



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Διπλωματική Εργασία - ΠΜΣ Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και
Κλινική Βιοπληροφορική

*«Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς μελετών παρατήρησης στο πολλαπλούν
μυέλωμα κατά το χρονικό διάστημα 2015-2019 με τη χρήση της δήλωσης
STROBE»*

*“Assess the reporting quality of observational studies in multiple myeloma
published from 2015 to 2019 using the STROBE statement”*

Τριμελής Επιτροπή:

Επιβλέπων: Στεφανίδης Ιωάννης

Δοξάνη Χρυσούλα

Ζιντζαράς Ηλίας

ΚΑΖΝΕΣΗΣ ΣΩΤΗΡΙΟΣ

ΑΜ:195

ΛΑΡΙΣΑ ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2020

ΠΕΡΙΓΡΑΦΜΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	2
1. ABSTRACT	3
2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
➤ Πολλαπλούν μυέλωμα: περιγραφή της κλινικής οντότητας.....	4
➤ Η επίδραση του πολλαπλούν μυελώματος στην παγκόσμια βιβλιογραφία	5
➤ Δήλωση STROBE και ΠΙΜ	6
➤ Στόχοι της μελέτης	6
3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	6
➤ Στρατηγική αναζήτησης.....	6
➤ Κριτήρια καταλληλότητας- αποκλεισμού και επιλογή μελετών.....	7
➤ Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς	8
➤ Συλλογή δεδομένων.....	8
➤ Στατιστική ανάλυση.....	8
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	9
➤ Αποτελέσματα στρατηγικής αναζήτησης	9
➤ Χαρακτηριστικά των μελετών.....	10
➤ Κύρια αποτελέσματα- Συμμόρφωση STROBE	11
➤ Επίδραση διαφόρων μεταβλητών στο βαθμό συμμόρφωσης	16
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	17
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	20

Αφιερωμένο στον πατέρα μου

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή Το πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ) αποτελεί συχνή αιματολογική κακοήθεια με κυρίαρχο ρόλο στην παραγωγή μελετών. Η πλειονότητα των επιδημιολογικών μελετών αφορά μελέτες παρατήρησης ως πηγές βιοϊατρικής έρευνας. Αντιθέτως, η ανεπαρκής ποιότητα αναφοράς τους υποβαθμίζει τη γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων.

Στόχοι Η αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς μελετών παρατήρησης στο ΠΜ από 1/1/2015 έως 31/12/2019 με τη χρήση του εργαλείου STROBE.

Μέθοδοι Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed και αξιολόγηση της συμμόρφωσης των κατάλληλων μελετών με 34 αντικείμενα της λίστας STROBE. Υπολογίστηκε ο βαθμός συμμόρφωσης συνολικά και κατά αντικείμενο και αξιολογήθηκε η συσχέτισή του με τις εξής μεταβλητές: ημερομηνία δημοσίευσης, μέγεθος δείγματος, αριθμός συγγραφέων, 5ετής συντελεστής απήχησης περιοδικού, ύπαρξη χρηματοδότησης, παρουσία θεραπείας, αναφορά STROBE σε οδηγίες περιοδικού προς συγγραφείς.

Αποτελέσματα 63 μελέτες παρουσίασαν μέσο βαθμό συμμόρφωσης 64,6% (61,3%-67,9%). Από αυτές 48 μελέτες κοόρτης εμφάνισαν ποσοστό συμμόρφωσης 66,5% (62,7%-70,3%), 3 μελέτες πασχόντων-μαρτύρων 61,4% (23,5%-99,3%) και 12 συγχρονικές μελέτες 57,7% (50,8%-64,5%). 23/63 (36,5%) μελέτες συγκέντρωσαν βαθμολογία >70%, ενώ 10/63 (15,9%) <50%. Επίσης, 8/34 (23,5%) αντικείμενα αναφέρονται σε ποσοστό >90%, ενώ 5/34 (14,7%) <30% (προσδιορισμός μεγέθους μελέτης, παρουσίαση απόλυτου κινδύνου, διαχείριση ελλειπουσών τιμών, διαχείριση ποσοτικών μεταβλητών, πηγή χρηματοδότησης). Καλύτερη ποιότητα αναφοράς σημειώθηκε σε μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος ($r=0,525$, $P<0,001$) και παρουσία θεραπευτικής παρέμβασης (μέση διαφορά=7,2%, $P\text{-value}=0,034$), ενώ σε 3 αντικείμενα (επιλογή συμμετεχόντων, ορισμός μεταβλητών, χαρακτηριστικά συμμετεχόντων) παρατηρήθηκε ανωτερότητα των μελετών κοόρτης συγκριτικά με τις συγχρονικές μελέτες με $OR=0,231$ (0,06-0,885), $OR=0,087$ (0,014-0,556) και $OR=0,2$ (0,048-0,837) αντίστοιχα.

Συμπεράσματα Η ποιότητα αναφοράς των μελετών παρατήρησης στο ΠΜ κρίνεται ικανοποιητική, με ορισμένα αντικείμενα STROBE να αναφέρονται ανεπαρκώς. Η βελτίωσή της με την ευρεία εφαρμογή της λίστας STROBE διασφαλίζει την εγκυρότητα των μελετών παρατήρησης.

Συντιμήσεις

ΠΜ, Πολλαπλούν Μυέλωμα

ΜΓΑΣ, Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Ακαθόριστης Σημασίας

Λέξεις Κλειδιά: Μελέτες παρατήρησης, STROBE, Πολλαπλούν Μυέλωμα, ποιότητα αναφοράς, συγγραφείς

1. ABSTRACT

Introduction Multiple myeloma (MM) is a common haematological malignancy with a dominant role in study generation. The vast majority of epidemiological studies are observational studies as the sources of biomedical research. Oppositely, inadequate reporting quality undermines the generalizability of study results.

Objectives The aim of this study is to assess the reporting quality of observational studies in MM from 1/1/2015 to 31/12/2019 using the STROBE tool.

Methods Pubmed database was searched and eligible studies were assessed for adherence with 34 items included in the STROBE list. The degree of compliance was estimated overall and by item, as well as the correlation between the adherence and the following variables: publication date, sample size, number of authors, 5-year journal impact factor, availability of funding, presence of treatment, STROBE statement in journal instructions for authors.

Results The search identified 63 eligible observational studies with mean compliance rate of 64.6% (61.3%-67.9%). These included 48 cohort studies with mean compliance rate of 66.5% (62.7%-70.3%), 3 case-control studies with 61.4% (23.5%-99.3%) and 12 cross-sectional studies with 57.7% (50.8%-64.5%). 23/63 (36.5%) studies reported >70% of the items, while 10/63 (15.9%) <50%. Moreover, 8/34 (23.5%) items were reported in >90% of the studies, while 5/34 (14.7%) in <30% (sample size determination, absolute risk presentation, missing values, quantitative variables, funding). Reporting quality was better in studies with larger sample size ($r=0.525$, $P<0.001$) and presence of therapeutic intervention (mean difference=7.2%, P -value=0.034), while in 3 items (participant selection, variable definition, participant characteristics) there was a superiority of cohort studies compared to cross-sectional studies with $OR=0.231$ (0.06-0.885), $OR=0.087$ (0.014-0.556) and $OR=0.2$ (0.048-0.837) respectively.

Conclusions The reporting quality of observational studies in MM was considered to be satisfying, with some STROBE items being underreported. Improving the reporting quality with the widespread use of the STROBE list will enhance the validity of observational studies.

Abbreviations:

OS, observational studies

MM, multiple myeloma

STROBE, strengthening the reporting of observational studies in epidemiology

Keywords: Observational studies, Multiple myeloma, STROBE, reporting quality, authors

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πολλαπλόν Μυέλωμα (ΠΜ): περιγραφή της κλινικής οντότητας

Το ΠΜ είναι μία συχνή αιματολογική κακοήθεια, 3^η σε συχνότητα μετά το Non-Hodgkin λέμφωμα και τις Λευχαιμίες, 1-2% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων. 159.985 νέες περιπτώσεις διαγνωσθείσες παγκοσμίως το 2018 συνέβαλλαν σε ετήσια επίπτωση 2,1 νέες περιπτώσεις σε πληθυσμό 100.000 ατόμων παγκοσμίως.[1] Το ΠΜ εμφανίζει υπεροχή σε άτομα ανδρικού φύλου και Αφροαμερικανής καταγωγής, ενώ έχει χαρακτηριστεί ως νόσος των ηλικιωμένων με διάμεση ηλικία τα 69 έτη και τα 3/4 των ασθενών να είναι 55-84 ετών τη στιγμή της διάγνωσης.[2][3] Αν και άγνωστη η αιτιολογία της νόσου, πολλές μελέτες ενοχοποιούν την έκθεση στην ακτινοβολία και άλλους μεταλλαξιογόνους παράγοντες στην παθογένεση αυτής της πολυπαραγοντικής κλινικής οντότητας. [4] Παράλληλα, η Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Ακαθόριστης Σημασίας (ΜΓΑΣ) αποτελεί σταθερή πρόδρομη πλασματοκυτταρική δυσκρασία με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΠΜ, ενώ μοιράζεται κοινές παθογενετικές οδούς με το ΠΜ.[5]

Το ΠΜ ως μέρος μιας πολυσταδιακής διαδικασίας, χαρακτηρίζεται από κακοήθη υπερπλασία και δημιουργία κλώνων πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών. Η πρωτοπαθής διείσδυση του μυελού των οστών συνοδεύεται από υπερβολική παραγωγή μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης, γνωστής ως πρωτεΐνης Μ, ανιχνεύσιμης στον ορό ή στα ούρα και διαφόρων κυτταροκινών από τα κακοήθη πλασματοκύτταρα.[6] Ως αποτέλεσμα αυτών των διαταραχών στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, παρατηρείται διαταραχή του οστικού μεταβολισμού, με αύξηση της οστικής απορρόφησης και καταστολή της φυσιολογικής αιμοποίησης του μυελού των οστών. [7][8] Έτσι, εμφανίζεται ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, οι συχνότερες από τις οποίες είναι γνωστές με το ακρωνύμιο “CRAB”, δηλαδή ως υπερασβεστιαμία (επίπεδα ασβεστίου ορού > 11mg/dL), νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 40ml/min ή επίπεδα κρεατινίνης ορού > 2mg/dL), αναιμία (επίπεδα αιμοσφαιρίνης < 10g/dL) και παρουσία οστεολυτικών βλαβών (≥1) σε ακτινογραφία, CT ή PET-CT ή παθολογικών καταγμάτων.[9]

Για αρκετές δεκαετίες η διαγνωστική προσέγγιση, συνεπώς και η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΠΜ επικεντρωνόταν στην παρουσία ενός από τα “CRAB” κριτήρια, αποκλείοντας ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής νόσου και θα επωφελούνταν με την έναρξη αγωγής πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων με μεγαλύτερη επιβίωση.[10] Σύμφωνα με το νέο, λοιπόν, ορισμό του ΠΜ: η παρουσία ενός από τους 3 βιοδείκτες οι οποίοι έχουν προστεθεί με τα αναθεωρημένα κριτήρια IMWG (παρουσία ≥ 60% κλωνικών πλασματοκυττάρων σε εξέταση του μυελού των οστών, > 1 εστιακή βλάβη σε MRI ≥ 5mm, αναλογία ελαφρών αλύσεων ορού involved/uninvolved ≥ 100) σε συνδυασμό με ποσοστό κλωνικών πλασματοκυττάρων μυελού των οστών > 10% ή οστικό ή εξωμυελικό πλασματοκύττωμα θεωρείται επαρκής για τη διάγνωση του ΠΜ ανεξάρτητα από την παρουσία CRAB συμπτωμάτων.[6]

Η επίδραση του ΠΜ στην παγκόσμια βιβλιογραφία

Τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχει συνεχής αύξηση των θεραπευτικών επιλογών διαθέσιμων στη φαρέτρα της παγκόσμιας βιομηχανίας φαρμάκων για την αντιμετώπιση του ΠΜ. Ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες (pomalidomide), αναστολείς πρωτεοσώματος (carfilzomib, marizomib, ixazomib, oprozomib), αλκυλιωτικοί παράγοντες (bendamustine), αναστολείς αποακετυλάσης των ιστονών (panobinostat, rocilinostat, vorinostat) και μονοκλωνικά αντισώματα (daratumumab, elotuzumab, indatuximab, SAR650984) αποτελούν τις κυριότερες κατηγορίες νεώτερων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ή βρίσκονται υπό διερεύνηση για την αντιμετώπιση του πολλαπλούν μυελώματος.[11][12]

Παρόλες τις προόδους στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου και την ανάπτυξη καινούριων φαρμάκων για την αντιμετώπιση του, το ΠΜ παραμένει μία ανίατη νόσος με αναπόφευκτες υποτροπές σε διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα.[13] Πιο συγκεκριμένα, εκτιμάται 5ετής επιβίωση των ασθενών με ΠΜ 52,2% με στοιχεία από το χρονικό διάστημα 2009-2015 με υπολογιζόμενο αριθμό θανάτων 106.105 παγκοσμίως το 2018 από ΠΜ.[1][2] Το ανίατο σε συνδυασμό με τις συνεχείς υποτροπές της νόσου καθιστούν το ΠΜ πόλο έλξης για τη διεθνή βιοϊατρική έρευνα, συνεπώς και τη συγγραφή μελετών στο παγκόσμιο επιστημονικό στερέωμα. Με αύξηση του ετήσιου όγκου δημοσίευσης μελετών για το ΠΜ κατά 43% μεταξύ 2005 και 2009, συγκριτικά με 24% και 14% για λέμφωμα και λευχαιμία αντίστοιχα, το ΠΜ κατέχει σημαντική θέση στην παγκόσμια παραγωγή μελετών.[14]

Επίσης, η πλειονότητα των δημοσιεύσεων σε περιοδικά διαφόρων ειδικοτήτων αφορά τη διεξαγωγή μελετών παρατήρησης, καθιστώντας τις, κύριες πηγές βιοϊατρικής γνώσης.[15][16] Μάλιστα, αν και οι τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές αποτελούν το χρυσό κανόνα για την αξιολόγηση θεραπευτικών παρεμβάσεων, έχει παρατηρηθεί πως καλοσχεδιασμένες μελέτες παρατήρησης παρέχουν σε μεγάλο βαθμό παρόμοια αποτελέσματα.[17][18] Παράλληλα, οι μελέτες παρατήρησης παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τον επιπολασμό, την αιτιοπαθογένεια και την πρόγνωση διαφόρων νοσημάτων, ενώ είναι αδιαμφισβήτητη η καταλληλότητά τους στην εξέταση σπάνιων αποτελεσμάτων και ανεπιθύμητων θεραπευτικών ενεργειών. Άλλοτε βέβαια ο λόγος επιλογής τους περιλαμβάνει θέματα ηθικής ή μείωσης του κόστους κατά το σχεδιασμό των μελετών.[19]

Παρόλα αυτά, οι μελέτες παρατήρησης είναι επιρρεπείς σε συστηματικά σφάλματα, κυρίως σφάλματα δειγματοληψίας, σφάλματα ανάκλησης ή συγχυτικούς παράγοντες, σε αντίθεση με τις τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που τα ελαχιστοποιούν.[20][21] Έτσι, η ποιότητα συγγραφής των μελετών παρατήρησης, αν και συχνά ανεπαρκής, κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική, για την ανάδειξη των δυνατών σημείων και αδυναμιών μίας μελέτης, καθώς επίσης τη διασφάλιση της γενικευσιμότητας των αποτελεσμάτων της.[22] Την παρούσα χρονική περίοδο, η ποιότητα αναφοράς μελετών παρατήρησης σχετικά με το ΠΜ δεν έχει αξιολογηθεί

στο παρελθόν, καθιστώντας την ποιότητα συγγραφής μελετών παρατήρησης για το ΠΜ μία ενδιαφέρουσα ερευνητική πρόκληση.

Δήλωση STROBE και ΠΜ

Οι συστάσεις που αφορούν τη δήλωση “STROBE” (“Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology”) δημοσιεύθηκαν για πρώτη φορά το 2007, έπειτα από μία συνεχή διαδικασία συναντήσεων, συζητήσεων και αναθεωρήσεων από έμπειρους ερευνητές, στατιστικούς και εκδότες περιοδικών.[22] Η δήλωση STROBE απευθύνεται στους τρεις κύριους τύπους μελετών παρατήρησης: τις μελέτες κοόρτης, τις μελέτες πασχόντων-μαρτύρων και τις συγχρονικές μελέτες, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας αναφοράς και της διαφάνειας όσον αφορά το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή και την ανάλυσή τους.[23] Έτσι, η δήλωση STROBE αποτελεί έναν κατάλογο 22 αντικειμένων, εκ των οποίων τα 18 είναι κοινά και για τους 3 τύπους μελετών παρατήρησης, ενώ τα 4 αντικείμενα διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο. Η συμμόρφωση με τις συστάσεις της δήλωσης STROBE επιτρέπει την κριτική αξιολόγηση και ερμηνεία των διαφορών ευρημάτων από τον αναγνώστη με πλήρη διαφάνεια όσον αφορά το σχεδιασμό, τα ευρήματα και τα συμπεράσματα του υπό εξέταση άρθρου.[22][23] Μάλιστα, αρκετά επιστημονικά περιοδικά απαιτούν συμμόρφωση των συγγραφέων με τις συστάσεις για συγγραφή επιστημονικών άρθρων, δεδομένου ότι έχει παρατηρηθεί ότι η συμμόρφωση είναι μεγαλύτερη όταν απαιτείται.[24] Δυστυχώς, δεν υπάρχει καμία προηγούμενη δημοσιευμένη προσπάθεια αξιολόγησης της ποιότητας συγγραφής μελετών παρατήρησης που αφορούν το ΠΜ με το εργαλείο STROBE, γεγονός το οποίο την καθιστά άγνωστη και δικαιολογεί πλήρως το σκοπό της παρούσας μελέτης.

Στόχοι της μελέτης

Σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης είναι (1) η αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των μελετών παρατήρησης που αφορούν το ΠΜ κατά το χρονικό διάστημα από 1/1/2015 έως 31/12/2019 με τη χρήση του εργαλείου STROBE και ο υπολογισμός του βαθμού συμμόρφωσής τους με αυτό, (2) η σύγκριση του βαθμού συμμόρφωσης συνολικά και κατά αντικείμενο μεταξύ μελετών κοόρτης, μελετών πασχόντων-μαρτύρων και συγχρονικών μελετών, (3) η σύγκριση του βαθμού συμμόρφωσης μεταξύ μελετών δημοσιευμένων σε περιοδικό που αναφέρει το STROBE στις οδηγίες προς τους συγγραφείς συγκριτικά με μελέτες δημοσιευμένες σε περιοδικό που δεν το αναφέρει (4) η εξέταση της συσχέτισης του βαθμού συμμόρφωσης των μελετών με την ημερομηνία δημοσίευσης των μελετών, το μέγεθος δείγματος, το συντελεστή απήχησης του περιοδικού δημοσίευσης, τον αριθμό συγγραφέων, την ύπαρξη χρηματοδότησης και την παρουσία θεραπείας.

3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στρατηγική αναζήτησης

Μία συγχρονική ανάλυση όλων των μελετών παρατήρησης που αφορούν το πολλαπλούν μυέλωμα, δημοσιευμένων από 1/1/2015 έως 31/12/2019 πραγματοποιήθηκε, έπειτα από ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed κατά το χρονικό διάστημα 17/7/2019-7/1/2020. Προαπαιτούμενο για να καθοριστούν τα υπό αξιολόγηση άρθρα σχετικά με το πολλαπλούν μυέλωμα (εντός θεματολογίας) τέθηκε η παρουσία των όρων «πολλαπλούν μυέλωμα» ή «μυέλωμα» στον τίτλο του άρθρου, ενώ άρθρα διαφορετικής θεματολογίας αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η στρατηγική αναζήτησης στη βάση δεδομένων PubMed, με τα λήμματα και τις συζευκτικές λέξεις που χρησιμοποιήθηκαν, παρουσιάζονται ως εξής: (multiple myeloma) AND [(observational) OR (cohort) OR (cross-sectional) OR (case-control) OR (historical) OR (follow-up) OR (longitudinal) OR (concurrent) OR (prevalence study)]

Κριτήρια καταλληλότητας- αποκλεισμού και επιλογή μελετών

Κριτήρια καταλληλότητας των μελετών για την εισαγωγή στη διαδικασία αξιολόγησης της ποιότητας αναφοράς καθορίστηκαν: (1) ο χαρακτηρισμός του σχεδιασμού της μελέτης σε οποιοδήποτε τμήμα του άρθρου ως “observational study”, ακόμη και ως βιβλιογραφική αναφορά, (2) η αναφορά του τύπου μελέτης παρατήρησης που ακολουθήθηκε, με βάση τον οποίο θα πραγματοποιηθεί και η αξιολόγηση του άρθρου: “cohort study” ή “case-control study” ή “cross-sectional study”, όροι κοινώς αποδεκτοί από τους συγγραφείς μελετών. Στους 3 κύριους τύπους μελετών παρατήρησης προστέθηκαν και εναλλακτικοί όροι σχεδιασμών μελετών που χρησιμοποιούνται κατά τη συγγραφή μελετών παρατήρησης ως συνώνυμοι, όπως ορίζεται από το *STROBE Explanation Paper*: “longitudinal study” ή “historical study” ή “follow-up study” ή “prevalence study” ή “concurrent study”.

Διαφορετικοί σχεδιασμοί μελετών (κλινικές δοκιμές, κλινικά περιστατικά, συστηματικές ανασκοπήσεις, μεταανάλυσεις, γράμματα στον εκδότη, περιλήψεις συναντήσεων ή παρουσιάσεων συνεδρίων κ.α.), όπως και η απουσία αναφοράς του σχεδιασμού της μελέτης αποτελούν κριτήρια αποκλεισμού. Αυτό, μπορεί να αποτελέσει πιθανή πηγή εισαγωγής σφάλματος στη μελέτη, καθώς μελέτες παρατήρησης, οι οποίες δεν αναφέρουν τον ακριβή σχεδιασμό τη μελέτης και πιθανόν να είναι μελέτες παρατήρησης απορρίπτονται λόγω αδυναμίας αξιολόγησης. Επιπλέον κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν: (1) η δημοσίευση μελετών σε γλώσσα διαφορετική από την Αγγλική, (2) κτηνιατρικές μελέτες, μελέτες ζώων και μελέτες “in vitro”, (3) μελέτες ανάλυσης πρωτοκόλλων, (4) πιλοτικές μελέτες, (5) η αδυναμία πρόσβασης στην πλήρη μορφή του άρθρου. Για την αποφυγή σφαλμάτων δυσταξινόμησης από τη βάση δεδομένων PubMed, η αναζήτηση των άρθρων δεν περιορίστηκε στη χρήση του φίλτρου αναζήτησης “observational studies”. Αντιθέτως, πραγματοποιήθηκε λεπτομερής αξιολόγηση της καταλληλότητας όλων των μελετών της βάσης δεδομένων, με χρήση όλων των πιθανών σχεδιασμών που αφορούν σε μελέτες παρατήρησης ως λήμματα. Έτσι, δεν περιορίστηκαν τα αποτελέσματα μόνο σε όσες έχουν δηλωθεί ως “observational” στη βάση δεδομένων, ούτε σε όσες αναφέρονται ως “observational” μόνο στην περίληψη, καθώς επίσης δεν αποκλείστηκαν όσες έχουν ταξινομηθεί σε άλλες κατηγορίες (όπως πολυκεντρικές ή συγκριτικές μελέτες) ή παραμένουν αταξινόμητες.

Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς

Οι μελέτες παρατήρησης που πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας μετά τη διαδικασία επιλογής αξιολογήθηκαν για τη συμμόρφωσή τους με 22 αντικείμενα και 34 επιμέρους αντικείμενα, όπως αυτά καθορίστηκαν από τη δήλωση STROBE. Για την πληρέστερη αξιολόγηση όλων των αντικειμένων έγινε χρήση του *STROBE Explanation and Elaboration Paper*. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με βάση την πληρότητα αναφοράς τους και όχι την πραγματοποίησή τους στο σχεδιασμό της μελέτης. Έτσι, κάθε αντικείμενο της λίστας STROBE χαρακτηρίστηκε με «ΝΑΙ», «ΟΧΙ», ή «ΑΔΥΝΑΤΟ ΝΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΘΕΙ», με το «ΝΑΙ» να βαθμολογείται με 1 μονάδα και το «ΟΧΙ» με 0, ενώ τα αντικείμενα που χαρακτηρίστηκαν ως «ΑΔΥΝΑΤΟ ΝΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΘΕΙ» αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Τελικά, υπολογίστηκε η συνολική βαθμολογία ποιότητας αναφοράς (%) για κάθε μελέτη, διαιρώντας το σύνολο των συγκεντρωμένων μονάδων από όλα τα αντικείμενα της ίδιας μελέτης με το σύνολο των μέγιστων δυνατών, καθώς επίσης και για κάθε αντικείμενο, διαιρώντας το σύνολο των συγκεντρωμένων μονάδων κάθε αντικειμένου από όλες τις μελέτες με το σύνολο των μέγιστων δυνατών [$NAI/(NAI+OXI)$].

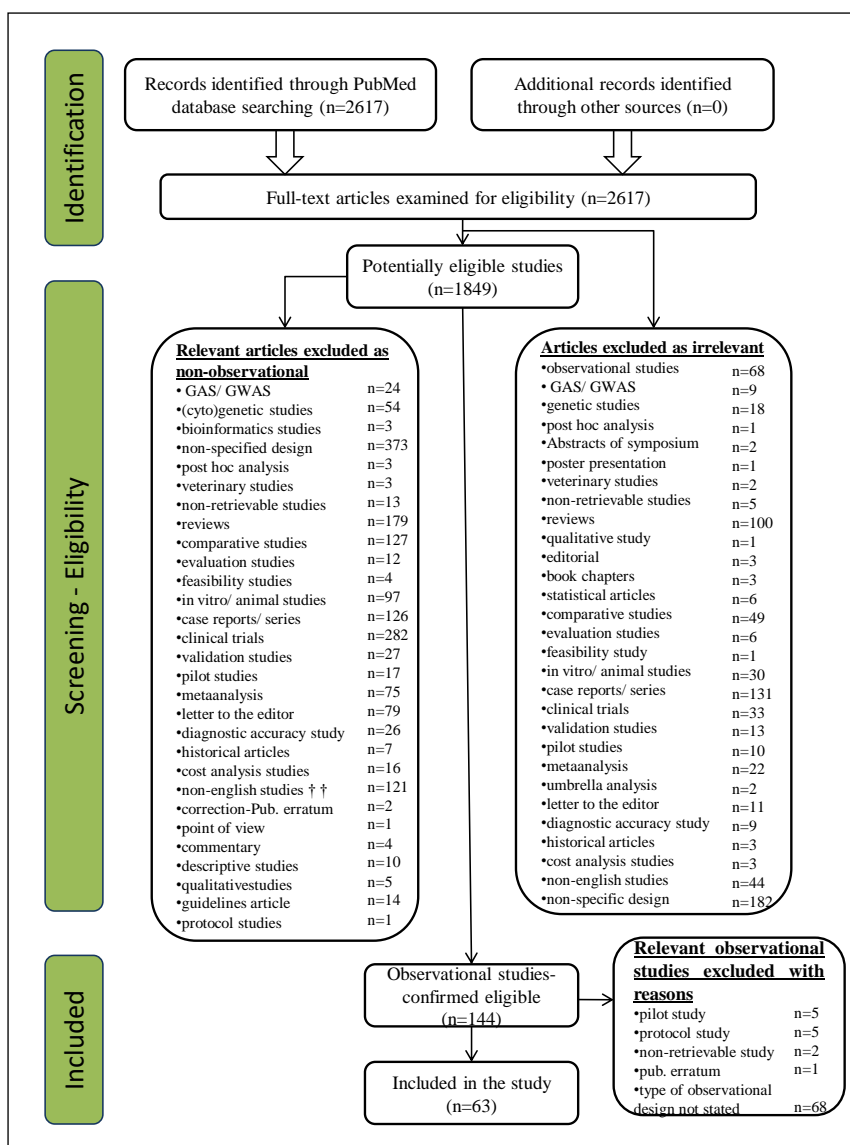
Συλλογή δεδομένων

Ακόμη, για την εξέταση της συσχέτισης της ποιότητας αναφοράς των μελετών με διάφορους παράγοντες, πραγματοποιήθηκε συλλογή δεδομένων για τις εξής μεταβλητές: (1) την ημερομηνία- έτος δημοσίευσης, (2) το μέγεθος δείγματος, (3) τον 5ετή συντελεστή απήχησης (clarivate) του περιοδικού δημοσίευσης, (4) τον αριθμό συγγραφέων, (5) την ύπαρξη χρηματοδότησης, (6) την παρουσία φαρμακολογικής παρέμβασης.

Στατιστική ανάλυση

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε παρουσίαση των αποτελεσμάτων με χρήση μεθόδων περιγραφικής στατιστικής. Χρησιμοποιήθηκαν μέτρα θέσης (μέση τιμή) και διασποράς (τυπική απόκλιση) για την περιγραφή συνεχών μεταβλητών, συχνότητες και σχετικές συχνότητες για κατηγορικές μεταβλητές. Οι συσχετίσεις μεταξύ βαθμού συμμόρφωσης και ποσοτικών ανεξάρτητων μεταβλητών εξετάστηκαν με τη χρήση του συντελεστή Pearson, ενώ οι συγκρίσεις του βαθμού συμμόρφωσης μεταξύ ομάδων δίτιμων μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση παραμετρικού t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή μη-παραμετρικού Mann-Whitney U test. Ο έλεγχος κανονικότητας και ισότητας των διακυμάνσεων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του τεστ Shapiro-Wilk ή Kolmogorov Smirnov, για αριθμό ατόμων $<$ ή $>$ από 50 αντίστοιχα, και του τεστ Levene. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε έλεγχος για ακραίες τιμές και προσπάθεια εξάλειψής τους και κανονικοποίησης των δεδομένων με τη χρήση λογαριθμικής μετατροπής των μεταβλητών. Τυχόν ελλείπουσες τιμές, αποτέλεσμα αδυναμίας αξιολόγησης των αντίστοιχων “items” αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Επίσης, πραγματοποιήθηκε κατηγοριοποίηση της μεταβλητής «ημερομηνία δημοσίευσης» με όριο το 50^ο τεταρτημόριο (Ιούλιος 2018) και της

μεταβλητής «δετής συντελεστής απήχησης» με όριο το “5” αυθαίρετα, λόγω απουσίας κανονικότητας των δεδομένων στις συγκεκριμένες μεταβλητές. Στην ανάλυση κατά αντικείμενο της λίστας STROBE πραγματοποιήθηκε συσχέτιση του βαθμού συμμόρφωσης σε κάθε αντικείμενο με τον τύπο μελέτης παρατήρησης με τη χρήση χ^2 τεστ. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του “IBM SPSS Statistics Έκδοση 25” και “Microsoft Excel 2007”. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως P-value=0,05.



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής που περιγράφει τη διαδικασία επιλογής μελετών για αξιολόγηση της ποιότητας συγγραφής τους. Απεικονίζεται ο αριθμός των αποκλειόμενων μελετών και οι λόγοι αποκλεισμού, σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια επιλογής/ αποκλεισμού σε κάθε στάδιο επιλογής. † †Στις non-english studies περιλαμβάνονται: 11 case reports/ series, 8 reviews, 7 genetic studies, 13 comparative studies, 70 unspecified design, 1 economic analysis, 1 diagnostic accuracy study, 1 observational study, 2 descriptive studies, 4 clinical trials, 1 in vitro study, 1 evaluation study, 1 validation study

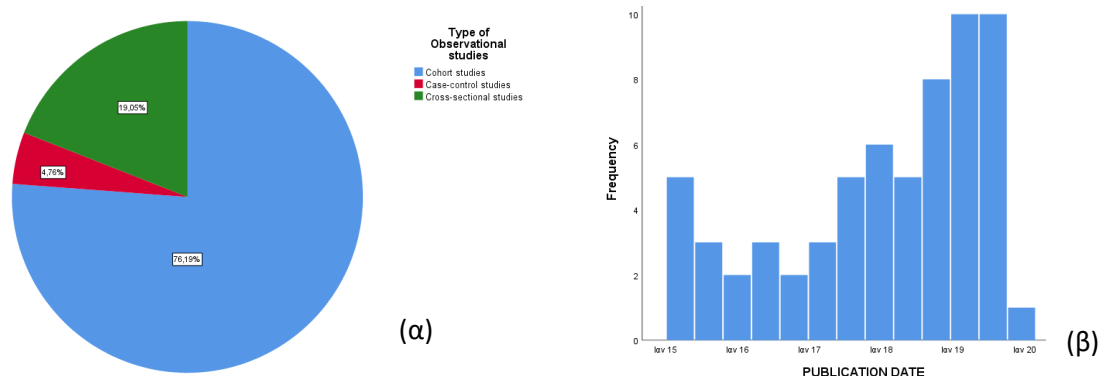
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αποτελέσματα στρατηγικής αναζήτησης

Η στρατηγική αναζήτησης στη βάση δεδομένων PubMed απέδωσε 2617 άρθρα με ημερομηνία δημοσίευσης από 1/1/2015 έως 31/12/2019. Έπειτα από πλήρη αξιολόγηση των άρθρων, αποκλείστηκαν 768 μελέτες εκτός θεματολογίας. Από τις εναπομείναντες 1849 πιθανόν κατάλληλες μελέτες αποκλείστηκαν 1705 που δεν πληρούσαν το κριτήριο της αναφοράς ως μελέτη παρατήρησης και καθορίστηκε ο σχεδιασμός τους. (Εικόνα 1) Με εφαρμογή και των λοιπών κριτηρίων αποκλεισμού, 63 μελέτες παρατήρησης περιλήφθησαν στη μελέτη και τελική ανάλυση. Μία λίστα των 63 κατάλληλων μελετών περιλαμβάνεται σε Συμπληρωματικό υλικό της μελέτης.

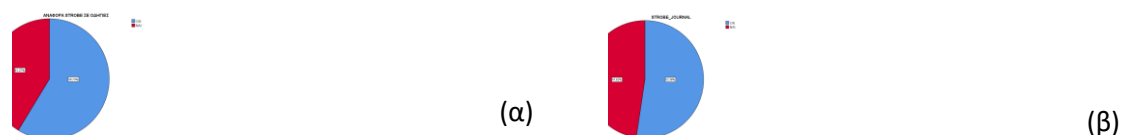
Χαρακτηριστικά των μελετών

Στις 63 μελέτες παρατήρησης που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη, 48 (76,2%) ήταν μελέτες κοόρτης με τη μεγαλύτερη συχνότητα, 3 (4,8%) μελέτες πασχόντων μαρτύρων και 12 (19%) συγχρονικές μελέτες. (Εικόνα 2α). Η κατανομή των μελετών στον χρόνο απεικονίζεται στο ακόλουθο ιστόγραμμα συχνοτήτων (Εικόνα 2β), με αυξανόμενο αριθμό δημοσιεύσεων με την πάροδο του χρόνου.[25][26]



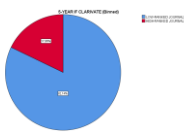
Εικ. 2. (α) Απεικόνιση των 3 τύπων μελετών παρατήρησης σε διάγραμμα πίτας. (β) Απεικόνιση της κατανομής των μελετών στο χρόνο σε ιστόγραμμα συχνοτήτων

26 (41,3%) μελέτες δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά που αναφέρουν στις οδηγίες προς τους συγγραφείς μελετών παρατήρησης τη λίστα “STROBE” ή παραπέμπουν στην ιστοσελίδα “EQUATOR”, ενώ στις υπόλοιπες 37 (58,7%) απουσιάζει η συγκεκριμένη πρόταση (Εικόνα 3α).



Εικ. 3. (α) Απεικόνιση των άρθρων της μελέτης σύμφωνα με την αναφορά της λίστας “STROBE” στις οδηγίες των περιοδικών προς τους συγγραφείς σε διάγραμμα πίτας. (β) Απεικόνιση των περιοδικών δημοσίευσης των άρθρων της μελέτης σύμφωνα με την αναφορά της λίστας “STROBE” στις οδηγίες προς τους συγγραφείς σε διάγραμμα πίτας.

Έπειτα από αφαίρεση των μελετών που δημοσιεύθηκαν σε ίδιο περιοδικό, 20/42 (47,62%) περιοδικά αναφέρουν τη λίστα “STROBE”, ενώ 22/42 (52,38) δεν την αναφέρουν (Εικόνα 3β). Επίσης, 10/56 (17,9%) μελέτες παρατήρησης δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με υψηλότερο συντελεστή απήχησης ($IF \geq 5$), ενώ 46/56 (82,1%) σε περιοδικά με χαμηλότερο συντελεστή απήχησης ($IF < 5$), με τις υπόλοιπες 7 παρατηρήσεις να αποτελούν ελλείπουσες τιμές (Εικόνα 4). Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.



Εικ. 4. Απεικόνιση των άρθρων της μελέτης με βάση το συντελεστή απήχησης. Πραγματοποιήθηκε ομαδοποίηση της μεταβλητής IF με όριο την τιμή 5.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των μελετών

Τύποι μελετών παρατήρησης	Αριθμός μελετών (63)	(%)
Μελέτες κοόρτης	48	76,2%
Μελέτες πασχόντων μαρτύρων	3	4,8%
Συγχρονικές μελέτες	12	19%
Έτος δημοσίευσης	Αριθμός μελετών (63)	(%)
2015	9	14,3%
2016	6	9,5%
2017	10	15,9%
2018	17	27
2019	21	33,3%
Αναφορά STROBE (μελέτες)	Αριθμός μελετών (63)	(%)
Ναι	26	41,3%
Όχι	37	58,7%
Αναφορά STROBE (περιοδικά)	Αριθμός περιοδικών (42)	(%)
Ναι	20	47,6%
Όχι	22	52,4%
Συντελεστής συσχέτισης	Αριθμός μελετών (56)	(%)
Υψηλός ($IF \geq 5$)	10	17,9%
Χαμηλός ($IF < 5$)	46	82,1%
Ελλείπουσες τιμές	7	-

Κύρια αποτελέσματα- Συμμόρφωση με STROBE

Στον Πίνακα 2 συνοψίζονται οι βαθμολογίες των 34 αντικειμένων της λίστας STROBE σε απόλυτες συχνότητες και ποσοστιαίως, συνολικά και κατά τύπο μελέτης παρατήρησης. Οι βαθμολογίες των αντικειμένων ποικίλλουν από 0-100%, με 8/34 (23,5%) αντικείμενα να αναφέρονται στις υπό εξέταση μελέτες σε ποσοστό μεγαλύτερο από 90%. Έτσι, τα αντικείμενα με τη μεγαλύτερη βαθμολογία είναι: 1) η

επεξήγηση του επιστημονικού υπόβαθρου και του σκεπτικού της έρευνας, 2) η δήλωση συγκεκριμένων στόχων της μελέτης, 3) η παράθεση των κριτηρίων αντιστοίχισης και του αριθμού συμμετεχόντων των επιμέρους ομάδων, 4) ο σαφής προσδιορισμός όλων των εκβάσεων, εκθέσεων, και λοιπών μεταβλητών 5) η παράθεση μη σταθμισμένων εκτιμητών μαζί με σταθμισμένους εκτιμητές και της ακρίβειά τους, σαφής προσδιορισμός των συγχυτικών παραγόντων 6) η αναφορά των ορίων κατηγοριοποίησης συνεχών μεταβλητών, 7) η σύνοψη των κεντρικών αποτελεσμάτων σε συνάρτηση με τους στόχους της μελέτης, 8) η συνολική ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Παρατηρούμε, έτσι ότι ο τομέας που συγκεντρώνει τις μεγαλύτερες βαθμολογίες είναι αυτός της εισαγωγής με 2/2 αντικείμενα να συγκεντρώνουν βαθμολογία μεγαλύτερη από 90%.

Σε αντίθεση, 5/34 (14,7%) αντικείμενα συγκεντρώνουν βαθμολογίες μικρότερες από 30%, με τη μετάφραση των εκτιμητών σχετικού κινδύνου σε απόλυτο κίνδυνο (16c) να συγκεντρώνει μηδενική βαθμολογία και η σύσταση 10 σχετικά με τον προσδιορισμό του μεγέθους της μελέτης, να ικανοποιείται μόνο στο 4,8% των μελετών. Τα υπόλοιπα 3 αντικείμενα με τις χειρότερες βαθμολογίες είναι: 1) η διαχείριση των ποσοτικών μεταβλητών στην ανάλυση 2) η διαχείριση των ελλειπουσών τιμών, 3) η πηγή χρηματοδότησης και ο ρόλος της στη μελέτη.

Πίνακας 2. Συχνότητα αναφοράς των αντικειμένων της δήλωσης STROBE κατά τύπο μελετών παρατήρησης

	Item No	Recommendation	Cohort	Case-control	Cross-sectional	N (%)	P-value ††
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	26/48 (54,2%)	0/3 (0%)	9/12 (75%)	35/63 (55,6%)	P=0,190 OR=2,538 (0,611, 10,551)
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	37/48 (77,1%)	2/3 (66,7%)	9/12 (75%)	48/63 (76,2%)	P=0,879 OR=0,892 (0,205, 3,878)
Introduction							
Background/ rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	44/48 (91,7%)	3/3 (100%)	10/12 (83,3%)	57/63 (90,5%)	P=0,389 OR=0,455 (0,073, 2,836)
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	44/48 (91,7%)	1/3 (33,3%)	12/12 (100%)	57/63 (90,5%)	P=0,301 OR N/A
Methods							
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	28/48 (58,3%)	1/3 (33,3%)	9/12 (75%)	38/63 (60,3%)	P=0,288 OR=2,143 (0,514, 8,928)
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	41/48 (85,4%)	2/3 (66,7%)	8/12 (66,7%)	51/63 (81%)	P=0,133 OR=0,341 (0,081, 1,446)
Participants	6	(a) Cohort study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of	39/48 (81,3%)	2/3 (66,7%)	6/12 (50%)	47/63 (74,6%)	P=0,025 OR=0,231 (0,06, 0,885)

		selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants					
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case†	7/7 (100%)	N/A	N/A	7/7 (100%)	N/A
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	46/48 (95,8%)	3/3 (100%)	8/12 (66,7%)	57/63 (90,5%)	P=0,003, OR=0,087 (0,014, 0,556)
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	36/48 (75%)	2/3 (66,7%)	7/12 (58,3%)	45/63 (71,4%)	P=0,252 OR=0,467 (0,125, 1,748)
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	17/48 (35,4%)	2/3 (66,7%)	3/12 (25%)	22/63 (34,9%)	P=0,494 OR=0,608 (0,145,2,551)
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	1/48 (2,1%)	1/3 (33,3%)	1/12 (8,3%)	3/63 (4,8%)	P=0,281 OR=4,273 (0,248, 73,754)
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why†	10/30 (33,3%)	1/2 (50%)	0/7 (0%)	11/39 (28,2%)	P=0,074 OR N/A
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	36/48 (75%)	2/3 (66,7%)	9/12 (75%)	47/63 (74,6%)	P=1 OR=1 (0,232, 4,310)
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions†	8/12 (66,7%)	N/A	3/3 (100%)	11/15 (73,3%)	P=0,243 OR N/A
		(c) Explain how missing data were addressed	11/48 (22,9%)	2/3 (66,7%)	1/12 (8,3%)	14/63 (22,2%)	P=0,259, OR=0,306 (0,035, 2,638)
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed† <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how	10/14 (71,4%)	N/A	1/1 (100%)	11/15 (73,3%)	P=0,533 OR N/A

		matching of cases and controls was addressed† <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy†					
		(e) Describe any sensitivity analyses†	11/13 (84,6%)	N/A	1/1 (100%)	12/14 (85,7%)	P=0,672 OR N/A
Results							
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	26/48 (54,2%)	2/3 (66,7%)	3/12 (25%)	31/63 (49,2%)	P=0,071 OR=0,282 (0,068, 1,172)
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	23/48 (47,9%)	2/3 (66,7%)	2/12 (16,7%)	27/63 (42,9%)	P=0,05 OR=0,217 (0,043, 1,099)
		(c) Consider use of a flow diagram	19/48 (39,6%)	1/3 (33,3%)	2/12 (16,7%)	22/63 (34,9%)	P=0,137 OR=0,305 (0,06, 1,550)
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	42/48 (87,5%)	3/3 (100%)	7/12 (58,3%)	52/63 (82,5%)	P=0,02 OR=0,2 (0,048, 0,837)
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	34/48 (70,8%)	1/3 (33,3%)	8/12 (66,7%)	43/63 (68,3%)	P=0,778 OR= 0,824 (0,213, 3,183)
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	22/48 (45,8%)	N/A	N/A	22/48 (45,8%)	N/A
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	36/48 (75%)	2/3 (66,67%)	10/12 (83,3%)	48/63 (76,2%)	P=0,542 OR=1,667 (0,319, 8,703)
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure					
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures					
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	43/48 (89,6%)	3/3 (100%)	11/12 (91,7%)	57/63 (90,5%)	P=0,830 OR=1,279 (0,135, 12,097)
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized†	29/30 (96,7%)	2/2 (100%)	7/8 (87,5%)	38/40 (95%)	P=0,302 OR=0,241 (0,013, 4,352)
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period†	0/39 (0%)	0/3 (0%)	0/5 (100%)	0/47 (0%)	N/A
Other	17	Report other analyses done—	19/23	N/A	2/4	21/27	P=0,148

analyses		eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses†	(82,6%)		(50%)	(77,8%)	OR=0,211 (0,022, 1,972)
Discussion							
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	48/48 (100%)	3/3 (100%)	12/12 (100%)	63/63 (100%)	N/A
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	43/48 (89,6%)	2/3 (66,7%)	10/12 (83,3%)	55/63 (87,3%)	P=0,546 OR=0,581 (0,098, 3,442)
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	48/48 (100%)	3/3 (100%)	12/12 (100%)	63/63 (100%)	N/A
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	26/48 (54,2%)	1/3 (33,3%)	5/12 (41,7%)	32/63 (50,8%)	P=0,438 OR=0,604 (0,168, 2,175)
Other information							
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	14/48 (29,2%)	1/3 (33,3%)	2/12 (16,7%)	17/63 (27%)	P=0,381 OR=(0,094-2,506)

†Στο item 6b περιλαμβάνονται 44/51 (86,3%) ελλείπουσες τιμές (N/A), εκ των οποίων 41 μελέτες κοόρτης και 3 μελέτες πασχόντων μαρτύρων. Στο item 11 περιλαμβάνονται 24/63 (38,1%) ελλείπουσες τιμές (N/A), εκ των οποίων 18 μελέτες κοόρτης, 1 μελέτη πασχόντων μαρτύρων και 5 συγχρονικές μελέτες. Στο item 12b περιλαμβάνονται 48/63 (76,2%) ελλείπουσες τιμές (N/A), εκ των οποίων 36 μελέτες κοόρτης, 3 μελέτες πασχόντων μαρτύρων και 9 συγχρονικές μελέτες. Στο item 12d περιλαμβάνονται 48/63 (76,2%) ελλείπουσες τιμές (N/A), εκ των οποίων 34 μελέτες κοόρτης, 3 μελέτες πασχόντων μαρτύρων και 11 συγχρονικές μελέτες. Στο item 12e περιλαμβάνονται 49/63 (77,8%) ελλείπουσες τιμές (N/A), εκ των οποίων 35 μελέτες κοόρτης, 3 μελέτες πασχόντων μαρτύρων και 11 συγχρονικές μελέτες. Στο item 16b περιλαμβάνονται 23/63 (36,5%) ελλείπουσες τιμές (N/A), εκ των οποίων 18 μελέτες κοόρτης, 1 μελέτη πασχόντων μαρτύρων και 4 συγχρονικές μελέτες. Στο item 16c περιλαμβάνονται 16/63 (25,4%) ελλείπουσες τιμές (N/A), εκ των οποίων 9 μελέτες κοόρτης και 7 συγχρονικές μελέτες. Στο item 17 περιλαμβάνονται 36/63 (57,1%) ελλείπουσες τιμές (N/A), εκ των οποίων 25 μελέτες κοόρτης, 3 μελέτες πασχόντων μαρτύρων και 8 συγχρονικές μελέτες. †† Οι μελέτες πασχόντων μαρτύρων αποκλείστηκαν από την ανάλυση.

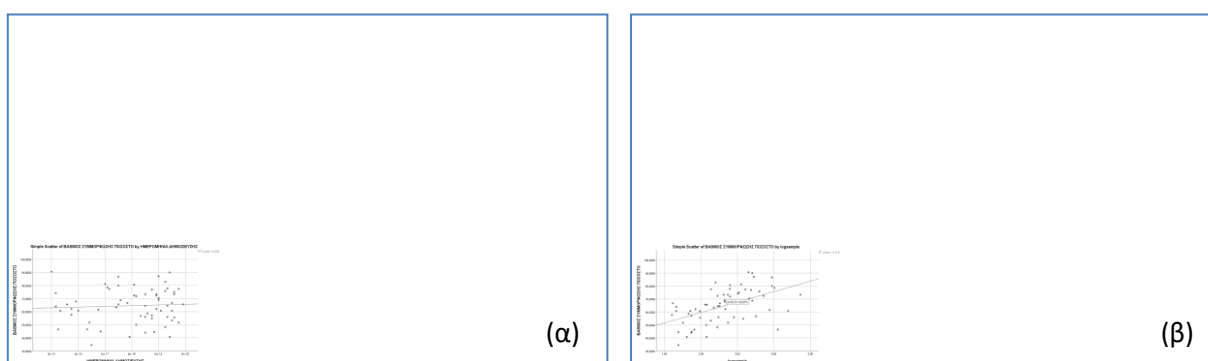
Η συσχέτιση της βαθμολογίας κάθε αντικειμένου της λίστας STROBE με τον τύπο μελετών παρατήρησης, μετά τον αποκλεισμό των μελετών πασχόντων-μαρτύρων λόγω μικρού αριθμού μελετών, περιγράφεται στον Πίνακα 1. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ αναφοράς αντικειμένου της λίστας STROBE και τύπου μελετών παρατήρησης, παρατηρήθηκε σε 3 (6α, 7, 14α) αντικείμενα με OR=0,231 (95%CI: 0,06-0,885), OR=0,087 (95%CI: 0,014-0,556), OR=0,2 (95%CI: 0,048, 0,837) αντίστοιχα. Έτσι, λοιπόν, οι μελέτες κοόρτης παρουσιάζουν μεγαλύτερη σχετική πιθανότητα συμμόρφωσης με το κάθε ένα εκ των τριών αντικειμένων συγκριτικά με τις συγχρονικές μελέτες με όριο σημαντικότητας P<0,05. Μάλιστα, σε 19/24 (79,2%) αντικείμενα, στα οποία έγινε η εκτίμηση του OR, παρατηρούμε OR<1.

Ο συνολικός βαθμός συμμόρφωσης των μελετών με τη λίστα STROBE υπολογίζεται σε 64,6% (95%CI: 61,3%-67,9%) με SD=13,05 και εύρος 34,5%-90,6%. 23/63 (36,5%) μελέτες παρατήρησης εμφάνισαν βαθμό συμμόρφωσης μεγαλύτερο του 70%, 10/63 (15,9%) συγκέντρωσαν βαθμολογία μικρότερη του 50% και 30/63 (47,6%) μελέτες συγκέντρωσαν ενδιάμεση βαθμολογία (50%-70%). Ο βαθμός συμμόρφωσης των μελετών με τη λίστα STROBE στους 3 τύπους μελετών παρατήρησης υπολογίζεται σε: 66,5% (95%CI: 62,7%-70,3%) στις μελέτες κοόρτης, 61,4% (95%CI: 23,5%-99,3%) στις μελέτες πασχόντων μαρτύρων και 57,7% (95%CI: 50,8%-64,5%) στις συγχρονικές μελέτες, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους (OneWayANOVA, P=0,098). Υπάρχει, όμως σημαντική διαφορά σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 10%.

Επίδραση διαφόρων μεταβλητών στο βαθμό συμμόρφωσης

Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση του βαθμού συμμόρφωσης των μελετών παρατήρησης με τη λίστα STROBE από το 2015 στο 2019 (Εικόνα 5α), καθώς ο βαθμός συμμόρφωσης δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ημερομηνία δημοσίευσης των μελετών ($r=0,06$, $P=0,642$). Δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του βαθμού συμμόρφωσης μετά τον Ιούλιο του 2018 συγκριτικά με πριν, με μέσο βαθμό συμμόρφωσης: 65,6% (95%CI: 60,8%, 70,3%) συγκριτικά με 63,7% (95%CI:59%-68,5%) αντίστοιχα.(P-value=0,578). Ακόμη, δε σημειώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ βαθμού συμμόρφωσης και αριθμού συγγραφέων ($r=-0,075$, $P=0,575$, $N=58$).

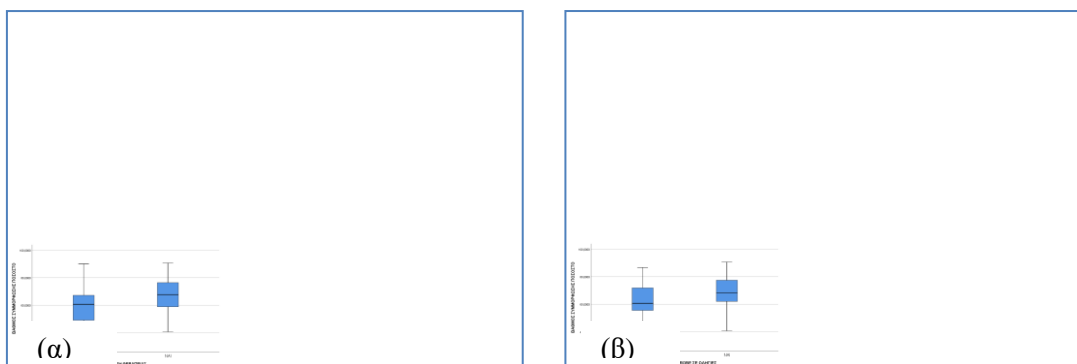
Αντιθέτως, διαπιστώθηκε μέτρια με ικανοποιητική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού συμμόρφωσης και του λογαρίθμου του μεγέθους δείγματος των μελετών ($r=0,525$, $P<0,001$, $N=63$) με το διάγραμμα συσχέτισης να φαίνεται στην Εικόνα 5β, καθώς επίσης μία τάση για αύξηση του βαθμού συμμόρφωσης για $IF>5$ συγκριτικά με $IF\leq 5$, με μέσο βαθμό συμμόρφωσης: 70,2% (95%CI:59,4%-81%) συγκριτικά με 62,8% (95%CI:59,2%-66,4%) αντίστοιχα, η οποία κατέστη στατιστικά σημαντική σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 10% (P-value=0,098, N=58).



Εικόνα 5. Διάγραμμα συσχέτισης του βαθμού συμμόρφωσης με: (α) ημερομηνία δημοσίευσης των μελετών (β) λογάριθμο του μεγέθους δείγματος των μελετών

Η ύπαρξη χρηματοδότησης δεν σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το βαθμό συμμόρφωσης των μελετών με τη λίστα STROBE (Mann-Whitney-U test, P-

value=0,277), αν και ο αριθμός των μελετών που δεν υποστηρίζονται από χρηματοδότηση είναι πολύ μικρός, μόλις 2. Σε αντίθεση, μελέτες που αξιολόγησαν θεραπευτική παρέμβαση ως μεταβλητή παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με αυτές που δεν το έκαναν με μέσο βαθμό συμμόρφωσης 67,2% (95%CI: 63,4%-71,1%) συγκριτικά με 60% (95%CI: 54,1%-66%) αντίστοιχα (t test for independent samples, P-value=0,034). Επίσης, μελέτες δημοσιευμένες σε περιοδικά που αναφέρουν τη λίστα STROBE παρουσιάζουν βαθμολογία συμμόρφωσης 68,1% (95%CI: 62,6%-73,5%), ενώ μελέτες δημοσιευμένες σε περιοδικά που δεν την αναφέρουν 62,1% (95%CI: 58%-66,3%), με μέση διαφορά=5,9 στατιστικά μη σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας 5%. (t test for independent samples, P=0,076)



Εικόνα 6. Συσχέτιση του βαθμού συμμόρφωσης με: (α) την παρουσία θεραπευτικής παρέμβασης στη μελέτη (β) την αναφορά της λίστας STROBE στις οδηγίες του περιοδικού δημοσίευσης προς τους συγγραφείς

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η δήλωση STROBE παρέχει πολύτιμη καθοδήγηση στους συγγραφείς, τους αναγνώστες και τους εκδότες περιοδικών όσον αφορά τη βελτίωση της ποιότητας αναφοράς μελετών παρατήρησης.[22] Σύμφωνα με την παρούσα γνώση, 13 χρόνια μετά την έναρξη της δήλωσης STROBE, αυτή είναι η πρώτη μελέτη αξιολόγησης της ποιότητας αναφοράς μελετών παρατήρησης για το πολλαπλόν μυέλωμα με τη χρήση του εργαλείου αξιολόγησης STROBE. Κατά τη διάρκεια της μελέτης υπολογίστηκε ο βαθμός συμμόρφωσης των μελετών με τη λίστα STROBE, συνολικά και κατά αντικείμενο, και αξιολογήθηκε η συσχέτισή του με διάφορους παράγοντες.

Στις 63 μελέτες παρατήρησης που κρίθηκαν κατάλληλες για αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς τους, ο μέσος βαθμός συμμόρφωσης με τη λίστα STROBE υπολογίστηκε σε 64,6% (95%CI: 61,3%-67,9%), ενώ 53/63 (84,1%) μελέτες ικανοποιούσαν $\geq 50\%$ των αντικειμένων. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν για μία ικανοποιητική ποιότητα αναφοράς, συγκρίσιμη με προηγούμενες μελέτες.[27] Επίσης, με την κατά αντικείμενο ανάλυση έγινε εμφανής η μεταβλητότητα στην ποιότητα αναφοράς τόσο μεταξύ των αντικειμένων (εύρος: 0-100%), όσο και μεταξύ των τμημάτων των άρθρων, με το τμήμα της εισαγωγής να παρουσιάζει εξαιρετικό βαθμό συμμόρφωσης (2/2 αντικείμενα με βαθμολογία $>90\%$). Σε αντίθεση, 5 αντικείμενα συγκέντρωσαν πολύ χαμηλή βαθμολογία μικρότερη του 30%, με το αντικείμενο 10 (προσδιορισμός μεγέθους μελέτης) να πληρείται μόνο στο 4,8% των

μελετών. Ο υπολογισμός του απαιτούμενου μεγέθους δείγματος της μελέτης από τον ερευνητή πριν την έναρξη της μελέτης καθορίζει σε περίπτωση στατιστικά μη σημαντικών αποτελεσμάτων εάν αυτό είναι αποτέλεσμα απουσίας πραγματικής διαφοράς ή αποτυχίας ανίχνευσης της διαφοράς λόγω μικρού μεγέθους δείγματος μίας μελέτης με χαμηλή “power”. Σε μία μελέτη του 2009 που αξιολόγησε την ποιότητα αναφοράς τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αφορούν αιματολογικές παθήσεις μόνο το 37% των άρθρων υπολόγισε το μέγεθος δείγματος της μελέτης.[28] Συνεπώς, η σημασία του υπολογισμού του μεγέθους δείγματος δεν αναγνωρίζεται επαρκώς όχι μόνο στις μελέτες παρατήρησης, αλλά και σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές διαφόρων θεματικών ενοτήτων.[28][29] Επίσης, το αντικείμενο 16c (παρουσίαση απόλυτου κινδύνου) δεν αναφέρεται σε καμία από τις περιληφθείσες μελέτες, με 16 μελέτες να κρίνεται αδύνατο να αξιολογηθούν για το συγκεκριμένο αντικείμενο. Ακόμη, το αντικείμενο 12c (διαχείριση ελλειψουσών τιμών) αναφέρεται στο 22% των μελετών. Μάλιστα, δεδομένου ότι οι ελλείπουσες τιμές είναι συχνές στις μελέτες παρατήρησης και μπορούν να προσβάλλουν τη γενικευσιμότητα των μελετών είναι απαραίτητη η ενημέρωση του αναγνώστη σχετικά με τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για τη διαχείριση των ελλειψουσών τιμών, για την αποφυγή σφαλμάτων.[23] Επιπλέον, το αντικείμενο 11 (διαχείριση ποσοτικών μεταβλητών) αναφέρεται στο 28,2%, ενώ το αντικείμενο 22 (πηγή χρηματοδότησης και ρόλος χρηματοδότη) στο 27%. Μάλιστα, η πλήρης διαφάνεια της μελέτης σχετικά με την οικονομική υποστήριξη της μελέτης και το ρόλο της στη μελέτη κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική, καθώς συγκεκριμένοι τύποι χρηματοδότησης έχουν συσχετιστεί με θετικά αποτελέσματα μελετών.[30] Ακολούθως, μικρός υπήρξε ο βαθμός συμμόρφωσης και για τα αντικείμενα 9 (διαχείριση πιθανών πηγών σφαλμάτων) και 13c (χρήση διαγράμματος ροής) με βαθμολογία <40%, με τη χρήση του διαγράμματος ροής να είναι ο πιο εύκολος τρόπος ανάδειξης εκτενών πληροφοριών σε συμπαγή μορφή. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε άλλη μία μελέτη δίνοντας μάλιστα ένα διαχρονικό χαρακτήρα στη χαμηλή βαθμολογία των 5 εκ των 7 αντικειμένων από το 2005 στο 2011 (10, 12c, 22, 9, 13c), ενώ το αντικείμενο 16c δεν ήταν δυνατό να αξιολογηθεί. Το αντικείμενο 11 συγκέντρωσε βαθμολογία μικρότερη από 30% στην 1^η μόνο αξιολόγηση το 2005.[31]

Επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά δεν ανευρέθη μεταξύ των τύπων μελετών παρατήρησης σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%. Υπάρχει σημαντική διαφορά, όμως σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 10%, όπως υποστηρίζεται και από μελέτη του 2019, όπου και σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τύπων μελετών παρατήρησης του κλάδου της ωτολογίας.[32] Αντιθέτως, κατά τη σύγκριση των βαθμών συμμόρφωσης σε καθένα από τα 34 αντικείμενα μεταξύ των τύπων μελετών παρατήρησης διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα αντικείμενα 6a (κριτήρια καταλληλότητας- πηγή και μέθοδος επιλογής των συμμετεχόντων), 7 (ορισμός μεταβλητών) και 14a (χαρακτηριστικά συμμετεχόντων), με τις συγχρονικές μελέτες να σημειώνουν μικρότερο βαθμό συμμόρφωσης. Αυτό θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα τύχης, αλλά δεδομένου ότι και στα υπόλοιπα αξιολογηθέντα αντικείμενα, συνολικά 19/24 (79,2%) αντικείμενα

με $OR < 1$, παρατηρήθηκε μία τάση για μεγαλύτερη σχετική πιθανότητα συμμόρφωσης από τις μελέτες κούρτης συγκριτικά με τις συγχρονικές μελέτες, η οποία όμως δεν αποκτά στατιστική σημαντικότητα σε όλα, φανερώνει μία πιθανή υπεροχή της ποιότητας αναφοράς των μελετών κούρτης συγκριτικά με τις συγχρονικές μελέτες.

Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση του βαθμού συμμόρφωσης των μελετών με άλλους παράγοντες που εξετάστηκαν, όπως η ημερομηνία δημοσίευσης των μελετών, ο 5ετής συντελεστής απήχησης, ο αριθμός συγγραφέων. Πιθανόν σε μεγαλύτερο αριθμό μελετών σε μακροπρόθεσμο επίπεδο να αναδειχθεί στατιστική σημαντικότητα. Αντιθέτως, παρουσιάστηκε θετική μέτρια συσχέτιση της ποιότητας αναφοράς με το μέγεθος δείγματος των μελετών, καθώς επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μελετών που χρησιμοποίησαν ως μεταβλητή έκθεσης φαρμακευτική αγωγή. Επίσης, παρόλο που ο βαθμός συμμόρφωσης των μελετών δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την αναφορά και προώθηση της λίστας STROBE στις οδηγίες των περιοδικών δημοσίευσης προς τους συγγραφείς, υπάρχει μία τάση για αυξημένη βαθμολογία σε μελέτες περιοδικών που προτείνουν τη συμμόρφωση των συγγραφέων με τις συστάσεις της λίστας STROBE σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 10%. Αυτό αναδεικνύει τον πρωτεύοντα ρόλο των περιοδικών στη διασφάλιση της εγκυρότητας της επιστημονικής γνώσης.

Ένας περιορισμός της μελέτης μας είναι ότι η αναζήτηση της βιβλιογραφίας περιορίστηκε στη βάση δεδομένων PubMed και δεν επεκτείναμε την αναζήτησή μας σε άλλες βάσεις δεδομένων, με αποτέλεσμα άρθρα τα οποία έχουν τοποθετηθεί μόνο σε άλλες βάσεις δεδομένων να έχουν παραλειφθεί. Επίσης, η χρήση των όρων «πολλαπλούν μύελωμα» ή «μυέλωμα» στον τίτλο των υπό διαλογή άρθρων ίσως είναι περιοριστικοί όσον αφορά την αναζήτηση μελετών που αφορούν το πολλαπλούν μύελωμα. Παρόλα αυτά, ο αριθμός των μελετών που απέδωσε η στρατηγική αναζήτησης κρίνεται ικανοποιητικός για την ανάδειξη της ποιότητας αναφοράς μελετών παρατήρησης σχετικών με το πολλαπλούν μύελωμα. Ακόμη, ένα δυνατό σημείο της μεθοδολογίας που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη είναι ότι τα επιμέρους αντικείμενα αξιολογήθηκαν με βάση την πληρότητα αναφοράς και όχι πραγματοποιήσής τους, με αποκλεισμό των αντικειμένων που είναι αδύνατο να αξιολογηθούν. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την αποφυγή της υποεκτίμησης των αντικειμένων που είχαν ως διαθέσιμη επιλογή «ΑΔΥΝΑΤΟ ΝΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΘΕΙ», δηλαδή των αντικειμένων 6β, 11, 12β, 12δ, 12ε, 14γ, 16β, 16γ, 17, συνεπώς και του συνολικού βαθμού συμμόρφωσης των μελετών. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης είναι ο αποκλεισμός άρθρων σε γλώσσα διαφορετική από την αγγλική. Παρόλα αυτά, έγινε προσπάθεια ελαχιστοποίησης και καθορισμού του πιθανού σφάλματος επιλογής με τον καθορισμό του ακριβούς σχεδιασμού των μελετών της ξενόγλωσσης βιβλιογραφίας. Τέλος, το εργαλείο αξιολόγησης STROBE είναι ένα υποκειμενικό μέτρο που στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε μόνο από 1 αξιολογητή.

Συμπερασματικά, μεγάλο μέρος της βιοϊατρικής έρευνας περιλαμβάνει μελέτες παρατήρησης, οι οποίες σύμφωνα με την παρούσα μελέτη παρουσιάζουν

αρκετό χώρο για περαιτέρω βελτίωση. Ορισμένα συστατικά της λίστας STROBE, κυρίως στους τομείς της μεθοδολογίας και των αποτελεσμάτων, απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή από τους συγγραφείς μελετών παρατήρησης λόγω του χαμηλού βαθμού συμμόρφωσής τους με αυτά, καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη για εφαρμογή στρατηγικών βελτίωσης. Η σπουδαιότητα των συστάσεων της δήλωσης STROBE στη διασφάλιση της ποιότητας αναφοράς των μελετών και την αξιολόγηση της διεθνούς βιβλιογραφίας κρίνεται αδιαμφισβήτητη. Η διαφάνεια της αναφοράς μελετών επιτρέπει στους κλινικούς την αξιολόγηση των δυνατών και αδύναμων σημείων μιας μελέτης, καθώς επίσης της γενικευσιμότητας των αποτελεσμάτων, με αποτέλεσμα να συνάγουν έγκυρα συμπεράσματα. Δεδομένου ότι 1 στα 2 περιοδικά δημοσίευσης των άρθρων της μελέτης προτείνουν την εφαρμογή της λίστας STROBE, υπάρχει αρκετός χώρος για την προώθηση και ευρεία χρήση του εργαλείου με την εισαγωγή του και γενικότερα των συστάσεων του EQUATOR στις οδηγίες προς τους συγγραφείς. Αυτό θα συμβάλει στη γενικότερη προαγωγή των βιοϊατρικών επιστημών και την ασφαλή άσκηση της ιατρικής με τεκμήρια. Συστήνουμε, λοιπόν, στους συγγραφείς μελετών παρατήρησης την χρήση της λίστας STROBE για τη βελτίωση της ποιότητας αναφοράς τους, και στους εκδότες περιοδικών να τη συμπεριλάβουν στις οδηγίες προς τους συγγραφείς και στη διαδικασία υποβολής με στρατηγικές ενδεδειγμένες αξιολόγησης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today/ Multiple myeloma. <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>. Accessed January 24, 2020
2. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology and end results program. Cancer Statistics. Reports on Cancer. Cancer stat facts: myeloma. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accessed January 24, 2020
3. Landgren O, Weiss BM. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia*. 2009; 23:1691–7.
4. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17046.
5. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009 May;113(22):5412–5417.
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–e548.
7. Seckinger A, Hose D. Interaction between myeloma cells and bone tissue. *Der Radiologe* 2014; 54: 545–550
8. Yaccoby S. Osteoblastogenesis and tumor growth in myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(2):213–220.
9. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc*. 2003;78:21–33.

10. Rajkumar SV. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:272-8.
11. Leonard Naymagon¹ and Maher Abdul-Hay. Novel agents in the treatment of multiple myeloma: a review about the future. *Journal of Hematology & Oncology* 2016; 9:52
12. H Ludwig, J S Miguel, M A Dimopoulos, A Palumbo, R Garcia Sanz, R Powles, S Lentzsch, W Ming Chen, J Hou, A Jurczyszyn, K Romeril, R Hajek, E Terpos, K Shimizu, D Joshua, V Hungria, A Rodriguez Morales, D Ben-Yehuda, P Sondergeld, E Zamagni & B Durie. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014; 28, pages981–992
13. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004; 79:867–74.
14. Jens Peter Andersen, Martin Bøgsted, Karen Dybkær, Ulf-Henrik Mellqvist, Gareth J. Morgan, Hartmut Goldschmidt, Meletios A. Dimopoulos, Hermann Einsele, Jesús San Miguel, Antonio Palumbo, Pieter Sonneveld, Hans Erik Johnsen. Global Myeloma Research Clusters, Output, and Citations: A Bibliometric Mapping and Clustering Analysis. *PLoS One*. 2015; 10(1): e0116966.
15. Funai EF, Rosenbush EJ, Lee MJ, Del Priore G (2001) Distribution of study designs in four major US journals of obstetrics and gynecology. *Gynecol Obstet Invest* 51: 8–11.
16. Glasziou P, Vandenbroucke JP, Chalmers I. Assessing the quality of research. *BMJ*. 2004; 328: 39±41.
17. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1878±1886.
18. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1887±1892.
19. Hoppe DJ, Schemitsch EH, Morshed S, Tornetta P 3rd, Bhandari M. Hierarchy of evidence: where observational studies fit in and why we need them. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(Suppl 3):2-9.
20. Kunz R. Randomized trials and observational studies: still mostly similar results, still crucial differences. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:207–208.
21. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 6th ed. Boston: Brooks/Cole; 2005. p 632-48
22. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370:1453–7.
23. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007;4:e297.
24. Samaan Z, Mbuagbaw L, Kosa D, Borg V, Dillenburg R, Zhang S, Fruci V, Dennis B, Bawor M, Thabane L. A systematic scoping review of adherence to reporting guidelines in health care literature. *J Multidiscip Healthc* 2013;6:169–188.
25. Acevedo AM, Gómez A, Becerra HA, Ríos AP, Zambrano PC, Obando EP, Martí-Carvajal AJ, Carranza H, Vargas CA, Otero JM, Reveiz L, Cardona AF. Distribution and trends of hematology and oncology research in Latin America: A decade of uncertainty. *Cancer*. 2014 Apr 15;120(8):1237-45.

26. Peder Olesen Larsen and Markus von Ins. The rate of growth in scientific publication and the decline in coverage provided by Science Citation Index. *Scientometrics*. 2010 Sep; 84(3): 575–603.
27. Javad Aghazadeh-Attari, Kazhal Mobaraki, Jamal Ahmadzadeh, Behnam Mansorian and Iraj Mohebbi. Quality of observational studies in prestigious journals of occupational medicine and health based on Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: a cross-sectional study. *BMC Res Notes* (2018) 11:266
28. Ziogas DC, Zintzaras E. Analysis of the quality of reporting of randomized controlled trials in acute and chronic myeloid leukemia, and myelodysplastic syndromes as governed by the CONSORT statement. *Ann Epidemiol*. 2009 Jul;19(7):494-500.
29. Toulmonde M, Bellera C, Mathoulin-Pelissier S, Debled M, Bui B, Italiano A. Quality of randomized controlled trials reporting in the treatment of sarcomas. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1204-9.
30. Sun GH, Houlton JJ, MacEachern MP, Bradford CR, Hayward RA. Influence of study sponsorship on head and neck cancer randomized trial results. *Head Neck*. 2013; 35: 1515±1520. doi: 10.1002/hed. 23151 PMID: 22987508
31. Amelia A. Sorensen, Robert D. Wojahn, Mary Claire Manske, and Ryan P. Calfee. Using the STROBE Statement to Assess Reporting of Observational Trials in Hand Surgery. *J Hand Surg Am*. 2013 August ; 38(8): 1584–9.e2.
32. Swords C, Bhargava EK, Meghji S, Smith ME, Tysome JR. An Assessment of the Change in Compliance of Observational Otology and Audiology Studies With the STROBE Statement Guidelines: A Systematic Review. *Otol Neurotol*. 2019 Mar;40(3):284-291