zvuči kao centralno prikrivanje	1	1	0	0
Standardni sustav omotnica	1	1	0	0
Omotnice s kojima se ne može varati	1	1	0	0
Autori navode da asistenti u istraživanju nisu mogli selektivno odabrati potencijalne sudionike za uključanje ili predvidjeti tko je razvrstan u koju skupinu	1	1	0	0
Postojeća ravnoteža dodijeljenih terapija utjecala je na raspodjelu pacijenata na liječenje (vidi gornji citat)	1	1	0	0
Omotnice izrađene od debelog papira	1	1	0	0

Karta povučena iz neprozirne torbe	1	1	0	0
Vrijeme prikrivanje nejasno	1	0	1	0
Raspodjela u terapijske skupine otkrivena je istražiteljima tek nakon potvrde prihvatljivosti za uključenje	1	1	0	0
Zaslijepljivanje prekinuto nakon randomizacije	1	0	1	0
Nejasne osnovne karakteristike ispitanika	1	0	1	0
Jedinstvene identifikacijske omotnice	1	0	1	0
Jedinstveni brojevi s kodom za prikrivanje	1	1	0	0
Malo vjerojatno s ovom metodom randomizacije	1	0	0	1
Neoznačene neprozirne omotnice	1	1	0	0
Neoznačene neprozirne zapečaćene omotnice	1	1	0	0
Nezapečaćene omotnice	1	0	0	1
Nesigurno jesu li neprozirne i zapečaćene omotnice korištene	1	0	1	0
Korišten dijagram iz smjernica za pisanje sustavnih pregleda	1	1	0	0
Usporedna skupina koja je bila na listi čekanja, nakon 5 tjedana čekanja dobila je terapiju za koji se navodi da nema relevantnosti za studiju.	1	0	1	0
Da	1	1	0	0
"Izvlačenjem šifri koje je provodio istraživač"	1	0	0	1
Naljepnica je prikrivala oznaku sljedeće terapijske skupine i uklonjena je tek nakon uključivanja (prikriveno razvrstavanje u terapijske skupine)	1	1	0	0
Internetski sustav za unos podataka korišten je za upisivanje podataka o potencijalno prihvatljivim pojedincima koji su pristali sudjelovati u istraživanju	1	1	0	0
Prihvatljivo	1	1	0	0
Djelomično prikrivanje razvrstavanja	1	0	1	0
Djelomično randomizirano	1	0	0	1
Pacijenti su bili zaslijepljeni	1	1	0	0
Obavljeno	1	1	0	0
Istraživači zaslijepljeni	1	1	0	0
Randomizacija nije uspjela i sudionicima je	1	0	0	1

ponuđena druga intervencija				
Istraživanje nije randomizirano	1	0	0	1
Nije jasno je li razvrstavanje provedeno prije donošenja odluke o sudjelovanju i prvog mjerenja ili ne.	1	0	1	0
Sudionici su dodijeljeni u skupine prema ovom slijedu tek nakon što su bili na prvom testiranju i pristali sudjelovati u istraživanju bez obzira na to u koju su skupinu raspoređeni	1	1	0	0
"... raspodjela u skupine nije otkrivena dok administrativni asistent nije zabilježio detalje o ženama."	1	1	0	0

Vrijednosti su prikazane kao cijeli brojevi.

CSR = Cochraneov sustavni pregled.