

# Obilježja protokola sustavnih preglednih radova o regionalnoj anesteziji za ublažavanje akutne perioperacijske boli registriranih u bazi PROSPERO

---

Carev, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:226684>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-09**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Martina Carev**

**OBILJEŽJA PROTOKOLA SUSTAVNIH PREGLEDNIH RADOVA O  
REGIONALNOJ ANESTEZIJI ZA UBLAŽAVANJE AKUTNE PERIOPERACIJSKE  
BOLI REGISTRIRANIH U BAZI PROSPERO**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2021./2022.**

**Mentorica:**

**dr. sc. Svjetlana Došenović, dr. med.**

**Split, srpanj 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Martina Carev**

**OBILJEŽJA PROTOKOLA SUSTAVNIH PREGLEDNIH RADOVA O  
REGIONALNOJ ANESTEZIJI ZA UBLAŽAVANJE AKUTNE PERIOPERACIJSKE  
BOLI REGISTRIRANIH U BAZI PROSPERO**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentorica:**

**dr. sc. Svjetlana Došenović, dr. med.**

**Split, srpanj 2022.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Regionalna anestezija i ublažavanje perioperacijske boli</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2. Medicina utemeljena na dokazima</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3. Sustavni pregledni radovi</b> .....	<b>5</b>
<b>1.3.1 Izrada sustavnih preglednih radova</b> .....	<b>6</b>
<b>1.4. PROSPERO</b> .....	<b>9</b>
<b>2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>11</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1. Ustroj istraživanja</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2. Kriteriji uključenja i isključenja</b> .....	<b>14</b>
<b>3.3 Pretraživanje baze PROSPERO i probir</b> .....	<b>14</b>
<b>3.4. Status dovršetka i objave sustavnog preglednog rada</b> .....	<b>15</b>
<b>3.5 Identifikacija objavljenih sustavnih pregleda</b> .....	<b>15</b>
<b>3.6. Netočnost statusa PROSPERO protokola</b> .....	<b>16</b>
<b>3.7. Ekstrakcija podataka</b> .....	<b>16</b>
<b>3.8. Statističke metode</b> .....	<b>16</b>
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>17</b>
<b>4.1. Rezultati probira i broj uključenih PROSPERO protokola</b> .....	<b>18</b>
<b>4.2. Opća obilježja PROSPERO protokola</b> .....	<b>21</b>
<b>4.3. Ispitanici, intervencije, komparatori i mjere ishoda</b> .....	<b>23</b>
<b>4.4. Status dovršetka protokola sustavnog pregleda u bazi PROSPERO</b> .....	<b>24</b>
<b>4.5. Status objave PROSPERO protokola</b> .....	<b>24</b>
<b>4.6. Točnost statusa PROSPERO protokola</b> .....	<b>24</b>
<b>4.7. Vrijeme do objave i časopisi u kojima su objavljeni sustavni pregledi</b> .....	<b>25</b>
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>26</b>
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>34</b>
<b>7. LITERATURA</b> .....	<b>36</b>
<b>8. SAŽETAK</b> .....	<b>42</b>
<b>9. SUMMARY</b> .....	<b>44</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>46</b>
<b>11. DODATAK</b> .....	<b>48</b>

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se svojoj mentorici dr. sc. Svjetlani Došenović na uloženom trudu, pomoći i stručnom vodstvu prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Najveće hvala mojoj obitelji i prijateljima na neizmjernom strpljenju, podršci i ljubavi koju su mi pružali kroz sve godine školovanja.*

## **1. UVOD**

## **1.1. Regionalna anestezija i ublažavanje perioperacijske boli**

Postoje dokazi o suboptimalnom liječenju akutne perioperacijske boli. Uzevši u obzir podatak da se godišnje u svijetu obavi preko 300 milijuna kirurških zahvata, dobivamo sliku o učinku neadekvatnog liječenja akutne perioperacijske boli. Neadekvatno liječenje akutne boli povezano je s lošijim ishodima liječenja, razvojem kronične boli i ovisnosti o opioidima (1).

Multimodalna analgezija, ili korištenje višestrukih modaliteta liječenja različitih mehanizama djelovanja, ključna je za smanjenje vremena oporavka pacijenata i pojave komplikacija (1). Današnji dokazi podupiru rutinsku upotrebu multimodalne analgezije u perioperacijskom razdoblju kako bi se eliminiralo pretjerano oslanjanje na opioide za kontrolu boli i smanjenje nuspojava povezanih s njihovom uporabom. Elementi ovog protokola mogu uključivati opioide, neopioidne analgetike, nesteroidne protuupalne lijekove te lokalne anestetike koji se daju infiltracijom, regionalnim blokovima ili intravenskim putem. Njena primjena trebala bi biti specifična za operaciju koja se izvodi te prilagođena svakom pojedincu (2).

Regionalna anestezija je brzo-rastuća grana anesteziologije te je od uvođenja u kliničku praksu postala dio suvremene perioperacijske skrbi. Razlozi njene rutinske upotrebe su opća sigurnost i dokazana učinkovitost u prevenciji i liječenju akutne boli. Sastoji se od primjene lokalnog anestetika u određenom dijelu tijela, a na taj su način izbjegnute uobičajene nuspojave povezane s općom anestezijom (3). Popularnost ove vrste anestezije porasla je tijekom posljednjeg desetljeća uglavnom zbog inovativne i pouzdanije metode lokaliziranja igle, uglavnom uz pomoć ultrazvuka. Takva visoko sofisticirana tehnologija omogućuje učinkovitu blokadu gotovo svakog perifernog živca (4). Regionalna anestezija uključuje neuraksijalnu (spinalnu, epiduralnu i kaudalnu) anesteziju, blokove perifernih živaca i intravensku regionalnu anesteziju. U kirurškim zahvatima poput onih koji uključuju operaciju gornjih ili donjih ekstremiteta, korištenje blokova može biti vrlo učinkovita metoda minimiziranja uporabe opioida i pružanja izvrsne analgezije (2).

Blokovi perifernih živaca također nose rizik komplikacija; mogu dovesti do ozljede živca, krvarenja i infekcije, stoga njihovu uporabu uvijek treba odvagnuti u odnosu na potencijalne koristi (2).

## **1.2. Medicina utemeljena na dokazima**

Medicina utemeljena na dokazima je savjesna i razumna uporaba suvremenih i najboljih dokaza u skrbi za pacijenta (5). Riječ je o procesu samousmjerenog učenja

temeljenog na problemima, gdje briga o vlastitim pacijentima stvara težnju za pronalaskom najboljih podataka o dijagnozi, terapiji, prognozi i drugim zdravstvenim pitanjima uz uvažavanje bolesnikovih vrijednosti i zajedničkim dolaskom do najbolje moguće odluke. Osim navedenog, cilj je i ukloniti nedjelotvorne ili štetne postupke koji se i dalje primjenjuju u medicinskoj praksi (5).

Iako se medicina utemeljena na dokazima smatra relativno novim konceptom uz povećanje interesa za sustavnim pristupom rješavanju kliničkih problema u posljednjem desetljeću, ona je daleko od toga. Neki tvrde da njeni počeci sežu sve do antičke Grčke te da je bila i dijelom kineske medicine. Jednim od ranijih primjera ovakvog pristupa pronalazimo u James Lindovom liječenju skorbuta u 18. stoljeću koji se mogao često pronaći kao bolest mornara. Lind je u pokusu utvrdio da je primjena citrusa bolja od drugih tvari koje su do tada primjenjivale i time dao primjer rane randomizacije i objektivnog testa koji je pobio do tada uvažavana mišljenja (6).

Brojni takvi primjeri pridonijeli su i potakli daljnji razvoj ovog dijela medicine. U dvadesetom stoljeću škotski epidemiolog i profesor Archibald Cochrane dodatno je zagovarao sve veće prihvaćanje koncepta koji se temelji na prepoznavanju najboljih dokaza i postigao veliki utjecaj na gotovo sva područja zdravstvene skrbi objavivši knjigu *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services (1972.)*. Cochrane je naveo da je velika kritika naše profesije u tome što nismo uspjeli organizirati sažetak svih randomiziranih kliničkih studija. Izražavao je zabrinutost i kritike zbog nedostatka znanstvenih dokaza i smjernica, koje bi trebale upravljati medicinskom praksom u državnom zdravstvenom sustavu. Naposljetku, njegov trud je prepoznat i zaslužan za osnivanje Cochrane kolaboracije, svjetske neprofitne organizacije koja za cilj ima promicanje i održavanje dostupnosti medicinske literature o učincima zdravstvenih intervencija (5,7). Cochrane je danas globalna organizacija od preko četrdeset tisuća ljudi, s više od sedam tisuća sustavnih pregleda zdravstvenih intervencija i dijagnostičkih testova, kojima više od dvije milijarde ljudi u preko sto zemalja ima pristup jednim klikom.

Medicina utemeljena na dokazima od liječnika zahtijeva spremnost na usvajanje novih znanja, razumijevanje engleskog jezika i rada na računalu s pomoću kojeg će pristupiti medicinskim bazama podataka. Osim toga, potrebno je znati kako ih pretražiti te posjedovati osnovne vještine u interpretaciji epidemioloških i statističkih rezultata (5).

Dokazi se hijerarhijski dijele po njihovoj snazi, što nazivamo hijerarhija dokaza ili razina vrijednosti dokaza (engl. *levels of evidence*). Osiguravaju vjerodostojnost ovakvog koncepta u kojem treba postojati sustavan način pregleda kliničkog istraživanja kako bi se u



konačnici procijenila njegova kvaliteta vezana uz odgovor na postavljeno kliničko pitanje (8). Osnovna ideja ovog postupka je želja da se zdravstvene djelatnike potakne na korištenje najviše razine trenutno dostupnih dokaza, ali istovremeno omogućava brži pregled medicinske literature (8).

Prva ovakva ljestvica napravljena je 1989. godine i od tada postoji više od 80 verzija hijerarhije dokaza. Jednu od najpoznatijih hijerarhija dokaza u medicini izradio je Centar za medicinu utemeljenu na dokazima iz Oxforda (engl. *Centre for Evidence-Based Medicine*, CEBM). Prva verzija izrađena je 2000. godine, a tijekom sljedećih jedanaest godina ona se postupno mijenjala do one koja se i dalje primjenjuje među kliničarima širom svijeta i obuhvaća dokaze vezane uz brojna klinička pitanja kao što su učinkovitost i štetnost terapije, prevencija, etiologija, prognoza te dijagnostički postupci (9).

Osim navedenog, uvijek u obzir treba uzeti i o kojoj se vrsti ispitivanja radi. Na primjer, dok prospektivna kohortna studija može biti veoma učinkovita u utvrđivanju faktora rizika, kliničarima neće pružiti dovoljno dokaza o učincima liječenja određenog medicinskog stanja. Tu će im od koristi biti randomizirano kontrolirano istraživanje (engl. *randomized controlled trial*, RCT). Stoga je važno imati na umu da različiti ustroji ispitivanja imaju posebne značajke koje će biti od koristi za odgovaranje na određenu vrstu pitanja (8).

Unatoč tome što u prošlosti možemo pronaći mnoge primjere postojanja najboljih mogućih dokaza te njihove primjene, i dalje se susrećemo s korištenjem brojnih preporučenih postupaka koji se primjenjuju u skrbi za pacijente bez dokaza da poboljšavaju ishode (6). Razlog ovog problema može biti nedovoljna informiranost liječnika o mogućnostima pretraživanja znanstvene literature, ali i u njoj opsežnosti koja već dovoljno zaposlenom kliničaru može oduzimati previše vremena. Velika i često nedostupna količina podataka objavljenih u medicinskim časopisima stvorila je snažnu potrebu za sažimanjem pronađenih informacija (10).

Budući da su takve publikacije mnogobrojne, objavljene u različitim zemljama i na različitim jezicima, snalaženje među njima ne bi bilo moguće bez sinteza dokaza. Sustavni pregledni radovi (engl. *systematic reviews*) su vrsta sekundarnog istraživanja u kojima se na različite načine obrađuju, analiziraju i sažimlju primarne publikacije (5). U većini verzija hijerarhije dokaza oni su svrstani u najvišu razinu (11), a ispravno proveden sustavni pregled ima veliku ulogu u pronalasku najboljeg mogućeg dokaza.

### 1.3. Sustavni pregledni radovi

Poticaj za razvoj sustavnih preglednih radova predstavlja brzo rastući broj istraživanja u području biomedicine i zdravstva. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) iz 2018. godine, na godišnjoj razini objave se deseci tisuća kontroliranih istraživanja koji se bave učincima na zdravlje i intervencijama vezanim uz socijalnu skrb (12). U moru informacija koje znanost u današnje vrijeme može pružiti, javila se potreba za sažimanjem najbitnijih informacija i olakšanjem snalaženja među njima. Takva potreba u potpunosti je ostvarena 1993. godine, osnutkom Cochrane kolaboracije (13).

Cochrane definira sustavne pregledne radove kao one kojima se sažimaju svi empirijski dokazi koji odgovaraju unaprijed određenim kriterijima uključenja kako bi se dobio odgovor na specifično istraživačko pitanje. Koristi nedvosmislene, sustavne, metode koje su odabrane s ciljem smanjenja pristranosti te se tako osiguravaju pouzdani odgovori iz kojih se mogu izvući zaključci i donijeti odluke (14).

Riječ je o posebnom obliku pretraživanja trenutno dostupne literature gdje se sustavnom pretragom relevantnih medicinskih baza, točno određenim odabirom znanstvenih radova i statističkom analizom njihovih rezultata dolazi do objektivnih dokaza primjenjivih u svakodnevnoj praksi (15).

Takvi sustavni pregledni radovi zahtijevaju temeljitu i objektivnu pretraživačku strategiju, što ih razlikuje u odnosu na opisne pregledne radove.

Opisni pregledni radovi su većinom deskriptivni i daju širok sažetak trenutnih zbivanja u određenom znanstvenom području, ne uključuju sustavno pretraživanje literature i stoga se često fokusiraju na podskupinu istraživanja odabranu na temelju autora ili dostupnosti, a nerijetko znaju biti podložni znanstvenoj pogrešci pristranosti odabira (engl. *selection bias*). Fokusiraju se na literaturu određenog područja koju je autor uspio pronaći i navode statističku značajnost u radovima koji su prethodno provedeni, bez dodatnih analiza. Često se u njima ne navodi metodologija kojom se pretraživalo postojeću literaturu. Ponekad mogu biti i zbunjujući, osobito ako slične studije imaju različite rezultate ili zaključke (15).

Glavna obilježja sustavnih preglednih radova su:

1. Jasno naveden skup ciljeva s unaprijed definiranim kriterijima uključenja;
2. Jasno prikazane i reproducibilne (ponovljive) metode istraživanja;
3. Sustavno pretraživanje literature kojem je svrha pronalazak istraživanja koji odgovaraju kriterijima uključenja;
4. Krićka procjena vrijednosti rezultata;

## 5. Sistematičan prikaz i sažimanje obilježja i rezultata istraživanja (14).

Osim obilježja, ciljevi sustavnih pregleda literature uključuju povećanje znanja o značajnosti određenih kliničkih studija i pronađenih dokaza, tumače relativnu snagu ili slabost uključene literature, sažimaju objavljene radove o nekoj temi, pojašnjavaju prijepore objavljene u literaturi o nekom predmetu, procjenjuju potrebu za provođenjem daljnjih kliničkih pokusa ili dokazuju suvišnost njihovih provođenja, identificiraju ili povećavaju preciznost terapijskog učinka te povećavaju poopćivost terapijskog ishoda (16).

Takvi sustavni pregledi smatraju se zlatnim standardom dokaza. Mnoge zemlje ih koriste u određivanju zdravstvene politike, bilo direktno pri donošenju odluka u zdravstvenoj skrbi na organizacijskoj i pravnoj razini, bilo putem njihove uporabe u razvoju praktičnih smjernica i kao putokaz za buduća istraživanja. Američki medicinski institut (engl. *Institute of Medicine*, IOM) smatra da se smjernice mogu smatrati ispravnima samo ako se temelje na sustavnom pregledu dokaza. Osim toga, mnoge ustanove koje se bave financiranjem znanstvenih istraživanja traže da se to opravda sustavnim pregledom (17).

Brojni sustavni pregledi mogu sadržavati i meta-analizu. Riječ je primjeni statističkih metoda s ciljem objedinjenja rezultata više pojedinačnih studija koje proučavaju istu intervenciju te se tako pojačava snaga analize i dokaza. Tako možemo dobiti preciznije procjene učinka od onih koje su dobivene iz pojedinačnih istraživanja uključenih u sustavni pregled. Kod izradbe meta-analize potrebno je navesti svaki članak koji se uključuje u meta-analizu, broj ispitanika u svakoj skupini, vrstu opisane intervencije, ustroj studije te metodu određivanja stupnja kvalitete studije (14,16).

Sustavni pregledi nisu bez mana. S povećanjem njihove popularnosti i dostupnosti, pronalazimo one koji imaju iste rezultate sa stvaranjem nepotrebnih duplikacija (18). Osim toga, problem može predstavljati i pristranost (engl. *bias*). U primjeru pristranosti u objavljivanju (engl. *publication bias*) možemo vidjeti tendenciju da se pozitivni rezultati češće objavljuju nego negativni (19).

Pojedina istraživanja prikazuju kako je velik dio sustavnih pregleda loše proveden, s loše prikazanim metodama i rezultatima (18). Da bi se izbjegle takve nepravilnosti, uvijek se potrebno voditi strogo određenim pravilima pri njihovoj izradi.

### 1.3.1 Izrada sustavnih preglednih radova

Prvi korak u izradi sustavnih preglednih radova je određivanje istraživačkog pitanja i načina pretraživanja dostupne literature. Istraživačko pitanje treba biti definirano na jasan i

nedvosmislen način. U tom koraku koristi se engleski akronim PICO (engl. *Participants, Interventions, Comparisons and Outcomes*), kao podsjetnik za definiranje istraživane populacije, vrste intervencija, njihove usporedbe i ishoda (20). Uz to, potrebno je definirati kriterije uključenja i obilježja istraživanja. Pri pretraživanju literature postoji širok raspon bibliografskih baza podataka, od kojih neka pokrivaju široka područja interesa kao što je MEDLINE (engl. *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), dok se druga baziraju na specifične ustroje istraživanja ili uža specijalistička područja. Osim toga, pretraživanje može biti obavljeno i prema određenom jeziku ili geografskom području. Općenito, trebalo bi koristiti više elektroničkih baza podataka, kako bi pretraživanje bilo sveobuhvatno, ali i da bi se spriječio nastanak pristranosti u izvještavanju (engl. *reporting bias*) (21).

Drugi korak podrazumijeva traženje relevantnih istraživanja. Takva potraga treba biti opsežna. Savjetuje se koristiti višestruke izvore (i elektroničke i tiskane), bez jezičnih ograničenja. Kriteriji uključenja i isključenja trebaju biti unaprijed zabilježeni. Nakon pretraživanja višestrukih izvora informacija uklanjaju se duplikati i slijedi probir (engl. *screening*) pronađene literature. U prvoj fazi probira analiziraju se naslovi i sažetci pronađenih bibliografskih zapisa. Svi naslovi i sažetci koji se označe kao uključivi ili možda uključivi, u drugoj fazi probira pronalaze se u cjelovitom tekstu. Nakon analize cjelovitih tekstova donosi se konačna odluka o uključenju ili isključenju pojedinog rada u sustavnih pregled. Kako bi se smanjila mogućnost pogreške, preporuka je da sve te korake zasebno napravi najmanje dvoje autora, a njihova neslaganja rješavaju se dogovorom ili uključenjem trećeg autora (21).

U trećem koraku procjenjuje se kvaliteta uključenih istraživanja. Promatra se je li istraživačko pitanje postavljeno na primjeren način te kako je na njega odgovoreno. Osim toga u taj proces uključena je i kritička procjena povezana s postojanjem potencijalne pristranosti u istraživanju. Pristranost je „sustavna pogreška ili odstupanje od istine, u rezultatima ili zaključcima“, a ona može dovesti do pronalazaka koji negativno utječu na rezultate istraživanja (21). Poznato je više od dvije stotine pristranosti koje se mogu pronaći u znanstvenim istraživanjima. Glavni oblici pristranosti su: pristranost odabira (jesu li pacijenti stvarno nasumično izdvojeni i je li randomiziranje adekvatno prikriveno), pristranost u provođenju istraživanja (je li intervencija prikrivena), pristranost opažanja (jesu li ishodi poznati pacijentu i istraživaču), pristranost u objavljivanju (pretežito objavljivanje određenog tipa istraživanja) te pristranost u izvješćivanju o ishodu (16).

Danas postoje mnogi alati za procjenu kvalitete. Ti alati mogu biti ljestvice koje ocjenjuju komponente kvalitete i daju brojčani rezultat. Jedan od najčešće korištenih je Cochraneov alat za procjenu rizika od pristranost u randomiziranim istraživanjima (engl. *Cochrane risk of bias tool*) (14).

Slijedi prikupljanje podataka, koje predstavlja četvrti korak u izradi sustavnog preglednog rada. Savjetuje se da barem jedan autor prikupi podatke dok drugi nakon toga provjerava njihovu točnost, ali puno pouzdaniji pristup obuhvaća njihovo neovisno prikupljanje od strane autora s posljedičnim smanjenjem mogućnosti pogreške. Ponekad se to može učiniti na temelju naslova ili sažetka rada, ali je rad najčešće potrebno analizirati u cijelosti. Za one radove koji će biti uključeni u sustavni pregled, potrebno je izvući sve relevantne podatke. Za radove koji su isključeni iz probira važno je navesti razloge za isključivanje, kako bi proces uključivanja radova u sustavni pregled bio transparentan (16).

Sinteza rezultata je peti korak sustavnog pregleda. Može uključivati sažimanje rezultata (kvantitativnih i/ili kvalitativnih) putem tablica. Osim toga, sastoji se od bilježenja obilježja studija, kvalitete i učinaka te korištenja statističkih metoda za istraživanje razlika između studija. Dio sinteze rezultata trebao bi uključivati i procjenu pristranosti u objavljivanju (engl. *publication bias*), koja se pojavljuje pri nepotpunom objavljivanju rezultata istraživanja. Metode procjene ove vrste pristranosti najčešće uključuju ljevkaški grafikon (engl. *funnel plot*) i Eggerov test (22).

Važan dio metodologije sustavnih pregleda je procjena heterogenosti, koju treba planirati u protokolu sustavnog pregleda. Heterogenost čine varijacije u uključenim istraživanjima. Heterogenost može biti klinička, kada postoje razlike u obilježjima sudionika, vrsti ili vremenu mjerenja ishoda i obilježjima intervencija. Druga vrsta heterogenosti je statistička, gdje postoji razlika u rezultatima pri mjerenju istog ishoda. Klinička heterogenost može uzrokovati značajnu statističku heterogenost koja dovodi do netočnih zaključaka i posljedičnog donošenja pogrešnih odluka (23).

Posljednji korak čini iznošenje rezultata i procjena pouzdanosti dokaza. Prije početka izrade sustavnog pregleda (*a priori*) preporučuje se izraditi protokol sustavnog pregleda, u kojem će jasno biti definirani svi navedeni ključni metodološki koraci. Time se omogućuje transparentnost i umanjuje pristranosti u provođenju i izvješćivanju. Protokol bi trebao biti javno dostupan (24).

Ciljevi ispravne registracije sustavnih pregleda obuhvaćaju nepotrebno dupliciranje, bolju jasnoću vezanu uz analizu pregleda, izbjegavanje pristranosti u objavljivanju te promicanje suradnje (25).

## 1.4. PROSPERO

PROSPERO je međunarodna baza podataka prospektivno registriranih sustavnih pregleda u zdravstvu i socijalnoj skrbi, obrazovanju, pravosuđu i međunarodnom razvoju gdje postoje zdravstveni ishodi. Cilj postojanja takve baze podataka je stvaranje sveobuhvatne baze sustavnih pregleda registriranih na početku izrade kako bi se izbjeglo dupliciranje, osigurala pomoć u planiranju i ažuriranju sustavnih pregleda, smanjila pristranost objavljivanja i selektivnog izvješćivanja te stvorile mogućnosti za metodološka i druga suradnička istraživanja (26).

Iako je razvoj protokola sastavni dio sustavnih pregleda koji se provode ili financiraju od strane mnogih organizacija, PROSPERO pruža prvu priliku za bilježenje informacija o protokolu u besplatnom, javno dostupnom registru (27).

PROSPERO je u veljači 2011. osnovao Centar za sustavne preglede i diseminaciju (engl. *Centre for Reviews and Dissemination*, CRD) na Sveučilištu York u Engleskoj, a financira ga Nacionalni institut za istraživanja u zdravstvu (engl. *National Institute for Health Research*, NIHR) u Velikoj Britaniji (27,28).

Putem PROSPERO mrežne stranice omogućeno je elektroničko pretraživanje i pristup svim objavljenim registracijama. Trenutačno je registracija u bazi PROSPERO ograničena na sustavne preglede učinaka intervencija i strategija za prevenciju, dijagnosticiranje, liječenje i praćenje zdravstvenih stanja za koja postoji zdravstveni ishod (29).

U idealnom slučaju, sustavni pregled bi trebalo registrirati prije nego što istraživači započnu službeni probir prema kriterijima uključenja, ali registracije se prihvaćaju i ako istraživanje nije napredovalo dalje od dovršetka ekstrakcije podataka (27). PROSPERO ocjenjuje potpunost i kriterije prihvatljivosti, ali ne ocjenjuje kvalitetu predloženog sustavnog pregleda (30).

Istraživači tijekom registracije objavljuju ključne podatke iz svog protokola koje se održavaju kao trajni zapis u PROSPERO registru. Obrazac za registraciju sadrži 22 obavezna polja i 18 neobaveznih polja, ustanovljenih putem međunarodnih dogovora. Obavezna polja sadrže podatke o autorstvu i ključne metode protokola, kao što su sudionici, rezultati i analize, a moraju se ispuniti prije podnošenja obrasca za registraciju. Neobavezna polja pružaju više administrativnih informacija, kao što su članovi tima za pregled i njihova povezanost, a usklađeni su s PRISMA (engl. *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) smjernicama (29).

PROSPERO također korisnicima pruža informacije o statusu sustavnog preglednog rada, s opcijama koje uključuju "u izradi", "dovršen, ali nije objavljen" i "dovršen i objavljen" (31).

Svaka promjena koju autor napravi, bilo da je riječ o izmjeni statusa ili prestanku rada na istraživanju bit će zabilježena kao nova verzija registracije. Iako PROSPERO preporučuje bilježenje svake promjene, često se provjera ne radi već promjena statusa ovisi o volji autora. To predstavlja problem u ovom registru sustavnih preglednih radova jer je njihov stvarni status zapravo nepoznat. Ponekad se u registru nalaze tzv. „zombi“ sustavni pregledni radovi (engl. *zombie reviews*), a to su napušteni, nedovršeni sustavni pregledi koji u registru ostaju na neodređeno vrijeme, pretrpavaju bazu i onemogućuju drugim istraživačima da preuzmu određenu temu ako su je prvotni autori napustili (30).

Studija Andrade i sur. pokazala je da je samo 7 % sustavnih pregleda registriranih u bazi PROSPERO u razdoblju od 2011. do 2015. godine imalo ažuriran status u objavljen, što ukazuje da su ili u tijeku ili njihov status nije ažuriran (ili dovršen ili napušten) (30). Uz to, studija Runjić i sur. (32) pokazala je da je oko polovice sustavnih preglednih radova o boli registriranih u bazi PROSPERO još uvijek neobjavljeno do kolovoza 2018. godine.

Obilježja sustavnih preglednih radova randomiziranih kontroliranih istraživanja registriranih u bazi PROSPERO u području regionalne anestezije za ublažavanje akutne perioperacijske boli nisu prethodno istražene. Također nije poznato koliki je udio sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih istraživanja o regionalnoj anesteziji za ublažavanje akutne perioperacijske boli registriranih u bazi PROSPERO dovršen i objavljen.

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**



#### Ciljevi istraživanja:

1. Prvi cilj ovog istraživanja bio je analizirati obilježja protokola sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih istraživanja o regionalnoj anesteziji za ublažavanje akutne perioperacijske boli registriranih u bazi PROSPERO.
2. Drugi cilj ovog istraživanja bio je utvrditi koliko se sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih istraživanja o regionalnoj anesteziji za ublažavanje akutne perioperacijske boli registriranih u bazi PROSPERO dovrši i objavi kao cjeloviti sustavni pregled te točnost njihova statusa u bazi PROSPERO.

#### Hipoteze istraživanja:

1. Većina protokola sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih istraživanja o regionalnoj anesteziji za ublažavanje akutne perioperacijske boli registrirana je prije nego je započeo ili završio formalni probir prema kriterijima uključenja;
2. Većina protokola sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih istraživanja o regionalnoj anesteziji za ublažavanje akutne perioperacijske boli istraživala je blokove perifernih živaca;
3. Većina sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih istraživanja o regionalnoj anesteziji za ublažavanje akutne perioperacijske boli registriranih u bazi PROSPERO nije objavljena u znanstvenom časopisu do datuma analize;
4. Kod većine protokola sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih istraživanja o regionalnoj anesteziji za ublažavanje akutne perioperacijske boli postojala je netočnost u statusu PROSPERO zapisa.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Provedeno je primarno metodološko istraživanje.

### **3.2. Kriteriji uključenja i isključenja**

U ovo istraživanje uključeni su sustavni pregledi randomiziranih kontroliranih istraživanja koji se bave intervencijama. Sustavni pregledi definirani su kao pregledi koji se bave jasno definiranim istraživačkim pitanjem, koriste sustavne metode za pretraživanje, pregled, odabir i procjenu literature; uz izdvajanje i analizu podataka iz uključenih studija (33).

Uključeni su ispitanici liječeni od akutne perioperacijske boli bez obzira na dob, spol ili rasu. Ispitivana intervencija bila je regionalna anestezija. Pod pojmom regionalne anestezije uključene su epiduralna, spinalna, kombinirana spinalna i epiduralna anestezija, kaudalni epiduralni blok i blokovi perifernih živaca. Intravenska regionalna anestezija te anestezija za dentalne zahvate nisu bile uključene. Sve kontrolne intervencije bile su uključive: neizložene skupine koje su primile i koje nisu primile placebo ili „lažni blok“ (engl. *sham block*), druge tehnike regionalne anestezije i infiltracijska anestezija.

Sve registracije sustavnih pregleda koje su procjenjivale primarnu mjeru ishoda perioperacijsku bol i ublaživanje boli, uključujući analgetsku učinkovitost kako su je definirali autori, bile su uključene.

### **3.3 Pretraživanje baze PROSPERO i probir**

Za pretraživanje baze PROSPERO korištena je kombinacija ključnih riječi i MeSH (engl. *Medical Subject Headings*) predmetnica. Pri pretraživanju je korišten postojeći filter za sustavni pregled i meta-analizu. Strategija pretraživanja koja je korištena bila je: “nerve block OR regional anesthesia OR regional anaesthesia AND (Systematic Review OR Meta-Analysis):RT” and MESH terms “Anesthesia, Conduction” (MeSH DESCRIPTOR Anesthesia, Conduction EXPLODE ALL TREES). Pretraživanje je izvršeno od početka baze do 5. siječnja 2022. god.

Rezultati pretraživanja izvezeni su u program Microsoft Excel® (Microsoft Corp., Redmond, WA, SAD), nakon čega su dupli zapisi uklonjeni.

Svi preostali zapisi pregledani su u programu Microsoft Excel® kako bi se utvrdilo odgovaraju li kriterijima uključenja. Prije formalnog procesa probira provedena je vježba kalibracije između dva istraživača. Nakon toga, jedan istraživač pregledao je uključivost

preostalih rezultata pretraživanja, a drugi je pregledao 20% nasumičnih rezultata pretraživanja. Nepodudarnosti su se riješile raspravom, kada je to bilo potrebno.

### **3.4. Status dovršetka i objave sustavnog preglednog rada**

Status dovršetka i objave PROSPERO registracija dobiven je iz registriranih sustavnih pregleda. Moguće kategorije statusa dovršetka sustavnog pregleda bile su: (1) “ u izradi”, (2) “dovršen, nije objavljen”, (3) “ dovršen i objavljen “, (4) “ dovršen, objavljen i u procesu ažuriranja” i (5) “ obustavljen”. Za sustavne preglede označene kao objavljene, izvučene su informacije o publikaciji, ako su bile dostupne. Ako je sustavni pregled označen kao objavljen, ali detalji o njegovoj objavi nisu bili dostupni u PROSPERO-u, pretražena je literatura kako bi se pokušalo identificirati jesu li objavljeni u časopisima.

### **3.5 Identifikacija objavljenih sustavnih pregleda**

Pretraženi su PubMed i Google Scholar® kako bi se pronašli registrirani sustavni pregledi označeni u bazi PROSPERO kao „u izradi“, „dovršen, nije objavljen“ te „dovršen i objavljen“, za koje autori nisu naveli detalje o objavi, do 31. svibnja 2022. Dva istraživača su tražila publikacije koje odgovaraju uključenim PROSPERO zapisima. Naknadno je ponovljeno isto pretraživanje za moguće publikacije koje nisu pronađene prvim pretraživanjem. Istraživači su kalibrirali svoje pristupe pretraživanju prije nego što su tražili objavljene sustavne preglede (34).

Pretraživanje je provedeno kombiniranjem ključnih riječi iz naslova registriranog sustavnog pregleda i prezimena prvog, drugog i posljednjeg autora. PROSPERO registracija i objava sustavnog pregleda su se podudarale ako je jedinstveni PROSPERO registracijski broj (CRD) bio isti; ali ako CRD broj nije bio dostupan, potrebno je bilo da su barem jedan od autora, naslov i ciljevi isti.

Analiza statusa objavljivanja (objavljen, nije objavljen) i vremena do objavljivanja, definiranog kao vrijeme od registracije 1. verzije protokola u bazi PROSPERO do najranijeg datuma objavljivanja u časopisu, napravljena je za sve PROSPERO protokole.

Napravljena je i podanaliza statusa objavljivanja, u koju su uključeni samo protokoli registrirani do 28. veljače 2021. godine sa statusom “u izradi”. Razdoblje od 28. veljače 2021. do 01. lipnja 2022. odabrano je temeljem istraživanja koje je pokazalo procijenjeni medijan od 67,3 tjedna do završetka i objave sustavnih pregleda registriranih u bazi PROSPERO (35).

### **3.6. Točnost statusa PROSPERO protokola**

Točnost statusa PROSPERO protokola određena je usporedbom statusa zadnje verzije PROSPERO protokola s dovršenim, objavljenim sustavnim pregledom. Moguće su sljedeće netočnosti: i) najnoviji status PROSPERO protokola bio je „u izradi“, a pronađen je gotov, objavljen sustavni pregled, ii) najnoviji status PROSPERO protokola bio je „dovršen, nije objavljen“, a pronađen je gotov, objavljen sustavni pregled.

### **3.7. Ekstrakcija podataka**

Podatci su izdvojeni u Microsoft Excel® list. Svi unosi su provjereni i ažurirani, ako je bilo potrebno, zaključno s 31. svibnja 2022.

Iz uključenih PROSPERO zapisa izdvojeni su sljedeći podatci: PROSPERO identifikacijski broj, datum registracije, broj registriranih verzija, svi autori i pridružene zemlje, adresa elektroničke pošte za kontakt, ispitanici, intervencije, usporedbe, ishodi (glavni ishodi i broj dodatnih ishoda), status objave uključenih istraživanja (objavljeni, neobjavljeni ili oboje), jezik uključenih istraživanja (engleski, svi jezici, ostalo), pretražene elektroničke baze podataka, dodatna pretraživanja (registri kliničkih pokusa, reference uključenih istraživanja, „siva literatura“), planirani datum pretraživanja, planirana procjena rizika od pristranosti (kvaliteta), planirana sinteza podataka i procjena heterogenosti, planirana procjena pouzdanosti (kvalitete) dokaza, planirana procjena meta-pristranosti (procjena pristranosti objave, selektivno izvješćivanje), datum najnovije verzije zapisa iz polja verzije (engl. *Versions*), očekivani ili stvarni datum početka, očekivani datum završetka, izvor financiranja i status završetka.

Podatci o čimbeniku odjeka (engl. *Journal Impact Factor*) za 2020. godinu i modelu objavljivanja [otvoreni pristup (engl. *Open Access*), tradicionalni, hibridni] izdvojeni su iz časopisa u kojima su objavljivani sustavni pregledni radovi.

### **3.8. Statističke metode**

Rezultati su prikazani opisnom statistikom, kao frekvencije i postotci, te kao medijan i interkvartilni raspon. Analizirano vrijeme između PROSPERO registracije i objave u časopisu izraženo je u danima. Za statističku obradu korišten je računalni program Microsoft Excel (Microsoft Inc., Redmond, WA, SAD).

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Rezultati probira i broj uključenih PROSPERO protokola

Pretraživanjem baze PROSPERO pronađeno je 928 registriranih protokola sustavnih preglednih radova o regionalnoj anesteziji. Nakon uklanjanja 144 duplikacije, pronađena su ukupno 784 jedinstvena PROSPERO protokola. Po završetku probira isključeno je 610 protokola jer tematski nisu zadovoljavali kriterije uključenja. U analizu su uključena 174 protokola sustavnih preglednih radova registriranih u bazi PROSPERO koji su zadovoljili kriterije uključenja. Obilježja protokola uključenih u istraživanje prikazana su u Tablici 1.

**Tablica 1.** Obilježja sustavnih pregleda registriranih u bazi PROSPERO (N=174).

<b>Obilježja</b>	<b>Rezultati</b>	
<b>Godina registracije, N (%)</b>		
2012	1 (0,6 %)	
2015	4 (2,3 %)	
2016	2 (1,1 %)	
2017	5 (2,9 %)	
2018	6 (3,4 %)	
2019	22 (13 %)	
2020	49 (28 %)	
2021	85 (49 %)	
<b>Broj autora protokola, N (%)</b>		
1	15 (8,6 %)	
2	47 (27 %)	
3	38 (22 %)	
4	30 (17 %)	
5	22 (13 %)	
≥6	22 (13 %)	
<b>Broj autora, medijan (interkvartilni raspon)</b>		3 (2-4,75)
<b>Država planiranih autora, N (%)</b>		
Kina	85 (49 %)	
Indija	8 (4,6 %)	
Engleska	8 (4,6 %)	
Švicarska	7 (4 %)	
Južna Koreja	7 (4 %)	
Sjedinjene Američke Države	7 (4 %)	
Kanada	6 (3,4 %)	
Njemačka	5 (2,9 %)	
Ostale zemlje	41 (24 %)	
<b>Planirani broj pretraživanja baza podataka, N (%)</b>		
Baza podataka nije navedena	1 (0,6 %)	
1	1 (0,6 %)	
2	3 (1,7 %)	
3	43 (25 %)	
4	60 (34 %)	
5	36 (21 %)	
≥6	30 (17 %)	

<b>Planirani broj pretraživanja baza podataka, medijan (interkvartilni raspon)</b>	4 (3-5)
<b>Planirano pretraživanje dodatnih izvora podataka, N (%)</b>	
Da	94 (54 %)
Nije navedeno	79 (45 %)
Ne	1 (0,6 %)
<b>Planirani dodatni izvori pretraživanja, N (%)</b>	N = 94
Reference	61 (65 %)
Registri kliničkih pokusa	36 (38 %)
Siva literatura	21 (22 %)
<b>Naveden planirani datum pretraživanja, N (%)</b>	
Da	106 (61 %)
Ne	68 (39 %)
<b>Ograničenje uključenih istraživanja prema statusu objave, N (%)</b>	
Samo objavljeni	94 (54 %)
Bez ograničenja	62 (36 %)
Nije navedeno	18 (10 %)
<b>Ograničenje uključenih istraživanja prema jeziku, N (%)</b>	
Bez ograničenja	80 (46 %)
Nije navedeno	39 (22 %)
Engleski jezik	36 (21 %)
Ostalo (engleski i drugi jezik)	19 (11 %)
<b>Uključena populacija, N (%)</b>	
Odrasli ( $\geq 18$ godina)	84 (48 %)
Nije definirano	50 (29 %)
Žene	20 (11 %)
Djeca	14 (8 %)
Svi	6 (3,4 %)
<b>Planirani broj glavnih ishoda, N (%)</b>	
1	94 (54 %)
2	50 (29 %)
$\geq 3$	30 (17 %)
<b>Planirani broj glavnih ishoda, medijan (interkvartilni raspon)</b>	1 (1-2)
<b>Navedena mjera učinka za glavni ishod, N (%)</b>	
Da	149 (86 %)
Ne	23 (13 %)
Nije primjenjivo	2 (1,1 %)
<b>Planirani broj sekundarnih ishoda, N (%)</b>	
0	11 (6,3 %)
1	24 (14 %)
2	24 (14 %)
$\geq 3$	115 (66 %)
<b>Planirani broj sekundarnih ishoda, medijan (interkvartilni raspon)</b>	3 (2-5)
<b>Planirana procjena rizika pristranosti u randomiziranom pokusu, N (%)</b>	
Da	174 (100 %)



<b>Alat za procjenu rizika pristranosti u randomiziranom pokusu, N (%)</b>	
Cochraneov alat za procjenu rizika pristranosti	140 (80 %)
Cochraneov alat za procjenu rizika pristranosti 2.0	18 (10 %)
Jadadova ljestvica	6 (3,4 %)
Ostalo	8 (2,9 %)
Alat nije naveden	2 (1 %)
<b>Planirana procjena kvalitete dokaza, N (%)</b>	
Nije navedeno	147 (84 %)
Da	27 (16 %)
<b>Ljestvica za procjenu pouzdanosti dokaza, N (%)</b>	
Nije navedeno	147 (84 %)
GRADE	26 (96 %)
GRADE i CINeMA	1 (3,7 %)
<b>Planirana procjena heterogenosti istraživanja, N (%)</b>	
Da	124 (71 %)
Nije navedeno	50 (29 %)
<b>Planirana procjena pristranosti u objavljivanju, N (%)</b>	
Da	105 (60 %)
Nije navedeno	68 (39 %)
Ne	1 (0,6 %)
<b>Planirana analiza podskupina, N (%)</b>	
Da	133 (76 %)
Nije planirano	38 (22 %)
Nije navedeno/ nije primjenjivo	3 (1,7 %)
<b>Istraživanje financirano, N (%)</b>	
Ne	122 (70 %)
Da	52 (30 %)
<b>Izvor financiranja, N (%)</b>	
Nije financirano	122 (70 %)
Vladina organizacija (projekt)	24 (46 %)
Unutarnji izvori (institucija)	23 (44 %)
Unutarnji izvori i vladina organizacija	3 (5,8 %)
Neprofitna organizacija i vladina organizacija	1 (1,9 %)
Privatni izvor	1 (1,9 %)
<b>Izjava o sukobu interesa, N (%)</b>	
Nije navedeno	142 (82 %)
Ne postoji poznati sukob interesa	28 (16 %)
Prijavljen sukob interesa	4 (2,3 %)
<b>Broj PROSPERO registriranih verzija, N (%)</b>	
1	88 (51 %)
2	73 (42 %)
≥3	13 (7,5 %)
<b>Broj verzija protokola, medijan (interkvartilni raspon)</b>	
	1 (1-2)
<b>Probir započeo ili završen tijekom 1. registracije, N (%)</b>	
Ne	123 (71 %)
Da	51 (29 %)

---

**Status zadnje verzije sustavnog pregleda, N (%)**

U tijeku	147 (84 %)
Dovršen, nije objavljen	16 (9,2 %)
Dovršen i objavljen	11 (6,3 %)

---

**Kratice:** GRADE (engl. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), CINeMA (engl. *Confidence in Network Meta-Analysis*).

#### 4.2. Opća obilježja PROSPERO protokola

Protokoli sustavnih pregleda su bili registrirani u razdoblju od deset godina (2012. - 2021.), uz naglo povećanje broja registracija nakon 2019. godine (Slika 1). Najveći broj registriran je u posljednjoj godini analiziranog razdoblja (49 %).



**Slika 1.** PROSPERO protokoli registrirani od 2012. - 2021. godine.

Nešto više od polovice autora prijavilo je jednu verziju PROSPERO protokola (51 %). Za vrijeme prve registracije protokola, njih 51 (29 %) je već započelo ili završilo formalni probir prema kriterijima uključenja.

Većina protokola imala je dva registrirana autora (27 %), dok je medijan autora po protokolu bio 3 (interkvartilni raspon 2 do 4,75). Najviše prijavljenih autora bilo je zaposleno u Kini (49 %).

Od 174 uključena PROSPERO protokola, samo jedan nije naveo koje se elektroničke baze podataka planiraju pretražiti. Najveći broj registriranih PROSPERO protokola planiralo je pretraživanje 3 (25 %) ili 4 (34 %) baze podataka. Autori su planirali pretražiti medijan od 4 baze podataka (interkvartilni raspon 3 do 5).

Dodatne izvore podataka planirala je pretražiti je polovica autora (54 %), a znatan broj njih nije naveo taj podatak (45 %).

Izvori informacija koje su autori najčešće naveli u planu pretraživanja literature bili su EMBASE (engl. *Excerpta Medica dataBASE*) (160, 92 %), zatim CENTRAL (engl. *Cochrane Controlled Register of Trials*) (152, 87 %) te PubMed (135, 78 %). Među kineskim bazama podataka, najčešće se planiralo pretražiti WanFang (22, 13 %), CNKI (engl. *China National Knowledge Infrastructure*) (21, 12 %) i VIP (engl. *Chinese Science and Technology Periodical Database*) (10, 5,7 %).

U približno polovici protokola zabilježeno je da se planira pretraživanje dodatnih izvora informacija (54 %) te su to najčešće bile reference uključenih studija (65 %). Planirani datum pretraživanja naveden je u 106 od 174 uključena PROSPERO protokola (61 %).

Što se tiče kriterija uključivanja randomiziranih kontroliranih pokusa prema statusu objave, oko polovice PROSPERO protokola planiralo je uključiti samo objavljena istraživanja (54 %). Ograničenje uključenih istraživanja prema jeziku nije postavilo manje od polovice autora (46 %).

Plan procjene rizika od pristranosti u randomiziranom pokusu naveden je u svim registriranim PROSPERO protokolima. Stara verzija Cochraneovog alata za procjenu rizika pristranosti bila je najčešće planirani alat (80 %), dok je korištenje nove verzije Cochraneova alata za procjenu rizika pristranosti (2.0) planirano u 18 (10 %) registriranih protokola sustavnih preglednih radova.

Naprotiv, procjena pouzdanosti dokaza planirana je u samo 27 PROSPERO protokola (16 %), pri čemu je većina (96 %) planirala koristiti GRADE (engl. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) pristup, dok je jedan od tih protokola planirao koristiti i GRADE i CINeMA alat.

Veći dio autora protokola sustavnih pregleda registriranih u bazi PROSPERO naveo je planiranu procjenu heterogenosti (71 %). Uz to, više od polovice autora planiralo je i procjenu pristranosti u objavljanju (60 %). Analizu podskupina planiralo je 76 % autora.

Većina planiranih sustavnih pregleda nije bila financirana (70 %). Od 52 zapisa koja jesu, dio je naveo državnu potporu (46 %), a dio unutarne izvore potpore (44 %). Sukob interesa bio je izjavljen u malom broju protokola (2,3 %), dio autora izjavio je da nema

poznatog sukoba interesa (16 %), a u svim ostalim registriranim protokolima taj podatak nije bio naveden.

### **4.3. Ispitanici, intervencije, komparatori i mjere ishoda**

Populaciju od interesa za većinu registriranih protokola (48 %) činili su odrasli ( $\geq 18$  godina), a pedeset ih nije navelo prihvatljivu dob ispitanika (29 %).

U svim protokolima opisane su planirane intervencije i usporedbe s njima. Najzastupljenije intervencije (Tablica 2) uključivale su blokove trupa (56 %), blokove donjih ekstremiteta (14 %) te blokove gornjih ekstremiteta (8 %). Intervencije su većinom uspoređivane s blokovima perifernih živaca (23 %), bez bloka perifernih živaca (6,9 %), infiltracijskom anestezijom (5,2 %) i neuraksijalnom anestezijom (5,2 %), što je detaljno prikazano u Prilogu 1.

Glavni ishodi navedeni su u svim PROSPERO protokolima, s medijanom od 1 planiranog ishoda (interkvartilni raspon 1 do 2). Više od tri planirana glavna ishoda navedeno je u 30 protokola (17 %). Planirana mjera učinka za glavni ishod zabilježena je u 149 (86 %) protokola (Tablica 1). Najčešće glavne mjere ishoda bile su intenzitet boli (74 %), prosječna potrošnja opioida (43 %) i potrošnja analgetika (12 %). Planirana su više od 33 različita ishoda učinkovitosti ispitivanih intervencija (Prilog 2).

Samo su 23 (13 %) protokola planirala mjeriti ishode sigurnosti kao jedan od glavnih ishoda, a to su najčešće bile komplikacije povezane s izvođenjem blokova živaca (35 %), što je prikazano u Prilogu 3.

Planirani broj sekundarnih ishoda također je bio naveden u gotovo svim protokolima (94 %), s medijanom od 3 (interkvartilni raspon 2 do 5) ishoda po jednom PROSPERO protokolu (Tablica 1).

**Tablica 2.** Vrste regionalne anestezije u sustavnim pregledima registriranim u bazi PROSPERO.

<b>Vrste regionalne anestezije</b>	<b>Rezultati, N (%)</b>
Blok trupa	97 (56 %)
Blok donjih ekstremiteta	24 (14 %)
Blok gornjih ekstremiteta	14 (8 %)
Blok trupa, neuraksijalna anestezija	6 (3,4 %)
Infiltracijska anestezija	6 (3,4 %)
Blok glave i vrata	5 (2,9 %)
Neuraksijalna anestezija	4 (2,3 %)
Bilo koja regionalna anestezija	4 (2,3 %)
Blok trupa, infiltracijska anestezija	3 (1,7 %)
Nije primjenjivo (usporedba lokalnih anestetika)	2 (1,1 %)
Blok donjih ekstremiteta i neuraksijalna anestezija	2 (1,1 %)
Blok živca (nije definirano)	2 (1,1 %)
Infiltracijska anestezija, blok trupa, neuraksijalna anestezija	1 (0,6 %)
Blok donjih ekstremiteta, infiltracijska anestezija	1 (0,6 %)
Neuraksijalna anestezija, blok donjih ekstremiteta, infiltracijska anestezija	1 (0,6 %)
Neuraksijalna anestezija, blok trupa, infiltracijska anestezija	1 (0,6 %)
Blok donjih ekstremiteta, blok trupa	1 (0,6 %)

#### **4.4. Status dovršetka protokola sustavnog pregleda u bazi PROSPERO**

Status većine registriranih protokola sustavnih preglednih radova bio je „u tijeku“ (84 %). Dovođeno je 27 protokola sustavnih preglednih radova, od toga je 16 (9,2 %) imalo status „dovođeno, nije objavljeno“, dok je ostatak (11, 6,3 %) bio „dovođen, objavljen“ (Tablica 1).

#### **4.5. Status objave PROSPERO protokola**

Do 1. lipnja 2022. pronađen je 71 (41 %) objavljen sustavni pregled koji odgovara registriranim PROSPERO protokolima. Samo 20 sustavnih pregleda (28 %) je navelo jedinstveni PROSPERO CRD broj u sažetku.

U podanalizi PROSPERO protokola registriranih do 28. veljače 2021. sa statusom „u tijeku“ (N= 79), udio objavljivanja bio je nešto veći (49 %).

#### **4.6. Točnost statusa PROSPERO protokola**

Usporedba statusa posljednje verzije PROSPERO protokola s odgovarajućim, objavljenim, sustavnim pregledima pokazala je da 60 od 174 (34 %) protokola ima netočan status (Tablica 3). Konkretno, 50 od 147 (34 %) protokola koji su označeni od strane autora da su „u tijeku“, bili su objavljeni kao završeni sustavni pregledni radovi. Od 16 PROSPERO

protokola evidentiranih oznakom “dovršeno, nije objavljeno”, njih 10 (63 %) bilo je objavljeno. Svih 11 protokola iz kategorije “dovršeno, objavljeno” imalo je točan status (Tablica 3).

**Tablica 3.** Točnost statusa protokola u bazi PROSPERO temeljem usporedbe statusa zadnje verzije PROSPERO protokola s dovršenim sustavnim pregledom objavljenim u časopisu.

<b>Status zadnje verzije PROSPERO protokola</b>				
<b>PROSPERO protokol objavljen kao sustavni pregled (Ne/Da)</b>	<b>Sustavni pregled „u tijeku“, N (%)</b>	<b>Sustavni pregled „dovršen, nije objavljen“, N (%)</b>	<b>Sustavni pregled „dovršen, objavljen“, N (%)</b>	<b>Ukupno, N (%)</b>
Ne	97 (66)	6 (38)	0 (0)	102 (59)
Da	50 (34)*	10 (63)*	11 (100)	71 (41)
<b>Ukupno</b>	<b>147 (100)</b>	<b>16 (100)</b>	<b>11 (100)</b>	<b>174 (100)</b>

Oznake: \* netočan status.

#### 4.7. Vrijeme do objave i časopisi u kojima su objavljeni sustavni pregledi

Nakon medijana od 291 (interkvartilni raspon 138 do 418,5) dana, objavljen je 71 PROSPERO protokol kao gotovi sustavni pregledni rad. Jedan sustavni pregled objavljen je 16 dana prije nego što je registriran protokol u bazi PROSPERO. Najduže vrijeme od registracije PROSPERO protokola do objavljivanja sustavnog pregleda bilo je 1626 dana.

Autori sustavnih pregleda o regionalnoj anesteziji za perioperacijsku bol objavili su svoj rad u ukupno 42 različita časopisa, s medijanom čimbenika odjeka 4,734 (interkvartilni raspon 2,767 do 6,939). Šest časopisa nije imalo čimbenik odjeka za 2020.

Najčešći časopisi u kojima su radovi objavljeni bili su “*European Journal of Anaesthesiology*” (n=7; 9,9 %), zatim „*Anaesthesia*“, “*Cochrane Database of Systematic Reviews*” i “*Journal of Clinical Anesthesia*”, svaki zastupljen s 5 (7 %) objavljenih sustavnih pregleda. Na temelju modela objave, polovica sustavnih pregleda objavljena je u časopisima s hibridnim modelom (37, 52 %).

## **5. RASPRAVA**

## 5.1 Povećanje broja registriranih PROSPERO protokola

U ovom istraživanju uočeno je povećanje broja registracija sustavnih preglednih radova o regionalnoj anesteziji za ublažavanje akutne perioperacijske boli tijekom analiziranog razdoblja od deset godina (2012.-2021.). To je osobito vidljivo nakon 2019. godine, s najvećim brojem registracija u posljednjoj godini promatranog razdoblja.

Na naglo povećanje broja registracija sustavnih pregleda utječe više čimbenika. Budući da kvalitetni sustavni pregledi pružaju najbolje dokaze pri informiranju i donošenju odluka, sve se više promiče i potiče potreba da oni budu što transparentniji i bez pristranosti. Registracija pomaže u održavanju trajne javne evidencije o ključnim elementima planiranog sustavnog pregleda, a kada se sustavni pregled objavi, konačni rezultati mogu se usporediti s onim što je bilo predviđeno tijekom registracije. Dodatne prednosti PROSPERO baze podataka su i mogućnosti provjere postojećih sustavnih pregleda na određenu temu te smanjenje pojave nepotrebnih duplikacija (36).

Ukupno povećanje broja PROSPERO registracija o regionalnoj anesteziji i ublažavanju perioperacijske boli može se pripisati sve većem razvoju regionalne anestezije te uvođenjem novih blokova perifernih živaca. Tehnološki napredak i razvoj farmakologije tijekom posljednjih desetljeća značajno su pridonijeli sve većoj učinkovitosti i sigurnosti te vrste anestezije. U njenom razvoju ulogu ima i daljnje napredovanje tehnike ultrazvuka, koji omogućuje anesteziolozima praćenje položaja igle i širenja lokalnog anestetika u željeno područje tijekom izvođenja perifernih živčanih blokova. Ultrazvučno vođenje također je otvorilo put za usavršavanjem postojećih tehnika u pogledu jednostavnosti i sigurnosti, kao i razvojem brojnih novih (37). Neki od tih blokova su: blok ravnine mišića *erector spinae* (engl. *Erector spinae plane block*), pektoralni blok (engl. *Pectoral nerve block I and II*), blok ravnine mišića *quadratus lumborum* (engl. *Quadratus lumborum plane block*) i blok ravnine mišića *transversus abdominis* (engl. *Transversus abdominis plane block*). Većina studija ne uspoređuje ih za zlatnim standardom i relativno su male da bi utjecale na kliničku praksu (38), stoga ne čudi činjenica da se danas sve veći broj istraživanja posvećuje upravo ovoj tematici, što posljedično dovodi do registracije puno većeg broja protokola u PROSPERO bazu podataka.

## 5.2. Metodologija izrade sustavnih pregleda iz područja regionalne anestezije

Promatrajući obilježja protokola registriranih u bazi PROSPERO, vrijedi istaknuti kako je čak 15 (8.6 %) protokola navelo samo jednog autora, a jedan je protokol naveo da planira pretražiti samo jednu elektroničku bazu podataka. Jedan autor uopće nije naveo



planirana pretraživanja. Sustavne preglede sa samo jednim autorom ili koji su pretražili samo jednu bazu podataka ne bismo smjeli smatrati sustavnim pregledima (39).

Uz to, samo pola sustavnih preglednih radova je planiralo pretraživati dodatne izvore podataka, najčešće reference uključenih istraživanja. Prema metodološkom alatu AMSTAR (engl. *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*) koji se koristi za procjenu kvalitete sustavnih pregleda, za parcijalno prihvatljivu metodologiju pretraživanja prihvaća se pretraživanje najmanje dva izvora informacija, a za prihvatljivu metodologiju potrebno je dodatno pretražiti listu referenci/bibliografiju uključenih istraživanja, pretražiti registre kliničkih pokusa, konzultirati stručnjake iz područja, ako je relevantno pretražiti i „sivu literaturu“ (40).

Istraživanje u području fizikalne terapije u pacijenata oboljelih od karcinoma pokazalo je dodatnu vrijednost pretraživanja referenci i kontaktiranja stručnjaka u istraživanom području (41). Vidljivo je i da trećina autora analiziranih protokola nije postavila ograničenje uključenih istraživanja prema statusu objave. Nadalje, samo petina autora planirala je pretražiti tzv. „sivu literaturu“, iako se ona smatra važnim izvorom u sustavnim pregledima te se njenim uključivanjem može smanjiti pristranost u objavljivanju (engl. *publication bias*). Prednosti uključivanja „sive literature“, t.j. dokaza koji nisu objavljeni u publikacijama, mogu daleko nadmašiti utrošak vremena i resursa potrebnih za njeno pretraživanje (42).

Osim toga, kontakt s autorima posebno je važan kad se radi o pronalasku neobjavljenih rezultata. Kontaktiranje autora putem elektroničke pošte, prema jednom istraživanju, rezultira najvećom stopom odgovora uz najmanji broj pokušaja i najkraće vrijeme za odgovor (43). U rezultatima ovog istraživanja uočeno je da ni jedan uključeni protokol nije naveo da će pokušati kontaktirati stručnjake iz područja regionalne anestezije.

U uzorku koji je analiziran, skoro trećina autora registrirala je protokol kad su već započeli ili završili probir. PROSPERO preporuke navode da bi idealno bilo registrirati protokol prije nego dođe to faze započinjanja ili završetka probira prema kriterijima uključivanja. Prerana registracija sustavnog pregleda može dovesti do višestrukih izmjena i dopuna (27). Međutim, jedan sustavni pregled iz uzorka čak je objavljen 16 dana prije datuma objave PROSPERO registracije, što se ne bi smjelo događati. Cilj javne registracije protokola istraživanja jest osigurati pravovremenu javnu dostupnost protokola. Međutim, u nekim slučajevima autori nisu odgovorni za datum objave registracije u bazi PROSPERO. U literaturi je opisan slučaj protokola sustavnog pregleda koji je službeno registriran (datum registracije) u bazi PROSPERO više od 6 mjeseci nakon što su ga autori u rujnu 2019. predali u PROSPERO. Čekanje od 6 mjeseci za objavu predanog protokola nije optimalno. Situacija

se pogoršala tijekom pandemije COVID-19 te je 2020. PROSPERO objavio da će sve registracije koje budu čekale dulje od 30 dana automatski objaviti ako prođu osnovnu automatiziranu provjeru (44).

Problematično za transparentnost provjere kad su autori predali svoj protokol i kad je on objavljen jest to što PROSPERO ranije nije objavljavao oba ta datuma; PROSPERO je objavljavao samo datum kad su oni odobrili registraciju i objavili je na svojoj mrežnoj stranici. Od svibnja 2020. to je promijenjeno pa novije registracije imaju javno na internetu objavljen i datum kad su autori predali protokol za objavu i kad je objavljen (44).

Na mrežnoj stranici PROSPERO trenutno (23. lipnja 2022.) se nalazi ista obavijest. PROSPERO navodi sljedeće u informacijama za autore: „*PROSPERO tim neće provjeravati te protokole; to će biti jasno navedeno u objavljenom zapisu. Zapisi će biti objavljeni točno onako kako su dostavljeni; stoga je potrebno posvetiti posebnu pozornost kako bi se osiguralo da su dostavljene informacije točne. Prijave koje ne prođu osnovnu automatiziranu provjeru bit će automatski odbijene. Zbog tehničkih problema nećete primiti obavijest e-poštom ako se vaš zapis automatski objavi. Provjerite svoj račun nakon 30 dana kako biste potvrdili registraciju. Za zapise koji su u roku od 30 dana od podnošenja, registracije iz Ujedinjenog Kraljevstva i dalje će biti prioritet jer PROSPERO financira Nacionalni institut za zdravstvena istraživanja (NIHR).*“ (26).

### **5.3. Analizirane intervencije, komparatori i ishodi**

Napredak anestezioloških tehnika i metoda prikaza ljudskog tijela učinio je regionalnu anesteziju učinkovitom za liječenje boli te primarnim načinom anestezije za pacijente koji su podvrgnuti operacijskim i drugim invazivnim zahvatima. Pacijenti mogu primiti regionalnu anesteziju u većini dijelova tijela, uključujući trup, gornje i donje ekstremitete (45).

Svaki protokol analiziran u ovom istraživanju naveo je vrstu intervencije te planiranu usporednu intervenciju. Više od pola navedenih intervencija uključivalo je blokove trupa. Ulogu te vrste regionalne anestezije najbolje možemo promatrati u abdominalnoj kirurgiji. U preglednom radu koji su objavili Finnerty i sur., istaknuta je nemogućnost pružanja sigurne, pouzdane analgezije nakon abdominalnih zahvata. Epiduralna anestezija i dalje ostaje „zlatni standard“ za ostvarivanje poslijeoperacijske analgezije. Nažalost, nije uvijek moguće pružiti ovu vrstu anestezije svim pacijentima, stoga se u zadnje vrijeme povećava potreba za pouzdanim alternativnim metodama (46). Blokovi trupa jedan su od dodatnih načina analgezije trbušne stijenke, a posljednjih godina njihova popularnost se povećava. Pokazalo se da blokovi kao što su blok ravnine mišića *transversus abdominis* i blok ovojnice mišića *rectus*

*abdominis* (engl. *Rectus sheath block*) smanjuju potrebu za uzimanjem opioida i ublažavaju bol nakon abdominalnih operacija (47).

Nakon spomenutih blokova trupa, sljedeće najčešće intervencije u ovom istraživanju bile su blokovi donjih (14 %) i gornjih ekstremiteta (8 %). Trenutno se u praksi blokovi perifernih živaca najčešće primjenjuju upravo u zahvatima na gornjim ekstremitetima. Sve veća popularnost i prihvaćanje takve tehnike proizlazi iz mnoštva čimbenika, uključujući nižu stopu komplikacija i mogućnost sigurnije primjene. Osim toga, pacijenti s komorbiditetima i kontraindikacijama za opću anesteziju od njih imaju velike koristi. Jones i sur. navode da se od 2000. godine i do 70 % kirurških operacija izvodi kao ambulantni zahvat. Također, broj operacija na gornjim ekstremitetima se povećao u posljednjih nekoliko desetljeća, a želja za poboljšanjem analgezije, smanjenjem troškova i skraćanjem duljine boravka u bolnici potakla je istraživače da više pažnje posvete upravo takvim tehnikama regionalne anestezije (48).

Ovo istraživanje pokazalo je da se najveći udio regionalnih blokova odnosio na blokove perifernih živaca, a samo manji na neuraksijalnu anesteziju (spinalnu, epiduralnu i kaudalnu anesteziju). U današnje vrijeme uočava se trend sve veće uporabe perifernih blokova. Cozowicz i sur. usporedili su trend korištenja neuraksijalne anestezije i blokova perifernih živaca u ortopediji između 2007.-2008. te 2012.-2013. godine. Njihovo istraživanje ukazalo je na blagi pad korištenja neuraksijalne anestezije na pacijentima koji su bili podvrgnuti operaciji ugradnje totalne endoproteze kuka i koljena. Naspram toga, korištenje blokova perifernih živaca povećalo se među pacijentima s totalnom endoprotezom kuka sa 6,5 % na 8,7 %, dok je povećanje bilo vidljivo i kod onih s totalnom endoprotezom koljena (10,3 % na 20,4 %). Češća uporaba blokova perifernih živaca povezana je s boljim oporavkom pacijenata, koji uključuje smanjenje perioperacijske boli te kraće vrijeme do otpusta iz bolnice. Ostale prednosti uključuju bolju intraoperacijsku hemodinamsku stabilnost, smanjenu uporabu opioida, manju učestalost mučnine i povraćanja, brži početak i poboljšanje kretanja, kao i veće zadovoljstvo pacijenata (49).

Slične zaključke donijela je i studija Casati i sur. u kojoj se uspoređivala učinkovitost neuraksijalne anestezije i perifernih živčanih blokova u operacijama stopala. Rezultati tog randomiziranog istraživanja pokazali su da su blokovi perifernih živaca jednako učinkoviti kao i spinalna anestezija. Blokovi perifernih živaca povezani su s duljim trajanjem analgezije i manjom učestalošću pojave određenih komplikacija, kao što je retencija urina (50).

U ovom istraživanju svaki analizirani PROSPERO protokol naveo je glavne ishode koji se planiraju koristiti za procjenu učinka ispitivanih intervencija. Najčešći glavni ishodi bili su intenzitet boli, prosječna potrošnja opioida te potrošnja svih analgetika, a ukupno je

planirano korištenje 33 različita ishoda. Slično tome, Pushpanathan i sur. (51) pokazali su u sustavnom pregledu iz područja regionalne anestezije da poslijeoperacijska bol većinom nije dosljedno mjerena. U svoje istraživanje uključili su 31 randomizirano kontrolirano istraživanje provedeno između 2005. i 2017. godine u području regionalne anestezije. Pronašli su da je bol mjerena pomoću 15 različitih ishoda, što ukazuje na veliku heterogenost u mjerenju boli. U njihovom uzorku uključenih istraživanja najčešće su mjereni intenzitet boli te ukupna potrošnja opioida, što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja.

Procjena uspješnosti regionalne anestezije oslanja se na upotrebu odgovarajućih, pouzdanih i precizno definiranih mjera ishoda. Heterogenost ishoda korištenih u istraživanjima, u kombinaciji sa selektivnim izvješćivanjem o ishodima, stvara poteškoće u njihovoj usporedbi te trenutno ne postoji standardizirani skup ishoda koji obuhvaća relevantne ishode za sve aspekte regionalne anestezije (52).

#### **5.4. Točnost statusa PROSPERO protokola**

Nakon usporedbe statusa PROSPERO protokola s odgovarajućim objavljenim sustavnim pregledom, utvrđeno je da trećina protokola nema ispravan status. Slične podatke pronalazimo i u istraživanju Tsujimota i sur., gdje je uočeno da u više od polovice odabranih objavljenih sustavnih pregleda pripadajući PROSPERO protokol nema promijenjen status u objavljen (53).

Netočnost statusa PROSPERO protokola može predstavljati problem za sve istraživače koji planiraju vršiti istraživanje na sličnu ili istu temu. U rezultatima ovog rada vidljivo je da je 50 od 147 protokola, označenih kao „u tijeku“, zapravo objavljeno kao gotov sustavni pregledni rad. Taj podatak ukazuje na problem nedovoljnog obnavljanja statusa protokola od strane autora.

Takav pristup može dovesti do nepotrebnog gomilanja protokola koji se vode kao „u tijeku“, uz mogućnost da su zapravo napušteni. To dovodi do stvaranja takozvanih „zombi“ sustavnih pregleda koji pretrpavaju bazu protokola i onemogućuju istraživačima da preuzmu postojeću temu.

Andrade i sur. u svom radu predložili su nekoliko postupaka koji bi mogli pomoći u rješavanju ovog problema (30). Navode da je bitno osmisliti sustav ažuriranja statusa sustavnih pregleda. To se može postići slanjem poruke autorima jednom godišnje, na koju moraju poslati odgovor u određenom razdoblju, obično od osam tjedana. Ako se to ne dogodi, i to bi trebalo biti zabilježeno u postojećem protokolu. Isto tako, svi oni koji pristupaju registraciji trebali bi biti upoznati sa svim pravilima registracije, kao i važnošću redovitog ažuriranja svih napravljenih promjena.

Moguće je da administratori PROSPERO baze nemaju resurse za implementaciju dodatnih funkcionalnosti i podsjećanje autora na potrebu održavanja ažurnog statusa svojih registracija. Autori koji nisu ažurirali status svoje registracije u PROSPERO vjerojatno su jednostavno zaboravili na taj status i bilo bi dobro da održavaju taj status ažurnim. Runjić i sur. proveli su anketu među autorima registracija u bazi PROSPERO, u kojoj su pitali za razloge neažuriranih statusa. Gotovo svi autori (91,8 %, 45/49) koji su izjavili da je rad na njihovom registriranom sustavnom pregledu u međuvremenu prekinut trajno ili na neodređeno vrijeme naveli su razloge za to. Dva su glavna razloga bila objava sustavnog pregleda sa sličnom ili istom temom od strane drugog autorskog tima i odbijanje sustavnog pregleda od strane različitih časopisa (17,8 %, 8/45). Autori 11,1 % (5/45) sustavnih pregleda koji su prekinuti morali su promijeniti metodologiju i pokrenuti novi sustavni pregled, a neki su imali metodološke probleme koje nisu mogli prevladati. Nedostatak financiranja prijavilo je kao razlog 8,9 % (4/45) autora, a jedna trećina autora opisala je razne specifične ili nespecifične osobne probleme koji su ih sprječavali u radu na registriranom sustavnom pregledu (32).

### **5.5. Vrijeme do objave sustavnog preglednog rada**

Vrijeme do objave sustavnog preglednog rada može varirati. Sustavni pregledi mogu zahtijevati veliku količinu vremena i truda za dovršenje. U ovom istraživanju rezultati pokazuju da je za 71 objavljeni PROSPERO protokol, medijan vremena do objave članka u znanstvenom časopisu iznosio 291 dan, dakle nešto više od 9 mjeseci. Najduže vrijeme od PROSPERO registracije do objave sustavnog pregleda iznosilo je 1626 dana. Preciznost računanja tog vremena temeljem datuma registracije koji su dostupni u bazi PROSPERO treba uzeti s potencijalnom rezervom zbog kašnjenja u registracijama koje PROSPERO ima u novije vrijeme.

U ranijem je istraživanju opisano da je vrijeme do objave bilo znatno dulje nego u istraživanom uzorku sustavnih pregleda o regionalnoj anesteziji koji je opisan u ovom radu. Ranije istraživanje opisuje da je medijan od 16,3 mjeseca od PROSPERO registracije do objave bio potreban za vremensko razdoblje između 2011. i 2012. godine, dok je do 2014. godine on iznosio 15,5 mjeseci (54).

Također je pronađen 1 sustavni pregled koji je retrogradno registriran u bazi PROSPERO, 16 dana nakon objavljanja. Iako prospektivna registracija planiranih sustavnih pregleda nije obavezna, jednako je važna kao i prospektivna registracija kliničkih istraživanja, s obzirom na važnu ulogu sustavnih pregleda u medicini temeljenoj na dokazima (24).

## 5.6. Ograničenja istraživanja

Pretraživani su samo sustavni pregledi koji su objavljeni u znanstvenim časopisima. Moguće je da postoje sustavni pregledi koji su dovršeni i objavljeni u nekom od repozitorija „sive literature“, što nije ispitano u ovom istraživanju. Moguće je da broj PROSPERO zapisa s netočnim statusom različit (veći ili manji) od onoga kojeg smo dobili procjenom prema objavljenim sustavnim pregledima.

Nadalje, iako je pretraživanje objavljenih sustavnih pregleda temeljem PROSPERO registracija ponovljeno, moguće je da nisu pronađeni svi objavljeni sustavni pregledi. Naime, moguće je da su naslov rada, cilj, i/ili autori u objavljenom sustavnom pregledu bili različiti nego što je navedeno u PROSPERO registru. Uz to, ako nije bio naveden jedinstveni PROSPERO registracijski broj (što je utvrđeno u samo četvrtini sažetaka objavljenih radova), nismo bili u mogućnosti potvrditi da se PROSPERO registracija i objavljeni sustavni pregled podudaraju. Smjernice PRISMA za pisanje sažetaka sustavnih pregleda intervencijskih istraživanja iz 2013. godine (55) predlažu navesti detalje registracije sustavnog pregleda, uključujući i jedinstveni registracijski broj, u sažetku. Postojanje jedinstvenog broja registracije omogućilo bi lakše pronalaženje objavljenih sustavnih preglednih radova.

Analiza statusa objavljivanja i vremena do objavljivanja napravljena je za sve PROSPERO protokole. Postojala je mogućnost da su protokoli bili registrirani nakon što je postupak izrade sustavnog pregleda već započeo (ili završio), pa se u glavnoj analizi nismo vremenski ograničili za analizu publiciranja, već smo napravili zasebnu podanalizu gdje smo uključili samo registracije do 28. veljače 2021. godine. Postoji mogućnost da su se pojedini protokoli mnogo razlikovali po vremenu koje je prošlo otkako je protokol predan do kad je objavljen. Isto tako je moguće da bi udio dovršenih i objavljenih protokola bio veći da smo odredili dulje vremensko razdoblje. Međutim, glavna analiza bila je usmjerena na obilježja registracija sustavnih preglednih radova, a za tu analizu status završetka i objavljivanja nije bio relevantan.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Broj registracija protokola sustavnih pregleda u području regionalne anestezije u bazi PROSPERO kontinuirano se povećavao u razdoblju od 2012.- 2021. godine, s najvećim brojem registracija u posljednjoj godini analiziranog razdoblja.
2. Najveći broj registriranih protokola istraživao je blokove perifernih živaca, a samo manji udio neuraksijalnu anesteziju.
3. Nađena je velika heterogenost ishoda planiranih za mjerenje učinkovitosti regionalne anestezije, s 33 različita planirana glavna ishoda. Najčešći glavni ishodi bili su intenzitet boli i prosječna potrošnja opioida.
4. Status većine registriranih protokola sustavnih preglednih radova bio je „u tijeku“ (84 %).
5. Tek nešto manje od polovice protokola registriranih u bazi PROSPERO objavljeno je kao gotovi sustavni pregled, a medijan vremena od registracije do objave iznosio je 291 dan.
6. Usporedbom statusa posljednje verzije PROSPERO protokola s objavljenim sustavnim pregledima pronađeno je da trećina protokola ima netočan status.
7. Netočnost statusa PROSPERO protokola predstavlja problem za sve istraživače koji planiraju vršiti istraživanje na sličnu temu, te bi se sve više pažnje trebalo usmjeriti na uspostavljanje učinkovitih sustava ažuriranja statusa protokola sustavnih pregleda.



## **7. LITERATURA**

1. Hyland SJ, Brockhaus KK, Vincent WR, Spence NZ, Lucki MM, Howkins MJ, i sur. Perioperative pain management and opioid stewardship: a practical guide. *Healthcare*. 2021;9:333.
2. Schwenk ES, Mariano ER. Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71:345–52.
3. Bugada D, Ghisi D, Mariano ER. Continuous regional anesthesia: a review of perioperative outcome benefits. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83:1089–100.
4. Kessler J, Marhofer P, Hopkins PM, Hollmann MW. Peripheral regional anaesthesia and outcome: lessons learned from the last 10 years. *Br J Anaesth*. 2015;114:728–45.
5. Masic I, Miokovic M, Muhamedagic B. Evidence based medicine – new approaches and challenges. *Acta Inform Medica*. 2008;16:219–25.
6. Swanson JA, Schmitz D, Chung KC. How to practice evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126:286–94.
7. Grimshaw JM, Santesso N, Cumpston M, Mayhew A, McGowan J. Knowledge for knowledge translation: the role of the Cochrane Collaboration. *J Contin Educ Health Prof*. 2006;26:55–62.
8. McNair P, Lewis G. Levels of evidence in medicine. *Int J Sports Phys Ther*. 2012;7:474–81.
9. OCEBM Levels of Evidence — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) [Internet]. University of Oxford [citirano 24. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence>
10. Kroke A, Boeing H, Rossnagel K, Willich SN. History of the concept of „levels of evidence“ and their current status in relation to primary prevention through lifestyle interventions. *Public Health Nutr*. 2004;7:279–84.
11. Caldwell PH, Bennett T. Easy guide to conducting a systematic review. *J Paediatr Child Health*. 2020;56:853–6.
12. Clarke M. Partially systematic thoughts on the history of systematic reviews. *Syst Rev*. 27. 2018;7:176.

13. Farquhar C, Marjoribanks J. A short history of systematic reviews. *BJOG*. 2019;126:961–2.
14. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Cochrane, 2022 [citirano 24. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
15. Uman LS. Systematic reviews and meta-analyses. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20:57–9.
16. Franić M, Dokuzović S, Petrak J. Sustavni pregled – podloga medicini utemeljenoj na znanstvenim spoznajama. *JAHS*. 2016;2:113–20.
17. Moher D, Stewart L, Shekelle P. Establishing a new journal for systematic review products. *Syst Rev*. 2012;1:1.
18. Ioannidis JPA. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q*. 2016;94:485–514.
19. Avey MT, Fenwick N, Griffin G. The use of systematic reviews and reporting guidelines to advance the implementation of the 3Rs. *J Am Assoc Lab Anim Sci JAALAS*. 2015;54:153–62.
20. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. *J R Soc Med*. 2003;96:118–21.
21. Pollock A, Berge E. How to do a systematic review. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2018;13(2):138–56.
22. Lin L, Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2018;74:785–94.
23. Chess LE, Gagnier JJ. Applicable or non-applicable: investigations of clinical heterogeneity in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16:19.
24. Pieper D, Rombey T. Where to prospectively register a systematic review. *Syst Rev*. 2022;11:8.
25. Straus S, Moher D. Registering systematic reviews. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2010;182:13–4.

26. PROSPERO International prospective register of systematic reviews [Internet]. National Institute for Health Research. [citirano 24.lipnja 2022. ] Dostupno na: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
27. Booth A, Clarke M, Dooley G, Gherzi D, Moher D, Petticrew M, i sur. The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Syst Rev.* 2012;1:2.
28. Palepu A, Kendall C, Moher D. Open medicine endorses PROSPERO. *Open Med Peer-Rev Indep Open-Access J.* 2011;5:e65-66.
29. Booth A, Clarke M, Dooley G, Gherzi D, Moher D, Petticrew M, i sur. PROSPERO at one year: an evaluation of its utility. *Syst Rev.* 2013;2:4.
30. Andrade R, Pereira R, Weir A, Ardern CL, Espregueira-Mendes J. Zombie reviews taking over the PROSPERO systematic review registry. It's time to fight back! *Br J Sports Med.* 2019;53:919–21.
31. Page MJ, Shamseer L, Tricco AC. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. *Syst Rev.* 2018;7:32.
32. Runjic E, Rombey T, Pieper D, Puljak L. Half of systematic reviews about pain registered in PROSPERO were not published and the majority had inaccurate status. *J Clin Epidemiol.* 2019;116:114–21.
33. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2009 [citirano 24. lipnja 2022.]. Dostupno na: [https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic\\_Reviews.pdf](https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf)
34. Livas C, Pandis N, Ren Y. Full-text publication of abstracts presented at European Orthodontic Society congresses. *Eur J Orthod.* 2014;36:569–75.
35. Borah R, Brown AW, Capers PL, Kaiser KA. Analysis of the time and workers needed to conduct systematic reviews of medical interventions using data from the PROSPERO registry. *BMJ Open.* 2017;7:e012545.
36. Stewart L, Moher D, Shekelle P. Why prospective registration of systematic reviews makes sense. *Syst Rev.* 2012;1:7.

37. Albrecht E, Chin KJ. Advances in regional anaesthesia and acute pain management: a narrative review. *Anaesthesia*. 2020;75:e101–10.
38. Sari S, Kumar J, Turan A. New peripheral nerve blocks and local anesthetics. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27:733–42.
39. Puljak L. If there is only one author or only one database was searched, a study should not be called a systematic review. *J Clin Epidemiol*.;91:4–5.
40. AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews [Internet]. [citirano 24. lipanj 2022.]. Dostupno na: [https://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)
41. Stevinson C, Lawlor DA. Searching multiple databases for systematic reviews: added value or diminishing returns? *Complement Ther Med*. 2004;12:228–32.
42. Paez A. Gray literature: An important resource in systematic reviews. *J Evid-Based Med*. 2017;10:233–40.
43. Young T, Hopewell S. Methods for obtaining unpublished data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;MR000027.
44. Puljak L. Delays in publishing systematic review registrations in PROSPERO are hindering transparency and may lead to research waste. *BMJ Evid-Based Med*. 2021;26:e4–e4.
45. Pincus E. Regional Anesthesia: An Overview. *AORN J*. 2019;110:263–72.
46. Finnerty O, Carney J, McDonnell JG. Trunk blocks for abdominal surgery. *Anaesthesia*. 2010;65 Suppl 1:76–83.
47. Rahiri J, Tuhoe J, Svirskis D, Lightfoot NJ, Lirk PB, Hill AG. Systematic review of the systemic concentrations of local anaesthetic after transversus abdominis plane block and rectus sheath block. *Br J Anaesth*. 2017;118:517–26.
48. Jones MR, Novitch MB, Sen S, Hernandez N, De Haan JB, Budish RA, i sur. Upper extremity regional anesthesia techniques: A comprehensive review for clinical anesthesiologists. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34:e13–29.

49. Cozowicz C, Poeran J, Zubizarreta N, Mazumdar M, Memtsoudis SG. Trends in the use of regional anesthesia: neuraxial and peripheral nerve blocks. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41:43–9.
50. Casati A, Grispigni C, Aldegheri G, Vinciguerra F, Sciascia A, Frascini G, i sur. Peripheral or central nerve blocks for foot surgery: a prospective, randomized clinical comparison. *Foot Ankle Surg.* 2002;8:95–100.
51. Pushpanathan E, Setty T, Carvalho B, Sultan P. A Systematic Review of Postoperative Pain Outcome Measurements Utilised in Regional Anesthesia Randomized Controlled Trials. *Anesthesiol Res Pract.* 2018.;2018:9050239.
52. Johnston DF, Turbitt LR. Defining success in regional anaesthesia. *Anaesthesia.* 2021.;76 Suppl 1:40–52.
53. Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Kataoka Y. Unpublished systematic reviews and financial support: a meta-epidemiological study. *BMC Res Notes.* 2017;10:703.
54. Andersen MZ, Fonnes S, Andresen K, Rosenberg J. Most published meta-analyses were made available within two years of protocol registration. *Eur J Integr Med.* 2021;44:101-342.
55. Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, Chalmers I, i sur. PRISMA for abstracts: reporting systematic reviews in journal and conference abstracts. *PLOS Med.* 2013;10:e1001419.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Glavni cilj ovog istraživanja bio je analizirati obilježja protokola sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih istraživanja o regionalnoj anesteziji za ublažavanje akutne perioperacijske boli registriranih u bazi PROSPERO. Dodatni cilj bio je utvrditi koliko se njih dovrši i objavi kao cjeloviti sustavni pregled uz procjenu točnosti njihova statusa.

**Materijali i metode:** PROSPERO baza pretražena je od početka do 5. siječnja 2022. godine. Uključeni su protokoli sustavnih pregleda registrirani u bazi PROSPERO koji se bave regionalnom anestezijom za liječenje akutne perioperacijske boli. Izvezeni su i analizirani podatci o obilježjima PROSPERO protokola, statusu dovršetka i objave PROSPERO registracija. Za protokole označeni kao objavljeni preuzeti su detalji o publikaciji, a za sve ostale protokole pretražena je literatura do 31. svibnja 2022. godine, kako bi se pronašlo jesu li objavljeni kao gotovi sustavni pregled. Provjera točnosti statusa PROSPERO protokola određena je usporedbom statusa zadnje verzije PROSPERO protokola s objavljenim sustavnim pregledom.

**Rezultati:** Pronađena su 174 PROSPERO zapisa koji odgovaraju kriterijima uključenja. Uočeno je značajno povećanje broja registracija nakon 2019. godine. Najveći dio populacije od interesa činili su odrasli (48 %). Najzastupljeniji su bili blokovi trupa (56 %) uz blokove donjih (14 %) i gornjih ekstremiteta (8 %). Najčešće planirane glavne mjere ishoda bile su intenzitet boli (74 %), prosječna potrošnja opioida (43 %) i potrošnja analgetika (12 %). Najveći broj protokola sustavnih pregleda imao je status „u tijeku“ (84 %). Pronađen je 71 (41 %) objavljen sustavni pregled koji odgovara registriranim PROSPERO protokolima, a medijan do objave iznosio je 291 dan. Za 34 % PROSPERO protokola uočeno je da imaju netočan status.

**Zaključci:** Unatoč značajnom povećanju broja registracija PROSPERO protokola sustavnih pregleda u području regionalne anestezije u posljednjih deset godina, manje od polovice je dovršeno i objavljeno, a trećina nije imala točan status. Trebalo bi razraditi bolji sustav ažuriranja statusa registriranih sustavnih pregleda u bazi PROSPERO.



## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Characteristics of systematic reviews of randomized controlled trials evaluating regional anesthesia for acute perioperative pain relief registered in PROSPERO

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the characteristics of systematic reviews of randomized controlled trials in the field of regional anesthesia for acute perioperative pain relief registered in PROSPERO, to analyze their completion status, publication status, and the accuracy of protocol status.

**Materials and methods:** PROSPERO database was searched for registered systematic reviews about regional anesthesia and perioperative pain, from inception to January 5, 2022. Data about characteristics of PROSPERO records, as well as completion and publication status, were extracted. Publication information were extracted for any protocol labeled as „published“. If unavailable, the literature was searched by May 31, 2022 for matching, published systematic reviews. In addition, the accuracy of the PROSPERO protocol status was determined by comparing the status of the latest version of protocol with the published systematic review. Time to publication, in days, was analyzed.

**Results:** A total of 174 PROSPERO protocols of systematic reviews matched the inclusion criteria. During the 10-year period, a significant increase in registrations was observed. The population of interest were mostly adults (48 %). The most common interventions were trunk blocks (55.7 %), as well as lower (14 %), and upper (8 %) extremity blocks. The most common main outcomes were pain intensity (74 %), opioid consumption (43 %), and analgesic consumption (12 %). The largest number of PROSPERO registrations had a status "review ongoing" (84 %). We found a total of 71 (41 %) published systematic reviews corresponding to the registered PROSPERO protocols, published after a median of 291 days. Inaccurate status was found in 34 % of PROSPERO records.

**Conclusion:** Despite a significant increase in PROSPERO registrations in the field of regional anesthesia during the last ten years, most of them were not published, and a third did not have an accurate status. A better system for updating PROSPERO registrations should be developed.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **Osobni podaci**

Ime i prezime: Martina Carev

Datum i mjesto rođenja: 22. lipnja 1997. godine u Splitu, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

E-adresa: martina.carev1@gmail.com

## **Obrazovanje**

2016. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

2012. – 2016. V. gimnazija „Vladimir Nazor“, Split

2004. - 2012. Osnovna škola „Split 3“, Split

## **Druge aktivnosti i znanja**

Engleski jezik

Njemački jezik

Demonstrator na katedri za kliničke vještine

## **11. DODATAK**

**Prilog 1.** Popis komparatora u PROSPERO protokolima.

<b>Komparatori</b>	<b>Rezultati, N (%)</b>
Blok perifernog živca	40 (23 %)
Bez bloka živca	12 (6,9 %)
Infiltracijska anestezija	9 (5,2 %)
Neuraksijalna anestezija	9 (5,2 %)
Bez bloka, drugi blokovi živaca	3 (1,7 %)
“Lažni (engl. <i>sham</i> ) blok”, sistemska analgezija	3 (1,7 %)
Opća anestezija	3 (1,7 %)
Placebo	3 (1,7 %)
Placebo, bez bloka, blok perifernog živca, neuraksijalna anestezija	2 (1,1 %)
Blok perifernog živca, neuraksijalna anestezija, sistemska analgezija	2 (1,1 %)
“Lažni blok”, blok perifernog živca	2 (1,1 %)
Neuraksijalna analgezija, sistemska analgezija	2 (1,1 %)
Blok perifernog živca, “lažni blok”, bez bloka	2 (1,1 %)
Kontrolna intervencija (aktivna, neaktivna)	2 (1,1 %)
Placebo, bez intervencije	2 (1,1 %)
Nije primjenjivo (usporedba lokalnih anestetika)	2 (1,1 %)
Blok perifernog živca + infiltracijska anestezija	2 (1,1 %)
“Lažni blok”/placebo, bez bloka	2 (1,1 %)
Kontrolna intervencija (nije navedeno)	1 (0,6 %)
“Lažni blok”/ placebo, drugi blok, sistemska analgezija	1 (0,6 %)
Placebo, sistemska analgezija, regionalna anestezija	1 (0,6 %)
Infiltracijska anestezija, placebo / “lažni blok”	1 (0,6 %)
“Lažni blok”, bez druge intervencije	1 (0,6 %)
Infiltracijska anestezija, sistemska analgetija, placebo, bez bloka	1 (0,6 %)
Placebo, bez liječenja	1 (0,6 %)
Blok živca, placebo	1 (0,6 %)
Placebo / “lažni blok”, bez bloka, opća anestezija	1 (0,6 %)
Kontrolna intervencija (aktivna, neaktivna), drugi blok živca	1 (0,6 %)
“Lažni blok” / placebo, drugi regionalni blok, sistemska analgezija	1 (0,6 %)
Neuraksijalna anestezija, blok perifernog živca, infiltracijska anestezija	1 (0,6 %)
Lažni blok, blok perifernog živca, opća anestezija, neuraksijalna anestezija	1 (0,6 %)
Neuraksijalna anestezija, “lažni blok”	1 (0,6 %)
Placebo, bez intervencije, sistemska analgezija	1 (0,6 %)
Bilo koje druge tehnike za analgeziju	1 (0,6 %)
Placebo, drugi blok živca	1 (0,6 %)
Bez bloka (“lažni blok”), sistemska analgezija, regionalna anestezija	1 (0,6 %)
Opća anestezija (+/- “lažni blok”)	1 (0,6 %)
Regionalna anestezija, bez regionalne anestezije, placebo	1 (0,6 %)
Bez bloka, placebo	1 (0,6 %)
“Lažni blok” / placebo, drugi blok živca, sistemska analgezija, neuraksijalna	1 (0,6 %)
Kontrolna intervencija (bez bloka)	1 (0,6 %)

“Lažni blok”, infiltracijska anestezija	1 (0,6 %)
Bez bloka živca, “lažni blok”	1 (0,6 %)
“Lažni blok”, drugi regionalni blok, opća anestezija, neuraksijalna anestezija	1 (0,6 %)
Bez liječenja, “lažni blok”, druga regionalna anestezija + opća anestezija	1 (0,6 %)
“Lažni blok”, blok perifernog živca, neuraksijalna anestezija	1 (0,6 %)
Opća anestezija (bez bloka)	1 (0,6 %)
Infiltracijska anestezija, placebo, sistemska analgezija	1 (0,6 %)
Drugi blok, placebo	1 (0,6 %)
Placebo, bez placeba	1 (0,6 %)
Kontrola (bez bloka), blok perifernog živca	1 (0,6 %)
Placebo, ostali načini analgezije	1 (0,6 %)
Opća anestezija (bez bloka), blok perifernog živca	1 (0,6 %)
Placebo, blok perifernog živca, neuraksijalna anestezija, sistemska	1 (0,6 %)
Blok perifernog živca, kontrola (nije navedeno)	1 (0,6 %)
Placebo, uobičajeno liječenje, blok perifernog živca	1 (0,6 %)
Blok perifernog živca, neuraksijalna anestezija	1 (0,6 %)
Placebo / “lažni blok”, bez bloka	1 (0,6 %)
Opća anestezija +/- regionalni blok	1 (0,6 %)
Regionalna anestezija	1 (0,6 %)
Blok perifernog živca, bez bloka	1 (0,6 %)
“Lažni blok” / placebo, infiltracijska anestezija, neuraksijalna anestezija,	1 (0,6 %)
Opća anestezija, infiltracijska anestezija	1 (0,6 %)
“Lažni blok” / placebo, drugi blok živca, sistemska analgezija	1 (0,6 %)
Blok perifernog živca, “lažni blok”, sistemska analgezija	1 (0,6 %)
“Lažni blok” / placebo, drugi blok živca, neuraksijalna anestezija, sistemska	1 (0,6 %)
Blok perifernog živca, sistemska analgezija	1 (0,6 %)
“Lažni blok”	1 (0,6 %)
Sistemska analgezija, infiltracijska anestezija, bez intervencije, placebo	1 (0,6 %)
“Lažni blok”, bez bloka, blok perifernog živca	1 (0,6 %)
Placebo, drugi regionalni blok	1 (0,6 %)
“Lažni blok”, ostali načini analgezije	1 (0,6 %)
“Lažni blok” / placebo, blok perifernog živca, neuraksijalna anestezija	1 (0,6 %)
Infiltracijska anestezija, neuraksijalna anestezija, opća anestezija	1 (0,6 %)
“Lažni blok” / placebo, blok perifernog živca, neuraksijalna anestezija	1 (0,6 %)
“Lažni blok”, blok perifernog živca, infiltracijska anestezija, sistemska	1 (0,6 %)
Sistemska analgezija, infiltracijska anestezija, neuraksijalna anestezija	1 (0,6 %)
“Lažni blok”, placebo, drugi regionalni blok	1 (0,6 %)
Opća anestezija, blok perifernog živca	1 (0,6 %)
“Lažni blok”, sistemska analgezija, druge intervencije	1 (0,6 %)
Placebo, bez bloka, blok perifernog živca, ostali načini analgezije	1 (0,6 %)
Kontrola (bez bloka), blok perifernog živca	1 (0,6 %)
Druga intervencija, bez intervencije, placebo	1 (0,6 %)
Sistemska analgezija	1 (0,6 %)
Placebo, neuraksijalna anestezija	1 (0,6 %)
Različiti načini analgezije	1 (0,6 %)

Placebo, bez bloka	1 (0,6 %)
Placebo / "lažni blok", bez bloka, blok perifernog živca	1 (0,6 %)
Placebo, kontrola (nije navedeno)	1 (0,6 %)

**Prilog 2.** Popis glavnih ishoda učinkovitosti u PROSPERO protokolima.

<b>Glavni ishodi učinkovitosti</b>	<b>Rezultati, N (%)</b>
Intenzitet boli	129 (74 %)
Prosječna potrošnja opioida	74 (43 %)
Potrošnja analgetika	21 (12 %)
Vrijeme do dodatne analgezije	11 (6,3 %)
Potreba za pomoćnim analgeticima	6 (3,4 %)
Zadovoljstvo	5 (2,9 %)
Duljina boravka u bolnici	4 (2,3 %)
Trajanje analgezije	2 (1,1 %)
Fizikalno funkcioniranje	2 (1,1 %)
Incidencija pojave jake boli tijekom operacije	1 (0,6 %)
Kronična bol	1 (0,6 %)
Intenzitet boli, opseg pokreta ili snaga stiska	1 (0,6 %)
Analgetski ishodi	1 (0,6 %)
Analgezija	1 (0,6 %)
Trajanje i kvaliteta analgezije	1 (0,6 %)
Funkcija ruke i ručnog zgloba	1 (0,6 %)
Incidencija pojave boli	1 (0,6 %)
Intraoperativna potrošnja opioida	1 (0,6 %)
Mišićna snaga	1 (0,6 %)
Mišljenje ortopeda gerijatra	1 (0,6 %)
Aktivna fleksija koljena	1 (0,6 %)
Smanjenje uporabe opioida bez utjecaja na kvalitetu anestezije	1 (0,6 %)
Klinički ishodi	1 (0,6 %)
Vrijeme boravka u jedinici za poslijeanestezijsku skrb	1 (0,6 %)
Kvaliteta rane postoperativne rehabilitacije (funkcionalna ocjena)	1 (0,6 %)
Kvaliteta života	1 (0,6 %)
Lasegueov test	1 (0,6 %)
Vrijeme od ozljede do operacije	1 (0,6 %)
Vrijeme do ustajanja	1 (0,6 %)
Promjena funkcije zgloba	1 (0,6 %)
Oswestry indeks invalidnosti	1 (0,6 %)
Trajanje operacije	1 (0,6 %)
Trajanje osjetnog bloka	1 (0,6 %)



**Prilog 3.** Sigurnosni ishodi planirani kao jedni od glavnih ishoda u PROSPERO protokolima.

<b>Sigurnosni ishod planiran kao jedan od glavnih ishoda (N=23/174 PROSPERO protokola)</b>	<b>Rezultati, N (%)</b>
Komplikacije povezane s blokovima živaca	8 (35 %)
Komplikacije	6 (26 %)
Mučnina i povraćanje	5 (22 %)
Postoperativna (dis)funkcija disanja, depresija disanja	3 (13 %)
Lokalne ili sistemne komplikacije	1 (4,3 %)
Štetni događaji	1 (4,3 %)
Neurološke komplikacije	1 (4,3 %)
Smrtnost	1 (4,3 %)