



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των μελετών παρατήρησης για καρκίνο της ουροδόχου κύστεως σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί σε νιτρικά, οι οποίες έχουν δημοσιευθεί την τελευταία δεκαετία χρησιμοποιώντας τη δήλωση S.T.R.O.B.E.

Σφυρλίδα Αικατερίνη

Ιατρός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καρατζάς Αναστάσιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Μπαλογιάννης Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Συμεωνίδης Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2023



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

**Quality Assessment of observational studies regarding the effect
of nitrate and nitrite on bladder cancer patients published from
2012 to 2022 using the S.T.R.O.B.E. statement**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περιεχόμενα	3
Ευχαριστίες	4
Περίληψη.....	5
Abstract	7
Εισαγωγή.....	9
Γενικό Μέρος	11
Παράγοντες Κινδύνου και Επιδημιολογία	11
Γενετική Βάση Καρκίνου.....	13
Μελέτες Παρατήρησης και CA Ουροδόχου Κύστεως.....	14
Μέθοδος S.T.R.O.B.E.....	16
Ιατρική Βασισμένη στην Τεκμηρίωση.....	20
Ειδικό Μέρος.....	21
Σκοπός.....	21
Πληθυσμός Μελέτης και Μέθοδος	21
Στατιστική Ανάλυση	22
Αποτελέσματα	23
Παλινδρόμηση.....	29
Μη Παραμετρική Συσχέτιση.....	35
Συζήτηση.....	36
Περιορισμοί.....	39
Μελλοντικές Κατευθύνσεις.....	39
Συμπεράσματα.....	40
Βιβλιογραφία.....	42

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας στο τμήμα Ιατρικής κατά το έτος 2022

Η ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής αυτής εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την πολύτιμη υποστήριξη του καθηγητή μου κ. Καρατζά Αναστάσιο. Του εκφράζω ένα βαθύ ευχαριστώ για όλη τη βοήθεια που μου προσέφερε. Επίσης ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής Καθηγητές κ.Μπαλογιάννη Ιωάννη και κ. Συμεωνίδη Δημήτριο του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την εμπιστοσύνη και την έμπρακτη υποστήριξή τους.

Χρωστάω, επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον συνάδελφό μου ειδικευόμενο Μαιευτικής Γυναικολογίας του Π. Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης κ. Ευθύμιο Οικονόμου για την άριστη συνεργασία που είχαμε στα πλαίσια εκπόνησης αυτής της εργασίας, τον πολύτιμο χρόνο που διέθεσε για να μου δώσει σημαντικά στοιχεία πάνω στο θέμα, αλλά και για την προθυμία του και τη βοήθεια, που ποτέ δε δίστασε να μου δώσει.

Θέλω, επίσης, να ευχαριστήσω τον σύζυγό μου Δημήτριο Κατιδιώτη για την άμετρη συμπαράσταση, βοήθεια και κατανόηση που έδειξε σε όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών. Υπήρξε πάντα ένα ανεκτίμητο στήριγμα για μένα και του οφείλω όλη τη διαδρομή των σπουδών μου, μέχρι σήμερα.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω πολύ τους γονείς μου που βρίσκονται πάντα στο πλευρό μου και με στηρίζουν σε κάθε μου βήμα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι ο πιο συχνός καρκίνος του ουροποιητικού συστήματος. Το κάπνισμα είναι η κύρια αιτία εμφάνισής του. Όμως τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν συσχετίσει τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως με την έκθεση σε νιτρώδη και νιτρικά. Ο σχεδιασμός και η ποιότητα των μελετών αυτών είναι δεδομένο ότι επηρεάζουν τα αποτελέσματά τους.

Σκοπός: Στόχος της παρούσας διπλωματικής είναι να χρησιμοποιήσουμε τη δήλωση STROBE ως μέσο για την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών παρατήρησης που ερευνούν τη σχέση των νιτρικών αλάτων και της εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστεως έτσι ώστε να προκύψει βέλτιστη ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους και εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Μέθοδοι: Έγινε ενδελεχής αναζήτηση της βιβλιογραφίας σε 2 διαφορετικές βάσεις δεδομένων, το Pubmed και το Science Direct στη 1 Οκτωβρίου 2022 και ανεύρεση όλων των μελετών που δημοσιεύθηκαν από την 1 Ιανουαρίου 2012. Για την αξιολόγηση των μελετών παρατήρησης χρησιμοποιήθηκε η δήλωση STROBE και αξιολογήθηκε για κάθε μία μελέτη η συμφωνία με κάθε ένα από τα 22 αντικείμενα της δήλωσης και των υποερωτημάτων της (34 συνολικά).

Συλλέχθηκαν αναλυτικές πληροφορίες για κάθε άρθρο και συγκεκριμένα το Impact Factor, όπως δημοσιεύθηκε το 2021 από την Thompson Reuters), ο συνολικός αριθμός των συγγραφέων καθώς και το έτος δημοσίευσης της κάθε μελέτης και διερευνήθηκε πιθανή ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της συμφωνίας της δήλωσης STROBE και των παραπάνω παραγόντων. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του SPSS STATISTICS SOFTWARE VERSION 22.

Αποτελέσματα: Η ποιότητα αναφοράς των μελετών παρατήρησης κρίθηκε ικανοποιητική, αφού ήταν πάνω από 75% για κάθε μία από αυτές. Στα επιμέρους αντικείμενα μόνο 7 από αυτά έχουν ποσοστό συμμόρφωσης μικρότερο ή ίσο του 50% (1a, 6b, 12d, 12e, 13c, 14c, 16c).

Φαίνεται πως υπάρχει μία αμφίδρομη σχέση μεταξύ του Impact Factor των περιοδικών και του ποσοστού συμμόρφωσης των μελετών παρατήρησης με την Checklist STROBE, αφού όσο μεγαλύτερο είναι το Impact Factor ενός περιοδικού τόσο μεγαλύτερο είναι και το ποσοστό συμμόρφωσης με τη λίστα STROBE. Επίσης, φαίνεται πως όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό συμμόρφωσης τόσο αυξάνονται οι πιθανότητες η μελέτη να δημοσιευθεί σε περιοδικό με υψηλό Impact Factor.

Ένα ενδιαφέρον στοιχείο που προέκυψε είναι το γεγονός ότι το ποσοστό συμμόρφωσης μειώνεται όσο πιο πρόσφατη είναι η μελέτη. Υπάρχει η τάση να δημοσιεύονται μελέτες με χαμηλότερο ποσοστό συμμόρφωσης τα τελευταία χρόνια.

Δε βρέθηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού συμμόρφωσης με τη STROBE checklist και αριθμού των συγγραφέων ούτε θετική ούτε αρνητική.

Συζήτηση: Η παρούσα διπλωματική έδειξε πως η ποιότητα των μελετών παρατήρησης που δημοσιεύθηκαν κατά την τελευταία δεκαετία και συσχέτισαν τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως με την έκθεση σε νιτρώδη και νιτρικά είναι υψηλή σύμφωνα με τη δήλωση STROBE και πάντα με τον περιορισμό του μικρού αριθμού (μόλις 6) των μελετών που ανευρέθηκαν στη διεθνή βιβλιογραφία. Η αξιολόγηση των μελετών παρατήρησης σε βάθος πολλών ετών, η αξιολόγηση των μετα-αναλύσεων και των συστηματικών ανασκοπήσεων της βιβλιογραφίας με τη δήλωση PRISMA, καθώς επίσης και η αξιολόγηση των κλινικών μελετών με τη δήλωση CONSORT, εάν αυτό είναι εφικτό, μιας και κλινικές δοκιμές στο συγκεκριμένο θέμα είναι δύσκολο να υπάρξουν, θα μας οδηγήσει στην εξαγωγή πολύτιμων συμπερασμάτων σχετικά με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης και την έκθεση σε νιτρώδη και νιτρικά.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος ουροδόχου κύστεως, νιτρικά, νιτρώδη, STROBE, μελέτες παρατήρησης, ποιότητα αναφοράς

ABSTRACT

Introduction: Bladder cancer is the most common cancer of the urinary system. Smoking is the main cause of its appearance. However, in recent years several observational studies have linked bladder cancer to nitrite and nitrate exposure. The design and quality of these studies are certain to influence their results.

Purpose: The aim of this dissertation is to use the STROBE statement as a means to assess the quality of observational studies investigating the relationship between nitrates and the occurrence of bladder cancer in order to obtain an optimal interpretation of their results and draw safe conclusions.

Methods: A thorough literature search was performed in 2 different databases, Pubmed and Science Direct on October 1, 2022 and all studies published since January 1, 2012 were found. The STROBE statement was used to assess observational studies and assessed for each one study the agreement with each of the 22 items of the statement and its sub-questions (34 in total).

Detailed information was collected for each article, namely the Impact Factor, as published in 2021 by Thompson Reuters), the total number of authors as well as the year of publication of each study, and a possible correlation between the agreement of the STROBE statement and the above factors was investigated. Statistical analysis was performed using SPSS STATISTICS SOFTWARE VERSION 22.

Results: The reporting quality of the observational studies was considered satisfactory, being above 75% for each of them. In the individual items only 7 of them have a compliance of less than or equal to 50% (1a, 6b, 12d, 12e, 13c, 14c, 16c).

There seems to be a two-way relationship between the Impact Factor of journals and the compliance of observational studies with the STROBE Checklist, since the higher the Impact Factor of a journal, the greater the compliance with the STROBE Checklist. Also, it seems that the higher the compliance, the more likely the study will be published in a journal with a high Impact Factor.

An interesting finding is that the compliance decreases the more recent the study. There is a tendency to publish studies with a lower compliance in recent years.

No positive or negative correlation was found between the STROBE checklist compliance and the number of authors.

Discussion: This dissertation has shown that the quality of observational studies published over the last decade relating bladder cancer to nitrite and nitrate exposure is high according to the STROBE statement and always limited by the small number (only 6) of studies found in the literature. The assessment of multi-year observational studies, the assessment of meta-analyses and systematic reviews of the literature with the PRISMA statement, as well as the assessment of clinical trials with the CONSORT statement, if possible, and clinical trials in specific topic are difficult to come by, will lead us to draw valuable conclusions about bladder cancer and nitrite and nitrate exposure.

Key words: bladder cancer, nitrates, nitrites, STROBE, observational studies, reporting quality

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ο πιο συχνός καρκίνος του ουροποιητικού συστήματος. Η κυρίαρχη αιτία εμφάνισης αυτού του τύπου καρκίνου είναι το κάπνισμα, η οποία είναι και η πιο διεξοδικά μελετημένη. Όμως, τα τελευταία χρόνια η έκθεση σε νιτρικά φαίνεται πως είναι πλέον μία σημαντική αιτία. Η ευρέως διαδεδομένη και ταχέως αυξανόμενη χρήση ανόργανων λιπασμάτων και η αύξηση της ποσότητας της ζωικής κοπριάς έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των νιτρικών στους υδάτινους πόρους σε διάφορες περιοχές του κόσμου. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει θεσπίσει ως ανώτατη επιτρεπόμενη τιμή συγκέντρωσης των νιτρικών αλάτων στο πόσιμο νερό τα 50 mg/L ή τα 11 mg/L ως νιτρικά-άζωτο, 3 mg/L (ή 0.9 ως νιτρικά-άζωτο) για βραχυπρόθεσμη έκθεση και 0.2 mg/L ή 0.06 mg/L ως νιτρικά-άζωτο για μακροπρόθεσμη έκθεση, έτσι ώστε να αποτρέψει τη μεθαιμοσφαιριναιμία και κατ' επέκταση το blue baby syndrome των νεογνών, το οποίο εμφανίζεται ως κύανωση, ταχυκαρδία, δύσπνοια, ναυτία, διάρροια, λήθαργο απώλεια της συνείδησης και σπασμούς με ένα υψηλό ποσοστό των νεογνών αυτών να οδηγούνται στο θάνατο [1].

Οι βλαβερές επιδράσεις των νιτρικών αλάτων στον ανθρώπινο οργανισμό θεωρείται ότι πραγματοποιείται μέσω 3 μηχανισμών. Ο πρώτος μηχανισμός σχετίζεται με το σχηματισμό της μεθαιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα τη μείωση της ικανότητας μεταφοράς του οξυγόνου στους ιστούς του σώματος. Η μεθαιμοσφαιρίνη παράγεται κατά την οξείδωση του σιδήρου της αίμης, όταν αυτός από δισθενής μετατρέπεται σε τρισθενή. Αυτό προκαλεί δομική αλλαγή στην αιμοσφαιρίνη και μετατροπή της σε μεθαιμοσφαιρίνη, η οποία δε μπορεί να αποδώσει αποτελεσματικά το οξυγόνο στους ιστούς. Τα βακτήρια του στόματος (και η βακτηριακή χλωρίδα του στομάχου των βρεφών) μετατρέπουν τα νιτρικά άλατα σε νιτρώδη, τα οποία ανταγωνίζονται το οξυγόνο και συνδέονται με την αιμοσφαιρίνη. Ο ενδογενής σχηματισμός ενώσεων N-nitroso είναι ο δεύτερος μηχανισμός. Οι ενώσεις αυτές έχει αποδειχθεί πως είναι ισχυρές καρκινογόνες και τερατογόνες ουσίες σε μελέτες σε ζώα. Τα νιτρώδη, η αηγημένη μορφή νιτρικών, αντιδρούν στο όξινο περιβάλλον του στομάχου για να σχηματίσουν διάφορους νιτροδοποιητικούς παράγοντες που στη συνέχεια αντιδρούν με αμίνες και αμιδία από πρωτεΐνες ή άλλες πηγές όπως φάρμακα, για να σχηματίσουν ενώσεις N-νιτροζο (NOC), πολλές από τις οποίες είναι ισχυρές ζωικές καρκινογόνες ουσίες. Τέλος, ο τρίτος μηχανισμός αφορά την ικανότητα των νιτρικών, όταν καταναλώνονται σε υψηλές δόσεις, να αναστείλουν ανταγωνιστικά την πρόσληψη ιωδίου και να προκαλέσουν υπερτροφικές αλλαγές στον θυρεοειδή, όπως αποδείχθηκε σε μελέτες σε ζώα [2].

Τα NOCs λοιπόν έχουν καρκινογόνο δυναμικό και έχουν συσχετιστεί με διάφορους τύπους καρκίνου όπως είναι ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως, αλλά και του παγκρέατος, του στομάχου, του θυρεοειδούς και του παχέως εντέρου. Όμως υπάρχουν κάποιες μελέτες παρατήρησης και ιδιαίτερα μελέτες πασχόντων-μαρτύρων που έδειξαν πως δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των

νιτρικών στο δημόσιο δίκτυο ύδρευσης και στους διάφορους τύπους καρκίνου και ιδιαίτερα με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως [3].

Κάποιες μελέτες έχουν βρει συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης νιτρικών αλάτων και καρκίνου ουροδόχου κύστεως μόνο σε συγκεκριμένους πληθυσμούς όπως οι γυναίκες στην εμμηνόπαυση και ιδιαίτερα αυτές που κάπνιζαν. [4]. Το κάπνισμα είναι γνωστός και καλά μελετημένος παράγοντας κινδύνου για τη συγκεκριμένη πάθηση και μπορεί να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα στην προσπάθεια διερεύνησης άλλων συγχυτικών παραγόντων.

Είναι δεδομένο πως η ποιότητα και ο σχεδιασμός των μελετών παρατήρησης επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών αυτών θα οδηγήσει στην καλύτερη δυνατή ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Το 2004 μία συλλογική πρωτοβουλία από ερευνητές, στατιστικούς, συντάκτες και επιδημιολόγους ανέπτυξαν ένα πολύτιμο εργαλείο για να μπορούν να διαπιστώσουν ότι οι μελέτες παρατήρησης είναι υψηλού επιπέδου. Το εργαλείο αυτό ονομάζεται Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE). Ο στόχος των κατευθυντήριων οδηγιών STROBE ήταν να παρέχουν μία checklist έτσι ώστε να είναι σαφές το πώς σχεδιάστηκε και διεξήχθη μία μελέτη παρατήρησης και διατηρώντας τη διαφάνειά της και όχι ένα μεθοδολογικό πλαίσιο για τη διενέργεια μελετών παρατήρησης [5].

Στόχος της παρούσας διπλωματικής είναι να χρησιμοποιήσουμε τη δήλωση STROBE ως μέσο για την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών παρατήρησης που ερευνούν τη σχέση των νιτρικών αλάτων και της εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστεως έτσι ώστε να προκύψει βέλτιστη ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους και εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Η αξιολόγηση των μελετών έγινε για να αξιολογηθεί η ποιότητάς τους και για να γίνει προσπάθεια συσχέτισης του έτους δημοσίευσης και του αριθμού των συγγραφέων με την ποιότητά τους.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι μία ετερογενής νόσος με ποικίλη φυσική ιστορία. Αποτελεί την έκτη πιο συχνή κακοήθεια στις Η.Π.Α και είναι τέσσερις φορές πιο συχνή στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες και αποτελεί την πιο κοινή κακοήθεια του ουροποιητικού συστήματος. Στον Δυτικό κόσμο αποτελεί την τέταρτη πιο συχνή κακοήθεια στους άνδρες μετά τον καρκίνο του προστάτη, του πνεύμονα και του παχέως εντέρου. Αν και ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι πολυπαραγοντικός, οι πιο μελετημένοι παράγοντες κινδύνου είναι οι εξής:

- Το κάπνισμα, το οποίο είναι υπεύθυνο για τις μισές περιπτώσεις και ως εκ τούτου αποτελεί τον κυρίαρχο και πιο καλά μελετημένο παράγοντα κινδύνου,
- Η επαγγελματική έκθεση, η οποία προτάθηκε και θεσπίστηκε πρώτη ως παράγοντας κινδύνου και αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα. Η έκθεση σε παράγοντες όπως η β-naphthylamine, το 4-aminobiphenyl (ABP), και η benzidine, οι οποίες χρησιμοποιούνται στα χρώματα των υφασμάτων και στην κατασκευή ελαστικών, θεωρείται ότι ευθύνεται για το 20% των καρκίνων της ουροδόχου κύστεως.
- Η κατανάλωση νερού που περιέχει υψηλά επίπεδα αρσενικού,
- Η έκθεση σε υποπροϊόντα καθαρισμού του δημόσιου πόσιμου νερού
- Χρόνιες μολύνσεις της ουροποιητικής οδού,
- Η κυκλοφωσφαμίδη, η οποία έχει βραχεία λανθάνουσα περίοδο, κυμαινόμενη από 6 έως 13 έτη και είναι γνωστό ότι προκαλεί αιμορραγική κυστίτιδα αν δεν χορηγηθεί μέσα, η οποία χρησιμοποιείται ως αντίδοτο σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για ογκολογικές παθήσεις με κυτταροστατικά φάρμακα όπως η κυκλοφωσφαμίδη που ανήκουν στην οικογένεια των οξαζαφωσφορινών
- Η ακτινοθεραπεία, της οποίας μακροπρόθεσμη επιπλοκή είναι ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως
- Η σχιστοσωμίαση, η οποία έχει συσχετισθεί με το πλακώδες καρκίνωμα της ουροδόχου κύστεως σε περιοχές όπου ενδημεί το *Schistosoma Haematobium*, το οποίο είναι ο παράγοντας που ευθύνεται για τη σχιστοσωμίαση της ουροδόχου κύστεως, όπως είναι η Υποσαχάρια Αφρική και η Μέση Ανατολή. Αξίζει να αναφερθεί η παθοφυσιολογική βάση της ανάπτυξης καρκίνου ουροδόχου κύστης σε αυτήν την περίπτωση, καθώς εμπλέκει την διαιτητική έκθεση σε νιτρικά και νιτρώδη. Το Σχιστόσωμα προκαλεί χρόνια κοκκιωματώδη φλεγμονή στο βλεννογόνο και στον υποβλεννογόνο χιτώνα της ουροδόχου κύστεως, η οποία οδηγεί σε ανάπτυξη πλακώδους μεταπλασίας του μεταβατικού επιθηλίου καθώς και σε ίνωση

της ουροδόχου κύστης, στάση ούρων και επιλοίμωξη με βακτήρια που μετατρέπουν τα διαιτητικά νιτρικά και νιτρώδη σε νιτροσαμίνες, οι οποίες αποβάλλονται στα ούρα. Οι νιτροσαμίνες είναι καρκινογόνα και δρουν στο μεταπλαστικό επιθήλιο με μία επακόλουθη πρόοδο σε πλακώδες καρκίνωμα της ουροδόχου κύστεως.

- Ο καφές, αν και τα αποτελέσματα είναι ασυνεπή και αντικρουόμενα, φαίνεται πως υπάρχει ασθενής σχέση με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως.
- Τεχνητά γλυκαντικά, όπως η σακχαρίνη, χωρίς όμως να έχει εδραιωθεί συσχέτιση, η οποία είναι ακόμη υπό διερεύνηση και αναμένονται τα αποτελέσματα αρκετών μελετών που θα δώσουν απαντήσεις.
- Βαφές μαλλιών. Πολλές μελέτες έχουν δείξει σχέση αιτίας και αιτιατού, αν και η Cancer Prevention Study II (CSP-II) της American Cancer Society (ACS) έδειξε πως δεν υπάρχει συσχέτιση. Χρειάζεται μεγαλύτερη ανάλυση της συγκεκριμένης αιτίας.
- Το οικογενειακό ιστορικό, το οποίο φαίνεται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου και υπάρχουν μελέτες που προσπαθούν να συσχετίσουν γονίδια με το συγκεκριμένο νόσημα.

Τα νιτρικά είναι ένα μολυσματικό στοιχείο που εντοπίζεται συχνά στο πόσιμο νερό, ιδιαίτερα σε αγροτικές περιοχές, αφού αποτελεί προϊόν των αζωτούχων λιπασμάτων, της κοπριάς και των ανθρώπινων απορριμμάτων [4,6,7].

Η κύρια πηγή πρόσληψης νιτρικών αλάτων για τους ενήλικες δεν είναι το νερό, αλλά το φαγητό, αφού λαχανικά όπως το σπανάκι, το μαρούλι και τα καρότα περιέχουν νιτρώδη σε σημαντικές ποσότητες [8].

Από τους μηχανισμούς που έχουν προταθεί αυτός που φαίνεται πως είναι πιο πιθανό να ευθύνεται για την καρκινογένεση στον άνθρωπο είναι αυτός του ενδογενούς σχηματισμού ενώσεων N-νιτρόζο (NOCs) από νιτρικά άλατα, ο οποίος προστίθεται στις εξωγενείς πηγές έκθεσης όπως το κρέας, τα ψάρια, η μύρα, η επαγγελματική έκθεση, τα καλλυντικά και μερικά φάρμακα [2].

Περίπου το 75% των ασθενών διαγιγνώσκονται με μη-μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο της ουροδόχου κύστεως αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια [9].

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Για την καλύτερη κατανόηση μιας νόσου είναι απαραίτητο να διευκρινιστεί η γενετική της βάση. Η μοριακή και γενετική βάση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως έχει μελετηθεί και έχουν καταγραφεί κάποια σημαντικά γονίδια που φαίνεται ότι κατέχουν εξέχοντα ρόλο στην αιτιοπαθογένειά του.

Στην παθογένεση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως εμπλέκονται δύο ξεχωριστά μονοπάτια. Το χαμηλού βαθμού θηλώδες καρκίνωμα σχετίζεται με μεταλλάξεις στο FGFR3 και σε μερικές περιπτώσεις στα γονίδια RAS. Το υψηλού βαθμού *in situ*/μυοδιηθητικό καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις στο TP53 και στο RB. Μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα τύπου 3 του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFR3) έχουν ως αποτέλεσμα έναν ανώμαλο υποδοχέα, ο οποίος είναι ικανός για ιδιοσυστασιακό διμερισμό και ενεργοποίηση χωρίς τη σύνδεση του συμπλόκου του αυξητικού παράγοντα με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μονοπατιού μεταγωγής Ras-MAPK. Οι μεταλλάξεις στον FGFR3 ανευρίσκονται περίπου στο 70% των περιπτώσεων χαμηλού βαθμού καρκίνου του ουροθηλίου. Οι μεταλλάξεις στο TP53, ένα από τα πιο μελετημένα ογκοκατασταλτικά γονίδια, το οποίο εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 17, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην καρκινογένεση πολλών όγκων συμπεριλαμβανομένου και αυτού του ουροθηλίου της ουροδόχου κύστης. Οι μεταλλάξεις στο P53 πυροδοτεί μία αλυσίδα γεγονότων, όπως η μειωμένη έκφραση του P21. Το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος κωδικοποιεί μία πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη, η οποία λειτουργεί ως αρνητικός ρυθμιστής του κυτταρικού κύκλου, απενεργοποιώντας το E2F. Μεταλλάξεις στο RB οδηγούν σε αδρανοποίησή του, η οποία εκτιμάται ότι συμβαίνει λόγω υπερφωσφορύλιωσης εξαιτίας της απώλειας έκφρασης του CDK1 p16 ή/και υπερέκφρασης της κυκλίνης D1. Οι ουροθηλιακοί όγκοι στους οποίους ανευρίσκονται μεταλλάξεις στην έκφραση των δύο γονιδίων (P53 και RB) έχουν αυξημένα ποσοστά επανεμφάνισης και εξέλιξης και χειρότερα ποσοστά επιβίωσης από όγκους που έχουν μεταλλάξεις μόνο σε ένα από αυτά τα γονίδια. Εκτός από τα παραπάνω γονίδια υπάρχουν και άλλα που εμπλέκονται στην εμφάνιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως όπως είναι το MDM2 και το PTEN τα οποία εμπλέκονται στο μονοπάτι έκφρασης του P53 [10]. Η δημιουργία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης προκαλείται από τη συσσώρευση διαφόρων μοριακών αλλαγών. Η έκφραση των ογκογονιδίων (*ras*, *erbB-2* και υποδοχέας EGF), των ογκοκατασταλτικών γονιδίων (RB, P53), των γονιδίων του κυτταρικού κύκλου (p15, p16) και των γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA μεταβάλλεται κυρίως από μετάλλαξη ή χρωμοσωμική εκτροπή. Η απώλεια της ετεροζυγωτίας του χρωμοσώματος 9p και 9q έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα κρίσιμο γεγονός στη μετάβαση του φυσιολογικού ουροθηλίου σε θηλώδες καρκίνωμα μεταβατικού επιθηλίου, ενώ η P53 εμπλέκεται κυρίως στην ανάπτυξη καρκινώματος *in situ* [11].

Με δεδομένη την γονιδιακή βάση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως γίνεται αντιληπτό πως η λήψη νιτρικών αλάτων, τα οποία αποτελούν πρόδρομο των ενώσεων N-νιτρόζο, ίσως αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του παραπάνω καρκίνου και για αυτό το λόγο η παγκόσμια επιστημονική κοινότητα έστρεψε το ενδιαφέρον της στην προσπάθεια να διασαφηνίσει τη σχέση μεταξύ των νιτρικών αλάτων και του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ ΚΑΙ CA ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

Σε μία αρκετά εκτεταμένη, τόσο σε γεωγραφικό όσο και σε χρονικό διάστημα, και αναλυτική μελέτη πασχόντων-μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε στο Μείν, το Νιου Χάμσαϊρ και το Βερμόντ, η οποία εξέτασε τόσο την πρόσληψη νιτρικών αλάτων από το νερό όσο και από την τροφή συμπεριλήφθηκαν 987 ασθενείς και 1180 μάρτυρες στην πρώτη περίπτωση και 1037 ασθενείς και 1225 μάρτυρες στη δεύτερη περίπτωση. Η μελέτη έδειξε ότι όταν η μέση συγκέντρωση νιτρικών αλάτων στο νερό είναι πάνω από το 95ο εκατοστημόριο, δηλαδή πάνω από 2.07 mg/L σε σύγκριση με όταν η συγκέντρωση είναι κάτω από την 25^η εκατοστηαία θέση, τότε υπήρχε συσχέτιση με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Παρόμοια συσχέτιση ανεβρέθηκε και για τη σχέση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως και πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος [12].

Σε μία άλλη μελέτη που διεξήχθη στην Ισπανία και συμπεριέλαβε 531 πάσχοντες και 556 μάρτυρες έδειξε ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου ουροδόχου κύστης σε κατοίκους περιοχών με υψηλά επίπεδα νιτρικών αλάτων στο νερό και κυρίως σε κατοίκους με μακροχρόνια διαμονή σε αυτές τις περιοχές [13].

Μία μελέτη που διεξήχθη στην Αϊόβα έδειξε ότι η μακροχρόνια πρόσληψη (τουλάχιστον 4 έτη) νιτρικών αλάτων μέσω του νερού σε υψηλά επίπεδα (>5mg/dl) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστεως στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [4].

Μία μελέτη πασχόντων-μαρτύρων στο Los Angeles συμπεριέλαβε 1660 πάσχοντες και 1586 μάρτυρες και έδειξε ότι η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος υψηλής περιεκτικότητας σε νιτρικά, νιτρώδη και αίμη είναι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου κύστεως ιδιαίτερα μεταξύ των μη καπνιστών [14].

Σε μία περιοχή της ΝΑ Ισπανίας, η οποία έχει χαρακτηριστεί από την ΕΕ ως ευάλωτη ζώνη επειδή αποστραγγίζει νερά που είναι μολυσμένα ή μπορεί να επηρεαστούν από υψηλά επίπεδα νιτρικών, πραγματοποιήθηκε μελέτη παρατήρησης για την ανεύρεση της επίπτωσης του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η επίπτωση για τους άνδρες ήταν αρκετά υψηλή, κατατάσσοντάς την 2^η στην ΕΕ πίσω από την Ελλάδα και 3^η στον κόσμο πίσω από

Ελλάδα και Λίβανο, ενώ ήταν από τις χαμηλότερες στην ΕΕ και στον κόσμο για τις γυναίκες. Αυτά τα αποτελέσματα προέκυψαν παρά το γεγονός ότι μειώθηκε η χρήση καπνού και η βιομηχανική δραστηριότητα, η οποία βέβαια ίσως σχετίζεται με μακροχρόνια λανθάνουσα περίοδο έπειτα από τη διακοπή της έκθεσης σε καρκινογόνα. Η μελέτη αναφέρει πως ναι μεν οι ετήσιες μέσες συγκεντρώσεις στον αέρα (PM_{10} , $PM_{2.5}$, O_3 , NO_2) και νερό (νιτρικά, αρσενικό και τριαλομεθάνια) των μολυσματικών στοιχείων ήταν εντός των ρυθμιστικών ορίων, αλλά δεν ισχύει το ίδιο για τα ανώτερα όρια και προτείνει ότι πρέπει να υπάρξει ελάττωση του ορίου αυτού [15].

Μία μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε στο Γουισκόνσιν προτείνει ότι τα νιτρικά που βρίσκονται στο πόσιμο νερό ευθύνονται για το 1-11% των καρκίνων του παχέως εντέρου, των ωοθηκών, του θυρεοειδούς, των νεφρών και της ουροδόχου κύστεως, αναγνωρίζοντας βέβαια τη δυσκολία να συσχετισθεί ένα νόσημα με μακροχρόνια λανθάνουσα περίοδο όπως ο καρκίνος με οποιαδήποτε αιτία σε συνάρτηση με συγχυτικούς παράγοντες όπως ο τρόπος ζωής και η διατροφή και τη μετακίνηση των πληθυσμών [16].

Τα τελευταία 50 χρόνια δημοσιεύτηκαν αρκετές μελέτες παρατήρησης με αντικρουόμενα αποτελέσματα, χωρίς να καταφέρνουν να αναδείξουν ή να απορρίψουν οποιαδήποτε συσχέτιση. Αυτό άλλαξε την τελευταία δεκαετία, κατά τη διάρκεια της οποίας όλες οι μελέτες παρατήρησης έδειξαν διαφορετικού βαθμού συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως και της έκθεση σε νιτρώδη μέσω κατανάλωσης τους είτε δια της τροφής είτε δια του πόσιμου νερού. Το ζήτημα όμως που εγείρεται αφορά την επίδραση που ασκούν ο σχεδιασμός και η ποιότητα κάθε μιας μελέτης. Ασφαλή συμπεράσματα και βέλτιστη ερμηνεία των αποτελεσμάτων μπορούν να εξαχθούν μόνο εάν η ποιότητα των μελετών αυτών είναι η βέλτιστη δυνατή. Για να γίνει αυτό χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE), το οποίο αποτελεί μία checklist, που βοηθάει τους ερευνητές να εξακριβώσουν ότι οι μελέτες παρατήρησης είναι υψηλού επιπέδου [5].

ΜΕΘΟΔΟΣ STROBE

Η πρόταση STROBE είναι μια checklist 22 αντικειμένων που θα πρέπει να χρησιμοποιείται στις μελέτες παρατήρησης (σειράς, πασχόντων-μαρτύρων και συγχρονικές), έτσι ώστε να δοθεί στους ερευνητές η κατάλληλη καθοδήγηση για την αναφορά των μελετών αυτών και στους κριτές η κατάλληλη βοήθεια για την αξιολόγησή τους [17,18,19]. 18 αντικείμενα του STROBE είναι ίδια και για τους 3 τύπους μελετών παρατήρησης, ενώ τα υπόλοιπα 4, δηλαδή τα αντικείμενα 6, 12, 14 και 15, σχετίζονται με τον σχεδιασμό της κάθε μελέτης. Η δήλωση STROBE δε πρέπει να εκλαμβάνεται ως μία προσπάθεια να τυποποιηθούν οι μελέτες παρατήρησης και να διεξάγονται και να παρουσιάζονται σε μία ομοιόμορφη μορφή. Ο στόχος της είναι να παρουσιάζονται όλες οι απαραίτητες πληροφορίες με σαφήνεια [20]. Τα συστηματικά σφάλματα (bias), οι πλασματικές συσχετίσεις εξαιτίας ύπαρξης συγχυτικών παραγόντων (confounding) και η γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων (generalisability) μπορούν να αποφευχθούν εάν εφαρμοστεί η πρόταση STROBE και έτσι τα αποτελέσματα των μελετών θα είναι πιο αξιόπιστα, μειώνοντας την καταγραφή νέων ευρημάτων από την επιστημονική κοινότητα [21]. Αξίζει να αναφερθεί ότι γίνεται προσπάθεια να προεκταθεί η checklist STROBE έτσι ώστε να χρησιμοποιείται και σε άλλες μελέτες όπως η Γενετική Συσχέτιση Νόσων (STROBE Extension to Genetic Association: STREGA) [22]. Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί πλήθος εργαλείων για την αξιολόγηση της ποιότητας των δημοσιευμένων μελετών παρατήρησης, οι οποίες άντλησαν αρκετά από τα χαρακτηριστικά τους από τη δήλωση STROBE [23].

Στην παρούσα διπλωματική εξετάζεται εάν αναφέρθηκαν όλες οι θεματικές ενότητες της δήλωσης STROBE στα άρθρα. Δεν εξετάστηκε το γεγονός εάν πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Τα στοιχεία σημειώνονταν ως «ναι» αν είχαν αναφερθεί με σαφήνεια. Παρακάτω παρουσιάζεται αναλυτικά η δήλωση STROBE.

STROBE guidelines

Section/topic	Item Number	Recommendation
Title and abstract	1	Indicate the study's design a commonly used term in the title or the abstract Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background / rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the manuscript
Setting	5	Describe the setting, location, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow up and data collection
Participants	6	Cohort study gives the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow up Case control study – 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. Cross sectional study give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants Cohort study for matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed case control study for matched studies, give matching criteria and the number of controls per case.
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers give diagnostic criteria if applicable

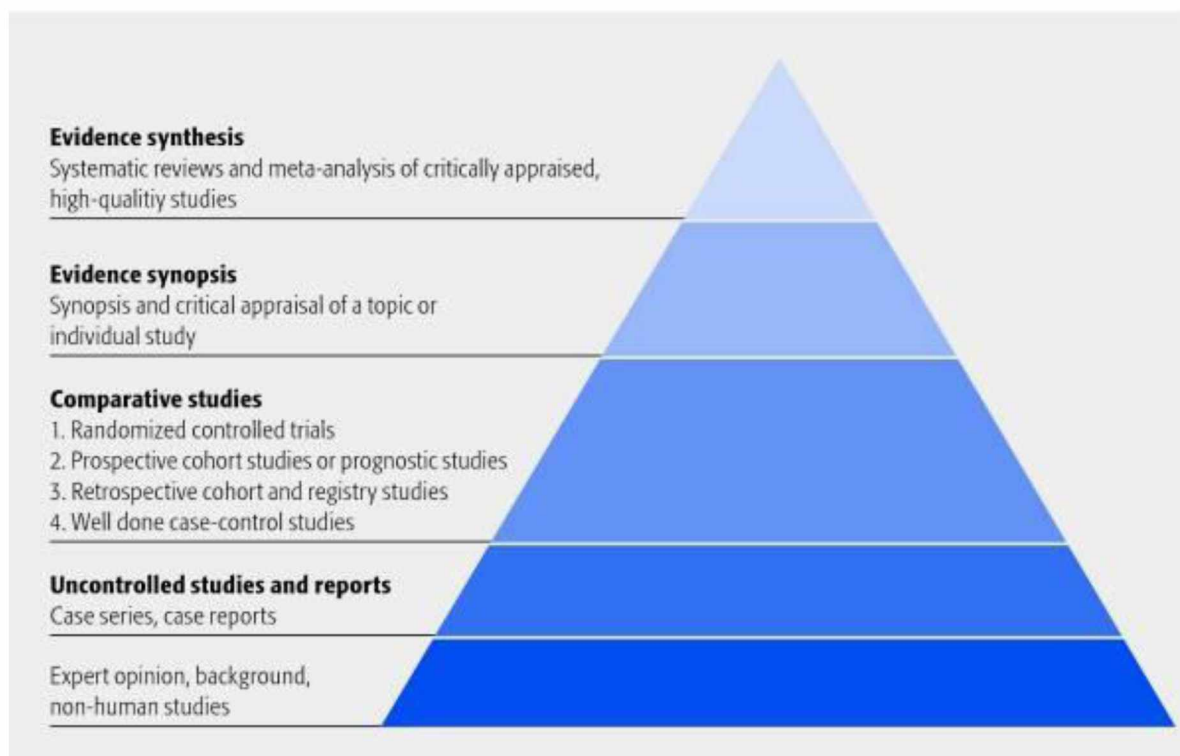
Data sources/measurement	8	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurements) give diagnostic criteria, if applicable
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias.
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses if applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	Describe all statistical methods, including those used to control for confounding Describe any methods used to examine subgroups and interactions Explain how missing data were addressed. Cohort study if applicable explain how loss to follow up was addressed. Case control study if applicable explain how matching of cases and controls was addressed Cross sectional study if applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy. Describe any sensitivity analyses
Results		
Participants	13	Report numbers of individuals at each stage of study e.g. Numbers potentially eligible, examined for eligibility confirmed eligible included in the study completing follow up and analyzed give reasons for non-participation at each stage consider use of a flow diagram
Descriptive data	14	Give characteristics of study participants and information on exposures and potential cofounders indicate number of participants with missing data for each variable of interest Cohort study summarize follow up time average and total amount.

Outcome data	15	Cohort study report numbers of outcome events or summary measures over time Case control study report numbers in each exposure category or summary measures of exposure Cross sectional study report numbers of outcome events or summary measures.
Main results	16	Give unadjusted estimates and, if applicable, cofounder-adjusted estimates and their precision 95% confidence interval make clear which cofounders were adjusted for and why they were included Report category boundaries when continuous variables were categorized. If relevant consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period.
Other analyses	17	Report other analyses done e.g. analyses of subgroups and interactions and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarize key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study taking into account sources of potential bias or imprecisions discuss both directions and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautions overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses results from similar studies and other relevant evidence
Generalizability	21	Discuss the generalizability (external validity) of the study result
Other information		
Funding	22	Give the source of founding and the role of the founder for the present study and if applicable for the original study on which the present article is based.

ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΑΣΙΣΜΕΝΗ ΣΤΗΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Από την εποχή του Ιπποκράτη υπάρχουν πολλές δυσκολίες στο να βρεθεί η κατάλληλη ισορροπία μεταξύ της εμπειρίας των ιατρών και της παρατήρησης που προέκυπτε από την ενδελεχή έρευνα. Οι Virchow, Bernard και Pasteur στην Ευρώπη και η αναφορά Flexner στην Αμερική έθεσαν τα θεμέλια της επιστημονικής αναφοράς στην ιατρική κοινότητα [24]. Έκτοτε η Evidence Based Medicine αναπτύχθηκε ραγδαίως. Πλέον η πυραμίδα της EBM θεωρείται ο απόλυτος οδηγός σχετικά με το πώς να σταθμίζουμε διαφορετικά επίπεδα αποδείξεων έτσι ώστε να λαμβάνουμε την καλύτερη απόφαση σχετικά με την υγεία των ασθενών. Άξιο αναφοράς αποτελεί το γεγονός ότι η πυραμίδα της ιατρικής βασισμένη στην τεκμηρίωση εξελίσσεται συνεχώς καθώς αναπτύσσονται νέες εκλεπτυσμένες πυραμίδες. Οι μελέτες παρατήρησης χωρίζονται σε τρεις κύριες υποκατηγορίες: μελέτες σειράς, μελέτες πασχόντων-μαρτύρων και συγχρονικές μελέτες/μελέτες επιπολασμού, βρίσκονται στη μέση της πυραμίδας και είναι χρήσιμες όταν η τυχαιοποίηση δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διαχωριστεί η έκθεση στις ομάδες, χωρίς βέβαια να αποτελεί τον αντικαταστάτη των τυχαιοποιημένων μελετών [25, 26].

Παρακάτω παρατίθεται μία από τις σύγχρονες μορφές της πυραμίδας της Ιατρικής βασισμένης στην τεκμηρίωση (Evidence Based Medicine).



Hierarchy of evidence: one modern perspective.

ΑΠΟ: Skelly AC, Chapman J. Evidence-based medicine (EBM): origins and modern application to spine care. Evid Based Spine Care J. 2011 Feb;2(1):11-6. doi: 10.1055/s-0030-1267081. PMID: 22956931; PMCID: PMC3427973.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Ο επιπολασμός του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως είναι υψηλός σε πληθυσμούς που έχουν εκτεθεί σε νιτρικά και νιτρώδη, τα οποία είναι συχνός μολυσματικός παράγοντας του πόσιμου νερού, ιδιαίτερα σε αγροτικές περιοχές, και συχνός διαιτητικός παράγοντας παγκοσμίως. Η μόλυνση του υδροφόρου ορίζοντα και η αύξηση στην κατανάλωση τροφών που περιέχουν νιτρικά και νιτρώδη φαίνεται ότι έχουν οδηγήσει εκτός των άλλων και σε αύξηση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Η συγκεκριμένη διπλωματική έχει ως στόχο να αξιολογήσει την ποιότητα αναφοράς των μελετών παρατήρησης για καρκίνο της ουροδόχου κύστεως σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε νιτρικά και νιτρώδη, οι οποίες έχουν δημοσιευθεί την τελευταία δεκαετία, χρησιμοποιώντας τη δήλωση STROBE. Η αξιολόγηση των μελετών αυτών θα μας οδηγήσει σε καλύτερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων των μελετών για την εξαγωγή των βέλτιστων συμπερασμάτων.

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μία αναδρομική ανάλυση της ποιότητας αναφοράς όλων των μελετών παρατήρησης που δημοσιεύθηκαν τα τελευταία 10 χρόνια, από 1 Ιανουαρίου 2013 έως και 1 Οκτωβρίου 2022, χρησιμοποιώντας τη δήλωση STROBE.

Έγινε ενδελεχής αναζήτηση της βιβλιογραφίας σε 2 διαφορετικές βάσεις δεδομένων, το Pubmed και το Science Direct στη 1 Οκτωβρίου 2022. Οι αλγόριθμοι αναζήτησης ήταν οι παρακάτω:

1. (bladder cancer) AND (nitrates)
2. (bladder cancer) AND (nitrites)

Επιλέχθηκε ως κριτήριο η δημοσίευση των άρθρων της τελευταίας δεκαετίας.

Κριτήρια επιλογής

- Η δημοσίευση των άρθρων να έχει γίνει την τελευταία δεκαετία (1 Ιανουαρίου 2013 έως και 1 Οκτωβρίου 2022)

- Τα άρθρα να αποτελούν μελέτες παρατήρησης. Ο τύπος της μελέτης παρατήρησης, δηλαδή μελέτη σειράς, μελέτη πασχόντων – μαρτύρων και μελέτη επιπολασμού καταγράφηκε και αξιολογήθηκε κατάλληλα.
- Να υπάρχει πλήρης δημοσίευση του άρθρου και όχι μόνο της περίληψης, έτσι ώστε να υπάρχει πρόσβαση σε όλα τα απαραίτητα και αναγκαία προς αξιολόγηση στοιχεία.

Κριτήρια αποκλεισμού

- Άρθρα που δεν είναι δημοσιευμένα στα αγγλικά
- Μελέτες σε ζώα
- Άρθρα που ανακλήθηκαν
- Άλλου τύπου μελέτες (π.χ. μετα-αναλύσεις, κλινικές δοκιμές)
- Πρωτόκολλα μελετών

Για την αξιολόγηση των μελετών παρατήρησης χρησιμοποιήθηκε η δήλωση STROBE και αξιολογήθηκε για κάθε μία μελέτη η συμφωνία με κάθε ένα από τα 22 αντικείμενα της δήλωσης και των υποερωτημάτων της, τα οποία ανέρχονται στα 34 συνολικά. Πρέπει να σημειωθεί ότι θεωρήθηκε αποδεκτή η αξιολόγηση του συμπληρωματικού υλικού και των παραρτημάτων κάθε μελέτης μόνο σε εκείνη την περίπτωση που υπήρχε αναφορά στην κυρίως μελέτη.

Συλλέχθηκαν αναλυτικές πληροφορίες για κάθε άρθρο και συγκεκριμένα το Impact Factor, όπως δημοσιεύθηκε το 2021 από την Thompson Reuters), ο συνολικός αριθμός των συγγραφέων καθώς και το έτος δημοσίευσης της κάθε μελέτης και διερευνήθηκε πιθανή ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της συμφωνίας της δήλωσης STROBE και των παραπάνω παραγόντων.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του SPSS STATISTICS SOFTWARE VERSION 22.

Η διερεύνηση συσχετίσεων απλής γραμμικής παλινδρόμησης έγινε υπολογίζοντας το εκτιμώμενο μοντέλο/εξίσωση. Υπολογίστηκε ο συντελεστής προσδιορισμού R SQUARE, που είναι το τετράγωνο του συντελεστή γραμμικής συσχέτισης και φανερώνει το ποσοστό μεταβλητότητας των δεδομένων που εξηγείται από το γραμμικό μοντέλο και αξιολογήθηκε η προσαρμογή των δεδομένων. Υπολογίστηκε επίσης και ο προσαρμοσμένος συντελεστής (Adjusted R Square), ο οποίος λαμβάνει υπόψη το μέγεθος του δείγματος και είναι πάντα μικρότερος από το R Square. Η αξιολόγηση της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ της συμμόρφωσης με τη δήλωση STROBE και του Impact Factor έγινε

με τη χρήση απλής γραμμικής παλινδρόμησης, ενώ αξιολογήθηκε και με μη παραμετρικό έλεγχο και συγκεκριμένα υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης r , σύμφωνα με το Spearman's Rho, λόγω του μικρού αριθμού των μελετών. Το p value ορίστηκε στο 0.05 για να καθοριστεί η ύπαρξη ή μη στατιστικής σημαντικότητας.

Αξίζει να αναφερθεί ότι ως μηδενική υπόθεση (H_0) ορίζεται ότι δεν υπάρχει διαφορά ή σχέση μεταξύ ενός παράγοντα κινδύνου και μίας νόσου στον πληθυσμό. Η απόρριψη της συνεπάγεται ότι ισχύει η εναλλακτική υπόθεση (H_1).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αναζήτηση στο Science Direct με βάση τον αλγόριθμο (bladder cancer) AND (nitrates) προέκυψαν 3.064 άρθρα, εκ των οποίων τα 6 πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια.

Με βάση τον αλγόριθμο (bladder cancer) AND (nitrites) προέκυψαν 1.477 άρθρα, εκ των οποίων τα 6 πληρούσαν τα απαιτούμενα κριτήρια. Τα άρθρα που προέκυψαν σύμφωνα με τους παραπάνω αλγορίθμους ήταν ίδια.

Άρα από την αναζήτηση στο Science Direct 6 μελέτες παρατήρησης πληρούσαν τα κριτήρια.

Από την αναζήτηση στο Pubmed με βάση τον αλγόριθμο (bladder cancer) AND (nitrates) προέκυψαν 19 άρθρα, εκ των οποίων τα 6 πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια.

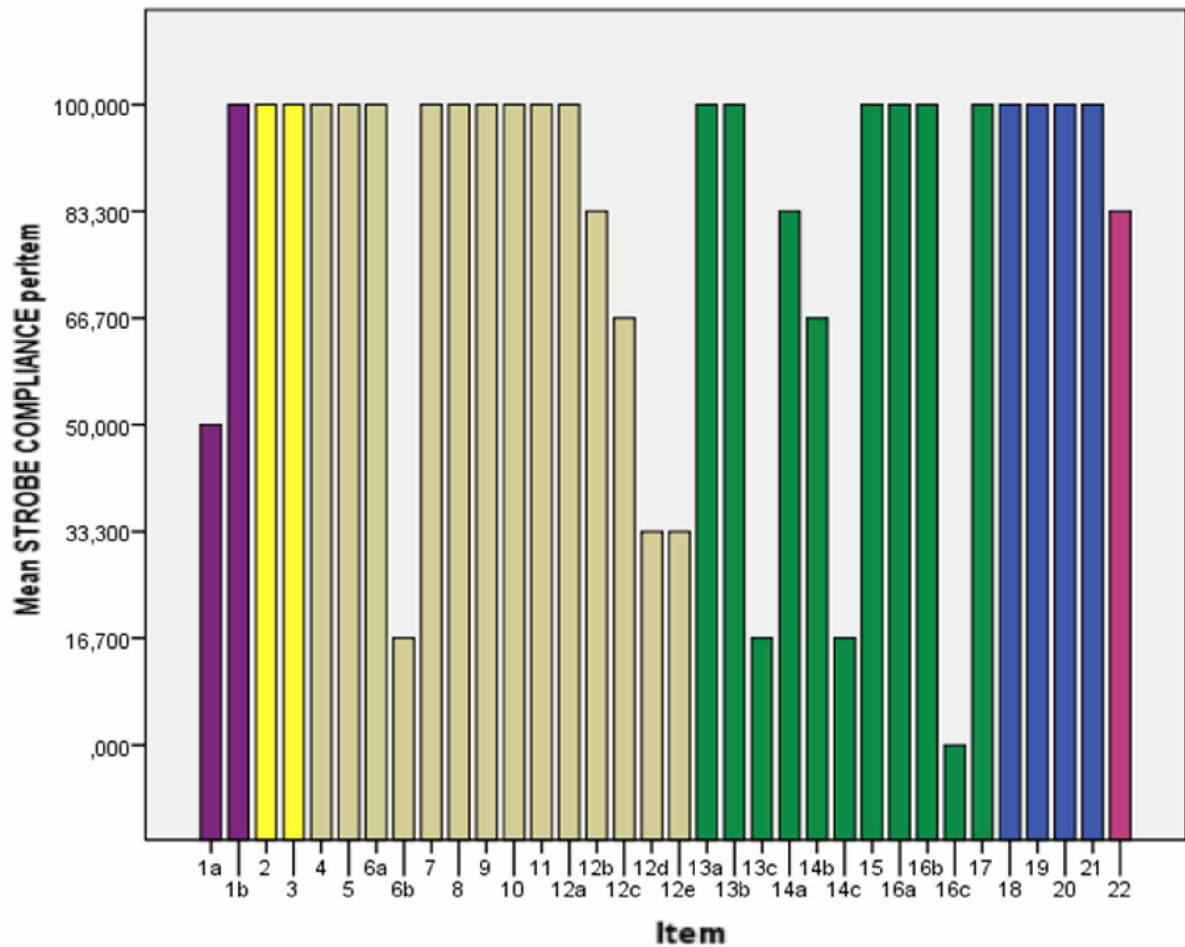
Με βάση τον αλγόριθμο (bladder cancer) AND (nitrites) προέκυψαν 16 άρθρα, εκ των οποίων τα 6 πληρούσαν τα απαιτούμενα κριτήρια. Τα άρθρα που προέκυψαν σύμφωνα με τους παραπάνω αλγορίθμους ήταν ίδια.

Τα άρθρα που ανευρέθηκαν από την αναζήτηση στις 2 βάσεις δεδομένων ήταν ίδια. Οπότε από την αναζήτηση στο Science Direct και στο Pubmed προέκυψαν 6 μελέτες παρατήρησης που πληρούσαν τα απαραίτητα κριτήρια.

Τα κύρια χαρακτηριστικά τους παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

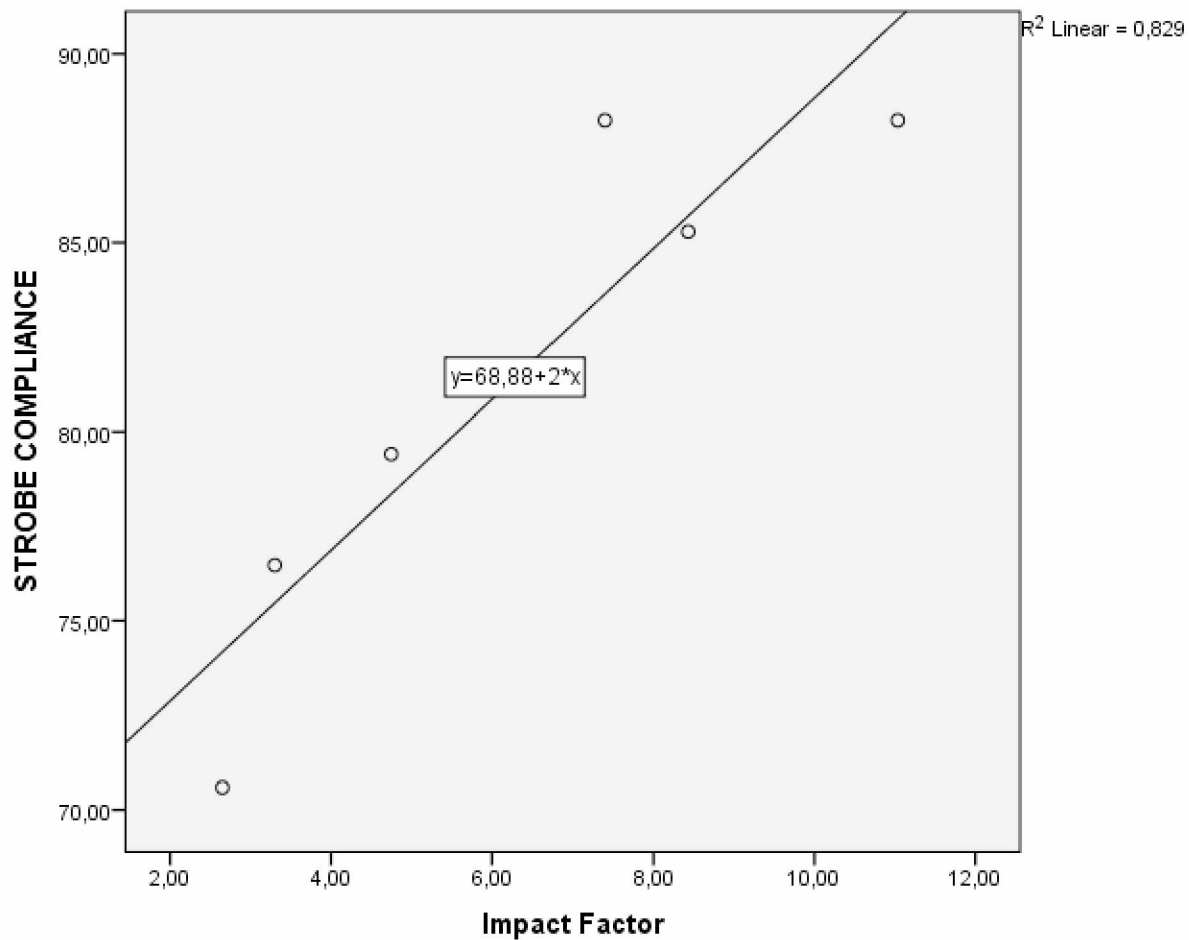
Μελέτη	Τύπος μελέτης	Έτος δημοσίευσης	Impact Factor	Αριθμός συγγραφέων	Ποσοστό συμμόρφωσης
Barry et al.	Πασχόντων-Μαρτύρων	2020	4.768	15	79.41%
Espejo-Herrera et al.	Πασχόντων – Μαρτύρων	2014	8.431	9	85.29%
Jones et al.	Σειράς	2016	11.035	11	88.24%
Catsbury et al.	Πασχόντων-Μαρτύρων	2013	7.396	7	88.24%
Caballero et al.	Πασχόντων-Μαρτύρων	2022	2.650	7	70.59%
Mathewson	Επιπολασμού	2020	3.301	5	76.47%

Το παρακάτω γράφημα παρουσιάζει το ποσοστό συμμόρφωσης του συνόλου των μελετών ανά αντικείμενο της δήλωσης STROBE. Κάθε μέρος της Strobe checklist (κατά σειρά: τίτλος και περίληψη, εισαγωγή, μέθοδοι, αποτελέσματα, συζήτηση και άλλες πληροφορίες) απεικονίζεται με ξεχωριστό χρώμα.



Από το παραπάνω γράφημα μπορούμε να κατανοήσουμε ότι ποσοστό συμμόρφωσης είναι γενικά υψηλό, ενώ στα επιμέρους τμήματα της εισαγωγής και της συζήτησης είναι 100%.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα διαγράμματα διασποράς, η αντίστοιχη γραμμή παλινδρόμησης, το αντίστοιχο R Square, καθώς και το p value για το ποσοστό συμμόρφωσης της δήλωσης STROBE και το Impact Factor του περιοδικού δημοσίευσης.



REGRESSION

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Impact Factor ^b		Enter

a. Dependent Variable: STROBE COMPLIANCE

b. All requested variables entered.

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,911 ^a	,829	,787	3,29176

a. Predictors: (Constant), Impact Factor

ANOVA

Model		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	210,477	1	210,477	19,424	,012 ^b
	Residual	43,343	4	10,836		
	Total	253,820	5			

a. Dependent Variable: STROBE COMPLIANCE

b. Predictors: (Constant), Impact Factor

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	68,884	3,136		21,963	,000
	Impact Factor	1,995	,453	,911	4,407	,012

a. Dependent Variable: STROBE COMPLIANCE

Το p value είναι $0.012 < 0.05$, οπότε απορρίπτουμε τη μηδενική υπόθεση (H_0). Η απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης (H_0) σημαίνει ότι ισχύει η εναλλακτική υπόθεση (H_1), άρα υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των μεταβλητών στατιστικά σημαντική, δηλαδή της συμμόρφωσης με τη δήλωση STROBE, η οποία είναι η εξαρτημένη μεταβλητή, και το Impact Factor, η οποία είναι η ανεξάρτητη μεταβλητή.

Ο αριθμός 210.477 δείχνει τη διακύμανση που εξηγείται από το μοντέλο, ενώ ο αριθμός 253,820 δείχνει τη συνολική διακύμανση.

Το R Square είναι 0.829, οπότε το συγκεκριμένο μοντέλο εξηγεί το 82.9% της μεταβλητότητας των δεδομένων, άρα υπάρχει πολύ καλή προσαρμογή.

Το μοντέλο που προκύπτει από τα παραπάνω είναι της μορφής $y=a+bx$, όπου y είναι η εξαρτημένη μεταβλητή, δηλαδή το ποσοστό συμμόρφωσης των μελετών με τη δήλωση STROBE και x η ανεξάρτητη μεταβλητή, δηλαδή το Impact factor του περιοδικού που δημοσιεύθηκε η κάθε μελέτη και a,b οι παράμετροι του μοντέλου τις οποίες εκτιμάμε:

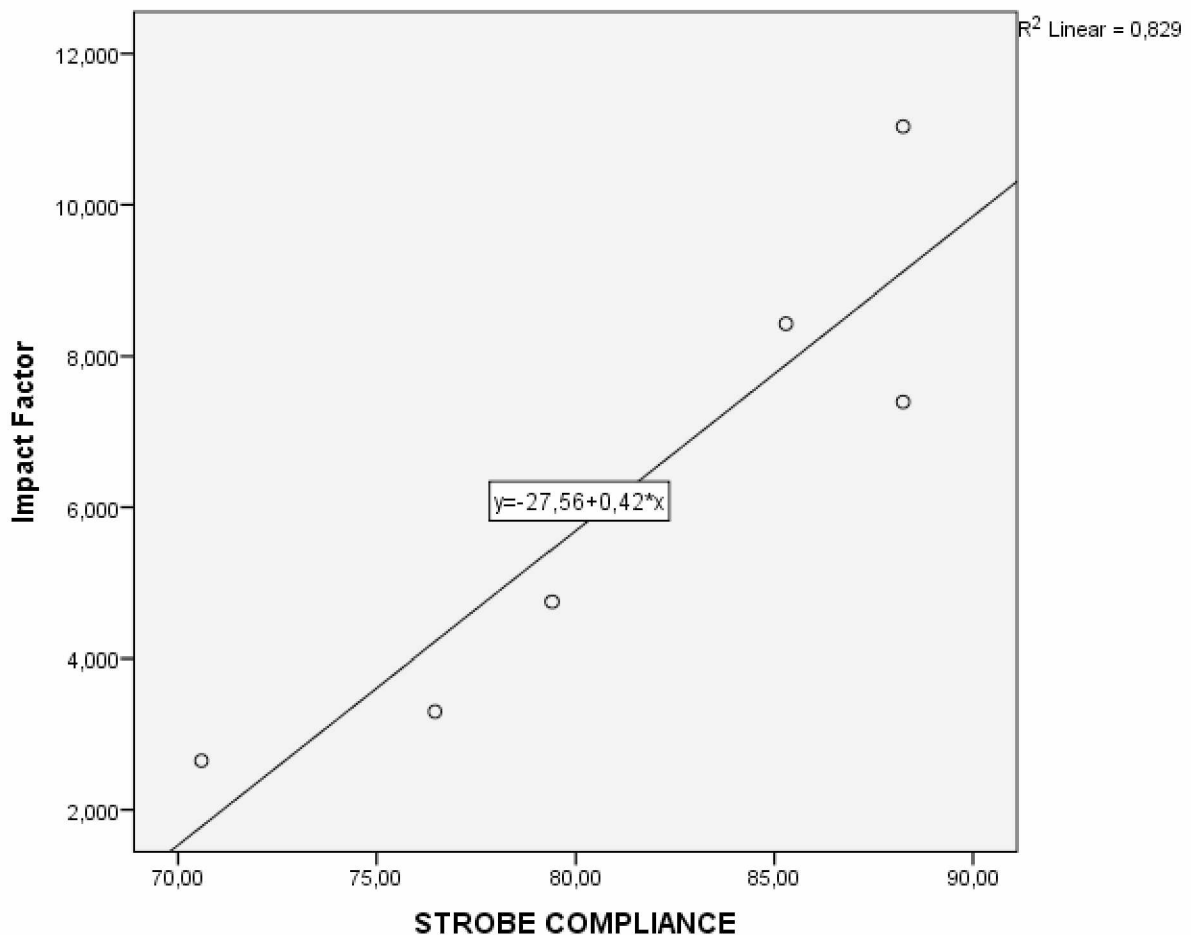
$$\text{STROBE compliance} = 68,884 + 1.995 * \text{IMPACT FACTOR}$$

Για κάθε αύξηση της ανεξάρτητης μεταβλητής, δηλαδή του Impact Factor, κατά μία μονάδα η εκτιμώμενη μέση αύξηση της εξαρτημένης μεταβλητής, δηλαδή της συμφωνίας με το STROBE, αυξάνεται κατά 1.995.

Αυτό σημαίνει πως περιοδικά με υψηλότερο Impact Factor έχουν την τάση να δημοσιεύουν μελέτες παρατήρησης με υψηλότερο ποσοστό συμμόρφωσης με τη δήλωση STROBE.

Η ίδια σχέση εξετάστηκε και με το Impact Factor ως εξαρτημένη μεταβλητή και το ποσοστό συμμόρφωσης ως ανεξάρτητη μεταβλητή.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα διαγράμματα διασποράς, η αντίστοιχη γραμμή παλινδρόμησης, το αντίστοιχο R Square, καθώς και το p value για το ποσοστό συμμόρφωσης της δήλωσης STROBE και το Impact Factor του περιοδικού δημοσίευσης.



Regression – ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	STROBE COMPLIANCE ^b		Enter

a. Dependent Variable: Impact Factor

b. All requested variables entered.

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,911 ^a	,829	,787	1,502464

a. Predictors: (Constant), STROBE COMPLIANCE

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	43,849	1	43,849	19,424	,012 ^b
	Residual	9,030	4	2,257		
	Total	52,878	5			

a. Dependent Variable: Impact Factor

b. Predictors: (Constant), STROBE COMPLIANCE

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-27,562	7,698		-3,580	,023
	STROBE COMPLIANCE	,416	,094	,911	4,407	,012

a. Dependent Variable: Impact Factor

Το p value είναι $0.012 < 0.05$, οπότε απορρίπτουμε τη μηδενική υπόθεση (H_0) και ως αποτέλεσμα ισχύει η εναλλακτική υπόθεση (H_1), οπότε υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών στατιστικά σημαντική.

Ο αριθμός 43.849 δείχνει τη διακύμανση που εξηγείται από το μοντέλο, ενώ ο αριθμός 52.878 δείχνει τη συνολική διακύμανση.

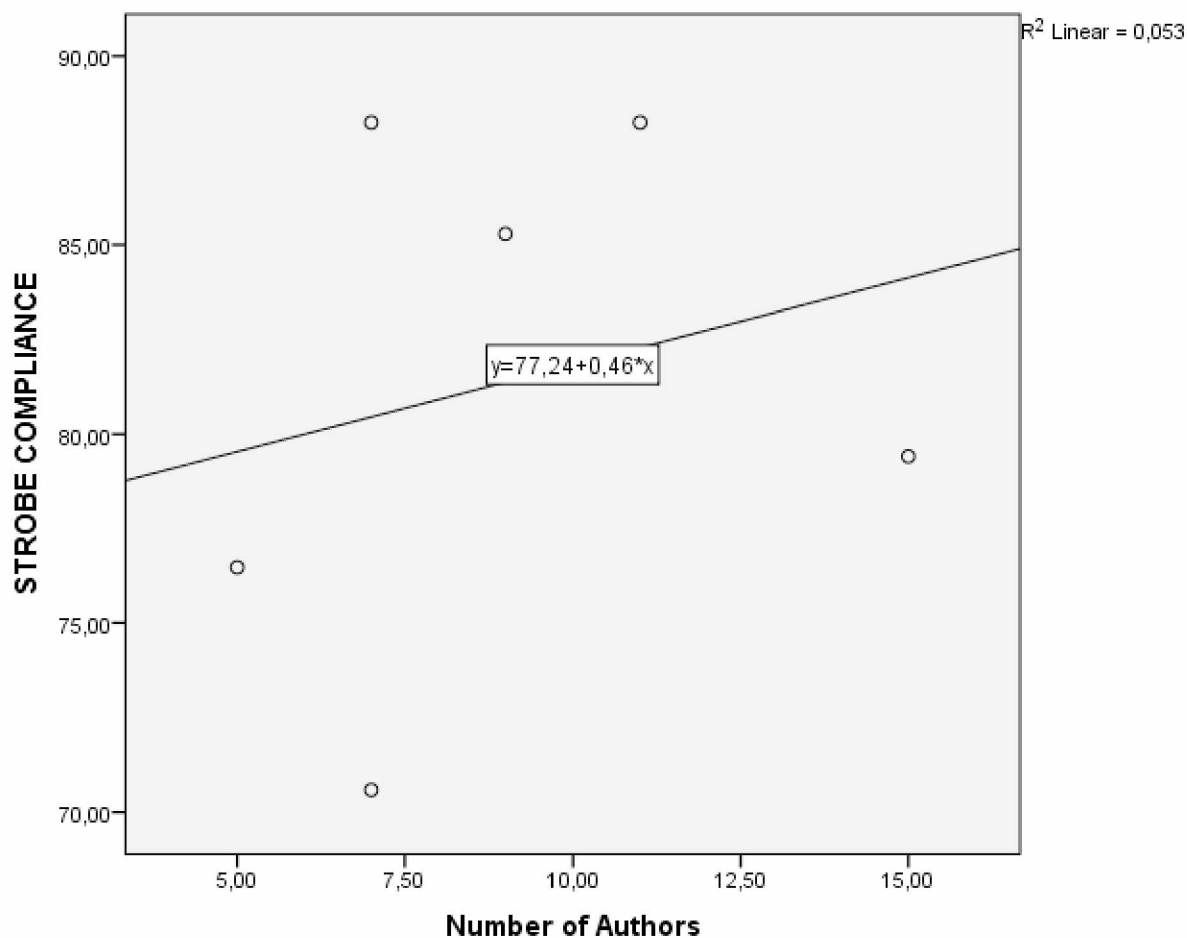
Το R Square είναι 0.829, οπότε το συγκεκριμένο μοντέλο εξηγεί το 82.9% της μεταβλητότητας των δεδομένων, άρα υπάρχει πολύ καλή προσαρμογή.

Το μοντέλο που προκύπτει από τα παραπάνω είναι της μορφής $y=a+bx$, όπου y είναι η εξαρτημένη μεταβλητή, δηλαδή το ποσοστό συμμόρφωσης των μελετών με τη δήλωση STROBE και x η ανεξάρτητη μεταβλητή, δηλαδή το Impact factor του περιοδικού που δημοσιεύθηκε η κάθε μελέτη και a,b οι παράμετροι του μοντέλου τις οποίες εκτιμάμε:

$$\text{IMPACT FACTOR} = -27.562 + 0.416 * \text{STROBE compliance}$$

Για κάθε αύξηση της ανεξάρτητης μεταβλητής, δηλαδή του STROBE compliance κατά μία μονάδα η εκτιμώμενη μέση αύξηση της εξαρτημένης μεταβλητής, δηλαδή του Impact Factor, αυξάνεται κατά 0.416. Αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι όσο υψηλότερα είναι τα ποσοστά συμφωνίας με τη δήλωση STROBE τόσο πιθανότερο είναι μία μελέτη να δημοσιευθεί σε περιοδικό με υψηλό Impact Factor.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα διαγράμματα διασποράς, η αντίστοιχη γραμμή παλινδρόμησης, το αντίστοιχο R Square, καθώς και το p value για το ποσοστό συμμόρφωσης της δήλωσης STROBE και του αριθμού των συγγραφέων που συμμετείχαν στη συγγραφή του άρθρου. Ο αριθμός των συγγραφέων ορίστηκε ως συνεχόμενη μεταβλητή (scale) και όχι ως μεταβλητή διάταξης (ordinal).



Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Number of Authors ^b		Enter

a. Dependent Variable: STROBE COMPLIANCE

b. All requested variables entered.

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,231 ^a	,053	-,183	7,75104

a. Predictors: (Constant), Number of Authors

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	13,506	1	13,506	,225	,660 ^b
	Residual	240,315	4	60,079		
	Total	253,820	5			

a. Dependent Variable: STROBE COMPLIANCE

b. Predictors: (Constant), Number of Authors

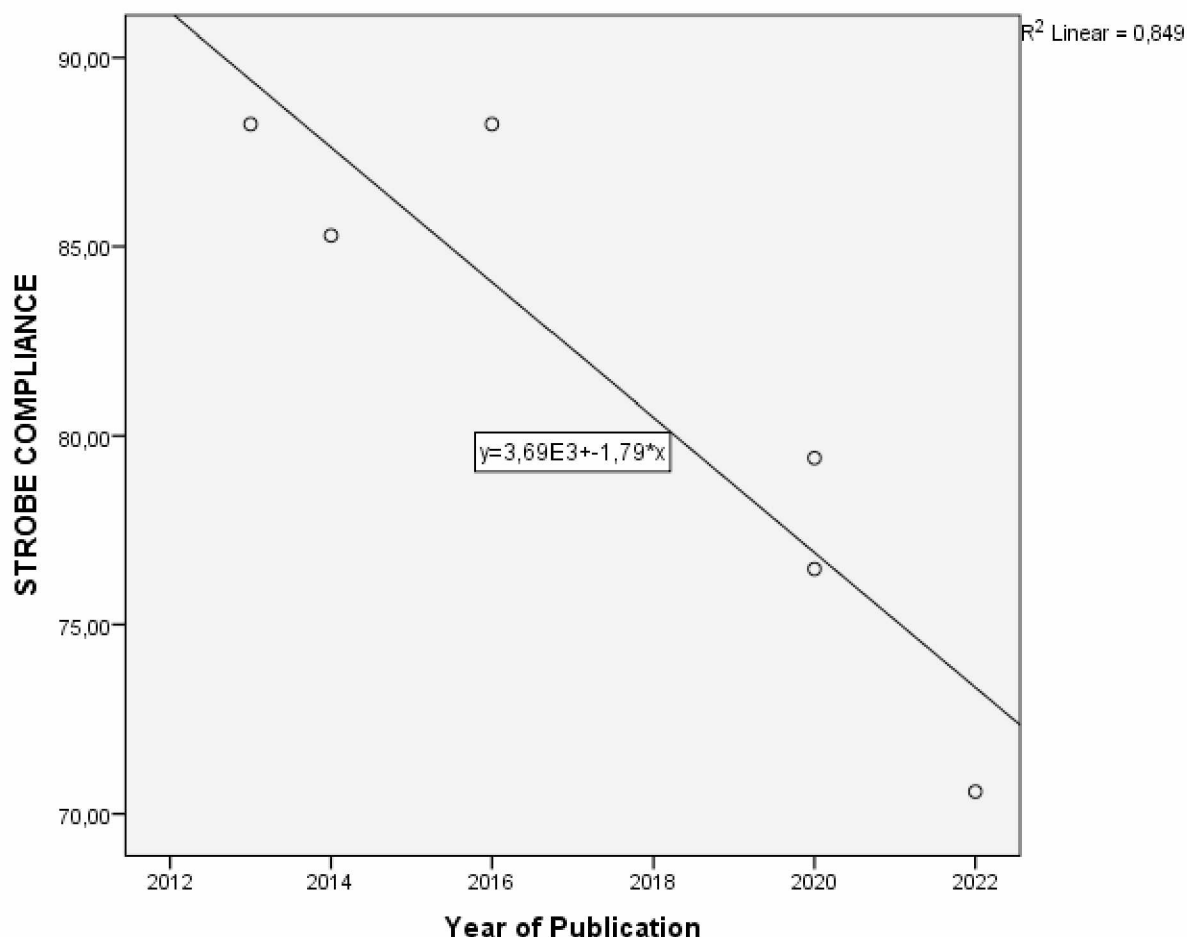
Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	77,239	9,276		8,326	,001
	Number of Authors	,459	,969	,231	,474	,660

a. Dependent Variable: STROBE COMPLIANCE

Το p value είναι $0.66 > 0.05$, οπότε η μηδενική υπόθεση (H_0) ισχύει. Η επιβεβαίωση της μηδενικής υπόθεσης (H_0) μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ του ποσοστού συμφωνίας με τη δήλωση STROBE και τον αριθμό των συγγραφέων της κάθε μελέτης.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα διαγράμματα διασποράς, η αντίστοιχη γραμμή παλινδρόμησης, το αντίστοιχο R Square, καθώς και το p value για το ποσοστό συμμόρφωσης της δήλωσης STROBE και το έτος δημοσίευσης. Το έτος δημοσίευσης ορίστηκε ως συνεχόμενη μεταβλητή (scale) και όχι ως μεταβλητή διάταξης (ordinal).



REGRESSION

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Year of Publication ^b		Enter

a. Dependent Variable: STROBE COMPLIANCE

b. All requested variables entered.

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,921 ^a	,849	,811	3,09629

a. Predictors: (Constant), Year of Publication

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	215,472	1	215,472	22,475	,009 ^b
	Residual	38,348	4	9,587		
	Total	253,820	5			

a. Dependent Variable: STROBE COMPLIANCE

b. Predictors: (Constant), Year of Publication

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	3685,973	760,334		4,848	,008
	Year of Publication	-1,787	,377	-,921	-4,741	,009

a. Dependent Variable: STROBE COMPLIANCE

Το p value είναι $0.009 < 0.05$, άρα απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση (H_0). Η απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης (H_0) υποδηλώνει ότι ισχύει η εναλλακτική υπόθεση (H_1) και ως εκ τούτου υποδηλώνει και την ύπαρξη γραμμικής σχέσης μεταξύ του έτους δημοσίευσης της κάθε μελέτης και του ποσοστού συμμόρφωσης με τη δήλωση STROBE.

Ο αριθμός 215.472 δείχνει τη διακύμανση που εξηγείται από το μοντέλο, ενώ ο αριθμός 38.348 δείχνει τη συνολική διακύμανση.

Το R Square είναι 0.849, οπότε το συγκεκριμένο μοντέλο εξηγεί το 84.9% της μεταβλητότητας των δεδομένων, άρα υπάρχει πολύ καλή προσαρμογή.

Το μοντέλο που προκύπτει από τα παραπάνω είναι της μορφής $y = a + bx$, όπου y είναι η εξαρτημένη μεταβλητή, δηλαδή το ποσοστό συμμόρφωσης των μελετών με τη δήλωση STROBE και x η ανεξάρτητη μεταβλητή, δηλαδή το έτος που δημοσιεύθηκε η κάθε μελέτη και a, b οι παράμετροι του μοντέλου τις οποίες εκτιμάμε:

STROBE compliance=3685.97-1.787*YEAR OF PUBLICATION

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι όσο παλαιότερα έχει δημοσιευθεί η κάθε μελέτη, τόσο καλύτερο ποσοστό συμμόρφωσης έχει! Πρέπει να αναφερθεί βέβαια ότι οι μελέτες παρατήρησης τείνουν να εγκαταλειφτούν προς χάριν άλλων πιο ισχυρών μελετών όπως είναι οι συστηματικές ανασκοπήσεις και οι μετα-αναλύσεις.

Για κάθε αύξηση της ανεξάρτητης μεταβλητής, δηλαδή του έτους δημοσίευσης, κατά μία μονάδα η εκτιμώμενη μέση ελάττωση της εξαρτημένης μεταβλητής, δηλαδή της συμφωνίας με το STROBE, είναι 1.787.!

Παρακάτω βλέπουμε το συντελεστή συσχέτισης r (coefficient correlation) σύμφωνα με το Spearman's Rho.

ΜΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Correlations

			STROBE COMPLIANCE	Impact Factor
Spearman's rho	STROBE COMPLIANCE	Correlation Coefficient	1,000	,899*
		Sig. (2-tailed)	.	,015
		N	6	6
Impact Factor	Impact Factor	Correlation Coefficient	,899*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,015	.
		N	6	6

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Παρατηρούμε ότι $r=0.899$, το οποίο είναι στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, αφού $p=0.015 < 0.05$.

Η απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης (H_0) συνεπάγεται την επιβεβαίωση της εναλλακτικής υπόθεσης (H_1), άρα υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του STROBE compliance και του Impact Factor και με το συντελεστή συσχέτισης.

Η συσχέτιση αυτή θεωρείται αρκετά ισχυρή σύμφωνα με τις τελευταίες μελέτες, αφού το r είναι 0.899, το οποίο είναι μικρότερο από το 0.9, το οποίο είναι το όριο για να θεωρηθεί πολύ ισχυρή η συσχέτιση[27, 28].

Absolute Magnitude of the Observed Correlation Coefficient	Interpretation
0.00–0.10	Negligible correlation
0.10–0.39	Weak correlation
0.40–0.69	Moderate correlation
0.70–0.89	Strong correlation
0.90–1.00	Very strong correlation

Several stratifications (with different cutoff points) have been previously published.

Από το : Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*. 2018 May;126(5):1763-1768. doi: 10.1213/ANE.0000000000002864. PMID: 29481436

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εξέλιξη των κλάδων της ιατρικής που ασχολούνται με τη μεθοδολογία της έρευνας, όπως είναι η βιοστατιστική, έχει θέσει νέες προκλήσεις στους ερευνητές, εφοδιάζοντάς τους όμως με τα κατάλληλα εργαλεία για να τις ξεπεράσουν και να μπορέσουν να προχωρήσουν την ιατρική έρευνα σε επίπεδα που φάνταζαν ακατόρθωτα πριν μερικά χρόνια. Μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις αποτελεί ο καλύτερος δυνατός σχεδιασμός, η αξιολόγηση και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μίας μελέτης για την εξαγωγή των βέλτιστων συμπερασμάτων και την εφαρμογή των αποτελεσμάτων στην ιατρική πράξη έτσι ώστε η παροχή υπηρεσιών υγείας σε οποιοδήποτε επίπεδο (πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια, τριτοβάθμια) να είναι η πλέον κατάλληλη για κάθε ασθενή και να βασίζεται στην ιατρική βασισμένη στην τεκμηρίωση.

Οι μελέτες παρατήρησης ήταν από τις πρώτες που αναπτύχθηκαν στην επιστημονική κοινότητα και χρησιμοποιήθηκαν μαζικά για τη διερεύνηση της σχέσης αιτίας-αιτιατού μεταξύ πληθυσμού στόχου και εξεταζόμενης πάθησης. Όμως, σε ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό τα αποτελέσματα των μελετών αυτών ήταν αντικρουόμενα και η εφαρμογή τους στην καθημερινή πράξη ήταν πρακτικά αδύνατη.

Αυτό το πρόβλημα επιλύθηκε με την ανάπτυξη και την εφαρμογή δύο διαφορετικών μεθόδων. Ο πρώτος ήταν η ανάπτυξη της πυραμίδας της ιατρικής βασισμένη σε τεκμηρίωση, σύμφωνα με την οποία οι μελέτες παρατήρησης κατατάσσονται χαμηλότερα στην ιεραρχία σε σύγκριση με τις κλινικές δοκιμές, τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και φυσικά τις μετα-αναλύσεις, οι οποίες αποτελούν την κορωνίδα των μελετών και βρίσκονται στην κορυφή της πυραμίδας, παρά τις διάφορες αμφισβητήσεις και κριτικές που δέχονται κατά καιρούς. Ο δεύτερος τρόπος ήταν η ανάπτυξη μεθόδων για την αξιολόγηση κάθε επιμέρους τύπου έρευνας με τα κατάλληλα εργαλεία, το οποίο ήταν το φυσιολογικό αποτέλεσμα της ανάπτυξης της ιατρικής μεθοδολογίας. Η πυραμίδα της Evidence Based Medicine, η οποία αναπτύχθηκε πριν από χρόνια και αναπροσαρμόζεται συνεχώς, είναι το κλειδί για

να αποφασίσουμε ποιος τύπος μελέτης είναι καταλληλότερος ανάλογα με το στόχο που έχουμε και τον υπό εξέταση πληθυσμό και το υπό εξέταση ερώτημα.

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως αποτελεί συχνό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας στις δυτικές κοινωνίες και έχει συσχετισθεί με την έκθεση σε νιτρικά και νιτρώδη τόσο μέσω της κατανάλωσης πόσιμου νερού όσο και μέσω της κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων στα παραπάνω χημικά. Η ευρέως διαδεδομένη κατανάλωσή τους και ιδιαίτερα σε περιοχές του πλανήτη όπου ο επιπολασμός της ουροδόχου κύστεως είναι αυξημένος έστρεψαν το ενδιαφέρον των ερευνητών προς τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης αιτίας – αιτιατού μεταξύ της έκθεσης σε νιτρικά και νιτρώδη και του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. Όμως για να μπορέσουν οι ερευνητές να εξάγουν ασφαλή συμπεράσματα από τις μελέτες παρατήρησης που υποδεικνύουν συσχέτιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως με έκθεση σε N-νιτροζο ενώσεις πρέπει η ποιότητα των μελετών αυτών να είναι καλή και οι μελέτες αυτές να πληρούν κάποιες προδιαγραφές που διασφαλίζουν το ακέραιο της διεξαγωγής τους. Η STROBE Checklist δημιουργήθηκε με στόχο όλες οι μελέτες παρατήρησης να πληρούν τις απαραίτητες προδιαγραφές έτσι ώστε τα αποτελέσματά τους να είναι έγκυρα και ακριβή.

Η παρούσα διπλωματική έχει ως σκοπό να αξιολογήσει την ποιότητα αναφοράς των μελετών παρατήρησης όλων των τύπων (σειράς, πασχόντων – μαρτύρων και επιπολασμού) που συσχετίζουν τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως με την έκθεση σε νιτρώδη χρησιμοποιώντας τη διεθνώς αναγνωρισμένη δήλωση STROBE. Έγινε αναζήτηση στο Science Direct και στο Pubmed και ανευρέθηκα 6 μελέτες παρατήρησης που δημοσιεύθηκαν κατά την τελευταία δεκαετία (1 Ιανουαρίου 2013 έως και 1 Οκτωβρίου 2022). Από αυτές μία μελέτη ήταν μελέτη σειράς, μία ήταν μελέτη επιπολασμού και οι υπόλοιπες 4 ήταν μελέτες πασχόντων-μαρτύρων.

Η ποιότητα αναφοράς κρίθηκε ικανοποιητική, αφού ήταν πάνω από 75% για όλες τις μελέτες. Στα επιμέρους αντικείμενα μόνο 7 από αυτά έχουν ποσοστό συμμόρφωσης μικρότερο ή ίσο του 50% (1a, 6b, 12d, 12e, 13c, 14c, 16c). Το αντικείμενο 16c, δηλαδή η μετατροπή του σχετικού κινδύνου σε απόλυτο κίνδυνο, δεν καταγράφηκε σε καμία μελέτη παρατήρησης, ενώ μόνο σε μία μελέτη έγινε καταγραφή του αντικειμένου 6b, το οποίο αφορά τα κριτήρια ταιριάσματος και τον αριθμό πασχόντων-μαρτύρων ή εκτεθειμένων-μη εκτεθειμένων. Το αντικείμενο 13c, δηλαδή η χρησιμοποίηση ενός διαγράμματος ροής έγινε μόνο σε μία μελέτη. Το αντικείμενο 14c αφορά τις μελέτες σειράς και αναφέρεται στο χρόνο του follow-up. Στην παρούσα διπλωματική μόνο μία από τις 6 μελέτες παρατήρησης ήταν μελέτη σειράς. Παρόλα αυτά το συγκεκριμένο αντικείμενο συμπεριλήφθηκε στην στατιστική αξιολόγηση. Το αντικείμενο 12d αναφέρεται ξεχωριστά για μελέτες σειράς, μελέτες πασχόντων-μαρτύρων και μελέτες επιπολασμού. Στις μελέτες σειράς εξετάζει πως διευθετήθηκε το πρόβλημα με την απώλεια συμμετεχόντων κατά το follow-up. Στη μία μελέτη σειράς που ανευρέθηκε δεν έγινε καταγραφή του συγκεκριμένου περιορισμού. Στις μελέτες πασχόντων-

μαρτύρων αναφέρεται στην προσπάθεια ταιριάσματος των πασχόντων με τους μάρτυρες. Μόνο σε μία από τις τέσσερις μελέτες πασχόντων-μαρτύρων αναφέρεται στο συγκεκριμένο αντικείμενο.

Στις μελέτες επιπολασμού αναφέρεται στην περιγραφή αναλυτικών μεθόδων για τη στρατηγική συλλογής του δείγματος. Η μία μελέτη επιπολασμού που συμπεριλήφθη στη συγκεκριμένη διπλωματική αναφέρεται στο συγκεκριμένο αντικείμενο. Τέλος, ακριβώς οι μισές από τις υπό εξέταση μελέτες αναφέρονται στο αντικείμενο 1a, δηλαδή υποδεικνύουν το σχεδιασμό της μελέτης χρησιμοποιώντας έναν συχνά χρησιμοποιούμενο όρο είτε στον τίτλο είτε στην περίληψη.

Αξίζει να τονιστεί ότι όλα τα αντικείμενα που αφορούσαν το μέρος της συζήτησης (αποτελέσματα κλειδιά, περιορισμοί, ερμηνεία και γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων) των υπό εξέταση μελετών αναφέρονταν λεπτομερώς σε κάθε μία από αυτές, ενώ μόλις μία δεν ανέφερε την πηγή χρηματοδότησης έτσι ώστε να αποκλειστεί οποιαδήποτε σύγκρουση συμφερόντων μεταξύ του χρηματοδότη και κάποιου ανταγωνιστή ή οποιοδήποτε συμφέρον των ερευνητών οικονομικό ή μη. Επίσης, τα δύο αντικείμενα που αφορούσαν το κομμάτι της εισαγωγής (υπόβαθρο/λογική της μελέτης και στόχοι της) αναφέρθηκαν σε όλες τις μελέτες και ως εκ τούτου το ποσοστό τους είναι 100%.

Φαίνεται πως υπάρχει μία αμφίδρομη σχέση μεταξύ του Impact Factor των περιοδικών και του ποσοστού συμμόρφωσης των μελετών παρατήρησης με την Checklist STROBE, αφού όσο μεγαλύτερο είναι το Impact Factor ενός περιοδικού τόσο μεγαλύτερο είναι και το ποσοστό συμμόρφωσης με τη λίστα STROBE. Επίσης, φαίνεται πως όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό συμμόρφωσης τόσο αυξάνονται οι πιθανότητες η μελέτη να δημοσιευθεί σε περιοδικό με υψηλό Impact Factor.

Ένα ενδιαφέρον στοιχείο που προέκυψε είναι το γεγονός ότι το ποσοστό συμμόρφωσης μειώνεται όσο πιο πρόσφατη είναι η μελέτη. Αυτό μπορεί να αποδοθεί σε δύο παράγοντες. Πρώτον οι μελέτες παρατήρησης έχουν περιθωριοποιηθεί από τους ερευνητές οι οποίοι φαίνεται ότι προτιμάνε πιο ισχυρές μελέτες όπως η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και οι μετα-αναλύσεις. Δεύτερον, ίσως υπάρχει η τάση να δημοσιεύονται μελέτες με χαμηλότερο ποσοστό συμμόρφωσης τα τελευταία χρόνια.

Δε βρέθηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού συμμόρφωσης με τη STROBE checklist και αριθμού των συγγραφέων ούτε θετική ούτε αρνητική.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η παρούσα διπλωματική διερεύνησε τη συμμόρφωση των μελετών παρατήρησης που συσχετίζουν την έκθεση σε νιτρώδη με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως κατά την τελευταία δεκαετία με τη STROBE checklist. Στη διεθνή βιβλιογραφία βρέθηκαν μόνο 6 μελέτες παρατήρησης, αριθμός μικρός για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Αν και όλες οι μελέτες είχαν υψηλό ποσοστό συμμόρφωσης δε μπορούμε να αναφερθούμε με σιγουριά στην ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ της έκθεσης του πληθυσμού σε νιτρώδη και της ανάπτυξης Ca ουροδόχου κύστεως. Μία ενδελεχής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε εύρος πολλών ετών και η προσεκτική αξιολόγηση όλων των μελετών παρατήρησης θα μας οδηγήσει στην εξαγωγή πιο ασφαλών αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Είναι γεγονός πως η ευρεία διάδοση των μετα-αναλύσεων και των συστηματικών ανασκοπήσεων της βιβλιογραφίας, καθώς και των τυχαιοποιημένων μελετών, οι οποίες βρίσκονται στην κορυφή της πυραμίδας της ιατρικής βασισμένης στην τεκμηρίωση, έχει οδηγήσει τους ερευνητές να στραφούν προς αυτού του τύπου τις μελέτες, με συνέπεια την ελάττωση των μελετών παρατήρησης. Είναι λοιπόν προτιμότερο πλέον να γίνει προσπάθεια αξιολόγησης της ποιότητας των μετα-αναλύσεων και των συστηματικών ανασκοπήσεων με την PRISMA statement και των κλινικών μελετών με την CONSORT statement.

Τα παραπάνω είναι δύο πολύτιμα εργαλεία που αναπτύχθηκαν τα τελευταία χρόνια και αναθεωρούνται συνεχώς έτσι ώστε να βοηθήσουν στην επίτευξη μεγαλύτερης αξιοπιστίας στις μετα-αναλύσεις, στις βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και τις κλινικές δοκιμές. Η δήλωση PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) αναθεωρήθηκε το 2020, αποτελείται από 27 αντικείμενα και αξιολογεί τις μετα-αναλύσεις και τις συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας, ενώ η δήλωση CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά το 2010, αποτελείται από 25 αντικείμενα και αξιολογεί τις κλινικές δοκιμές [29, 30].

Είναι επίσης προτιμότερο να γίνει μετα-ανάλυση όλων των μελετών που υπάρχουν, αφού προηγηθεί ενδεχόμενη ανίχνευση του σφάλματος δημοσίευσης των μετα-αναλύσεων με τις κατάλληλες μεθόδους, όπως είναι το test του Egger, το πλέον χρησιμοποιούμενο από τους ερευνητές, λόγω του χαμηλού βαθμού δυσκολίας του, και αξιολόγηση της ποιότητας της μετα-ανάλυσης με τη χρήση του

PRISMA Statement. Η αξιολόγηση με τη χρήση της παραπάνω πρότασης θα δώσει τα καλύτερα δυνατά συμπεράσματα και θα ξεκαθαρίζει πιθανότατα οριστικά τη σχέση μεταξύ της έκθεσης σε νιτρώδη και νιτρικά και την ανάπτυξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, η οποία επί του παρόντος φαίνεται ότι είναι ισχυρή.

Αξίζει να αναφερθεί ότι θα είχε μεγάλο ενδιαφέρον να γίνει προσπάθεια συσχέτισης της έκθεσης σε νιτρώδη και νιτρικά και πως τα επίπεδα έκθεσης του πληθυσμού συσχετίζονται με την επιβίωση του πληθυσμού, τη σταδιοποίηση της νόσου και την αντιμετώπισή της.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρουσία των απαραίτητων εργαλείων για την αξιολόγηση των μελετών έχει βοηθήσει τους ερευνητές στην κατάλληλη χρήση τους για την εξαγωγή σημαντικών και πρωτοφανών συμπερασμάτων, που μπορούν να αλλάξουν την ιατρική και να οδηγήσουν σε νέα μονοπάτια.

Η παρούσα διπλωματική έδειξε πως η ποιότητα των μελετών παρατήρησης που δημοσιεύθηκαν κατά την τελευταία δεκαετία και συσχέτισαν τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως με την έκθεση σε νιτρώδη είναι υψηλή σύμφωνα με τη δήλωση STROBE και πάντα με τον περιορισμό του μικρού αριθμού (μόλις 6) των μελετών που ανευρέθηκαν στη διεθνή βιβλιογραφία.

Η ποιότητα αναφοράς κρίθηκε ικανοποιητική, καθώς ήταν πάνω από 75% για όλες τις μελέτες. Στα επιμέρους αντικείμενα μόνο 7 από αυτά έχουν ποσοστό συμμόρφωσης μικρότερο ή ίσο του 50% (1a, 6b, 12d, 12e, 13c, 14c, 16c), το οποίο είναι ένα επιπλέον δείγμα ότι η ποιότητα αναφοράς των δημοσιευμένων μελετών είναι ικανοποιητική.

Φάνηκε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού συμφωνίας με τη δήλωση STROBE και τον αριθμό των συγγραφέων της κάθε μελέτης είτε θετική, δηλαδή η αύξηση του αριθμού των συγγραφέων να αύξανε το ποσοστό συμφωνίας είτε αρνητική.

Από τη διεξαγωγή της διπλωματικής προέκυψε ότι όσο παλαιότερα έχει δημοσιευθεί η κάθε μελέτη, τόσο καλύτερο ποσοστό συμμόρφωσης έχει! Αυτό μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι μελέτες παρατήσεις έχουν σταδιακά εγκαταλειφτεί, αφού οι ερευνητές έχουν στραφεί σε μελέτες που έχουν μεγαλύτερη ισχύ σύμφωνα πάντα με την πυραμίδα της ιατρικής βασισμένη στην τεκμηρίωση και κυρίως προς τις μετα-αναλύσεις που έχουν ανοίξει το δρόμο για την εξαγωγή όσο το δυνατόν περισσότερο ασφαλών συμπερασμάτων.

Η αξιολόγηση των μελετών παρατήρησης σε βάθος πολλών ετών, η αξιολόγηση των μετα-αναλύσεων και των συστηματικών ανασκοπήσεων της βιβλιογραφίας με τη δήλωση PRISMA, καθώς επίσης και η αξιολόγηση των κλινικών μελετών με τη δήλωση CONSORT, εάν αυτό είναι εφικτό, μιας και κλινικές δοκιμές στο συγκεκριμένο θέμα είναι δύσκολο να υπάρξουν, θα μας οδηγήσει στην εξαγωγή πολύτιμων συμπερασμάτων σχετικά με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης και την έκθεση σε νιτρώδη.

BIBΛIOΦPAΦIA

1. Mortada WI, Shokeir AA. Does nitrite and nitrate levels in drinking water impact the health of people in Dakahlia governorate, Egypt? *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018 Jul;25(20):19728-19738. doi: 10.1007/s11356-018-2156-2. Epub 2018 May 7. PMID: 29736649.
2. Ward MH. Too much of a good thing? Nitrate from nitrogen fertilizers and cancer. *Rev Environ Health*. 2009 Oct-Dec;24(4):357-63. doi: 10.1515/reveh.2009.24.4.357. PMID: 20384045; PMCID: PMC3068045.
3. Said Abasse K, Essien EE, Abbas M, Yu X, Xie W, Sun J, Akter L, Cote A. Association between Dietary Nitrate, Nitrite Intake, and Site-Specific Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Feb 4;14(3):666. doi: 10.3390/nu14030666. PMID: 35277025; PMCID: PMC8838348.
4. Jones RR, Weyer PJ, DellaValle CT, Inoue-Choi M, Anderson KE, Cantor KP, Krasner S, Robien K, Freeman LE, Silverman DT, Ward MH. Nitrate from Drinking Water and Diet and Bladder Cancer Among Postmenopausal Women in Iowa. *Environ Health Perspect*. 2016 Nov;124(11):1751-1758. doi: 10.1289/EHP191. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27258851; PMCID: PMC5089883.
5. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth*. 2019 Apr;13(Suppl 1):S31-S34. doi: 10.4103/sja.SJA_543_18. PMID: 30930717; PMCID: PMC6398292.
6. Dobruch J, Oszczudłowski M. Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jul 24;57(8):749. doi: 10.3390/medicina57080749. PMID: 34440955; PMCID: PMC8402079.
7. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemeny L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M, Weider J. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):4-34. doi: 10.1016/j.urology.2005.07.062. PMID: 16399414.
8. Njeze G E, Dilibe U, Ilo C. Nitrate and drinking water from private wells: Will there be an epidemic of cancers of the digestive tract, urinary bladder and thyroid?. *Niger J Clin Pract* 2014;17:178-82
9. Siracusano S, Rizzetto R, Porcaro AB. Bladder cancer genomics. *Urologia*. 2020 May;87(2):49-56. doi: 10.1177/0391560319899011. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31942831.
10. Al Hussain TO, Akhtar M. Molecular basis of urinary bladder cancer. *Adv Anat Pathol*. 2013 Jan;20(1):53-60. doi: 10.1097/PAP.0b013e31827bd0ec. PMID: 23232572.
11. Brandau S, Böhle A. Bladder cancer. I. Molecular and genetic basis of carcinogenesis. *Eur Urol*. 2001 May;39(5):491-7. doi: 10.1159/000052494. PMID: 11464028.
12. Barry KH, Jones RR, Cantor KP, Beane Freeman LE, Wheeler DC, Baris D, Johnson AT, Hosain GM, Schwenn M, Zhang H, Sinha R, Koutros S, Karagas MR, Silverman DT, Ward MH. Ingested Nitrate and Nitrite and Bladder Cancer in Northern New England. *Epidemiology*. 2020 Jan;31(1):136-144. doi: 10.1097/EDE.0000000000001112. PMID: 31577632; PMCID: PMC6927574.

13. Espejo-Herrera N, Cantor KP, Malats N, Silverman DT, Tardón A, García-Closas R, Serra C, Kogevinas M, Villanueva CM. Nitrate in drinking water and bladder cancer risk in Spain. *Environ Res*. 2015 Feb;137:299-307. doi: 10.1016/j.envres.2014.10.034. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25601732.
14. Catsburg CE, Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castela JE, Cortessis VK, Pike MC, Stern MC. Dietary sources of N-nitroso compounds and bladder cancer risk: findings from the Los Angeles bladder cancer study. *Int J Cancer*. 2014 Jan 1;134(1):125-35. doi: 10.1002/ijc.28331. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23775870.
15. Caballero JM, Pérez-Márquez M, Gili JM, Pereira JC, Gomáriz A, Castillo C, Martín-Baranera M. Environmental Factors Involved in the High Incidence of Bladder Cancer in an Industrialized Area in North-Eastern Spain. *J Environ Public Health*. 2022 Jul 7;2022:1051046. doi: 10.1155/2022/1051046. PMID: 35844948; PMCID: PMC9282998.
16. Mathewson PD, Evans S, Byrnes T, Joos A, Naidenko OV. Health and economic impact of nitrate pollution in drinking water: a Wisconsin case study. *Environ Monit Assess*. 2020 Oct 23;192(11):724. doi: 10.1007/s10661-020-08652-0. PMID: 33095309.
17. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, et al. for the STROBE Initiative Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 4: e297. doi:10.1371/journal.pmed.0040297, 2007.
18. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, et al. for the STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med*, 147:W163-94, 2007.
19. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, et al. for the STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *Epidemiology*, 18:805-35, 2007.
20. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007 Oct 20;370(9596):1453-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X. PMID: 18064739.
21. Bartlett C, Sterne J, Egger M. What is newsworthy? Longitudinal study of the reporting of medical research in two British newspapers. *BMJ*, 325: 81–84, 2002.
22. Ioannidis JP, Gwinn M, Little J, Higgins JP, Bernstein JL, et al. A road map for efficient and reliable human genome epidemiology. *Nat Genet*, 38: 3–5, 2006.
23. Simon Sanderson, Iain D Tatt, Julian PT Higgins, Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography, *International Journal of Epidemiology*, Volume 36, Issue 3, June 2007, Pages 666–676, <https://doi.org/10.1093/ije/dym018>
24. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*. 2017 Jul 22;390(10092):415-423. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31592-6. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28215660.

25. Hoffmann RG, Lim HJ. Observational study design. *Methods Mol Biol.* 2007;404:19-31. doi: 10.1007/978-1-59745-530-5_2. PMID: 18450043.
26. Skelly AC, Chapman J. Evidence-based medicine (EBM): origins and modern application to spine care. *Evid Based Spine Care J.* 2011 Feb;2(1):11-6. doi: 10.1055/s-0030-1267081. PMID: 22956931; PMCID: PMC3427973.
27. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med.* 2018 Aug 7;18(3):91-93. doi: 10.1016/j.tjem.2018.08.001. PMID: 30191186; PMCID: PMC6107969.
28. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg.* 2018 May;126(5):1763-1768. doi: 10.1213/ANE.0000000000002864. PMID: 29481436.
29. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010 Mar 23;340:c332. doi: 10.1136/bmj.c332. PMID: 20332509; PMCID: PMC2844940.
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.