

پریودنتولوژی بالینی کارانزا (۲۰۱۹)

جلد ۱

مترجمین:

دکتر حوری اصل روستا

دکتر مهرناز صدیقی

دکتر سپهر ترابی

دکتر سیده نیناروزمه

دکتر افشین خورسند

دکتر ندا مسلمی

دکتر یدالله سلیمانی شایسته

سرشناسه	: نیومن، مایکل جی.، ۱۹۴۷ - Newman, Michael G.
عنوان و نام پدیدآور	: پریودنتولوژی بالینی کارانزا ۱۹/۲۰ [مایکل جی. نیومن، هنری اچ. تاکه‌ئی، پری آر کلوکه‌ولد]؛ مترجمین مهرناز صدیقی... [و دیگران].
مشخصات نشر	: تهران: شایان نمودار ۱۳۹۸
مشخصات ظاهری	: ج: ۲۲ × ۲۹ س.م.
شابک	: دوره: ۱- ۴۷۳-۲۳۷-۹۶۴-۹۷۸؛ دوره؛ ج: ۴- ۴۷۲-۲۳۷-۹۶۴-۹۷۸
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: عنوان اصلی: Newman and carranza's clinical periodontology, 13th. ed, 2018.
یادداشت	: مترجمین مهرناز صدیقی، حوری اصل روستا، سیده‌نینا روزمه، سپهر ترابی، ندا مسلمی، افشین خورسند، یدالله سلیمانی شایسته.
موضوع	: پریودنتولوژی
موضوع	: Periodontics
موضوع	: دندان پزشکی
موضوع	: Dentistry
شناسه افزوده	: تاکه‌ئی، هنری اچ. ۱۹۳۸ - م.
شناسه افزوده	: Takei, Henry H.
شناسه افزوده	: کلوکه‌ولد، پری آر.
شناسه افزوده	: Klokkeveld, Perry R.
شناسه افزوده	: کارانزا، فرمین ا.، ۱۹۲۶ - م.
شناسه افزوده	: Carranza, Fermin A.
شناسه افزوده	: صدیقی، مهرناز، ۱۳۶۴ - مترجم
رده بندی کنگره	: RK۳۶۱
رده بندی دیویی	: ۶۳۲/۶۱۷
شماره کتابشناسی ملی	: ۵۷۶۸۳۱۷

نام کتاب: پریودنتولوژی بالینی کارانزا (جلد ۱)

مترجمین: دکتر مهرناز صدیقی، دکتر حوری اصل روستا، دکتر سیده نینا روزمه، دکتر سپهر ترابی، دکتر ندا مسلمی، دکتر افشین خورسند، دکتر یدالله سلیمانی شایسته

ناشر: انتشارات شایان نمودار

شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

مدیر تولید: مهندس علی خزعلی

حروفچینی و صفحه آرایی: انتشارات شایان نمودار

طرح جلد: آتلیه طراحی شایان نمودار

نوبت چاپ: اول

تاریخ چاپ: زمستان ۱۳۹۸

شابک دوره: ۱- ۴۷۳-۲۳۷-۹۶۴-۹۷۸

شابک جلد ۱: ۴- ۴۷۲-۲۳۷-۹۶۴-۹۷۸

قیمت: ۰،۰۰، ۸۰۰، ۱۱ ریال



شایان نمودار

دفتر مرکزی: تهران / میدان فاطمی / خیابان چهلستون / خیابان دوم / پلاک ۵۰ / بلوک B / طبقه همکف / تلفن: ۸۸۹۸۸۸۶۸



وب سایت: shayannemoodar.com



اینستاگرام: Shayan.nemoodar

(تمام حقوق برای ناشر محفوظ است. هیچ بخشی از این کتاب، بدون اجازه مکتوب ناشر، قابل تکثیر یا تولید مجدد به هیچ شکلی، از جمله چاپ، فتوکپی، انتشار الکترونیکی، فیلم و صدا نیست. این اثر

تحت پوشش قانون حمایت از مولفان و مصنفان ایران قرار دارد.)

مقدمه مترجم

به نام خدا

بایاری پروردگار، ترجمه جلد اول ویرایش سیزدهم کتاب پر یودنتولوژی بالینی کارانزا تقدیم حضور اساتید بزرگوار، دانشجویان عزیز و همکاران گرامی می شود. این کتاب یکی از جامع ترین منابع موجود در زمینه پر یودنتولوژی بوده که هم به عنوان رفرنس کلاس های نظری و عملی و هم پشتیبانی برای کاربرد بالینی دانش پر یودنتولوژی است که شامل جدیدترین اطلاعات و شواهد علمی در زمینه دانش پایه، روش های درمانی بنیادین و پیشرفته ترین تکنیک های بازسازی کننده، جراحی های ناحیه زیبایی و ایمپلنت های دندانی می باشد و توسط بزرگان این حوزه به نگارش در آمده است. یکی از تفاوت های ویرایش اخیر نسبت به ویرایش قبلی این است که در پایان هر فصل سناریوی یک بیمار که نمونه ای از کاربرد بالینی مطالب فصل می باشد، افزوده شده است. جلد اول این ترجمه شامل فصول ۱ تا ۳۰ است که مربوط به مباحث تصمیم گیری بالینی مبتنی بر شواهد علمی، اساس بیولوژی پر یودنتولوژی، اتیولوژی و پاتوژنز بیماری های پر یودنتال بوده و همچنین مباحث تکمیلی (آنلاین) رانیز شامل می شود. از شما خوانندگان گرامی صمیمانه درخواست داریم تا با ارسال نظرات و انتقادات خود یاری گر ما در این امر مهم باشید.

خرداد ماه ۱۳۹۸

دکتر ندا مسلمی، دکتر حوری اصل روستا، دکتر مهرناز صدیقی، دکتر افشین خورسند، دکتر یدالله سلیمانی شایسته،
دکتر سیده نینار وزمه، دکتر سپهر ترابی

فهرست مندرجات

بخش اول: دندانپزشکی مبتنی بر شواهد ۶

فصل ۱: تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد ۱۷

فصل ۲: تفکر منتقدانه: ارزیابی مدارک ۱۷

بخش دوم: اساس بیولوژیک پرئودنتولوژی ۳۰

قسمت اول: پرئودنشیوم نرمال ۳۰

فصل ۳: آناتومی، ساختار و عملکرد پرئودنشیوم ۳۰

فصل ۴: افزایش سن و پرئودنشیوم ۷۱

قسمت دوم: طبقه‌بندی و اپیدمیولوژی بیماری‌های پرئودنتال ۷۹

فصل ۵: طبقه‌بندی بیماری‌ها و شرایط تأثیرگذار بر پرئودنشیوم ۷۹

فصل ۶: مبانی روش‌های اپیدمیولوژی بیماری‌های پرئودنتال ۱۱۰

قسمت سوم: اتیولوژی بیماری‌های پرئودنتال ۱۲۱

فصل ۷: پاتوژنز بیماری‌های پرئودنتال ۱۲۱

فصل ۸: بیوفیلم و میکروبیولوژی بیماری‌های پرئودنتال ۱۵۳

فصل ۹: بیولوژی مولکولی کار بردی در تقابل میکروب و میزبان ۲۱۳

فصل ۱۰: رفع التهاب ۲۲۷

فصل ۱۱: دندانپزشکی دقیق: ژنتیک ریسک بیماری پرئودنتال و درمان آن ۲۴۰

فصل ۱۲: استعمال دخانیات و بیماری پرئودنتال ۲۵۹

فصل ۱۳: نقش جرم‌های دندانی و سایر عوامل مستعدکننده ۲۷۳

قسمت چهارم: ارتباط بین بیماری پریودنتال و سلامت سیستمیک ۲۹۷

- فصل ۱۴: تأثیر شرایط سیستمیک ۲۹۷
- فصل ۱۵: اثر عفونت پریودنتال بر سلامت سیستمیک ۳۳۱

قسمت پنجم: پاتولوژی لثه ۳۵۶

- فصل ۱۶: مکانیسم‌های دفاعی لثه ۳۵۴
- فصل ۱۷: التهاب لثه ۳۶۵
- فصل ۱۸: ویژگیهای بالینی ژنژیویت ۳۷۳
- فصل ۱۹: افزایش حجم لثه ۳۸۶
- فصل ۲۰: عفونتهای حادثه ۴۰۵
- فصل ۲۱: بیماری‌های لثه در کودکان ۴۱۸
- فصل ۲۲: Desquamative Gingivitis ۴۲۲

قسمت ششم: پاتولوژی پریودنتال ۴۵۶

- فصل ۲۳: پاکت پریودنتال ۴۵۶
- فصل ۲۴: تحلیل استخوان و الگوهای تخریب آن ۴۷۴
- فصل ۲۵: پاسخ پریودنتال به نیروهای خارجی ۴۹۱
- فصل ۲۶: اختلالات سیستم جوئنده تأثیرگذار بر پریودنشیوم ۵۰۳
- فصل ۲۷: پریودنتیت مزمن ۵۱۷
- فصل ۲۸: پریودنتیت مهاجم ۵۳۳
- فصل ۲۹: پریودنتیت زخمی نکرودهنده ۵۴۷
- فصل ۳۰: پاتولوژی و درمان مشکلات پریودنتال در بیماران مبتلا به عفونت HIV ۵۵۴

فصل ۱

تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد

Jane L. Forerest / Syrene A. Miller / Greg W. Miller / Satheesh Elangovan / Michael G. Newman

رئوس مطالب فصل

فرآیندها و مهارت‌های تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد
نتیجه‌گیری

تاریخچه و تعریف
اصول تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد
نیاز به تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد

چکیده

تصمیمات آگاهانه با استفاده از بهترین شواهد موجود، به یافته‌های تحقیق کلینیکی جامه عمل می‌پوشانند. کلینیسین‌هایی که به آموختن و تمرین متدولوژی بر پایه شواهد می‌پردازند قادر خواهند بود که یافته‌های حاصل از تحقیقات را پیدا کرده، فیلتر کنند، تفسیر کرده و برای بهبود مراقبت از بیماران به کار برند.

کلیدواژه‌ها:

levels of evidence , internal validity, external validity, generalizability, randomized Primary evidence , secondary evidence, Clinical trial (RCT) clinical practice guidelines (CPGs), systematic reviews (SR), meta-analyses (MAs) evidence- based decision making (EBDM)

تاریخچه و تعریف

استفاده از مدارک حاصل از متون پزشکی جهت پاسخ به سوالات، هدایت اعمال بالینی و راهنمایی در محیط بالینی، اولین بار در دهه ۱۹۸۰ در دانشگاه MC Master در ontario کانادا پایه‌گذاری شد. با افزایش تحقیقات بالینی و انتشار نتایج آنها، نیاز به استفاده از متون پزشکی جهت راهنمایی در محیط بالینی افزایش یافت. الگوی بالینی قدیمی برای حل مشکل، که بر اساس تجربیات فردی یا با استفاده از اطلاعات حاصل از منابع مشاوره‌ای (همکاران، کتاب مرجع) بود، جای خود را به

روزانه متخصصین رشته‌های دندانپزشکی تصمیماتی در مورد مراقبت‌های کلینیکی اتخاذ می‌کنند. در این امر باید بهترین مدارک علمی موجود تلفیق شوند تا احتمال موفقیت در نتایج مراقبتی بیمار، به حداکثر ممکن برسد. داشتن زمینه و مهارت‌های لازم جهت ارزیابی اطلاعاتی که خواننده یا شنید می‌شود، در مورد خوانندگان این کتاب حائز اهمیت است. این مهارت‌های ارزیابی‌کننده به اندازه فراگیری حقایق و اعمال کلینیکی از اهمیت برخوردار می‌باشند. قابلیت یافتن، افتراق، ارزیابی و استفاده از اطلاعات مهمترین مهارتی است که باید توسط یک متخصص آموخته شود. ممتاز شدن در این مهارت، موجب دستیابی به یک حرفه تخصصی رضایت‌بخش و کامل می‌شود.

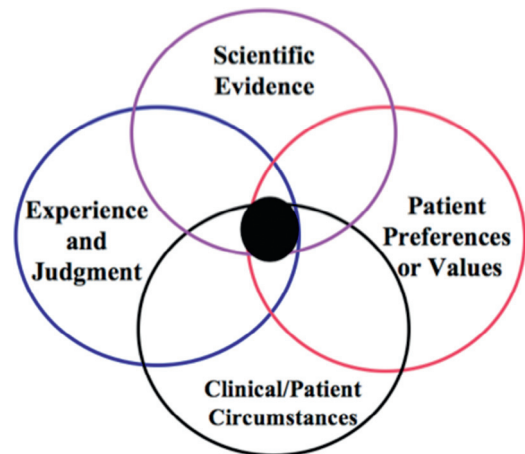
تصمیم‌گیری بر اساس شواهد (EBDM) یک فرایند رسمی و ساختاری برای یادگیری و استفاده حرفه‌ای برای تشخیص، تحقیق و تفسیر نتایج بهترین شواهد علمی است که با تلفیق قضاوت و تجربیات بالینی، خواسته‌ها و ارزش‌های بیمار، و شرایط بیمار و بالینی در زمان تصمیم‌گیری درمانی مدنظر قرار می‌گیرد. عملی کردن فرایند EBDM بر اساس توانایی‌ها و مهارت‌هایی است که در Box ۱-۱ بیان شده است.^{۳۱}

تعاریف کلیدی

(EVIDENCE) شواهد: مجموعه‌ای از تمامی تحقیقات معتبر است که به یک سوال خاص پاسخ می‌دهد.^{۳۲}

Evidence based medicine (طبابت مبتنی بر شواهد): یکپارچگی بهترین شواهد تحقیقاتی با تجربیات بالینی ما و شرایط و سودمندی مخصوص بیمار.^{۳۱}

Evidence based dentistry (دندانپزشکی مبتنی بر شواهد): رویکرد مراقبت‌های سلامت دهان که نیازمند تلفیق ارزیابی‌های سیستماتیک شواهد عملی مرتبط با کلینیک، مرتبط با تاریخچه و شواهد پزشکی و دهانی بیمار با تجربه بالینی دندانپزشک و نیازهای درمانی و خواسته‌های بیمار.^{۳۳}



شکل ۱-۱ تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد

اصول تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد

استفاده از بهترین شواهد موجود، جایگزین تجارب یا اطلاعات بالینی حاصل از بیماران نمی‌باشد. بلکه بعد دیگری در فرایند تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد فراهم می‌کند،^{۱۹} که در رابطه با شرایط بالینی بیمار قرار دارد (شکل ۱-۱). این نوع فرایند تصمیم‌گیری تحت عنوان تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد نامیده می‌شود. EBDM تنها متخصص علم پزشکی یا نوعی نظام سلامتی خاص نمی‌باشد، بلکه نشانگر مسیر میانبر از به کارگیری شواهد در تصمیمات بالینی است. EBDM بر حل مشکلات بالینی تمرکز کرده و شامل دو اصل اساسی زیر می‌باشد:^{۱۳}

- ۱- شواهد هیچگاه به تنهایی جهت تصمیم‌گیری در کلینیک کفایت نمی‌کند.
 - ۲- به منظور راهنمایی در تصمیم‌گیری بالینی، سلسله مراتب کیفیت و قابلیت به کارگیری مدارک در نظر گرفته می‌شود.
- EBDM فرایندی سازمان یافته است که مجموعه‌ای از اصول مرسوم را جهت تفسیر تحقیقات بالینی تلفیق می‌کند و ارزش کمتری را برای اختیار یا عرف قائل است. برخلاف EBDM تصمیم‌گیری‌های قدیمی بیشتر متکی بر نظرات فردی، تجارب بالینی غیر جامع، و اصول پاتوفیزیولوژی می‌باشند.^{۱۳}

دندانپزشکی مبتنی بر شواهد

از دهه ۱۹۹۰، نهضت مبتنی بر شواهد، به پیشرفت خود ادامه داده و با بعضی تغییرات در تعریف جهت اختصاصی‌تر کردن آن به بخش‌های خاصی از مراقبت‌های سلامتی، در حال حاضر به طور گسترده‌ای در میان حرفه‌های مراقبت سلامتی پذیرفته شده است. انجمن دندانپزشکی آمریکا (ADA)، دندانپزشکی مبتنی بر شواهد (EBD) را این طور تعریف کرده است: «رویکردی در مراقبت سلامت دهانی است که نیاز به اجماع قضاوتگرانه ارزیابی‌های سیستماتیک شواهد علمی مرتبط با کلینیک، در رابطه با تاریخچه و شرایط دهانی و پزشکی بیمار، تجارب بالینی دندانپزشک و نیازهای درمانی و خواسته‌های بیمار دارد.»^۳ همچنین مرکز دندانپزشکی مبتنی بر شواهد ADA (www.ebd.ada.org) برای تسهیل ارتباط EBD با درمان‌های بالینی تأسیس شده است.

تعریف ADA، هم‌اکنون در استانداردهای اعتبارگذاری ADA برای برنامه‌های

کادر ۱-۱

مهارت‌ها و توانایی‌های مورد نیاز برای به کار بردن فرایند تصمیم‌گیری بر اساس شواهد:

- ۱- تبدیل مسائل و اطلاعات مورد نیاز به سؤالات بالینی که قابل پاسخگویی باشند.
- ۲- انجام جستجوی کامپیوتری با حداکثر بهره‌وری در یافتن بهترین شواهد خارجی برای پاسخگویی به سؤالات
- ۳- ارزیابی بالینی شواهد برای اعتبار و سودمند بودن آنها (کاربرد بالینی)
- ۴- کاربرد نتایج ارزیابی، یا شواهد در اعمال بالینی
- ۵- سنجش فرایند و عملکرد شما

یک متدولوژی در محیط بالینی داده و جهت حل مشکلات بالینی مسیر موثری را بنا نهاد. این متدولوژی جدید با نام **evidence-based medicine (EBM)** طبابت مبتنی بر شواهد نام گذاری شده است.^{۱۳}

اگر چه استفاده از مدارک به عنوان راهنمایی برای تصمیمات بالینی، پدیده نوینی نمی‌باشد، EBM از جنبه‌های زیر جدید است:

- شیوه‌های تهیه مدارک با کیفیت بالا، مثل کارآزمایی بالینی کنترل شده (randomized controlled trial) و روش‌های دیگر با طراحی مناسب.
- روش‌های آماری برای ترکیب و آنالیز مدارک (مطالعات مروری جامع سیستماتیک) و متآنالیز
- روش‌های دستیابی به مدارک (پایگاه الکترونیکی داده‌ها) و به کارگیری آنها (تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد) و راهکارهای عملی.^{۹۱۰}

همچنین تغییراتی انجام شده تا معین شود که چه عواملی شواهد (مدارک) را تشکیل می‌دهند و چگونه می‌توان منابع سوگرایی (bias) را به حداقل رساند. مقادیر مزایا و خطرات را به صورت کمی عنوان کرد، و روحیات بیمار را در نظر گرفت.^{۱۳} «به عبارتی دیگر، عملکرد مبتنی بر شواهد، تنها اصطلاح جدیدی برای یک عقیده قدیمی نبوده و به دنبال پیشرفت‌های صورت گرفته، عمل‌کننده نیاز به ۱- مهارت‌های جستجوی online به طور مؤثرتر و مفیدتر جهت یافتن شواهد موجود و ۲- مهارت‌های ارزیابی‌کننده دقیق جهت سنجش سریع و دسته‌بندی موارد ارزشمند و مفید از غیر آن دارد.»^{۲۸}

جدول ۱-۱

انواع سوالات مرتبط با نوع روش مطالعه و سطح شواهد

Type of Question	Methodology of Choice ²³	Question Focus ²³
Therapy, prevention	Meta-analyses (MA) or systematic review (SR) of randomized controlled trials (RCTs) SR of cohort studies	Study effect of therapy or test on real patients; allows for comparison between intervention and control groups; largest volume of evidence-based literature.
Diagnosis	MA or SR of controlled trials (prospective cohort study) <i>Controlled trial</i> (Prospective: compare tests with a reference or "gold standard" test.)	Measures reliability of a particular diagnostic measure for a disease against the "gold standard" diagnostic measure for the same disease.
Etiology, causation, harm	MA or SR of cohort studies <i>Cohort study</i> (Prospective data collection with formal control group)	Compares a group exposed to a particular agent with an unexposed group; important for understanding prevention and control of disease.
Prognosis	MA or SR of inception cohort studies <i>Inception cohort study</i> (All have disease but free of the outcome of interest.) <i>Retrospective cohort</i>	Follows progression of a group with a particular disease and compares with a group without the disease.

دندان‌ها در اثر ترامادر case scenario (شکل ۱-۲ و ۱-۳ آمده است)

پرسیدن سوالات مناسب: فرایند PICO

فراگیری مهارت‌های لازم در تبدیل نیازها و مسائل اطلاعاتی به سوالات کلینیکی مشکل است. اما این امر در اعمال مبتنی بر شواهد اساسی است. این فرایند تقریباً همواره با سوال یا مشکل بیمار آغاز می‌شود. یک سوال خوب سازمان یافته شامل ۴ جزء می‌باشد که در آن مشکل بیمار یا جامعه (Population P)، مداخله (Intervention I)، مقایسه (Comparison C) و نتیجه (Outcome: O) تحت عنوان PICO شناسایی می‌شود.^{۳۱}

در صورتی که این چهار جزء به وضوح و اجماع شناسایی شده باشد، می‌توان از ساختار زیر جهت سازمان‌دهی به سوال استفاده کرد:

«آیا برای بیمار دچار ... (P)، ... (I)، در مقایسه با ... (C) در بهبود/بدتر کردن ... (O) مؤثر است؟»

طرح استفاده از PICO جهت در چهارچوب قرار دادن سوال^۱، هدف کلیدی زیر را برآورده می‌کند:

۱- PICO کلینسین را مجاب می‌کند تا به آنچه که او و بیمار به عنوان مهم‌ترین مسأله و نتیجه اعتقاد دارند، متمرکز شود.

۲- PICO با شناسایی اصطلاحات کلیدی که در جستجو (scenario) استفاده می‌شود مرحله بعدی در فرایند جستجوی کامپیوتری را تسهیل می‌کند.^{۳۱}

تبدیل نیازهای اطلاعاتی به یک سوال کلینیکی در scenario نشان داده شده است. ۲ مدل سوال PICO نوشته شده است: ۱- برای یک بیمار که دندان‌های luxate avult شده و replant شده است (P)، آیا در مان زود هنگام پالپ (۱۰ تا ۱۴ روز) (I) در مقایسه با درمان‌های دیر هنگام آن (پس از ۱۴ روز) (C) احتمال موفقیت در یکپارچگی دندان و ترمیم فانکشنال بافت پرئودنتال را افزایش داده و احتمال تحلیل انکیلوز را کاهش می‌دهد؟ (O)

۲- برای یک بیمار که دندان‌های luxate شده و replant شده است (P) آیا اسپلینت کوتاه مدت (۷-۱۴ روز) (i) در مقایسه با اسپلینت بلندمدت (۲ تا ۴ هفته) (C) احتمال موفقیت در یکپارچگی دندان و ترمیم فانکشنال بافت پرئودنتال افزایش داده و احتمال تحلیل و انکیلوز را کاهش می‌دهد؟ (o)

PICO کلینسین را جهت شناسایی صحیح مشکل، نتایج و پیامدهای مرتبط

آموزشی دندانپزشکی ثبت شده است.^۳ از دانشکده‌های دندانپزشکی انتظار می‌رود که امکاناتی را برای پرورش دانش‌آموختگانی متفکر، قادر به حل مشکلات و استفاده کننده یافته‌های تحقیقاتی جدید فراهم سازند تا آنها قادر باشند که در طول زندگی همواره فراگیرنده باشند. این استانداردهای معتبر نیازمند یادگیری مهارت‌های EBDM هستند، تا اینکه دانش‌آموختگان بتوانند شواهد موجود را یافته، ارزیابی کرده و در پروسه تصمیم‌گیری خود تلفیق کنند.^۳

نکته کلیدی

اولین قدم در تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد پرسیدن سوال درست است. باید پرسش به گونه‌ای باشد که در عین سادگی مختص سناریوی کلینیکی باشد. تقسیم سوالی که می‌خواهید پرسید به اجزای آن:

problem population: P

I: مداخله intervention

Comparison: C

O: نتایج Outcome

و سپس ترکیب آنها جستجوی شواهد و مدارک دقیق را تسهیل می‌کند.

فرایند و مهارت‌های تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد

پیشرفت در اعمال مبتنی بر شواهد از طریق منابع اطلاعاتی علمی online مثل MEDLINE (pubMed) و نرم‌افزارهای web-based همچنین استفاده از کامپیوترهای رومیزی (desktop) که استفاده کنندگان را قادر به دسترسی سریع به شواهد کلینیکی مربوطه می‌کند، امکان‌پذیر شده است. این ترکیب «تکنولوژی» و «شواهد خوب» به متخصصین مراقبت‌های سلامت اجازه می‌دهد تا فواید حاصل از تحقیقات کلینیکی را در مورد بیمار به کار گیرند.^{۳۹}

EBDM نشان می‌دهد که کلینسین‌ها هرگز نمی‌توانند به طور کامل در مورد تمام شرایط، داروها، مواد یا محصولات موجود، به روز باقی بمانند و به این ترتیب مکانیزمی را جهت تلفیق یافته‌های تحقیقاتی موجود با اعمال (Practice) روزانه جهت پاسخ به سوالات و به روز ماندن با نوآوری‌های دندانپزشکی مهیا می‌کند. تفسیر فرایند EBDM به عمل، براساس قابلیت‌ها و مهارت‌های ذکر شده در ۱-۱ BOX می‌باشد.^{۳۱} این روش به طور واضح در سناریو یک بیمار واقعی (avulation و luxation)

گزارش یک بیمار - کاربرد بالینی تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد

کلینیسین تماسی از والدین یک بیمار ۱۳ ساله مؤنث که با یک توپ نرم دچار ضربه‌ای به صورت شده بود، دریافت کرد. وی توسط بهیاران محلی که در فاصله ۳۰ دقیقه‌ای در شمال مطب دندانپزشکی حضور داشتند، معاینه شده بود. بهیاران هر گونه آسیبی در سر و گردن و دیگر مسایل پزشکی را رد کردند و به دندانپزشک اطلاع دادند که ترامای دندانی آسیب اصلی وی می‌باشد. دندانپزشک و دستیارش، بیمار و والدینش را ۴۵ دقیقه بعد از ترامای دندانی ملاقات کردند. دندان‌های بیمار پس از حادثه در دهانش باقی مانده بود. شکل ۱-۲A معاینات اولیه بیمار را نشان می‌دهد. ترجیح بیمار و والدینش این بود که هر کاری برای نگهداشتن دندان‌ها انجام شود. پس از اینکه ناحیه تمیز شده و شستشو داده شد، مشخص شد که دندان انسیزور سانترال راست فک بالا کاملاً از ساکت خارج شده (evulsion) بود و دندان سنترال چپ فک بالا و انسیزورهای لترال دچار لقی جانبی (lateral luxation) علاوه بر این یک شکستگی جزئی استخوان آلوئولار در گیرکننده‌های ریشه‌های سنترال چپ و انسیزورهای لترال فک بالا بود، و وجود داشت (شکل ۱-۲B). کلینیسین دندان را مجدداً در جای خود قرار داده و بافت‌های لته‌ای را با بخیه در مجاورت هم قرار داد (شکل ۱-۲C). یک اسپلینت ثابت و دقیق با [®]Ribbon و کامپوزیت فلو قرار داده شد (۱-۲D) و یک رادیوگرافی تهیه شد (۱-۲E).

معاینه رادیوگرافی

رادیوگرافی کاشت مجدد انسیزورهای سانترال فک بالا و انسیزور لترال چپ را در محل صحیح ساکت را نشان می‌دهد و مجاورت صحیح استخوان آلوئولاری که دچار شکستگی شده بود را با سنترال چپ و انسیزورهای لترال فک بالا تایید کرد. همچنین استنت در این رادیوگرافی واضح بوده که نشان‌دهنده اسپلینت شدن دندان‌های جایجا شده می‌باشد.

به علت مشکل بودن قرار دادن اسپلینت و ریسک نکردن در مورد جایجایی دندان‌ها و شکستن پیش از موعد اسپلینت، کلینیسین تمایل به انجام درمان آندودنتیک تا زمان دستیابی به اطلاعات قابل استناد نداشت. وی نیاز داشت تا بهترین زمان بندی خارج کردن پالپ و اسپلینت که بهترین نتیجه و پروگنوز برای ترمیم فراهم می‌کند را تعیین کند. شکل ۱-۳ نمودار مسیر تصمیم‌گیری از تماس تلفنی تا حل مسئله را نشان می‌دهد.



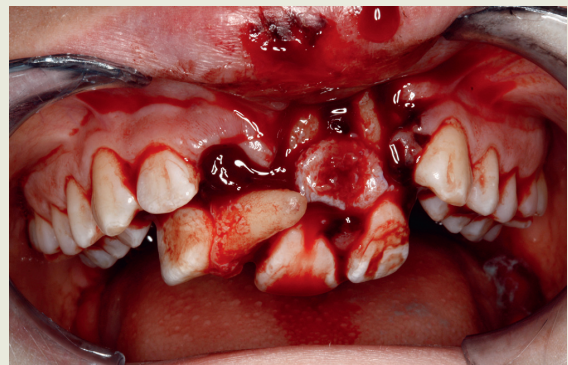
شکل ۱-۲C: Replantation دندان لق شده و خارج شده



شکل ۱-۲A: معاینه اولیه بیمار



شکل ۱-۲D: دندان جایگذاری شده و اسپلینت شده



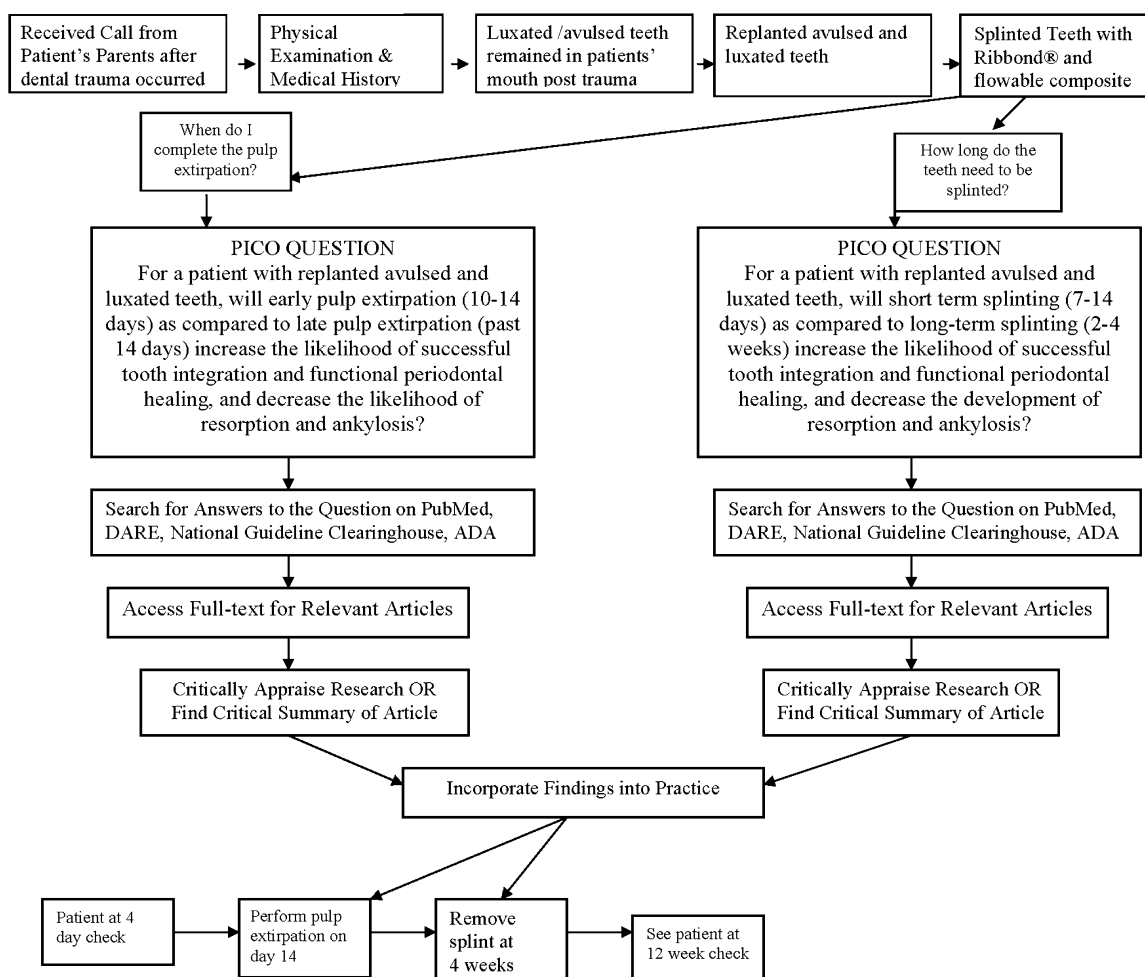
شکل ۱-۲B: ناحیه تراما به دنبال شستشو

ادامه کادر ۱-۲

گزارش یک بیمار - کاربرد بالینی تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد



شکل ۲E-۱: رادیوگرافی پس از قرار دادن اسپلینت



شکل ۳-۱: مسیر تصمیم‌گیری از تماس تلفنی تا راه‌حل درمانی

سطح شواهد

همانطور که قبلاً گفته شد یکی از اصول EBDM وجود سلسله مراتب در شواهد جهت هدایت تصمیم‌گیری می‌باشد. بالاترین مرتبه برای درمان، CPGs هستند (شکل ۱-۴) که اظهارات سیستماتیک جهت کمک به کلینسین و بیمار برای مراقبت مناسب در شرایط خاص بالینی می‌باشند.^۸ CPGها باید بر اساس بهترین شواهد علمی موجود، به ویژه از MAS و SRS باشد که همه آنچه در مورد یک موضوع شناخته شده است را به صورت عینی در کنار هم قرار دهد. سپس سطح و کیفیت شواهد توسط گروهی از کارشناسان که CPG را تدوین می‌کنند، آنالیز می‌شود. بنابراین هدف این راهبردها، تبدیل تحقیقات به کاربرد عملی می‌باشد.

همچنین، راهبردها در طول زمان با تکامل شواهد، تغییر خواهند کرد که تأکیدی است بر اهمیت به روز ماندن با متون علمی یک مثال در این زمینه تغییر راهبردهای انجمن قلب آمریکا برای جلوگیری از اندوکاردیت عفونی در ارتباط با پیش‌داری قبلی از پروسه‌های بهداشتی دهانی و دندانپزشکی می‌باشد.^۹ قبل از راهبردهای سال ۲۰۰۷، آخرین به روزرسانی در ۱۹۹۷ انجام شده بود و قبل از آن از زمانی که از اولین راهبرد در سال ۱۹۹۵ منتشر شد، هشت به روزرسانی دیگر در مورد رژیم‌های اولیه برای پروسه‌های دهانی وجود داشت. در به روزرسانی سال ۲۰۰۷، توجهی که برای بازنگری اسناد ۱۹۹۷ فراهم شد به طور برجسته این بود که راهبردهای قبلی بیشتر بر اساس عقاید کارشناسان و تعداد کمی مطالعه Case کنترل بود. حالا با انجام تحقیقات بیشتر توانایی سنتز یافته‌هایی جهت فراهم کردن شواهد عینی تر برای این که مبنای توصیه‌ها قرار گیرند، وجود داشت.^۵

بمراقبت‌های اختصاصی مربوط به آن بیمار راهنمایی می‌کند. از طرفی نوع شواهد و اطلاعات مورد نیاز جهت حل مشکل و نیز ملاحظات لازم در ارزیابی اثربخشی مداخله و به کارگیری فرایند EBDM شناسایی می‌شوند. بنابراین EBDM از طریق سنجش نتایج مراقبت‌ها و درون‌اندیشی از ارتقاء پیوسته کیفیت پشتیبانی کند.

قبل از انجام جستجوی کامپیوتری، مهم است که از انواع روش‌های مطالعات تحقیقاتی و روش مناسبی که با سوالات مختلف بالینی مرتبط است شناخت داشته باشیم. روش مطالعه نیز در عوض، مرتبط با سطح شواهد است. شکل ۱-۱ این ارتباط را نشان می‌دهد.

استفاده‌کننده صحیح از شواهد باشیم

شواهد معمولاً از مطالعات مربوط به سوالات راجع به درمان/پیشگیری، تشخیص، اتیولوژی/آسیب، و پیش‌آگهی بیماری همچنین از سوالات مربوط به کیفیت و اقتصاد مراقبت‌ها به دست می‌آیند. شواهد، ترکیبی از تمام مطالعات بارزشی است که به یک سوال خاص پاسخ می‌دهد و به این ترتیب آن را از یک مطالعه تحقیقاتی منفرد مجزا می‌کند.^{۱۵} وقتی که این اطلاعات ترکیب شوند، شواهد می‌تواند در تصمیم‌گیری در مورد این که آیا یک روش تشخیص یا یک درمان نسبت به سایر روش‌های تشخیصی یا سایر درمان‌ها موثر است و یا اخیر و تحت چه شرایطی موثر است مفید باشد. استفاده از EBDM زمانی بحث برانگیز است که تنها یک مطالعه تحقیقاتی در مورد یک موضوع خاص در دسترس است. در این موارد، افراد باید از نظر اعتماد به آن مطالعه، جوانب احتیاط را در نظر گیرند، چون ممکن است نتایج آن، در مطالعه دیگری نقض شده باشد و تنها تأثیر و نه اثربخشی آن مورد آزمایش قرار گرفته باشد. از آنجا که با انجام تعداد بیشتری از تحقیقات، بدنه شواهد نیز در طول زمان در حال تکامل است، این مسئله تأکیدی بر اهمیت حفظ به روز ماندن با متون علمی می‌باشد. مشکل دیگر در استفاده از EBDM زمانی است که مطالعات در دسترس محدود و ضعیف بوده و یا نتیجه‌گیری مناسبی انجام نشده باشد. در این شرایط تکیه بیشتر بر تجربیات بالینی و ترجیح بیمار قرار می‌گیرد تا شواهد علمی (شکل ۱-۱).

منابع شواهد

دو نوع منبع مبتنی بر شواهد، اولیه و ثانویه می‌باشند که عبارتند از:

۱- منابع اولیه مطالعات تحقیقاتی و نشریات بدیع (Original) می‌باشند که فیلتر و سنتز نشده باشند مانند یک مطالعه کنترل شده تصادفی (RCT) یا یک مطالعه کوهورت.

۲- منابع ثانویه مطالعات و نشریات سنتز شده از تحقیقات اولیه انجام شده می‌باشند. اینها شامل راهنمای اعمال بالینی (CPGs)، مرورهای سیستماتیک (SRS)، متاآنالیزها (MAS) و پروتکل‌ها و مرورهای مقالات مبتنی بر شواهد. این واژه معمولاً برای افرادی که در استفاده از EBDM تازه کار هستند، گنج‌کننده است زیرا، اگر چه SRS منابع ثانویه شواهد می‌باشند، نسبت به منابع اولیه مانند یک RCT، در سطح بالاتری از شواهد در نظر گرفته می‌شوند.

هر دو منابع اولیه و ثانویه می‌تواند توسط انجام یک تحقیق با استفاده از بانک‌های اطلاعاتی بیومدیکال مانند MEDLINE (Pub med)، EMBASE و بانک اطلاعاتی خلاصه مرورهای اثربخشی (DARE) یافت شود. منابع دیگر شواهد ثانویه مانند CPGs، توصیه‌های بالینی، پارامترهای مراقبت، position papers یا بیانیه‌های دانشگاهی مرتبط با اعمال دندانپزشکی را می‌توان بر روی سایت‌های سازمان‌های حرفه‌ای که مثال‌هایی در زیر آورده شده است، دسترسی پیدا کرد:

TABLE 1.2 Sources of Secondary Evidence

Sources	Websites
American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD): 2017–2018 definitions, oral health policies, and clinical practice guidelines	http://www.aapd.org/policies
American Academy of Periodontology (AAP): Clinical and scientific papers ¹	https://www.perio.org/resources-products/clinical-scientific-papers.html
American Dental Association (ADA), Center for Evidence-Based Dentistry	http://ebd.ada.org
American Heart Association (AHA): Prevention of bacterial endocarditis, recommendations	http://circ.ahajournals.org/content/116/15/1736.full.pdf+html?sid=ada268bd-1f10-4496-bae4-b91806aaf341
Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Guidelines and recommendations	http://www.cdc.gov/OralHealth/guidelines.htm
Cochrane Collaboration: A nonprofit organization dedicated to producing systematic reviews as a reliable and relevant source of evidence about the effects of health care for making informed decisions. ⁷	http://www.cochrane.org Cochrane Oral Health Group: http://ohg.cochrane.org
Journal: Evidence-Based Dentistry	http://www.nature.com/ebd/index.html
Journal: Journal of Evidence-Based Dental Practice	http://www.jebdp.com

جدول ۳-۱

واژگان جستجو برای هر سوال PICO

PICO Question 1 Search Terms		PICO Question 2 Search Terms
Tooth avulsion (MeSH) ²² OR Tooth replantation (MeSH) ²² Pulp extirpation OR root canal therapy (MeSH) ²² (Same intervention as above, however, timing is the real comparison so that is the factor in the final article selection.) Tooth integration OR functional periodontal healing OR root resorption (MeSH) ²² OR tooth ankylosis (MeSH) ²²	P I C O These terms were used as inclusion criteria and were not used when searching PubMed because only a few number of systematic reviews and guidelines were found just using the P, I, C terms.	Tooth avulsion (MeSH) ²² OR Tooth replantation (MeSH) ²² Splints (MeSH) ²² (Same intervention as above, however, timing is the real comparison so that is the factor in the final article selection.) Tooth integration OR functional periodontal healing OR root resorption (MeSH) ²² OR tooth ankylosis (MeSH) ²²

شواهد در مورد سؤالات مربوط به درمان یا پیشگیری از مطالعات CPG بر اساس متآنالیز یا SR تهیه شده از مطالعات RCT به دست می‌آید. هر چند، بالاترین سطح شواهد در مورد سؤالات مربوط به پیش‌آگهی، از مطالعات CPG بر اساس متآنالیز یا SR مربوط به مطالعات inception cohort به دست می‌آید.^{۲۷}

چون هر دو سوال سناریو هر مرتبط با پروگنوز می‌باشد، بالاترین سطح شواهدی برای آنها یک CPG بر پایه MAS و یا SRs از مطالعات کوهورت مقدماتی می‌باشد. اگر هیچ CPG یافت نشد، بالاترین سطح بعدی یک خلاصه نقدانه از یک MA یا SR از مطالعات کوهورت می‌باشد. در صورتی که خلاصه نقدانه نیز یافت نشد، MAS یا SRs از مطالعات کوهورت به دنبال مطالعات کوهورت منحصر به فرد، بالاترین سطح شواهد بعدی را فراهم می‌کند.

دانستن اینکه بالاترین سطح شواهد چیست و اینکه چه طور فیلترهای مبتنی بر شواهد به کار گرفته شوند، مهارت‌های ضروری برای جستجوی متونی یا بیشترین کارایی می‌باشند.^{۲۸} با استفاده از فیلترها، فرد می‌تواند تحقیقات را تصفیه کرده و citation را به نشریاتی مانند راهبردهای عملی، MAS, SRs, RCT و کارآزمایی‌های بالینی که بالاترین سطح شواهد هستند، محدود کند.

جستجو و کسب شواهد و اطلاعات

PubMed جهت فراهم سازی دسترسی به تحقیقات اولیه و ثانویه از متون biomedical طراحی شده است. PubMed دستیابی به MEDLINE، پایگاه اطلاعاتی فهرست کتب ملی پزشکی که دربرگیرنده رشته‌های مربوط به پزشکی، پرستاری، دندانپزشکی، دامپزشکی، سیستم مراقبت‌های سلامتی، و علوم پیش‌بالینی (Preclinic) می‌باشد را فراهم می‌سازد. MEDLINE شامل مطالعات موجود در کتب و خلاصه‌های مؤلفین از بیش از ۵۲۰۰ مجله biomedical منتشر شده در آمریکا و ۸۰ کشور دیگر می‌باشد. این داده‌های اطلاعاتی حاوی بیش از ۲۲ میلیون مطلب مربوط به تاریخ قبل از ۱۹۶۶ بوده و سالانه بیش از ۵۲۰,۰۰۰ مطلب جدید به آن اضافه می‌شود.^{۲۹} اغلب شناسایی واژگان مناسب جهت جستجو در PubMed کمک‌کننده است. این کار با استفاده از بانک اطلاعاتی عناوین موضوعات پزشکی (MeSH) انجام می‌شود. این بانک اطلاعاتی تعریف واژه‌ها را فراهم کرده و نشان می‌دهد که چگونه واژه‌ها در MEDLINE ایندکس می‌شود. واژه‌های PICO مربوط به سؤال را می‌توان در بانک اطلاعاتی MeSH جهت به حداکثر رساندن کارایی جستجو تایپ کرد. برای مثال، با تایپ کردن avulsed tooth که از واژه‌های

اگر CPG وجود نداشته باشد، منابع دیگری از شواهد ارزیابی شده [خلاصه‌های نقدانه ((CATs) Critical summaries)، عناوین ارزیابی شده نقدانه یا SRs, MAS, SRs (Critically appraised topics)، MAS, SRs یا مورد مطالعات تحقیقاتی مروری جهت کمک به بروز ماندن در دسترس است. MAS, SRs دارای پروتکل‌های سخت‌گیرانه‌ای برای کاهش سوگیری و سنتز پژوهش از بیش از یک مطالعه می‌باشند.

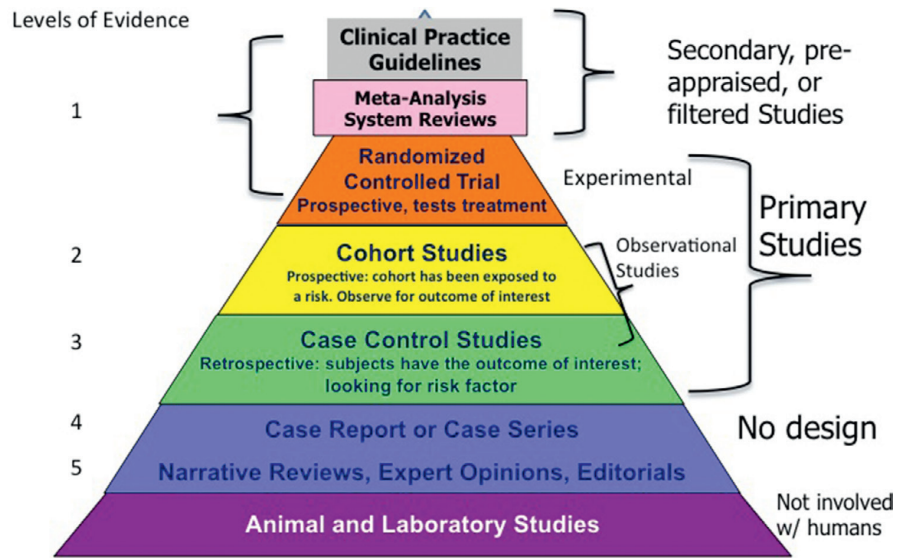
SR خلاصه‌ای از چندین مطالعه تحقیقاتی که به منظور بررسی یک سوال خاص انجام شده‌اند، فراهم می‌سازد. مطالعات SR از شاخص‌های واضح و روشن جهت بازیابی، ارزیابی و ترکیب شواهد حاصل از مطالعات RCT و سایر روش‌های Well-Controlled استفاده می‌کنند. مرورهای سیستماتیک با ارائه خلاصه مشخص از شواهد موجود در مورد یک موضوع، تصمیم‌گیری را تسهیل می‌کنند. SRs امکان مدیریت حجم بالای اطلاعات را فراهم می‌کند^{۲۵} و دستیابی به مطالعات جدید را تسهیل می‌کند.

متآنالیز یک فرآیند آماری است که اغلب همراه با مطالعات SR مورد استفاده قرار می‌گیرد. این مطالعه شامل ترکیب آنالیزهای آماری، چند مطالعه منفرد به یک آنالیز می‌باشد. وقتی که داده‌های اطلاعاتی از این مطالعات با هم دیگر تلفیق می‌شوند، معمولاً تعداد نمونه و قدرت (Power) مطالعه، افزایش می‌یابد. در نتیجه، این تأثیر ترکیبی می‌تواند دقت برآورد اثرات درمانی و خطرات در معرض قرار گرفتن (exposure) را افزایش دهد.^{۲۵}

شواهد دیگر غیر از مطالعات مروری جامع و متآنالیز، به ترتیب شامل مطالعات RCT منفرد، مطالعات cohort، مطالعات Case-Control، و سپس مطالعات غیر انسانی می‌باشند.^{۲۷} در غیاب شواهد علمی، نظرات توافقی افراد متخصص در آن زمینه تحقیقاتی و تجربه کلینیکی، مورد استفاده قرار می‌گیرد. (شکل ۱-۴)

این سلسله از شواهد مبتنی بر نظریه علیت (رابطه علت و معلول) و لزوم کنترل سوگرایی می‌باشد.^{۲۳، ۲۴} اگرچه هر سطحی می‌تواند در کل بیکره دانش نقش داشته می‌باشد، «تمام سطوح در تصمیم‌گیری برای بیماری به یک اندازه مفید نمی‌باشند».^{۲۳} با پیشروی به سمت رأس هرم، تعداد مطالعات و نیز میزان متون موجود کاهش می‌یابد، در حالی که قدرت آنها در پاسخ به سؤالات کلینیکی افزایش می‌یابد.

شواهد بر اساس دقت متدولوژی آن سنجیده می‌شوند و سطح شواهد مستقیماً مرتبط با نوع پرسشی است که سوال می‌شود، مثل موضوعاتی راجع به درمان با پیشگیری، تشخیص، اتیولوژی و پیش‌آگهی (جدول ۱-۱). برای مثال بالاترین سطح



شکل ۴-۱: سطوح شواهد بالینی



شکل ۵B-۱: ترمیم ۲ هفته بعد از تروما



شکل ۵A-۱: رادیوگرافی پری اپیکال به دنبال درمان ریشه



شکل ۵C-۱: ترمیم ۴ هفته بعد از تروما

سناریو case بود، در بانک اطلاعاتی MeSH، مشخص می‌شود، که واژه‌ی MeSH برای آن tooth avulsion است. این واژه به عنوان جا به جایی نسبی یا کامل دندان از ساپورت آلوئول تعریف شده است. این معمولاً نتیجه‌ی تروما می‌باشد. همچنین مشخص می‌شود که "tooth luxation" با واژه "tooth avulsion MeSH" مرتبط است. این موضوع جستجوکننده را آگاه می‌کند که tooth avulsion بهترین واژه جهت استفاده برای جستجو می‌باشد چون هم دندان avulse شده و هم Luxate شده را دربر می‌گیرد.^{۳۳}

با استفاده از ویژگی‌های بالینی نمایش داده شده PubMed فرد می‌تواند سریعاً مجموعه‌ای از citation‌هایی که پتانسیل پاسخ به پرسش مطرح شده را دارد، پیدا کند. هر چند بانک اطلاعاتی آنالین، دسترسی سریعتری را به متون فراهم می‌کند، دانستن اینکه چگونه بانک اطلاعاتی، اطلاعات را فیلتر می‌کند و درک چگونگی استفاده از واژگان جستجو و ویژگی‌های بانک اطلاعاتی، اجازه انجام جستجوی مؤثرتری را می‌دهد.

جدول ۴-۱

مثال‌هایی از راهبردهای تحلیلی مهم

Guide	Purpose
CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) statement ³ http://www.consort-statement.org/	To improve the reporting and review of RCTs.
PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) http://www.prisma-statement.org/	To improve the reporting and review of SRs.
CASP (Critical Appraisal Skills Program) ⁹ http://www.casp-uk.net/	To review RCTs, SRs, and several other types of studies.

RCTs, Randomized controlled trials; SRs, systematic reviews.



شکل ۵D-۱: ترمیم ۱۲ هفته بعد از تراما



شکل ۵E-۱: بیمار ۲ سال بعد از تراما

ارزیابی شواهد

پس از شناسایی شواهد گردآوری شده، به منظور پاسخ به یک سوال، دارا بودن مهارت در درک شواهد یافت شده، حائز اهمیت است. در تمام موارد لازم است که شواهد مورد بازدید قرار گیرند، که آيا روش‌ها به طور دقیق و صحیح به کار رفته‌اند یا خیر. گروه‌های بین‌المللی مبتنی بر شواهد چک لیست‌ها و فرم‌های ارزیابی را ترتیب داده‌اند که استفاده‌کننده (user) را از طریق یک سری سؤالات بله و خیر سازمان یافته جهت تعیین اعتبار مطالعه منفرد یا مطالعه مروری جامع راهنمایی می‌کند. در جدول ۴-۱ اسامی و وب‌سایت‌های راهنمای متفاوت را که می‌توانند برای آنالیز دقیق استفاده شوند، آورده شده است.

شیوه‌های معمول گزارش نتایج

وقتی که نتایج معتبر تشخیص داده شدند، مرحله بعدی تعیین این مطلب است که آیا این نتایج و فواید (یا مضرات) احتمالی، حائز اهمیت است یا خیر. Straus و همکارانش^{۳۱} در مورد هر نوع مطالعه‌ای شاخص‌هایی را تعیین کردند که از لحاظ کلینیکی مفید می‌باشند. برای مثال، جهت تعیین اهمیت نتایج درمانی، انتظار می‌رود که مقالات:

(CER) control event rate.

(EER) experimental event rat.

Absolute and relative risk reduction (ARR or RRR).

(NNT) numbers needed to treat و

را گزارش کنند. NNT تعدادی از بیماران (نظیر سطوح، پاکت‌های پر یودنتال) را نشان می‌دهد که لازم است با روش درمانی یا مداخله مورد نظر درمان شوند تا یک

چون دو سؤال بالینی که بر آن متمرکز شدیم (PICO) از case‌های بالینی ایجاد شده بود، دو جستجوی مجزا انجام شد که هر کدام برای یک PICO بود. علاوه بر PubMed از چندین بانک اطلاعاتی دیگر برای یافتن شواهد سطح بالا استفاده شده از اینها شامل بانک اطلاعاتی خلاصه مروری بررسی اثرات. <http://www.crd.york.gov>، مؤسسه راهبردهای ملی (<http://www.guideline.gov>)، وب‌سایت مرکز ADA برای دندانپزشکی مبتنی بر شواهد (<http://ebd.ada.org>) وب‌سایت انجمن دندانپزشکی کودکان آمریکا (www.appd.org)، و انجمن اندودنتیست‌های آمریکا (www.aqe.org) می‌باشند که منابع مناسبی را فراهم می‌کنند.

هنگامی که جستجو برای شواهد انجام می‌گیرد، سوال PICO جستجو را هدایت می‌کند^{۳۲} (جدول ۳-۱). با استفاده از واژگان کلیدی مشخص شده در سوال PICO و ترکیب آنها با کاربرد OR و AND، مقالات مرتبط را می‌توان به تعدادی که قابل مدیریت کردن باشند محدود کرد.

در اولین جستجو این واژگان به کار رفت:

(tooth avulsion OR tooth replantation) AND (pulp extirpation OR root canal therapy).

نتیجه این جستجو، ۵۹۰ مقاله بود مطالعات راهبردهای عملی، MAS و SRs با استفاده از هر یک از این سه فیلتر به صورت جداگانه، محدود شدند به طوری که هر یک از این نوع مطالعات شناسایی شود. یافته‌ها متشکل از چهار راهبرد عملی شامل انجمن اندودنتیست‌های آمریکا و انجمن بین‌المللی تروماشناسی دندانپزشکی، یک خلاصه نقدانه از یک SR و یک SR بود. در جستجوی دوم این واژگان به کار رفت.

"(tooth avulsion OR tooth replantation) AND splints."

نتیجه این جستجو ۳۴۰ مقاله بود. مجدداً مطالعات به راهبردهای عملی SRs MAS، با استفاده از فیلتر برای هر کدام به صورت مجزا، محدود شد. نتایج مربوطه شامل چهار راهبرد عملی از انجمن بین‌المللی تروماشناسی دندانپزشکی و دندانپزشکی کودکان، یک MA و یک SR بود. (شکل ۳-۱) مروری بر جزئیات مراحل تصمیم‌گیری در این کیس و نتایج آن را نشان می‌دهد^{۳۳}.

مقاله‌ای که به عنوان تحقیقات مرتبط انتخاب شد، شامل هر جنبه‌ای از سؤال PICO بود. معیار ورود عبارت بود از: جمعیت بیماران مورد مطالعه می‌بایست دارای دندان ریپلانت شده یا لوکسه شده باشد، مطالعه، مداخله برای هر یک از دو سؤال PICO، خارج کردن پالپ و مدت زمان اسپلینت را مورد بررسی قرار داده باشد، و حداقل یکی از پیامدها مثل یکپارچگی دندان، ترمیم پر یودنتال فانکشنال، یا میزان تحلیل یا انکیلوز را اندازه‌گیری کرده باشد. همچنین به منظور کاهش نیاز به ارزیابی نقدانه، جستجو شامل خلاصه‌های نقدانه SRهای یافت شده، نیز بود.

از سوالاتی که در ارزیابی اثربخشی مداخله پرسیده می‌شود این است که آیا با مداخله یا درمان منتخب نتیجه مورد نظر حاصل شده است؟

EBDM یک راه ارزشمند است که تصمیم‌گیری عملی را جهت کسب نتایج مطلوب، هدایت می‌کند. در مورد دندان avult شده، سوالات PICO به بررسی تحقیقاتی می‌پردازد که نتایج کاهش ریسک تحلیل ریشه و انکیلوز دندان و افزایش ترمیم پرئودنتال را مطالعه کرده‌اند. با استفاده از EBDM، ارائه دهندگان می‌توانند مطمئن باشند که جدیدترین و مرتبط‌ترین شواهد موجود را در اختیار دارند که اساس تصمیم‌گیری درمانی برای به دست آوردن بهترین درمان با امکان نتیجه موفق می‌باشد. استفاده از روش EBDM نیاز به دانستن نظریات جدید و فراگیری مهارت‌های جدید دارد. سوالاتی راجع به هر یک از مراحل فرایند EBDM می‌توانند در ارزیابی اعمال خود (self-performance) پرسیده شود. برای مثال برنامه جستجوی انجام شده برای یافتن شواهد مناسب و مرتبط برای پاسخ به سوال مطرح شده تا چه اندازه درست طراحی شده بود؟ مثل اغلب یادگیری‌ها، زمان و تمرین جهت تبحر در تکنیک‌های جدید ضروری می‌باشند.

موارد مهم فصل

رویکرد EBDM به واسطه ارائه مهارت‌هایی به دندانپزشکان در یافتن، فیلتر موثر، مداخله و به کارگیری یافته‌ها تحقیق، شکاف بین تحقیقات کلینیکی و واقعیت‌های عملی را می‌بندد، چنانکه آنچه می‌داند در مراقبت‌هایی که اعمال می‌کند منعکس می‌شود.

EBDM نیاز به زمان و تمرین برای یادگیری و استفاده دارد

EBDM یک راه موثر برای کلینیسین است که به‌روز باشد و پتانسیل نتایج

درمانی موفق بیمار را به حداکثر می‌رساند

نتیجه‌گیری

این رویکرد با فراهم کردن مکانیزمی که نقصان‌های علمی را مدنظر قرار می‌دهد، به دندانپزشک کمک می‌کند تا در جریان شرایط بیمار قرار گرفته و بهترین مراقبت ممکن را در مورد بیمار صورت دهد.

با استاندارد شدن اعمال EBDM افراد باید در مورد آنچه که شواهد را تشکیل می‌دهند و نیز چگونگی گزارش آن، مطلع باشند. دانش متدلوژی مبتنی بر شواهد و افتراق بین انواع مختلف مقالات، مثل مطالعات مروری جامع و متون مروری، به کلینیسین اجازه می‌دهد که در مورد اعتبار و تناسب یافته‌های گزارش شده بهتر قضاوت کنند. به منظور یاری به عمل‌کنندگانی با چنین جدیت مطالعات مروری جامع جهت پاسخگویی به سوالات کلینیکی خاص در حال تنظیم می‌باشند و مجلات جدید مختص اعمال مبتنی بر شواهد در حال چاپ می‌باشند تا به طور اجماع و کاربرپسند (user-friendly) خوانندگان را در مورد پیشرفت‌های مهم آگاه سازد. با تلفیق دانش خوب با قضاوت کلینیکی و خواسته‌های بیمار، قابلیت تصمیم‌گیری کلینیسین‌ها بهبود یافته و احتمال نتایج درمانی موفق برای بیمار به حداکثر ممکن می‌رسد.

بیمار (سطوح، پاکت‌های پرئودنتال) به بیمارانی که پاسخ مطلوب به درمان مورد نظر داده‌اند، افزوده شود. این نظریه‌ها در فصل ۲ به تفصیل توضیح داده می‌شود که ۱۲ ابزار مفید در ارزیابی علیت در بحث کلینیکال معرفی می‌کند.

در ارزیابی شواهد یافت شده برای case scenario، اولین تحقیق پژوهشی به دست آمده که اولین سوال PICO را پاسخ داده بود، یک SR منتشر شده خوب در مجله Dental Terminology سال ۲۰۰۹ است.^{۱۷} نتایج نشان دادند که رابطه‌ای بین درمان عصب‌کشی انجام شده پس از ۱۴ روز از دندان دوباره کاشته شده (replantation) و تحلیل انتهایی وجود دارد. یک خلاصه مهم و نقادانه مرتبط به موضوع نیز موجود بود.^{۱۸} این شواهد با دستورالعمل‌های بالینی انجمن بین‌المللی دندانپزشکی تروما سال ۲۰۰۷ در مورد عصب‌کشی طی ۱۰ تا ۱۴ روز پس از کاشت مجدد دندان (replantation) همخوانی داشت.^{۱۹}

راهکارهای عملی در manage کردن آسیب‌های حاد دندان‌های آکادمی دندانپزشکی کودکان آمریکا سوال دوم PICO را جواب داده است و آن یک اسپلینت انعطاف‌پذیر برای یک هفته برای دندان‌های avulse شده است. با این حال، برای موارد lateral luxation زمانی که تخریب استخوان مارچینال اتفاق افتاده است نیاز به ۲ تا ۴ هفته اسپلینت بیشتر است.^{۲۰}

علاوه بر این، یک SR خوب انجام شده در مورد مدت زمان اسپلینت کردن، شواهدی از عدم قطعی بودن ارتباط بین، اسپلینت کردن کوتاه مدت و افزایش احتمال ترمیم پرئودنتال فانکشنال، ترمیم قابل قبول، یا کاهش بروز تحلیل جایگزینی (Replacement Resorption) گزارش داد.^{۱۸} این مطالعه هیچ شواهدی مبنی بر عدم تجویز راهبردهای کنونی نشان نداد و پیشنهاد کرد که ترمیم موفقیت‌آمیز پرئودنتال بعد از Replantation احتمالاً تحت تأثیر زمان اسپلینت قرار نمی‌گیرد.

همچنان برای بیمار قابل اعمال است. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که تازمانی که مطالعه‌ای در آینده خلاف این را ثابت نکند، دندانپزشکان باید به استفاده از دوره زمانی توصیه شده (کنونی) برای اسپلینت کردن دندان‌های دائمی که پس از خارج شدن مجدد کاشته می‌شوند (Replantation) ادامه دهند.^{۱۸} SR دیگری برای اسپلینت کردن دندان‌های لق شده، و باریشه‌های شکسته که با بررسی‌های قبلی همخوانی دارد بیان کرد «انواع اسپلینت و دوره ماندگاری آنها به طور عمومی متغیرهای مهمی بر نتیجه‌های ترمیم نیستند».^{۲۱} این دو SRها با استفاده از فرم برنامه مهارت‌های ارزیابی نقادانه (CASP) برای ارزیابی مطالعات، سنجیده شدند (جدول ۱-۴).

کاربرد شواهد دندانپزشکی مبتنی بر شواهد در عمل

در این فصل، روند EBDM کاربرد شواهد در تصمیم‌گیری‌های بالینی را نشان داده است. کلینیسین از روند EBDM برای پاسخ دادن به دو سوال بالینی استفاده کرد. چندین منابع مرتبط وجود داشت که در تصمیم‌گیری و درمان بیمار استفاده شد. کلینیسین برای دندان‌های avulse و لق شده در طی زمان پیشنهادی ۱۰ تا ۱۴ روز عصب‌کشی انجام داد (شکل ۱-۵A) در تصویر ۱-۵B ترمیم در هفته دوم پس از تراما دیده می‌شود. کلینیسین اسپلینت را نیز در طی دوره زمانی پیشنهاد شده ۲ تا ۴ هفته برای دندان‌های لق برداشت. شواهد به همراه تجربیات بالینی کمک کرد که درمانی برای این بیمار انجام شود که با توجه به شدت ترامای دندان‌های وی، بهترین پروگنوز ممکن به دست آید. این به بیمار اجازه داد که دندان‌های خود را که بخش خواسته‌های بیمار در روند EBDM است، نگه دارد. شکل ۱-۵C بیمار را ۴ هفته پس از تراما نشان می‌دهد، شکل ۱-۵D بیمار را پس از ۱۲ هفته نشان می‌دهد، و شکل ۱-۵E نشان دهنده بیمار ۲ سال پس از تراما است.

ارزیابی نتایج

مراحل نهایی در فرایند EBDM عبارتند از: ارزیابی اثربخشی مداخله و نتایج کلینیکی و تعیین این مطلب که چه قدر فرایند EBDM موثر بوده است برای مثال، یکی

References

1. American Academy of Periodontology (AAP): Index of AAP guidelines, position papers, statements and parameters of care. <<https://www.perio.org/resources-products/clinical-scientific-papers.html>>.
2. American Academy on Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs: Guideline on management of acute dental trauma, *Pediatr Dent* 30(Suppl 7):175-183, 2008-2009.
3. American Dental Association (ADA): *Commission on Dental Accreditation: Accreditation standards for dental education programs*, Chicago, 2016, ADA. <<http://www.ada.org/en/~/media/CODA/Files/pde>>.
4. American Dental Association (ADA): ADA policy on evidence-based dentistry. Professional issues and research, ADA guidelines, positions and statements. <<http://www.ada.org/1754.aspx>>.
5. American Heart Association (AHA): Prevention of bacterial endocarditis, recommendations by the American Heart Association. See also Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al: Prevention of bacterial endocarditis, *Circulation* 96:358, 1997. <<http://circ.ahajournals.org/content/116/15/1736.long>>.
6. Bader J, Ismail A: Survey of systematic reviews in dentistry, *J Am Dent Assoc* 135:464, 2004.
7. Cochrane Collaboration: About us. <<http://www.cochrane.org/about-us>> and the Cochrane Oral Health Group <<http://ohg.cochrane.org>>.
8. Committee on Quality of Health Care in America IOM: *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*, Washington, DC, 2000, National Academy of Sciences.
9. Davidoff F: In the teeth of the evidence: the curious case of evidence-based medicine, *Mt Sinai J Med* 66:75, 1999.
10. Davidoff F, Case K, Fried P, et al: Evidence-based medicine: why all the fuss?, *Ann Intern Med* 122:727, 1995.
11. Eisenberg J: *Statement of health care quality before the House Subcommittee on Health and the Environment*, Washington, DC, 1997, Agency for Health Care Policy and Research Archive.
12. Evidence-Based Medicine Working Group: Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine, *JAMA* 268:2420, 1992.
13. Evidence-Based Medicine Working Group: *Users' guides to the medical literature: a manual for EB clinical practice*, ed 2, Chicago, 2008, American Medical Association.
14. Flores MT, Andersson L, Andreasen JO, et al: International Association of Dental Traumatology: Guidelines for the management of traumatic dental injuries. <<http://www.iadt-dentaltrauma.org>>.
15. Greenhalgh T: Is my practice evidence-based? Should be answered in qualitative, as well as quantitative terms, *BMJ* 313:957, 1996.
16. Haynes R: Some problems in applying evidence in clinical practice, *Ann N Y Acad Sci* 703:210, 1999.
17. Hinckfuss SE, Messer LB: An evidence-based assessment of the clinical guidelines for replanted avulsed teeth. Part I: timing of pulp extirpation, *Dent Traumatol* 25(1):32-42, 2009.
18. Hinckfuss SE, Messer LB: Splinting duration and periodontal outcomes for replanted avulsed teeth: a systematic review, *Dent Traumatol* 25(2):150-157, 2009.
19. Institute of Medicine: *Dental education at the crossroads: challenges and change*, Washington, DC, 1995, National Academy Press.
20. Kahler B, Heithersay GS: An evidence-based appraisal of splinting luxated, avulsed and root-fractured teeth, *Dent Traumatol* 24(1):2-10, 2008.
21. Long A, Harrison S: The balance of evidence: evidence-based decision making, *Health Serv J* 6(Suppl):1, 1995.
22. McKibbon A, Eady A, Marks S: *PDQ: evidence-based principles and practice*, Hamilton, Ontario, 1999, BC Decker.
23. MeSH. Database: PubMed (website): <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>>.
24. Miller SA, Miller G: User of evidence-based decision-making in private practice for emergency treatment of dental trauma: EB case report, *J Evid Based Dent Pract* 10:135-146, 2010.
25. Mulrow C: Rationale for systematic reviews, *BMJ* 309:597, 1994.
26. National Library of Medicine: Fact sheet, what's the difference between MEDLINE® and PubMed®? <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/dif_med_pub.html>.
27. OCEBM. Levels of Evidence Working Group: "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>>.
28. Palmer J, Lusher A, Snowball R: Searching for the evidence, *Genitourinary Med* 73:70, 1997.
29. Rosenberg W, Donald A: Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving, *BMJ* 310:1122, 1995.
30. Stewart C: Timing of pulp extirpation for replanted avulsed teeth, *Evid Based Dent* 10(3):72, 2009.
31. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, et al: *Evidence-based medicine: how to practice and teach it*, ed 4, London, 2011, Churchill Livingstone Elsevier.

فصل ۲

تفکر منتقدانه: ارزیابی مدارک

Philippe P. Hujuel

رئوس مطالب فصل

نتیجه‌گیری

دوازده ابزار برای ارزیابی مدارک

چکیده

دندان پزشکی هنوز به صورت گسترده بر پایه اصول هرم معکوس شواهد است. Case series و استدلال بیولوژیکی، با پایین ترین سطوح شواهد، مبنای کار روزانه قرار می‌گیرد. کار آزمایی‌های تصادفی، با بالاترین سطح شواهد مکرراً نادیده گرفته می‌شوند. در این فصل، بعضی راهبردهای تفکر منتقدانه در مورد چگونگی ارزیابی اطلاعات ارائه می‌شود، که در نتیجه بهترین شواهد شما را در تصمیم‌گیری کلینیکی راهنمایی کنند.

کلیدواژه‌ها:

Epidemiology , Biostatistics , Evidence – based dentistry , Evidence – based medicine , Controlled trials Case – control studies , Temporality , Cohort studies

مهمل (baloney detection kit)^{۲۱} است تا بتوان تجارت و کاسبی را از علم و نیز اظهارات پیشنهادی را از شواهد صریح و بدون ابهام تفکیک کرد. در این فصل در مورد ۱۲ ابزاری که می‌توانند در ارزیابی علّیت در علوم کلینیکی مفید باشند، بحث می‌شود.

دوازده ابزار برای ارزیابی مدارک

۱. شکاک باشید.

ما، از تمام ماشین‌ها، پیچیده‌تر و غیر قابل توجه‌تر هستیم.

Thomas Jefferson

بر اساس نتایج تعداد زیادی از مطالعات، تا سال ۱۹۹۰، نتیجه‌گیری شده بود که «اطلاعات موجود قویاً این فرضیه را تأیید می‌کند که کاروتنوئیدهای رژیم غذایی خطر سرطان ریه را کاهش می‌دهند».^{۲۵} تصور بر این بود که بتا کاروتن (β -carotene) به طور غیر فعال مانع از آسیب اکسیداتیو به دی‌اکسی ریبونوکلیک اسید (DNA)

بین سال‌های ۱۹۵۰ و ۲۰۱۶، ۲۲۹۰ مقاله‌ی علمی با تیترو بیماری‌های پریدنتال و داروهای آنتی‌میکروبیال به عنوان Medical subject headings منتشر شده است.

کدام یک از این مقالات اطلاعاتی را ارائه می‌کند که از لحاظ کلینیکی مرتبط باشد؟ آیا این مقالات مناسب از لحاظ کلینیکی، به درستی در دوره‌های آموزشی، کتاب‌های درسی یا مقالات مرور سیستماتیک گنجانده شده‌اند؟ اکتفای کامل به کتب مرجع می‌تواند خطرناک باشد.

Einstein اظهار کرده است که «اکثر یافته‌های علمی او، ناشی از قابلیت او در مشاهده تعداد قابل ملاحظه‌ای از تجربیات و مقالات موجود در مجلات، انتخاب تعداد بسیار اندکی از آنها که صحیح و نیز مهم بوده‌اند و چشم‌پوشی از سایرین، و بنا کردن یک تئوری از روی موارد صحیح بود.»^{۲۶} اغلب کلینیسین‌هایی که بر اساس شواهد عمل می‌کنند نیز احتمالاً در ارزیابی شواهد کلینیکی همین هدف را دنبال می‌کنند. در جستجو برای دستیابی به شواهد خوب، نیاز به یک «جعبه شناسایی شواهد

و لیبوپروتئین‌ها شده،^{۳۸} و این اعتقاد تا حدودی منجر به ۲۱۰ میلیون دلار فروش β -carotene در سال ۱۹۹۷ در ایالات متحده شد. آیا آن شواهد متقاعد کننده بود یا باید شکاکانه مورد ارزیابی قرار گیرد؟

دو مطالعه randomized controlled trial گسترده آغاز شد و هر دو به طور نابهنگام متوقف شدند چون آنها نشان داده بودند که β -carotene خطر سرطان ریه، خطر بیماری قلبی - عروقی، و به طور کلی خطر مرگ را افزایش می‌دهد.^{۳۹، ۴۰} در سال ۲۰۰۵، محقق اصلی یکی از این مطالعات گزارش کرد که « β -carotene باید به عنوان یک کارسینوژن انسانی در نظر گرفته شود».^{۴۱} در سال ۲۰۱۵، مطالعات mechanistic به شرح این مسأله پرداختند که چگونه یک ماده‌ی آنتی اکسیدان مثل بتا کاروتن، رشد و ماهیت تهاجمی تومورها را تسریع می‌کند.^{۴۲، ۴۳}

موارد مشابه در مورد موضوع‌هایی از جمله «تأثیر روغن‌های گیاهی بر سلامتی قلب»^{۴۴}، «محدودیت نمک در رژیم غذایی»^{۴۵} یا رژیم‌هایی که با کربوهیدرات بالا^{۴۶} در دست تحقیق است.

شواهد در مورد چگونگی درمان، تدابیر لازم، یا پیشگیری از بیماری‌های مزمن به طور فاحشی مخالف، متناقض، و غیر قابل اعتماد می‌باشند. Mark Twain، خاطر نشان کرده است که در خواندن کتاب‌های مربوط به سلامت محتاط باشند چون ممکن است یک غلط چاپی، منجر به مرگ افراد شود.^{۴۷} علاوه بر غلط چاپی، چند عامل قوی دیگر نیز در فزونی نتایج گمراه کننده نقش دارند.

۱- شناسایی یک درمان موفقیت آمیز برای بیماری‌های مزمن مورد بحث است. برآورد می‌شود که تنها کمتر از ۱/۱۰٪ از تمام درمان‌های تحقیق شده مؤثر می‌باشند. از آنجا که احتمال وقوع (odds) برای شناسایی مداخلات موفقیت آمیز در مورد بیماری‌های مزمن، بسیار کم است، اغلب درمان‌هایی که در مطالعات کلینیکی به عنوان درمان موفق شناخته شده بودند، غیر مؤثر یا حتی مضر از کار درآمدند.

۲- اغلب بیماری‌های مزمن پیچیده بوده و می‌توانند شامل هر دو علل محیطی و ژنتیک باشند. علت مشخص بیماری مانند تنباکو و شکر در ایجاد پریدنتیت معمولاً نادیده گرفته شده‌اند.^{۴۸} دانش ناکامل و اشتباه در مورد اتیولوژی بیماری مزمن، می‌تواند منجر به سلسله اشتباهاتی در اقدامات تشخیصی، پیش آگهی و درمان شوند.

۳- متدولوژی علمی ضعیف معضل شایعی است که در اکثر شواهد اطراف ما رخ نه کرده است. در عناوین مطبوعات معروف این مسأله بیان می‌شود: «Lies, damned Lies, and medical statistics»^{۴۹}، «تضعیف به واسطه خطای آماری: یک تصویر غلط شایع در میان دانشمندان موجب شبهه در اعتبار تعداد عظیمی از تحقیقات شد»^{۵۰}، و «آمار نادرست علم را زیر سؤال می‌برد»^{۵۱} «چگونه علم به مسیر اشتباه می‌رود؟»^{۵۲} - نهایتاً این احتمال باید در نظر گرفته شود که هیچ راه چاره‌ی سحر آمیزی در مقابله با اثرات مهلک شیوه‌ی زندگی (لایف استایل) متمدن وجود ندارد. یک ایده‌ی مشهور در قرن بیستم این بود. که می‌توان با تجویز ویتامین A از اثرات مضر سیگار جلوگیری کرده و نه به واسطه‌ی ترک آن. تجربیات مبنی بر استفاده از نسخه‌های این چنینی به عنوان محافظت در برابر روش‌های مضر زندگی بسیار فاجعه بوده است. ممکن است تمام این فاکتورها در پریدنتیتیکس نیز درگیر باشد، بنابراین وجود تردید در ارزیابی شواهد علمی لازم به نظر می‌رسد.

اول اینکه، وجود تعداد قابل توجه درمان‌های پریدنتال «مؤثر» ممکن است حاکی از ماهیت مزمن و بحث برانگیز بیماری باشند. قبل از سال ۱۹۱۷، صدها درمان برای پنومونی وجود داشت که هیچ یک از آنها مؤثر نبودند. قبل از ظهور آنتی‌بیوتیک‌ها در دهه ۱۹۴۰، در واقع هیچ یک از درمان‌های ذکر شده در مورد سسل کارآمد نبودند. «فراوانی روش‌های درمانی» برای بیماری‌های پریدنتال در حقیقت به معنای فقدان بوده - عدم وجود درمان مؤثر واقعی - اشاره بر این موضوع دارد که با یک بیماری مزمن چالش‌انگیز مواجه می‌باشیم. دوم اینکه، بیماری‌های پریدنتال تا حد زیادی دیگر به

عنوان بیماری‌های ساده و ابسته به پلاک که در گذشته تصور می‌شد، نمی‌باشند بلکه به عنوان بیماری‌های پیچیده‌ای (complex) در نظر گرفته می‌شوند. تشخیص، درمان، و تحقیق درباره بیماری‌های پیچیده (complex) بحث برانگیز است. سوم اینکه، سطح کیفیت علمی مطالعات پریدنتال پایین است.^۴ آزمون‌های مرجع اصلی توسط آمارهای اشتباه آنالیز شدند؛^{۳۴، ۳۶} اکثر مطالعات تصادفی شده (randomized) به طور صحیح تصادفی نشده‌اند؛^{۵۵} به علت توصیف بیماری پریدنتال به عنوان بیماری عفونی بدون مطالعات اپیدمیولوژیک کنترل شده، ممکن است پیشگامان اصلی اپیدمی در پرودنتیت دچار اشتباه شده باشند. شانس این که تحقیقات پریدنتال توانسته باشد از چالش‌ها و موانع علمی موجود در تحقیقات حیطه‌ی پزشکی گریخته باشد بسیار اندک بوده و عکس آن محتمل تر به نظر می‌رسد.

۲. به استدلال‌های بیولوژیک اعتماد نکنید

در تولد، مرگ و در استدلال، خطا اجتناب ناپذیر است.

Alexander Pope

اگر ضربان قلب نامنظم خطر مرگ را افزایش می‌دهد، و اگر encainide می‌تواند ضربان قلب نامنظم را به ضربان قلب طبیعی برگرداند، پس encainide باید موجب بهبود بقاء شود.^{۶۴} اگر چربی زیاد سرمی خطر سکته قلبی را افزایش می‌دهد، و اگر clofibrate می‌تواند به طور موفقیت آمیزی میزان چربی را کاهش دهد، clofibrate باید موجب بهبود بقاء شود.^{۶۷}

اگر استرپتوکوک موتانس باعث ایجاد پوسیدگی دندان می‌شود و اگر کلرگزیدین می‌تواند آن را حذف کند پس کلرگزیدین می‌تواند پوسیدگی را از بین ببرد.

چنین «تفکرات زنجیره‌ای سببی» (A موجب B می‌شود، B موجب C می‌شود، بنابراین، A موجب C می‌شود)، شایع و خطر آفرین است. این مثال‌های مربوط به منطق درمان اگر چه به ظاهر عقلانی و از نظر بیولوژیک قابل توجه می‌باشند نه تنها به بیماران کمک نکردند بلکه منجر به آسیب به آنها شدند. تفکر زنجیره‌ای سببی گاهی به عنوان «استنتاج قیاسی» (deductive inference)، «استدلال قیاسی» (deductive reasoning)، یا یک «سیستم منطقی» (logical system) تلقی می‌شوند. در علم ریاضیات، «وقتی که یونانیان روش قیاسی را ابداع کردند، در آنچه انجام می‌دادند صحیح بودند، و در تمام موارد صحیح عمل می‌کردند»^{۵۸} در پزشکی یا دندانپزشکی، تصمیم‌گیری‌ها بر اساس استدلال قیاسی «در تمام موارد صحیح نمی‌باشد» و مطمئناً عمومیت ندارد. به علت دانش ناکامل بیولوژی، استفاده از استدلال قیاسی برای تصمیمات کلینیکی می‌تواند خطر آفرین باشد. طی هزاران سال استدلال قیاسی نتوانست منجر به پیشرفت‌های پزشکی شود. در پزشکی مبتنی بر شواهد، مدارکی که بر اساس استنتاج قیاسی هستند، در سطح ۵ (Levels) که پایین‌ترین سطح شواهد موجود است، طبقه‌بندی می‌شوند.

ارتباط بالینی:

دستورالعمل‌های رژیم غذایی برای آمریکایی‌ها، توصیه برای نخ دندان کشیدن را به دلیل کمبود شواهد علمی کافی، رها کرده‌اند. نخ دندان کشیدن توسط کمپانی‌های بهداشت دهان و متخصص‌های دندان پزشکی بر اساس استدلال بیولوژیکی زیر، توصیه شده است:

پلاک دندان موجب پوسیدگی دندان می‌شود. نخ دندان، پلاک دندان را حذف می‌کند. در نتیجه، نخ دندان، ریسک پوسیدگی‌های دندان را کاهش می‌دهد. در قرن ۲۱، چنین استدلالی به عنوان شواهد جهت مؤثر بودن، دیگر مورد پذیرش نیست.

۲- مطالعه همگروهی (Cohort)، افراد در معرض (exposed) با افرادی که در معرض قرار نگرفته‌اند (nonexposed) مقایسه شده و از نظر وقوع نتیجه مورد نظر در طولانی مدت تحت پیگیری قرار می‌گیرند. اگر کثرت وقوع نتیجه بین افراد قرار گرفته در معرض با افرادی که در معرض قرار نگرفته‌اند، متفاوت باشد، ارتباطی بین اکسپوزر و نتیجه (endpoint) وجود دارد. مطالعه Cohort اغلب در تحقیقات کلینیکی غیر تجربی (یعنی، برای طرح‌های تحقیقاتی که در آنها از روش تصادفی کردن استفاده نشده است) طرح مطلوبی به شمار می‌رود. در پزشکی مبتنی بر شواهد، مطالعات Cohort، اگر درست اجراء شده باشند، در شواهد سطح ۲ عنوان می‌شوند.

۳- مطالعه مورد-شاهد (case-control). افراد «مورد» (افراد دارای نتیجه مورد نظر) با افراد «شاهد» (افراد فاقد نتیجه مورد نظر)، از نظر شیوع اکسپوزر با هم مقایسه می‌شوند. اگر شیوع اکسپوزر بین گروه مورد و گروه شاهد تفاوت داشته باشد، بین اکسپوزر و نتیجه ارتباط وجود دارد. در یک مطالعه مورد-شاهد، در انتخاب موارد (cases) و شواهد (controls) بدون سوگرایی (Bias) و در کسب اطلاعات قابل اعتماد در مورد علل احتمالی بیماری که در گذشته روی داده بود، بحث است. استفاده از مطالعات مورد-شاهد، به منظور کسب شواهد معتبر به عنوان بحث برانگیزترین طرح مطالعاتی به شمار می‌رود. به همین دلیل، در پزشکی مبتنی بر شواهد، مطالعات مورد-شاهد، اگر درست اجراء شده باشند، به عنوان شواهد سطح ۳ به حساب می‌آیند. هر سه طرح مطالعاتی به ما اجازه می‌دهند تا ارتباط بین اکسپوزر و نتیجه بررسی شوند. این ارتباط می‌تواند به صورت زیر نشان داده شود:

Exposure → Endpoint

یک چالش مهم در ارزیابی شواهد کنترل شده، تعیین این مسأله است که آیا ارتباط شناسایی شده (→)، از نوع سببی است یا خیر. معیارهای مورد استفاده جهت ارزیابی علیت، شامل عواملی مثل ارزیابی «زمان (تقدم و تأخر)»، «پیش فرض»، و میزان یا قدرت ارتباط گزارش شده است. برخلاف استنتاج قیاسی، که ارتباطات به دست آمده از آن صحیح یا غلط است، در مطالعات تجربی جامع نمی‌توان چنین صحت قطعی را به دست آورد. نتیجه‌گیری‌های مبتنی بر طرح‌های مطالعاتی کنترل شده، همواره همراه با در جاتی از تردید است و موجب محدودیت مایوس‌کننده‌ای برای کلینیسین‌هایی که در دنیای حقیقی کار می‌کنند و باید تصمیمات بله/خیر بگیرند، می‌شود.

۴. آیا عامل پیش از اثر روی داده است؟

ناخدا، شما نمی‌توانید قوانین فیزیک را تغییر دهید.

شخصیت «Scotty» در داستان تخیلی star trek

در سال ۲۰۰۱ مطالعه‌ای در British Medical Journal چاپ شد که پیشنهاد کرد که انجام دعا و مناجات معطوف به گذشته، زمان بستری بیماران دچار عفونت منتشر خونی را در بیمارستان کوتاه می‌کند.^{۴۵} تنها مشکل آن بود که قبل از آن که مناجات نامشخص به معبود نامشخص به جا آورده شود، بیماران از بیمارستان مرخص شده بودند. از نظر اکثر دانشمندان، این یافته که اثر (مدت زمان بستری در بیمارستان) پیش از عامل (دعا و مناجات) روی داده باشد، ناممکن است، و این یک مثال واضح از نقض زمان‌بندی (تقدم-تأخر) صحیح است؛ زیرا اثر پیش از علت فرض شده روی داده بود. در تحقیقات مربوط به بیماری مزمن، اغلب پی بردن به تقدم و تأخر (زمان‌بندی) مورد بحث بوده و سؤالات ساختاری مربوط به زمان‌بندی اغلب به نتیجه نمی‌رسد. برای مثال، در تحقیقات آلزایمر، آمیلوئید موجود در پلاک‌های وابسته به پیری در مغز اغلب به عنوان علت بیماری آلزایمر در نظر گرفته می‌شود، اما بعضی محققین پیشنهاد کردند که ممکن است آمیلوئید نتیجه باشد، نه علت بیماری آلزایمر، و آمیلوئید در واقع حتی می‌تواند محافظت‌کننده باشد.^{۴۴} یا به طور گسترده‌ای، باور بر این است که چاقی نتیجه‌ی پرخوری و فعالیت فیزیکی ناکافی است. در حالی که شواهد رو به افزایش

متأسفانه، اغلب دانش مادر مورد چگونگی پیشگیری، تدبیر، و درمان پرودنتیت مزمن به میزان زیادی وابسته به استنتاج قیاسی است. تصور می‌شود که تغییرات کم و کوتاه مدت در عمق پاکت یا سطح چسبندگی (attachment level) تبدیل به فواید محسوس و دراز مدت برای بیمار شده است، اما شواهد ناچیزی جهت تأیید این استنتاج قیاسی وجود دارد.

در یک مطالعه‌ی کوچک، بدون آنالیز آماری، پلاک دندان به انتقال وضعیت از یک لته‌ی بسیار سالم (Aarhus Super healthy gingiva) (با وضعیت بدون التهاب غیر طبیعی)، به جینجیویت تجربی (که با جینجیویت کلینیکی متفاوت است)، مرتبط بود.^{۴۸}

چنین مطالعاتی ثابت نمی‌کند که باکتری‌های پلاک دندان می‌تواند سبب ایجاد بیماری پرودنتال تخریبی باشد. هم‌چنین هنوز مشخص نیست که آیا جینجیویت تجربی و پلاک در بررسی‌های Site-Specific بیشتر یا کمتر از آن چیزی که صرفاً به واسطه‌ی شانس پیش‌بینی می‌شود، ارتباط دارند یا نه. یک مطالعه به دنبال مطالعه‌ی قبلی، در همان دانشکده و بر روی همان نمونه‌ها با طراحی مشابه انجام شد و هیچ وابستگی بین پلاک و جینجیویت پیدا نکرد.

شواهدی که نشان دهد که کنترل پلاک روی شایع‌ترین انواع بیماری‌های پرودنتال اثر می‌گذارد، هنوز ضعیف بوده و تا حد زیادی بر اساس مباحث «استدلال‌های بیولوژیک» می‌باشد.^{۴۳} جهت مستقر کردن پرودنتیکس در موقعیت علمی پایدارتر نیاز است که به شواهد با سطح بالاتر (بالا تر از استدلال بیولوژیک) روی آورد.

استدلال بیولوژیکی به طور فزاینده‌ای تبدیل به یک منطق غیر قابل قبول جهت پیشنهاد در مان‌های دندان پزشکی می‌شود.

۳. چه سطحی از مدارک کنترل شده موجود است؟

توسعه علم در غرب، مبتنی بر دو دستوراد عظیم است: ابتکار یک سیستم منطق رسمی (در هندسه اقلیدسی) از طریق فلاسفه یونانی، و کشف امکان یافتن روابط سببی از طریق آزمون‌های سیستماتیک (طی دوره رنسانس).

Albert Einstein

تفکر منطقی نیاز به اتکا به استنتاج قیاسی (استدلال بیولوژیک) یا آزمون‌های جامع (سیستماتیک) دارد (گاهی به آن استدلال القایی اطلاق می‌شود). به عنوان نمونه، آغاز تجربیات سیستماتیک در فیزیک را به گالیله نسبت می‌دهند. جالب این که، تا نیمه دوم قرن بیستم طول کشید تا تجربیات سیستماتیک جزئی از تحقیقات کلینیکی بشمار آید. در حال حاضر، سه تحقیق سیستماتیک در تحقیقات کلینیکی مرسوم است: مطالعه مورد-شاهد (case-control)، مطالعه همگروهی (cohort)، و کارآزمایی بالینی تصادفی شده (randomized controlled trial). در تعاریف مختصری که در مورد این سه طرح تجربی سیستماتیک ارائه می‌شود، منظور از exposure، عامل اتیولوژیک مظنون یا یک مداخله، مثل درمان یا یک تست تشخیصی بوده، و اصطلاح endpoint به معنی نتیجه بیماری، مقیاس‌های مربوط به کیفیت زندگی، یا هر نوع وضعیتی که می‌تواند در مطالعات کلینیکی مورد توجه باشد، است.

۱- کارآزمایی بالینی تصادفی شده (Randomized controlled trial) یا (RCT). افراد به طور تصادفی در معرض اکسپوزرهای مختلف قرار داده شده و در طولانی مدت از لحاظ نتیجه مورد نظر پیگیری می‌شوند. اگر کثرت وقوع نتیجه بین گروه‌ها متفاوت باشد، ارتباطی بین اکسپوزر و نتیجه وجود دارد. RCT طرح «استاندارد طلایی» در تحقیقات کلینیکی است. در پزشکی مبتنی بر شواهد، مطالعات RCT، اگر صحیح اجراء شوند، به عنوان شواهد سطح ۱ (level ۱) به شمار می‌روند. سطح ۱، بالاترین (بهترین) سطح از شواهد موجود است.

برخلاف این موضوع اشاره دارد که چاقی، بیماری ایجاد شده توسط کربوهیدرات است که منجر به گر سنجی درونی و پرخوری و عدم فعالیت فیزیکی می شود.^{۷۶} تحقیقات قوی از نظر زمان بندی (تقدم و تأخر) در مطالعات علمی، جنبه کلیدی دارد. زمان بندی تنها معیاری است که برای ادعای علیت لازم است که دیگران متقاعد شوند؛ لازم است که علت پیش از اثر روی داده باشد. در تحقیقات پر یودنتال، تقریباً تمام مطالعاتی که در مورد رابطه پلاک یا عفونت های خاص با بیماری های پر یودنتال می باشند، زمان بندی مشخصی ندارند.^{۷۷} آیا نمای میکروبی مشاهده شده، نتیجه پر یودنتیت است یا علت آن؟

هیچ مطالعه ای هم گروهی در بالغین ثابت نکرده است که یک عامل عفونی پیش از شروع پر یودنتیت مزمن رخ داده باشد.^{۷۸} اثبات زمان بندی صریح و بدون ابهام، جزء مهمی از روابط سببی بوده و اثبات آن در بیماری های مزمن، از جمله بیماری های پر یودنتال، بسیار مشکل است.

۵. شرط بندی اسب پس از اتمام مسابقه بی فایده است

پیش بینی ها مشکل هستند، به ویژه در مورد آینده.

Niels Bohr

یکی از فراگیرترین سرطان ها در تحقیق کلینیکی، عدم توانایی محققین در مقید بودن به یک فرضیه است. علم عبارت است از: ایجاد یک فرضیه ی خاص، آزمایش آن در تحقیق کلینیکی، و پذیرفتن یافته ها همان گونه که هستند. نه تنها این مسئله به ندرت رخ می دهد، بلکه گاهی اوقات نیروهای قدرتمند مانع قوانینی می شوند که چنین رفتار علمی را پشتیبانی می کند.

ادعای محقق، راجع به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) در کنفرانس بین المللی ایدز در این مورد که در مان ایدز (AIDS therapy) در مجموعه ای از شرکت کنندگان در مطالعه به طور قابل ملاحظه ای مؤثر بوده است، مورد استهزاء حضار قرار گرفت.^{۵۹} مطالعه ای که در *New England Journal of Medicine* منتشر شد^{۶۰} در کتابی، به عنوان مثالی از علم ضعیف از آن یاد شد.^{۶۱} در آن مطالعه ادعا شده بود که نوشیدن قهوه مسئول بیش از ۵۰٪ از سرطان های پانکراس در ایالات متحده بود. نتایج یک مطالعه گروهی بزرگ که نشان داد استفاده از اسپرین پس از سکته قلبی خطر مرگ را در متولدین ماه خرداد (برج جوزا) یا ماه مهر (برج میزان) افزایش می دهد، یک مثال مضحک از یک اصل علمی مهم را مطرح کرد: عقاید مبتنی بر اطلاعات غیر قابل اعتماد هستند.

ماهیت علم آن است که فرضیه ها یا نظریات، مشاهدات را پیش گوئی کنند، نه این که فرضیات یا نظریه ها بتوانند منطبق بر داده های اطلاعاتی مشاهده شده باشند. در مواردی که پیش فرض (pretrial hypothesis) درست تعریف نشده باشند منجر به نظریات پیچیده از داده های اطلاعاتی یا فرضیه های منطبق بر داده های مشاهده شده می شوند که اغلب، موجب می شود این مشخصه اصلی علم - یعنی پیش بینی در تحقیقات پزشکی و دندانی شکی از دست برود. گزارش شده است که حتی برای مطالعات سازمان یافته شده با پروتکل های کتبی دقیق، محققین اغلب به خاطر نمی آورند که چه فرضیه هایی از قبل تعریف شده بودند، چه فرضیه هایی از داده های اطلاعاتی استنباط شده بودند، چه فرضیه هایی محتمل در نظر گرفته شدند و چه فرضیه هایی بعید بودند.^{۷۷} می توان با شناسایی زیر گروه های بیماران، اکسپوزرها، و نتایج، به صورت زیر، از داده های اطلاعاتی نظریات با ارزشی را به دست آورد:

۱- اصلاح تعریف نمونه گیری مطالعه. یک روش شایع برای اصلاح پس فرض (posttrial hypothesis)، ارزیابی مناسب یا نامناسب بودن زیر گروه های نمونه مطالعه اصلی (original) است. زیر گروه های نامناسب (Improper subgroup) بر اساس مشخصاتی از بیمار تعیین می شوند که ممکن است تحت تأثیر

۲- اصلاح تعریف اکسپوزر. متعاقب یا حین انجام یک مطالعه، ممکن است تعریف اکسپوزر تغییر کند، یا تعداد اکسپوزرهای تحت مطالعه می تواند اصلاح شوند. در یک مطالعه بحث برانگیز در مورد استفاده از آنتی بیوتیک ها در عفونت های گوش میانی، به جای درمان پلاسبو، از آنتی بیوتیک boutique استفاده شد، که احتمالاً موجب گمراهی در تفسیر اثر بخشی آنتی بیوتیک شد.^{۱۶،۱۷،۵۰} به عنوان مثالی دیگر از «شرط بندی روی اسب پس از پایان مسابقه» (اقدام بیهوده)، یک یافته منفی در مورد سیگار کشیدن (اکسپوزر اصلی) به عنوان عاملی برای سرطان پانکراس، ظاهراً منجر به این فرضیه data-generated شد که نوشیدن قهوه خطر سرطان پانکراس را افزایش خواهد داد.^{۶۲} وقتی که این مطالعه در همان بیمارستان و با استفاده از همان پروتکل، اما با پیش فرض (pretrial hypothesis) برای ارزیابی نوشیدن قهوه تکرار شد، نتایج مطالعه اولیه به دست نیامد.

۳- اصلاح تعریف نتیجه (endpoint). تقریباً تمام مطالعات مهم، یک نتیجه اصلی را در پیش فرض (pretrial hypothesis) مشخص می کنند. در تحقیقات پر یودنتال غیاب تعریف پیش آزمون مشخص برای نتیجه (endpoint)، شایع بوده و دیگر نیاز به تغییر تعریف نتیجه نمی باشد. مطالعه پر یودنتال معمولاً شش نتیجه داشته و تعیین نمی شود که کدام نتیجه اصلی است، و همواره مشخص نیست که کدام نتیجه خوب یا بد است.^{۱۹} به طور مشابه تعریف نتایج مضر حاملگی متغیر و منوط بر دستکاری های پس از آن می باشد تا داده های معنی دار آماری استخراج شود. به کار بردن حقه های آماری جهت دستیابی به نتایج دلخواه تحت چنین شرایطی بسیار آسان است.

با این حال این مشکلات با توجه به تلاش های فراوان جهت پیشگیری از آنها شایع مانده اند ۲ مطالعه RCT که در ۲۰۱۵ منتشر شدند گزارش کردند که ۳۱-۱۸٪ کل کارآزمایی ها endpoint اولیه را تغییر داده اند و ۶۴٪ مابقی endpoint ثانویه را تغییر دادند.^{۳۹،۶۱}

انحراف از پیش فرض اغلب تحریف داده های اطلاعاتی (data torturing) نامیده می شود.^{۵۴} شناسایی data torturing در یک مقاله منتشر شده اغلب مورد بحث است؛ همان گونه که یک شکنجه کننده ماهر هیچ گونه جای زخم روی بدن قربانی به جا نمی گذارد، یک تحریف کننده داده های اطلاعاتی ماهر نیز هیچ گونه نشانه ای روی مطالعه منتشر شده نمی گذارد. تلاش های طولانی مدت برای ثبت نام trialها (برای مثال رجوع کنید به www.alltrials.net) هنوز نتوانسته این مشکل را حل کند. منظور از opportunist data torturing (تحریف فرصت طلبانه داده های اطلاعاتی) استخراج داده ها بدون هدف «اثبات» یک دیدگاه خاص می باشد. opportunist data torturing، یک جنبه ضروری از فعالیت علمی و ایجاد فرضیه است.

منظور از تحریف تحمیلی داده ها (Procrustean data torturing)، استخراج داده ها با هدف اثبات یک دیدگاه خاص است. همان گونه که شکنجه های

حقیقی به کار می‌روند؛^{۲۲} مانند فشار خون و عمق پروبینگ پاکت پرودنتال. اثرات درمانی روی نتایج جایگزین، لزوماً فواید کلینیکی حقیقی را منعکس نمی‌کنند (جدول ۲-۱). استفاده از نتایج جایگزین منجر به استفاده گسترده از داروهای مهلک شده است، اینگونه فجایع، موجب تحوّل اندکی در سیاست پذیرش دارو شده است. همچنین، مهمترین عوامل بیماری در انسان (مثل سیگار کشیدن) از طریق مطالعاتی که از نتایج حقیقی استفاده کرده‌اند شناسایی شدند. مهمترین لازمه یک مطالعه متناسب کلینیکی تعیین پیش فرض از یک نتیجه حقیقی است.

مقایسه اکسپوژن‌های متداول و مناسب

هر چه اکسپوژن مورد مطالعه شایع تر باشد، پرسش کلینیکی، مناسب تر خواهد بود.

یک مقایسه مناسب کلینیکی به معنی عدم وجود سوگیری مقایسه کننده است که به صورت گروه کنترل ساختگی یا غیراخلاقی تعریف می‌شود. تجویز دوزی کمتر از دوز استاندارد درمانی برای افراد گروه کنترل، یا انجام درمانی در مورد گروه کنترل که امکان تهیه سؤالات کلینیکی حقیقی در مورد آن وجود نداشته باشد، مثال‌هایی از تحقیق نامناسب کلینیکی می‌باشند.

به طور مشابه حضور درمان پلاسبو به جای عدم درمان در مطالعات کلینیکی به جهت اثرات درمانی قابل توجه که می‌تواند به واسطه مراقبت در سیستم پزشکی حاصل شود می‌تواند انتقاد برانگیز باشد برای مثال در مطالعات وارنیش فلوراید برای دندان‌های شیری عدم حضور گروه پلاسبو این تردید را ایجاد می‌کند که آیا وارنیش فلوراید اثری بیشتر یا کمتر از یک پلاسبو دارد.

تحمیلی مرگبار یونانیان، شامل متناسب کردن اسیران با بستر مربوطه چه از طریق کشیده کردن بدن فرد یا از طریق بریدن پاها جهت یکسان کردن طول بدن با طول بستر بود، بنابراین می‌توان باروش‌های تحمیلی (procrustean)، داده‌ها را با پیش فرض منطبق کرد.

۶. یک پیش فرض مناسب از لحاظ کلینیکی باید چگونه باشد؟

سؤالات متناسب از نظر کلینیکی به گونه‌ای طراحی می‌شوند که بر بهبود نتایج بیمار تاثیر داشته باشند. معمولاً سؤالات متناسب کلینیکی از لحاظ چهار ویژگی مهم پیش فرض، مشترک می‌باشند: (۱) نتیجه متناسب کلینیکی (در سؤال PICO به عنوان نتیجه (Outcome) شناسایی می‌شود)، (۲) مقایسه اکسپوژن‌های مربوطه (در سؤال PICO، به عنوان مداخله (Intervention) و کنترل (Control) شناخته می‌شوند)، (۳) نمونه‌گیری مطالعه نشانگر بیماران کلینیکی در جامعه جهانی می‌باشند (در سؤال PICO، باید نشانگر تعریف بیمار (Patient) باشد)، و (۴) میزان خطا کم است.

نتیجه کلینیکی مناسب

یک نتیجه (endpoint)، معیاری است که مربوط به فرایند بیماری یا شرايطی بوده و جهت ارزیابی اثر اکسپوژن استفاده می‌شود. دو نوع مختلف از نتایج شناسایی شده‌اند. نتایج حقیقی (True endpoints)، نتایج محسوسی هستند که مستقیماً چگونگی احساس، عملکرد (Functions)، یا بقاء بیمار را می‌سنجند؛^{۲۸} مثال‌هایی از این قبیل، شامل از دست دادن دندان (tooth loss)، مرگ، و درد می‌باشند. نتایج جایگزین (surrogate endpoints)، نتایج نامحسوسی هستند که به جای نتایج

جدول ۲-۱

نمونه‌هایی از جایگزین‌های * گمراه کننده

Disease/ Conditions	Experimental Treatment	Control Treatment	Effect on Surrogate Endpoint	Effect on True Endpoint	Misleading Conclusion	Reference
AIDS	Immediate zidovudine	Delayed zidovudine	Significant increase of 30-35 CD4 cells/mm ³ .	No change in incidence of AIDS, AIDS-related complex, or survival.	False-positive	3
Osteoporosis	Fluoride	Placebo	Significant increase of 16% in bone mineral density of lumbar spine.	Nonvertebral fracture rates increased by 85%.	False-positive	
Lung cancer	ZD1839 (Iressa)	Placebo	Dramatic tumor shrinkage in 10% of patients.	No effect.	False-positive	29
Aphthous ulcers	Thalidomide	Placebo	Although thalidomide expected to decrease TNF- α production, significant increase of 4.4 pg/ml in TNF- α production occurred, suggesting harm.	Pain diminished and ability to eat improved.	False-negative	62
Edentulism dentures	Implant-supported	Conventional dentures	No impact on chewing cycles.	Improved oral health-related quality of life	False-negative	12
Prostate cancer	Radical prostatectomy	Watchful waiting	Substantial elimination of tumor mass.	No effect on overall mortality risk.	False-positive	51
Advanced colorectal cancer	5-FU + LV	5-FU	23% of patients had 50% or greater reduction in tumor volume.	No effect on overall survival.	False-positive	4
Periodontitis	Surgery	Scaling	Mean pocket depth reduced by 0.5 mm.	Effect on tooth loss or quality of life unknown.	?	

AIDS, Acquired immunodeficiency syndrome; TNF, tumor necrosis factor; FU, fluorouracil; LV, leucovorin.

* For some examples, the experimental treatment led to improvements in surrogate endpoints while the true endpoint was either unaffected or worsened (a false-positive conclusion). For other examples, the experimental treatment had no impact or worsened the surrogate endpoint while the true endpoint improved (a false-negative conclusion).

هر چه ارتباط بزرگتر (بیشتر) باشد، احتمال آن که آن ارتباط به واسطه سوگرایی (Bias) ایجاد شده باشد کمتر است، و احتمال آن که آن ارتباط سببی باشد، بیشتر است. یک روش آسان جهت تخمین سبب (اندازه) ارتباط، محاسبه نسبت احتمال وقوع (odds ratio) است. odds برای یک واقعه، احتمال وقوع یک رویداد تقسیم بر احتمال عدم وقوع آن رویداد است. Odds ratio، نسبت احتمال وقایع است. جهت محاسبه odds ratio، یک جدول دو-در-دو (2x2) رسم می شود به طوری که نتیجه گیری و اکسپوزر در طول و عرض جدول قرار می گیرند (جدول ۲-۲). می توان با استفاده از داده های اطلاعاتی از مطالعات RCT، cohort و odds ratio، case-control را محاسبه کرد.

Odds ratio، نسبت «حاصل ضرب اعداد متقاطع در جدول» (ad/bc) است. odds ratio در مورد استفاده از داروی penciclovir در ترمیم ضایعه دهانی ۰/۶۲ = (۵۲۶x۸۷۸)/(۳۷۶x۷۵۷) است (جدول ۳-۲). Odds ratio در مورد پریودنتیت مزمن برای سکتة قلبی کشنده، ۱/۲۱ = (۸x۲۵۷)/(۲x۱۲۴۱) است (جدول ۴-۲). فاصله اطمینان ۹۵٪ می تواند به طور تقریبی از طریق
$$\left[\ln(\text{odds ratio}) \pm 1/96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \right]$$
 فاصله اطمینان ۹۵٪ در مورد odds ratio برای ترمیم ضایعه و سکتة قلبی و خیم، به ترتیب، $\exp(-0.48 \pm 1/96 \sqrt{1.07})$ یا ۰/۵۲ تا ۰/۷۳، و $\exp(0.18 \pm 1/96 \sqrt{1.63})$ یا ۰/۲۵ تا ۰/۷۲ است.

محدوده اندازه odds ratio بین صفر تا بی نهایت است. odds ratio برابر یک نشانه عدم وجود ارتباط است و اگر جدول دو-در-دو طوری طراحی شده است که خانه مرجع (نتیجه-اکسپوزر ضعیف مد نظر است) در سمت چپ واقع در ردیف بالا باشد، odds ratio بزرگتر از ۱ به معنای اثر مضر (برای مثال پریودنتیت احتمال سکتة قلبی و خیم را تا ۲۰٪ افزایش می دهد)، و odds ratio کوچکتر از ۱، به معنای اثر محافظتی است (برای مثال داروی penciclovir احتمال عدم ترمیم ضایعه تا روز ششم را تا ۳۸٪ کاهش می دهد).

فاصله اطمینان در محدوده اعداد بین بالاترین حد اطمینان و کمترین حد اطمینان است. فاصله اطمینان شامل odds ratio حقیقی با احتمال از پیش تعیین شده مشخص (برای مثال ۹۵٪) است. در مطالعه تصادفی شده در ست اجرا شده، در صورتی که فاصله اطمینان ۹۵٪ شامل اعداد مربوط به احتمال «عدم ارتباط واقعی» (مثلاً، odds ratio = ۱) نباشد، معمولاً نتیجه گیری سببی امکان پذیر است. برای مثال، از آنجا که فاصله اطمینان ۹۵٪ برای odds ratio مربوط به استفاده از penciclovir ۰/۵۲ تا ۰/۷۳ است و این فاصله عدد ۱ را شامل نمی شود، این اثر می تواند به صورت «از نظر آماری معنی دار» (statistically signification) عنوان شود. در مورد مثال پریودنتیت مزمن-سکتة قلبی، طیف فاصله اطمینان ۹۵٪، از ۰/۲۵ تا ۰/۷۲، عدد ۱ را شامل می شود، و بنابراین این اثر «از نظر آماری غیر قابل توجه» می باشد.

در اپیدمیولوژی، در مواردی که افراد تحت اکسپوزر تصادفی نشده اند، تفسیر فاصله اطمینان مورد بحث است چون هیچ اساس احتمال گرایی (در نوع تصادفی کردن) برای استنتاج سببی وجود ندارد. فرد بدبین می تواند این طور ادعا کند که از آنجا که هیچ گونه تصادفی کردن (randomization) وجود نداشته است، هیچ گونه تفسیر آماری مجاز نمی باشد.^{۳۳} در مواقعی که نتایج تحت فرضیات «چه می شود اگر» تفسیر می شوند، باید بر نمایش بصری ارتباطات شناسایی شده و بر آنالیزهای حساسیت (sensitivity) تأکید شود. در برخورد خوشبینانه با این موضوع بحث می شود که عدم تصادفی کردن مانع انجام استنتاج آماری نمی شود، و همواره از این فرض آغاز می شود که «تقسیم ها تصادفی بودند» (حتی اگر در واقع نبودند).^{۳۴} در مواردی که افراد به طور تصادفی در معرض اکسپوزرها قرار می گیرند، حتی در مورد ارتباطات بسیار کوچک (یعنی ارتباطات بسیار نزدیک به ۱، مثل ۱/۱) می توان

در مطالعات case-control یا cohort ممکن است اندازه گیری و تعریف اکسپوزرها (مثل جیوه، فلوراید، تنباکوی جویدنی) مشکل و غیر دقیق بوده و موجب نادرست شدن پاسخ ها شود.

معرف بودن نمونه مورد مطالعه

هر چه فاصله بین موضوع معمول مورد مطالعه در مطالعات کلینیکی و بیماری که شما به دنبال در مان او هستید بیشتر باشد قابلیت به کارگیری نتایج مورد انتظار مطالعه مورد تردیدتر می شود. وقتی داروهای کاهنده کلسترول موجب فواید اندکی در مردان میانسال با کلسترول بالای غیر طبیعی شد، این گونه نتیجه گیری شد که این فواید می تواند و باید به گروه های سنی دیگر و خانم های دارای «کمی افزایش» در میزان کلسترول نیز «گسترش یابد».^{۳۵} یافته های مربوط به لپیدها و بیماری های قلبی که اغلب از مهاجرین لهستانی در مطالعه Framingham منشأ گرفته بود، به جوامع بسیار متنوع دیگر تعمیم داده شد. یک داروی ضد افسردگی که جهت استفاده در بالغین به تصویب رسیده بود، بدون در نظر گرفتن عواقب غیر منتظره و جدی به طور گسترده در بچه ها تجویز شد.^۱ به طور ایده آل، در مطالعات clinical trial باید از معیارهای ورود ساده ای استفاده شود به گونه ای که افراد تحت مطالعه تا حد امکان بازتابی از شرایط عملی کلینیکی موجود در جامعه باشند. قانونی جهت دستیابی به این هدف وضع شده است. در سال ۱۹۹۳، سیاست ایالات متحده فراخواندن خانم ها و گروه های اقلیت را در مطالعات clinical trial تصویب کرد.^{۱۰} سپس در سال ۱۹۹۸ سیاست ایالات متحده ورود بچه ها را به مطالعات کلینیکی، قانونی کرد. مطالعات تجربی با فهرست طولانی از معیارهای ورود و خروج به مطالعه، می تواند دستورالعمل پرهزینه ای برای شکست مطالعه باشد؛ چون می تواند منجر به نمونه هایی شود که معرف اکثر بیماران کلینیکی موجود در جامعه نمی باشند.

میزان اندک خطای نوع او II

میزان خطای نوع I: احتمال آن که نتیجه گیری شود اثری وجود دارد، در حالی که در حقیقت، آن اثر وجود ندارد. میزان خطای نوع I، توسط پژوهشگر تعیین می شود، و مقادیر معمول ۱٪ یا ۵٪ می باشند. میزان خطای نوع II: احتمال آن که نتیجه گیری شود اثری وجود ندارد، در حالی که در حقیقت، آن اثر وجود دارد. میزان خطای نوع II معمولاً توسط پژوهشگر و در حد ۱۰٪ یا ۲۰٪ معین می شود. مکمل میزان خطای نوع II (یعنی عدد یک، منهای میزان خطای نوع II) به عنوان قوت (power) مطالعه نامیده می شود. احتمال نتیجه مثبت کاذب یا منفی کاذب، علاوه بر میزان خطای نوع I و II، بستگی به این دارد که در مان تحت تحقیق به طور واقعی موثر باشد.

این جزء آخر به طور واضح تحت کنترل محقق نیست و احتمال نتیجه گیری درست را تعیین می کند. در مورد بیماری های مزمن، که احتمال شناسایی در مان های مؤثر یا علل حقیقی کم است، حتی در مواقعی که میزان خطای نوع I کم باشد نتایج مثبت کاذب بالا است. جهت به حداقل رساندن نتایج مثبت کاذب و منفی کاذب در مطالعات متناسب کلینیکی نیاز است که میزان خطای نوع I و II اندک باشد.^{۳۶}

۷- میزان ارتباط اهمیت دارد.

عفونت مزمن هیپاتیت B احتمال سرطان کبد را تا بیش از ۲۳۰۰۰٪ افزایش داده است.^{۳۷} مجاورت به اشعه الکترومغناطیس احتمال لوسمی را در بچه ها تا ۴۹٪ افزایش داده است.^{۳۸} پریودنتیت در جوامع سیگاری احتمال بیماری عروق قلبی را تا ۱۲٪ افزایش داده است.^{۳۹} در ارتباط سببی بین عفونت مزمن هیپاتیت B و سرطان کبد شکلی وجود ندارد، اما نقش پریودنتیت در بیماری عروق قلبی یا نقش اشعه الکترومغناطیس در لوسمی بچه ها همچنان مورد بحث است. چرا؟ تا حد زیادی، اندازه (سایز) ارتباط در تفسیر علیت نقش تعیین کننده دارد.

جدول ۲-۴

جدول دو-در-دو مربوط به ارتباط بین پریدونتیت مزمن و سکته قلبی (MI)

		ENDPOINT	
		Fatal MI	No Fatal MI
Exposure	CP	2	257
	No gingivitis or CP	8	1241

CP, Chronic periodontitis; MI, myocardial infarction.

۸. آیا توصیف جایگزین بهتری وجود دارد؟

هیچ تعدادی از مطالعات تجربی هیچگاه نمی‌توانند درستی یک مطلب را اثبات کنند؛ در حالی که تنها یک مطالعه تجربی واحد می‌تواند نادرستی یک مطلب را اثبات کند.

Albert Einstein

وقتی غیرممکن را حذف کرده‌اید، آنچه باقی می‌ماند، اگر چه نامتحمّل باشد، می‌تواند صحیح باشد.

Sir Conan Doyle

بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک این فرضیه را که دریافت β -carotene خطر سرطان ریه را کاهش می‌دهد، تأیید کردند. با این حال، مطالعات RCT صریحاً شواهد مخالفی ارائه کردند. اشتباه از کجا بود؟ ممکن است عوامل دیگری که به خوبی یا بهتر مؤثر بوده‌اند، در آن مطالعات به درستی شناسایی نشده باشند. احتمالاً، سیگار به عنوان یک عامل به درستی مد نظر قرار نگرفته و منجر به اشتباه در تفسیر اثرات β -carotene روی سلامت شده است.^{۲۰۳۳}

به طور مشابه، یک مطالعه‌ی مروری سیستماتیک از مطالعات اپیدمیولوژیک از این فرضیه پشتیبانی می‌کند که پریدونتیت مزمن باعث تولید نوزاد کم‌وزن می‌شود.^{۸۴} در مقابل، یک مطالعه‌ی مروری سیستماتیک از RCTها، پیشنهاد کرد که تئوری پریدونتیت-وزن کم نوزاد احتمالاً وجود ندارد.

چرا اپیدمیولوژی گمراه کننده بود؟ دیگر بار، ممکن است عوامل دیگر به درستی در مطالعه شناسایی نشده باشند.

تلاش‌های انجام شده بیشتر در جهت اثبات وجود ارتباط به واسطه‌ی چشم‌پوشی از فاکتورهای سببی معمول بوده است، تا در جهت رد این ارتباط. مهم‌ترین هدف یک دانشمند، تلاش برای تکذیب و کشف دقیق فاکتورها و فرضیه‌های مقابل است که ارتباط مشاهده شده را توصیف کند.

یادآوری:

طبیعت مطالعات اپیدمیولوژیک، غیر قابل اعتماد است. تخمین زده شده است که ۸۰٪ مطالعات اپیدمیولوژیک یافته‌های مثبت کاذب گزارش می‌کنند.^۲ مطالعه‌ی محوری بزرگ در مورد درمان‌های پریدونتال و نتایج منفی بارداری که توسط مؤسسات ملی سلامت پشتیبانی می‌شد^{۲۰۳۳}، و هم چنین مطالعات اپیدمیولوژیک متعاقب^{۸۴}، نتوانستند ادعاهای نمایشی مطالعات اپیدمیولوژیک نشر شده‌ی قبلی را تأیید کنند.

برای آن که عاملی بتواند یک ارتباط مشاهده شده را به غلط توجیه کند، لازم است که دو معیار زیر برآورده شود: اول، عامل باید با اکسپوزر مرتبط باشد، نه لزوماً به صورت

جدول ۲-۲

جدول دو-در-دو اکسپوزر و نتیجه (endpoint)

		ENDPOINT	
		Failure	Success
Exposure	Experimental	A	B
	Control	C	D

*Note that the top left cell, by convention, tallies the number of failures for the experimental group.

جدول ۲-۳

جدول دو-در-دو مربوط به ارتباط بین Penciclovir و ترمیم ضایعه دهانی

		ENDPOINT	
		No Lesion Healing by Day 6	Lesion Healing by Day 6
Exposure	1% Penciclovir	376	878
	Placebo	526	757

مطمئن بود. در صورتی که افراد به طور غیر تصادفی در معرض اکسپوزرها قرار گرفته باشند، چه در مطالعات cohort و یا مطالعات case-control، اندازه‌ی ارتباط گزارش شده (مثل odds ratio) در تفسیر یافته‌ها نقش کلیدی دارد. به علت سوگرایی ذاتی در تحقیقات اپیدمیولوژیک، odds ratio کوچک نمی‌تواند قابل اطمینان باشد. اما منظور از کوچک چیست؟ اپیدمیولوژیست‌های برجسته راهبردهایی را در مورد چگونگی تفسیر اندازه‌ی ارتباط با توجه به علت احتمالی فراهم کرده‌اند. Richard Doll، یکی از بنیانگذاران اپیدمیولوژی، گفته است، "هیچ مطالعه‌ی اپیدمیولوژی واحدی به تنهایی متقاعد کننده نمی‌باشد مگر آن که کمترین حد (lower limit) سطح اطمینان ۹۵٪ آن به بالای سه برابر (۲۰۰٪) افزایش خطر برسد. Dimitrios Trichopoulos، رئیس سابق بخش اپیدمیولوژی دانشگاه Harvard، «چهار برابر (۳۰۰٪) افزایش در کمترین حد (از فاصله اطمینان ۹۵٪)» را عنوان می‌کند.

Marcia Angell، ویراستار سابق New England Journal of Medicine، گزارش کرد: به عنوان یک قاعده کلی ما در جستجوی odds ratio برابر ۳ یا بیشتر ($\leq 200\%$ افزایش odds) هستیم [پیش از پذیرش یک مقاله برای انتشار در مجله].

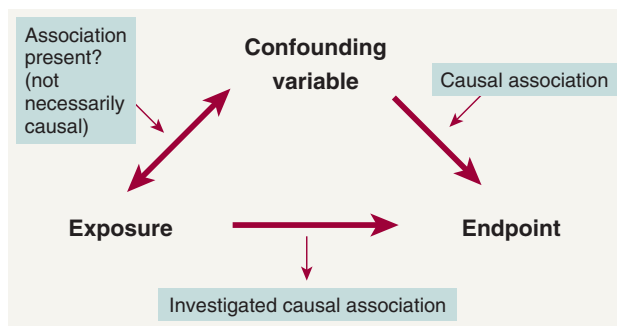
Robert Temple، مدیر Food and Drug Administration، بیان کرد که: «من معتقدم که اگر odds ratio حداقل ۳ یا ۴ نباشد (۲۰۰٪ یا ۳۰۰٪ افزایش خطر)، آن را فراموش کنید».^{۷۵}

کتاب‌های مرجع در پزشکی مبتنی بر شواهد، میزان odds ratio ۳ را برای مطالعات cohort و ۴ را برای مطالعات case-control انعکاسی از نتایج قابل اعتماد می‌داند.^{۷۴}

ایمن نظریه‌ها، راهبردهایی را در رابطه با اندازه‌ی odds ratio در مواقع تعیین علت می‌سازند.

ارتباط بالینی

گزارش شده است که پریدونتیت در دوران بارداری ریسک تولد زودرس نوزاد با وزن کم را ۸ برابر می‌کند.



شکل ۱-۲ نمای شماتیک دو معیار مهم برای یک متغیر جهت القاء ارتباطات ساختگی (یعنی متغیر مخدوش گر بودن). متغیر مخدوش گر باید (۱) با اکسپوزر ارتباط داشته باشد و (۲) ارتباط سببی با نتیجه داشته باشد. در صورتی که هر دو معیار حضور داشته باشند، مخدوش کنندگی وجود خواهد داشت.

متعددی پیشنهاد کرده‌اند که جهت حذف احتمال مخدوش کنندگی باقیمانده توسط سیگار، نیاز به محدود کردن نمونه‌ها به افرادی است که هیچگاه سیگار نکشیده‌اند (never-smokers). کنترل مخدوش کنندگی بحث متدولوژیک مهمی در اپیدمیولوژی بوده، و تصادفی کردن (randomization) تنها روش موجود جهت حذف قابل اعتماد مخدوش کنندگی است.

ارتباط بالینی

شواهد اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌کند که بیماران پرودونتالی که با پر و سه‌های نگهداری پرودونتال همکاری می‌کنند، دندان‌های کمتری را از دست می‌دهند.

۹. آیا مطالعه به طور مناسب تصادفی شده است؟

اغلب اوقات، به اجرای درست تصادفی کردن در RCT‌ها کم توجهی می‌شود و این متأسفانه درست نیست. تلاش‌های پزشکان جهت دور زدن تصادفی کردن (randomization)، واقعه‌منحصربه‌فردی نمی‌باشد؛ بلکه جزئی از یک مشکل endemic است که ریشه در عدم دانایی دارد.^{۵۸} تصادفی کردن (randomization) یک فرایند غیر غریزی است (counterintuitive) چون (۱) ناهمگنی ایجاد می‌کند، (۲) کنترل روی واگذاری (assignment) درمان را از پزشک می‌گیرد، و (۳) به طور واضح منجر به شرایط غیر منطقی می‌شود به طوری که بیمارانی که به طور تصادفی تحت یک درمان قرار گرفته، اما از آن امتناع کرده‌اند، همچنان به عنوان افرادی که درمان را دریافت کرده‌اند مورد تحلیل قرار خواهد گرفت. در ابتدا تصادفی کردن، یک نوآوری اصولی بود که در مورد کشاورزی مطرح شده بود.

اگرچه تصادفی سازی، یک نوآوری رادیکال است که در سیستم کشاورزی مطرح شد، بعضی پیشنهاد کرده‌اند که کاربرد آن در سیستم پزشکی و دندان پزشکی، مورد تردید است.

به علت ماهیت انقلابی تصادفی کردن (randomization)، سوء تفاهم‌های بنیادی در این فرایند همچنان باقیمانده است. در حدود یک سوم مطالعات کلینیکی منتشر شده در مجلات پزشکی برتر، قرار دادن بیماران در گروه‌های مختلف درمانی "به صورت تصادفی"، تایید نشده است.^{۵۹} اکثر مطالعات گزارش شده پرودونتال قادر به متقاعد کردن منتقدین (داوران مقالات) در زمینه‌های زیر نشدند (۱) مطالعات به طور مناسب تصادفی شده باشند، (۲) تصادفی کردن به طور پنهانی انجام شده باشد، یا (۳) صرفاً بیماران تصادفی شده مورد محاسبه قرار گرفته باشند.^{۵۵} به

سببی (causal)؛ دوم، عامل باید ارتباط سببی (علی) با نتیجه داشته باشد و نباید در مسیر سببی باشد. اگر هر دو معیار وجود داشته باشند، آن عامل به عنوان یک مخدوش کننده (confounder) نامیده شده، و گفته می‌شود که مخدوش کنندگی (confounding) وجود دارد. برای مثال، سیگار معیارهای مخدوش کننده را در ارتباط بتا کاروتن - سرطان ریه دارا می‌باشد چون (۱) افراد سیگاری نسبت به افراد غیر سیگاری میزان کمتری بتا- کاروتن مصرف می‌کنند و (۲) سیگار موجب سرطان ریه می‌شود. مخدوش کنندگی (confounding) اغلب به صورت شماتیک نمایش داده می‌شود (شکل ۱-۲).

در مطالعات تصادفی شده، مخدوش کنندگی مورد بحث نمی‌باشد چون تصادفی کردن موجب می‌شود که مخدوش کننده‌های شناخته شده و شناخته نشده در بین گروه‌های مورد مقایسه با درجه بالایی از اطمینان تعدیل شوند. در مطالعات اپیدمیولوژیکی که هیچ‌گونه اقدامی جهت تصادفی کردن صورت نمی‌گیرد، سه سؤال مرتبط با مخدوش کنندگی را باید در ارزیابی علیت مد نظر قرار داد که در ذیل در مورد آنها بحث می‌شود.

اول، این که آیا تمام عوامل مخدوش کننده مهم شناسایی شده‌اند؟ بیماری‌های پیچیده چندین risk factor دارند، که می‌توانند در ارتباط گزارش شده به عنوان مخدوش کننده عمل کنند: مخدوش کننده‌های چندگانه باید در آنالیزهای آماری وارد شوند. ارتباطی که از نظر مخدوش کنندگی احتمالی تعدیل نشده باشد، به عنوان ارتباط خام (crude association) نامیده می‌شود. در مواقعی که این ارتباط خام از نظر مخدوش کنندگی احتمالی تعدیل شده باشد، ارتباط تنظیم شده (adjusted association) نامیده می‌شود. به طور معمول odds ratio موارد خام و تنظیم شده هر دو ارائه می‌شوند تا خواننده بتواند جهت سوگیری را ارزیابی کند.

نکته کلیدی

مطالعات اپیدمیولوژیک تکسی که odds ratio بزرگ گزارش می‌کنند غیر قابل اعتمادند.

دوم، این که تا چه اندازه مخدوش کننده‌ها به درستی اندازه‌گیری شده‌اند؟ بعضی از مخدوش کننده‌های احتمالی، مثل سن، جنس، و نژاد می‌توانند نسبتاً به طور صحیح اندازه‌گیری شوند. اندازه‌گیری سایر مخدوش کننده‌های احتمالی مثل سیگار یا نحوه زندگی، بسیار مشکل‌تر است. تفاوت بین آنچه که اندازه گرفته می‌شود و آنچه که واقعیت دارد منجر به حذف ناکامل سوگرایی (bias) و در نتیجه ارتباطات کاذب می‌شود. سوگرایی باقیمانده، گاهی به عنوان مخدوش کنندگی باقیمانده (residual confounding) نامیده می‌شود. مخدوش کنندگی باقیمانده در اپیدمیولوژی شایع بوده و یکی از دلایل ضعیف‌تر بودن تأثیر مطالعات cohort و case-control نسبت به مطالعات تصادفی شده (randomized) در شناسایی اثرات کوچک است. برای مثال، دستیابی به خلاصه صحیح سابقه مصرف سیگار در طول زندگی انسان ممکن است غیر ممکن باشد.

سوم، این که آیا طرح ریزی آماری مخدوش کننده‌ها مناسب بود؟ هر نوع اشتباه در شناسایی ارتباطات فانکشنال موجب سوگرایی می‌شود. برای مثال، در صورتی که ارتباط بین یک مخدوش کننده و یک نتیجه خطی فرض شود، در حالی که در واقع این ارتباط بصورت مربع (مجذور) باشد، سوگرایی ایجاد خواهد شد.

ارزیابی اثر مخدوش کنندگی بحث پیچیده‌ای است. هدف اپیدمیولوژیست، مطرح کردن بهترین دلیل ممکن در مورد علت کاذب بودن یک ارتباط شناسایی شده است. تمام تلاش‌های ممکن باید صرف شناسایی مخدوش کننده‌های شناخته شده، اندازه‌گیری صحیح مخدوش کننده‌ها، و کشف شیوه‌های آنالیزی مختلف جهت تکذیب ارتباط مشاهده شده، شود. سیگار که یک مخدوش کننده بالقوه در بسیاری از مطالعات است، آنچنان مخدوش کننده قوی است که اپیدمیولوژیست‌های برجسته

عدم امکان دستیابی کلینیسیین به کد نمونه‌ها شده و تنها آن دسته از بیمارانی که به نظر برای درمان‌ها مناسب می‌باشند، در بر گرفته می‌شوند. در نهایت، نتیجه صرف‌نظر از زمان پیگیری یا پذیرش (compliance) بیمار، و مطابق با درمان مقرر (assigned) و نه درمان دریافت شده (received) ارزیابی می‌شود. نسبت دادن (Imputation) در آنالیزهای حساسیت (sensitivity) جهت تعیین میزان "تأثیر اطلاعات از دست رفته" در ایجاد سوگرایی نتیجه‌گیری‌ها، به کار می‌رود. کل فرایند تصادفی‌سازی پیچیده بوده و اغلب مانع از ایجاد نتایج غیر قابل اعتماد می‌شود.

۱۰. چه موافقی به مدارک تصادفی نشده اعتماد کنیم؟

تصادفی سازی (Randomization) را از اولین بیمار خود آغاز کنید.
Thomas Chalmers^{۲۵}

در حقیقت، تمام بحث باب روز در مورد رضایت آگاهانه بیمار همچنان از نظر من کاملاً بی ارزش است.

Sir Austin Bradford Hill

تعداد زیادی مطالعه اپیدمیولوژیک این مدرک را گزارش کرده‌اند که در زمان جایگزینی هورمون (hormone replacement therapy) فوایدی را در خانم‌های postmenopause فراهم می‌سازد. علی‌رغم این مدرک «قوی» از پژوهشگران «برجسته»، و علی‌رغم مخالفت اصول اخلاقی جهت آغاز مطالعات استفاده از پلاسبو به عنوان کنترل (placebo-controlled)، مطالعه Women's Health Initiative آغاز شد. در این مطالعه نشان داده شده که «معجزه» در زمان جایگزینی هورمون منجر به افزایش خطر سرطان سینه، دمانس (dementia)، سکتة قلبی، و سکتة مغزی می‌شود. این مثال نیاز به انجام مطالعات تصادفی شده و تردید در باورهای مبتنی بر مطالعات اپیدمیولوژیک متعدد که به طور گسترده مورد قبول قرار گرفته‌اند، را به خوبی توضیح می‌دهد.

با این حال، به علت ملاحظات اخلاقی و عدم امکان فراهم سازی حجم نمونه بزرگ، انجام مطالعات تصادفی شده مشکل می‌باشد. اصول اخلاقی ایجاب می‌کند که میزان منافع مطالعات مداخله‌ای طراحی شده باید بیش از میزان مضرات آن باشد، جوامعی که تحت مطالعه قرار می‌گیرند از یافته‌ها سود ببرند، رضایت آگاهانه از افراد مورد مطالعه اخذ شود و اینکه در مورد اثربخشی درمان شک و تردید وجود دارد. تفسیر این اصول اخلاقی تا حد زیادی توسط فرهنگ و دوران تاریخی تعیین می‌شود. بعلاوه، اصول اخلاقی نقش مهمی را در تعیین انواعی از سؤالات کلینیکی که از اهمیت کافی در طراحی یک (RCT) Randomized controlled trial برخوردار می‌باشند، دارند.

ملاحظات مربوط به حجم نمونه مورد دیگری است که ممکن است مانع از طراحی مطالعات RCT شوند. هرچه احتمال وقوع نتیجه در مطالعه RCT کمتر باشد، حجم نمونه باید بزرگتر باشد. در مورد وقایع نادری مثل اندوکاردیت باکتریال به دنبال اعمال دندانپزشکی یا ابتلا به ویروس HIV پس از در معرض قرار گرفتن به سرسوزن دندانپزشکی آلوده به ویروس HIV، احتمالاً انجام مطالعات RCT هیچگاه امکان نخواهد داشت زیرا تعداد حجم نمونه مورد نیاز ۱۰۰۰/۰۰۰ یا میلیون نفر خواهد بود.

علاوه بر علل اخلاقی و عملی، ممکن است موضوعات سیاسی مهمی نیز پیرامون مطالعات کلینیکی وجود داشته باشد. نشان داده شده است که متخصصین احتمالاً مطالعات کلینیکی که منبع اصلی درآمد آن‌ها را ارزیابی می‌کند را پشتیبانی نمی‌کنند.^{۲۳} این مشاهده در متخصصین پزشکی می‌تواند در پرودانتیکس نیز مطرح شود. اگرچه سازمان‌های دندانپزشکی حرفه‌ای ادعا می‌کنند که بیماری پرودنتال عامل اصلی از دست دادن دندان است، شواهد نشان می‌دهد که درمان‌های استاندارد پرودنتال در کاهش از دست دادن دندان‌ها مؤثر نیست.

قول Ronald Fisher متخصص آمار و ژنتیک، دخالت در فرایند حساس تصادفی سازی (Randomization)، یک آزمون (experiment) را به یک تجربه (experience) تبدیل می‌کند.

نکته‌ی کلیدی

بیمارانی که به توصیه‌های پزشکی یا دندان پزشکی عمل می‌کنند، معمولاً سالم‌ترند؛ در نتیجه مداخلاتی که ریسک مرگ و میر را در مطالعات تصادفی شده افزایش می‌دهد، به نظر می‌رسد در مطالعات اپیدمیولوژیک به صورت جعلی مرگ و میر را کاهش دهد؛ دلیل این اختلاف، سوگرایی مصرف‌کننده‌ی سالم است. یک مطالعه‌ی کانادایی^{۲۶} نشان داد که بیمارانی که در مصرف Statin همکاری می‌کنند، با احتمالی کمتری دچار سانحه می‌شوند (سوختگی)؛ با احتمال بیشتری برای معاینات پزشکی (Screening) می‌روند (معاینه‌ی چشم)؛ با احتمال کمتری مشکلات دندان‌دانی دارند؛ با احتمال کمتری دارای سایر مشکلات پزشکی هستند، از جمله ترومبوز وریدی عمیق. چنین اثراتی به‌طور تیبیک مثال‌هایی از سوگرایی مصرف‌کننده‌ی سالم است. تأثیر درمان‌های پرودنتال در ایجاد فواید قابل درک (Tangible) به علت سوگرایی مصرف‌کننده‌ی سالم نمی‌تواند به‌طور قابل اعتماد در مطالعات اپیدمیولوژیک ارزیابی شود.

مطالعات متعدّد نشان داده‌اند که چقدر تصادفی سازی نامناسب می‌تواند موجب سوگرایی در یافته‌های مطالعه شود. در یک مطالعه مروری، قابلیت خروج بیمار از مطالعه پس از اقدامات مربوط به تصادفی کردن، احتمال نتایج قابل توجه (significant) را سه برابر و احتمال پخش نابرابر عوامل مخدوش کننده را در میان گروه‌های مورد مقایسه، دو برابر بیشتر کرد.^{۱۳}

اثرات درمانی گزارش شده از آزمون‌هایی که در آنها کلینیسیین‌ها قادر به نقض کدهای تصادفی می‌باشند، به طور متوسط ۳۰٪ بیش از اثرات گزارش شده از آزمون‌هایی است که امکان نقض تصادفی سازی وجود ندارد.^{۱۳}

حذف بیمار غیر همکار (noncompliant) از مطالعه نیز می‌تواند به طور مشابه منجر به سوگرایی شده که طی دو مثال ذکر می‌شود. اول این که، در یک مطالعه در مورد بیماری قلبی عروقی، خطر مرگ و میر در بیماران پذیرای (compliant) با قرص‌های پلاسبو، نسبت به بیماران ناپذیرای پلاسبو، ۱۰٪ کاهش داشت.^{۲۷} دوم این که، در یک مطالعه مربوط به پوسیدگی، ضایعات پوسیدگی جدید در نوجوانان پذیرای (compliant) به واریش پلاسبو، نسبت به نوجوانان ناپذیرای واریش پلاسبو به طور متوسط ۲/۲ کمتر بود.^{۲۳} چنین یافته‌هایی پیش‌نهاد می‌کنند که عوامل مرتبط با پذیرش و غیر مرتبط با درمان‌های تحت مطالعه، اثر قابل توجهی روی نتیجه مورد نظر دارند. حذف چنین بیماران ناپذیرای می‌تواند منجر به سوگرایی شود.

به طور ایده‌ال، تصادفی سازی (randomization) مناسب شامل اجزاء زیر است. اول این که، افراد قبل از تصادفی سازی وارد مطالعه می‌شوند؛ مشخصات مهم بیماری در baseline، به یک فرد یا سازمان مستقل ثبت و واگذار می‌شود. با این مرحله اطمینان حاصل می‌شود که اطلاعات baseline، "هر" بیماری که مورد تصادفی سازی قرار خواهد گرفت، در دسترس می‌باشد. بدون این مرحله، بیماران تصادفی شده، ممکن است "از دست روند" که منجر به سوگرایی خواهد شد. سپس، فرد یا سازمان مستقل، به طور تصادفی، افراد را در گروه‌های درمانی قرار خواهد داد و کلینیسیین را راجع به انجام درمان‌ها در گروه‌های مختلف مطلع خواهد کرد. این فرایند تصادفی سازی باید قابل بازرسی باشد و فرایندهای تصادفی سازی کاذب مثل شییر - خط غیر قابل قبول هستند. پنهان بودن فرایند تصادفی سازی موجب تضمین

یک تفسیر احتمالی برای این تفاوت‌ها، اثر پلاسبو است: پلاسبو میزان پوسیدگی را از طریق تنظیم مجدد سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک که ممکن است در سطح ترشح بزاق موثر باشد کاهش می‌دهد. البته علل دیگر، مثل کیفیت علمی چنین مطالعاتی نیز می‌تواند مسئول چنین تفاوت‌های مشاهده شده، به ویژه در مورد درد باشند. در کل، مدارک کافی در دسترس است که نشان می‌دهند که اثرات پلاسبو می‌توانند واقعی و قابل اندازه‌گیری باشند، و این که میزان اثر پلاسبو می‌تواند وابسته به درمان مورد نظر و نوع نتیجه مورد ارزیابی باشد.

۱.۲. آیا حفاظتی در مقابل تضاد منافع صورت گرفته است؟

در پزشکی مبتنی بر شواهد تمامی اطلاعات و شواهد تازمانی که وارد کار کلینیکی نشود کاملاً محرمانه می‌ماند. vertebroplasty/spinal fusion و همچنین جراحی آترو اسکوپیک برای درد زانو همگی در مطالعات کلینیکی بی‌تاثیر بودند و این مطالعات بر کار کلینیکی تاثیر نداشتند. در بعضی موارد، پس از نشان دادن عدم تاثیر آنها، استفاده از پروسه‌های جراحی افزایش نشان داد.^{۳۳،۳۷}

این گونه تفاوت‌ها بین کار کلینیکی و علم به محافظت از انگیزه‌های مادی تعبیر می‌شود.^{۳۷} آیا کسی می‌تواند به نظریات کلینیکی راجع به یک نوع جراحی bypass قلبی جدید و غیر مهاجم توسط پزشکی که ۱۰۰ میلیون دلار برای آن عمل، شرط بندی کرده است، اعتماد کند؟ آیا امکان دارد که مسائل مالی مانع از آن شود که پزشکان ۱۰ برابر افزایش خطر مرگ را افشاء کنند؟ آیا کسی می‌تواند به راهبردهای کاهش جدی میزان چربی (لیپید) اعتماد کند، در حالی که می‌داند هشت متخصص از نه عضو آن هیأت، روابط مالی با سازندگان داروهای کاهنده چربی دارند؟

آیا این احتمال وجود دارد که اعضای پتل برای ایدئولوژی برگزیده شده‌اند؟^{۳۸} آیا کسی می‌تواند به راهبردهای کلینیکی منتشر شده توسط سازمان دندانپزشکی حرفه‌ای اعتماد کند؟

پاسخ به این سؤالات ساده نبوده و در کل تحت عنوان «تضاد منافع» مورد بحث قرار می‌گیرند. تضاد منافع چنین توصیف می‌شود که «یک سری شرایطی که به واسطه آنها، قضاوت حرفه‌ای مربوط به منافع اولیه (مثل رفاهیت بیمار یا اعتبار تحقیق) به دلایلی تحت تأثیر منافع ثانویه قرار گیرد».^۳ معمولاً منفعت ثانویه، منفعت مالی است، البته می‌تواند موارد دیگری را نیز شامل شود؛ مثل تعصبات مذهبی یا علمی، عقاید ایدئولوژیک یا سیاسی، یا منافع علمی (مثل ترفیع رتبه). در این جا چند مثال از چگونگی سوگرا شدن مدارک به واسطه تضاد منافع ذکر می‌شود:

۱- ممکن است علیه مدارک، شکایت شده و این مدارک توقیف شوند. برای مثال، یک شرکت از محقق که گزارش کرده بود واکسن HIV آن شرکت نامؤثر است،^{۴۰} شکایت قانونی کرده و آن محقق به یک میلیون دلار جریمه نقدی محکوم شد.^{۱۵} همچنین، شرکت‌ها می‌توانند، مطالعات علمی ارائه شده‌ای که از نظر آنها ناصحیح شناخته شده بود، توقیف کنند.

۲- ممکن است مدارک و شواهد منفی در «سیاه‌چاله» ناپدید شوند.^{۱۵} اگر دارویی در واقع نامؤثر باشد، با میزان خطای نوع I ۵٪، می‌توان انتظار داشت که نتایج ۲ تا ۴۰ مطالعه بر حسب اتفاق، مثبت خواهد بود. اگر ۳۸ گزارش با نتیجه منفی باگانی شده باشند، و اگر دو گزارش با نتیجه مثبت در مجلات معتبر منتشر شده باشند، اطلاعات گمراه کننده‌ای در مورد اثربخشی داروها به جامعه عمل کننده منتقل شده است. اگر چه، مسئولین Food and Drug Administration (FDA) اشاره کرده‌اند که چنین مواردی هیچگاه روی نداده است،^{۱۸} گزارشات اخیر راجع به آزمون‌های منفی اعلام نشده در مورد یک داروی ضد افسردگی اظهار دارد که ممکن است چنین مشکلاتی وجود داشته باشد.^{۳۱}

امید است که مطالعات با طراحی خوب در آینده، اجازه مقایسه‌ی مؤثر درمان‌های مختلف را به ما بدهند. شواهد صریح و بی‌نقص نیازمند انجام مطالعات کلینیکی کنترل شده‌ی تصادفی با طراحی و اجرای دقیق است.

غیاب مدارک RCT برای سؤالات کلینیکی مهم و پاسخ‌دار، ممکنست برای آنان که در جستجوی راهبردهای عملی مبتنی بر مدارک می‌باشند، ناامید کننده باشد.

۱.۱. آیا محققین اثرات placebo یا Nocebo را در نظر می‌گیرند؟

هیچگاه، فایده‌ای از الکتروسیسته در (درمان) افراد فلج دائمی را ندانستیم و شاید فایده‌ی موقت واضح آن، ناشی از تمرین حین سفر بیماران و حرکت روزانه آنها به مطب من، یا از روحیه‌ای که با ایجاد قدرت بیشتری در ایجاد حرکت در اندام‌های آنها داشته باشد، از امید به موفقیت در آنها به وجود می‌آید، من ادعایی برای گفته‌هایم ندارم.

Benjamin Franklin^{۱۱۷}

جراحی‌های ساختگی (sham یا mock) به منظور ارزیابی موارد زیر به کار می‌روند: آیا کاشتستن بافت جنین انسان در مغز، موجب کاهش سمپتوم‌های بیماری پارکینسون می‌شود، آیا شستشو و دبریدمان جراحی درد را در مفاصل زانوهای مبتلا به آرتریت (Arthritis) می‌کاهد،^{۳۶} آیا پیوند شریان mammary نتایج بیماری قلبی را بهبود می‌بخشد،^{۱۴} و آیا trephination ناحیه آلوئار درد پر یودنتیت اپیکالی حاد را تسکین می‌دهد.^{۲۶ و ۵۷}

چه انگیزه‌ای در محققین بالینی موجب قرار دادن بیماران در معرض خطرات این نوع جراحی‌ها می‌شود، در حالی که تاکنون هیچ‌گونه مزیتی برای این بیماران شناخته نشده است؟ بخشی از پاسخ این سؤال در پدیده‌ای به نام «اثرات پلاسبو» جای می‌گیرد: اثرات مفید یا مضر که بعضی بیماران متعاقب شرکت در مطالعه، اثر متقابل بیمار-پزشک، امیدوار شدن بیمار برای بهبودی، یا تمایل بیمار برای کسب رضایت پزشک، به دست می‌آورند. یک گروه از محققین/متوجه شدند که اثر واقعی یا غیر واقعی پلاسبو مربوط به بالانس بین سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک می‌باشد.^{۱۱} به علت چنین اثراتی از پلاسبو، بدون جراحی‌های ساختگی، بیان این مسأله که آیا بهبودی‌های مشاهده شده در مطالعات کلینیکی ناشی از اثرات پلاسبوی مرتبط با خود اعمال جراحی می‌باشد یا آن که ناشی از به کار بردن عنصر فعال مورد نظر در جراحی است، غیر ممکن خواهد بود.

دو مطالعه کمیّت اثرات پلاسبو را بررسی کرده‌اند. در مطالعه اول میزان اثر پلاسبو به واسطه ارزیابی پاسخ بیمار به درمان‌های غیر مؤثر ارزیابی شد.^{۶۸} پنج درمانی که توسط پزشکان متخصص تجویز نمی‌شد و نیز حداقل یک مطالعه کنترل شده نامؤثر بودن آن را تأیید کرده بود، به عنوان درمان‌های نامؤثر در نظر گرفته شدند. با این درمان‌های نامؤثر در ۴۵٪ تا ۹۰٪ از بیماران پاسخ درمانی خوب تا عالی مشاهده شد که در واقع یک اثر پلاسبو قوی می‌باشد. در مطالعه دوم، مداخلات پلاسبو (پلاسبوی فارماکولوژیک، مداخله فیزیکی یا فیزیولوژیک) بسا مداخلات صحیح «عدم درمان» مورد مقایسه قرار گرفتند.^{۱۸} اثر پلاسبو در مورد درد که در بیشترین تعداد مطالعات ارزیابی شده و بیشترین تعداد شرکت کنندگان ارزیابی شده را در بر گرفته بود، قابل توجه بود.

وقتی که در تحقیقات کلینیکی بیماران به طور زودوم در گروه‌های بدون درمان و پلاسبو قرار می‌گیرند اثر پلاسبو به طور قابل اعتمادی تخمین زده می‌شود این مطالعات اندک هستند بعضی مطالعات مروری سیستماتیک می‌توانند بزرگی اثر پلاسبو را نشان دهند.

در یک مطالعه مروری حاصل از ۱۳۳ مطالعه، گزارش شد که در مواقعی که گروه کنترل تحت درمان قرار نگرفته بودند، در مقایسه با گروه کنترل پلاسبو، اثر فلوراید (در گروه مورد) روی پوسیدگی به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر بود.^{۵۲}

نتیجه‌گیری

دانش‌های فراگرفته شده از سایر بیماری‌های مزمن، جهت ارزیابی مدارک و شواهد در تحقیقات مربوط به بیماری‌های پرودنتال نیز به کار می‌روند. تصادفی سازی یا مخدوش‌کنندگی در تحقیقات دندانپزشکی به همان اندازه تحقیقات مربوط به سرطان از اهمیت برخوردار است. اقدامات جهت تلفیق تفکر مبتنی بر مدارک و شواهد به اعمال بالینی ادامه می‌یابد. یک مورد چالش انگیز کاهش استناد بیش از حد به توجیهات بیولوژیک چه در تعیین اولویت‌های تحقیقاتی و چه در درمان بیمار، و به کارگیری تفکر بالینی مبتنی بر مشاهدات بالینی کنترل شده بجای توجیهات بیولوژیک می‌باشد. هر چند ممکن است، چالش برانگیزترین امر برای یک دندانپزشک برای حذف این سوگرایی، همکاری با موسسه راهبردهای پزشکی به منظور حذف افراد حرفه‌ای از نوشتن راهبردهای کلینیکی باشد. اگرچه ۱۲ روش پیشنهاد شده برای ارزیابی مدارک، تمام شیوه‌های ضروری، یا حتی مهمترین شیوه‌ها را نیز در بر نمی‌گیرد، امید است که نقطه آغاز مفیدی برای کاوش در مورد موضوعات و اصول مربوط به اجراء آزمون‌های جامع در تحقیقات بیماری‌های پرودنتال باشد.

اگرچه ثبت مطالعات کلینیکی باید در حفظ مطالعات از ناپدید شدن نتایج آنها موفق باشد، و اگرچه بسیاری از ژورنال‌ها تقاضای رجیستری اولیه برای انتشار را دارند اما کماکان از بین رفتن اطلاعات همچنان وجود دارد.

۳- تضاد منافع می‌تواند منجر به تحریف طرح‌ها و آنالیزهای مطالعه جهت کسب نتایج دلخواه شوند. طیف چنین تحریفاتی می‌تواند از ساخت و جعل داده‌ها تا «تحریف» طرح و آنالیز نظیر گروه‌های کنترل ساختگی، آنالیزهای زیر گروه بدون برنامه‌ریزی قبلی، و تنها نشان دادن نقطه زمانی خاص در آنالیز که تفاوت‌ها به نفع داروی مورد تحقیق است، متغیر باشد.

۴- تضاد منافع مربوط به عدم جواز (ثبت دارو) یا داروهای مطرود می‌تواند موجب تحریف منابع تحقیقاتی موجود به سمت طراحی انواعی از آزمون‌های کلینیکی شود که لزوماً بیشترین منفعت را برای سلامت عمومی ندارند.

به نظر می‌رسد پتانسیل تضاد منافع رو به افزایش است، شیوع مطالعات به پشتوانه صنایع رو به افزایش است، و بسیاری دانشگاه‌ها در راه‌اندازی شرکت‌هایی که مطالعات کلینیکی مربوط به آن مؤسسه را مورد حمایت قرار می‌دهند، نقش دارند. به چنین روابطی باید با دید شک‌گرایانه نگاه کرد: احتمال نتایج به نفع شرکت‌ها در مطالعات حمایت شده توسط آن شرکت‌ها، بیش از مطالعات حمایت نشده است.^۹

به علت چنین مسائلی، بررسی صحیح موضوعات تضاد منافع یک جنبه مهم در تحقیقات بالینی می‌باشد. ثبت اجباری مطالعات کلینیکی کمک‌کننده است. حسین طراحی تحقیق، داده‌های اطلاعاتی مستقل و هیأت نظارت‌کننده مطمئن، موجب محافظت علیه چنین سوگرایی‌هایی می‌شود. خط مشی مقرر شده توسط مجلات، آموزشگاه‌های علمی، و دولت‌ها نیز می‌توانند اثر تضاد منافع را کاهش دهند. برای مثال، در حال حاضر اقداماتی در حال انجام است تا جهت حفظ «مشکل عدم انتشار مطالعات» پژوهشگران ملزم به ثبت پروتکل مطالعات RCT پیش از آغاز آن باشند.

میزان شیوع موارد تضاد منافع در تحقیقات دندانپزشکی مشابه سایر رشته‌های پزشکی مربوط به بیماری‌های مزمن می‌باشد. در سال ۲۰۰۲، مقاله‌ای که در ژورنال دندانپزشکی معتبری منتشر شده بود، در سر تیتل *New York Times* به چاپ رسید.^۹ علت آن تا حدی به خاطر مشاهده تضاد منافع بود؛ در مقاله اشاره‌ای به تأمین بودجه مطالعه از شرکت تبلیغاتی نشده بود. اغلب در مورد افشاء تضاد منافع تأکید اندکی می‌شود، و بعضی از مجلات دندانپزشکی، فاقد مقررات مربوط به آشکار کردن تضاد منافع پنهانی نویسندگان می‌باشند. چنین مواردی (۱) موجب چالش بین کلینیسین‌ها جهت شناسایی تضاد منافع می‌شود، (۲) می‌تواند موجب کاهش اعتماد به مجلات دندانپزشکی شود، و (۳) می‌تواند روی یکپارچگی علمی تحقیقات دندانپزشکی تأثیر گذارد.

References

1. Abbott A: British panel bans use of antidepressant to treat children, *Nature* 423(6942):792, 2003.
2. Adler AJ, Taylor F, Martin N, et al: Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease, *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD009217, 2014.
3. Angell M: Is academic medicine for sale? *N Engl J Med* 342(20):1516–1518, 2000.
4. Antczak AA, Tang J, Chalmers TC: Quality assessment of randomized control trials in dental research. II. Results: periodontal research, *J Periodontol Res* 21(4):315–321, 1986.
5. Asimov I: *A history of mathematics*, ed 2, New York, 1991, John Wiley & Sons.
6. Barry JM: *The great influenza: the epic story of the deadliest plague in history*, New York, 2004, Viking.
7. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan, *Lancet* 2(8256):1129–1133, 1981.
8. Begley S: Now, science panelists are picked for ideology rather than expertise, *Wall Street Journal* 2002. December 6, Science Journal: B1.
9. Bekelman JE, Li Y, Gross CP: Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review, *JAMA* 289(4):454–465, 2003.
10. Bennett J-C: Inclusion of women in clinical trials—policies for population subgroups [see comments], *N Engl J Med* 329(4):288–292, 1993.
11. Brown T: It's time for all trials registered and reported, *Cochrane Database Syst Rev* (4):ED000057, 2013.
12. Buck C: Popper's philosophy for epidemiologists, *Int J Epidemiol* 4:159–168, 1975.
13. Chalmers T, Celano P, Sacks H, et al: Bias in treatment assignment in controlled clinical trials, *N Engl J Med* 309(22):1358–1361, 1983.
14. Cobb LA, Thomans GI, Dillard DH: An evaluation of internal mammary artery ligation by a double-blind technique, *N Engl J Med* 260:1115–1118, 1959.
15. Cohen J: Clinical research. AIDS vaccine results draw investor lawsuits, *Science* 299(5615):1965, 2003.
16. Crossen C: The treatment: a medical research pays for challenging drug-industry funding, *Wall Street Journal* A1–A6 C4, 2001.
17. Del Mar C, Glasziou P, Hayem M: Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis, *BMJ* 314(7093):1526–1529, 1997.
- 17a. Dormuth CR, Patrick AR, Shrank WH, et al: Statin adherence and risk of accidents: a cautionary tale, *Circulation* 119(15):2051–2057, 2009.
18. Ehrlich R: *Can a sugar pill kill you, 8 preposterous propositions*. Princeton, NJ, 2003, Princeton University Press.
19. Feinstein AR: Scientific standards in epidemiologic studies of the menace of daily life, *Science* 242(4883):1257–1263, 1988.
20. Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, et al: Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women, *J Natl Cancer Inst* 92(22):1812–1823, 2000.
21. Fleming PS, Koletsi D, Dwan K, et al: Outcome discrepancies and selective reporting: impacting the leading journals?, *PLoS ONE* 10(5):e0127495, 2015.
22. Fleming TR, DeMets DL: Surrogate end points in clinical trials: are we being misled?, *Ann Intern Med* 125(7):605–613, 1996.
23. Forgie AH, Paterson M, Pine CM, et al: A randomised controlled trial of the caries-preventive efficacy of a chlorhexidine-containing varnish in high-caries-risk adolescents, *Caries Res* 34(5):432–439, 2000.
24. Greenland S: Randomization, statistics, and causal inference, *Epidemiology* 1(6):421–429, 1990.
25. Hensley S, Abboud L: Medical research has “black hole,” *Wall Street Journal* B3, 2004. June 4.
26. Houck V, Reader A, Beck M, et al: Effect of trephination on postoperative pain and swelling in symptomatic necrotic teeth, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90(4):507–513, 2000.
27. How science goes wrong, *The Economist* 2013.
28. Hrobjartsson A, Gotzsche PC: Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment, *N Engl J Med* 344(21):1594–1602, 2001.
29. Hujoel P, Zina L, Cunha-Cruz J, et al: Specific infections as the etiology of destructive periodontal disease: a systematic review, *Eur J Oral Sci* 121(1):2–6, 2013.
30. Hujoel P, Zina LG, Cunha-Cruz J, et al: Historical perspectives on theories of periodontal disease etiology, *Periodontol 2000* 58(1):153–160, 2012.
- 30a. Hujoel PP: Endpoints in periodontal trials: the need for an evidence-based research approach, *Periodontol 2000* 36:196–204, 2004.
31. Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Loesche WJ, et al: Personal oral hygiene and chronic periodontitis: a systematic review, *Periodontol 2000* 37:29–34, 2005.
32. Hujoel PP, Drangsholt MT, Spiekerman C, et al: Periodontal disease and risk of coronary heart disease, *JAMA* 285(1):40–41, 2001.
33. Hujoel PP, Leroux BG, Selipsky H, et al: Non-surgical periodontal therapy and tooth loss: a cohort study, *J Periodontol* 71(5):736–742, 2000.
34. Hujoel PP, Moulton LH: Evaluation of test statistics in split-mouth clinical trials, *J Periodontol Res* 23(6):378–380, 1988.
35. Institute of Medicine: *Clinical practice guidelines we can trust*, Washington, DC, 2011, Institute of Medicine.
36. Ioannidis JP: Why most published research findings are false, *PLoS Med* 2(8):e124, 2005.
37. Jarvinen TL, Guyatt GH: Arthroscopic surgery for knee pain, *BMJ* 354:i3934, 2016.
38. Jha P, Flather M, Lonn E, et al: The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and clinical trial data, *Ann Intern Med* 123(11):860–872, 1995.
39. Jones CW, Keil LG, Holland WC, et al: Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: a systematic review, *BMC Med* 13:282, 2015.
40. Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, et al: Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: a randomized controlled trial, *JAMA* 284(17):2193–2202, 2000.
41. Kok BE, Coffey KA, Cohn MA, et al: How positive emotions build physical health: perceived social connections account for the upward spiral between positive emotions and vagal tone, *Psychol Sci* 24(7):1123–1132, 2013.
42. Kolata G: Why “useless” surgery is still popular, August 3 2016. *The New York Times*.
43. Le Gal K, Ibrahim MX, Wiel C, et al: Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice, *Sci Transl Med* 7(308):308re308, 2015.
44. Lee HG, Casadesu G, Zhu X, et al: Perspectives on the Amyloid-beta Cascade Hypothesis, *J Alzheimers Dis* 6(2):137–145, 2004.
45. Leibovici L: Effects of remote, retroactive intercessory prayer on outcomes in patients with bloodstream infection: randomised controlled trial, *BMJ* 323(7327):1450–1451, 2001.
46. Lesaffre E, Garcia Zattera MJ, Redmond C, et al: Reported methodological quality of split-mouth studies, *J Clin Periodontol* 34(9):756–761, 2007.
47. Lopez R, Hujoel P, Belibasakis GN: On putative periodontal pathogens: an epidemiological perspective, *Virulence* 6(3):249–257, 2015.
48. Løe H, Theilade E, Jensen SB: Experimental gingivitis in man, *J Periodontol* 36:177–187, 1965.
49. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, et al: Coffee and cancer of the pancreas, *N Engl J Med* 304(11):630–633, 1981.
50. Mandel EM, Rockette HE, Bluestone CD, et al: Efficacy of amoxicillin with and without decongestant-antihistamine for otitis media with effusion in children. Results of a double-blind, randomized trial, *N Engl J Med* 316(8):432–437, 1987.
51. Mann H, Djulbegovic B: Comparator bias: why comparisons must address genuine uncertainties, *J R Soc Med* 106(1):30–33, 2013.
52. Marinho VC, Higgins JP, Logan S, et al: Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents, *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD002782, 2003.
53. Matthews R: Errors behind fluke results: A misconception among scientists casts doubt on the reliability of a huge amount of research, says Robert Matthews, *Financial Times* 2004:9, 2004 Friday July 9.

54. Mills JL: Data torturing, *N Engl J Med* 329(16):1196–1199, 1993.
55. Montenegro R, Needleman I, Moles D, et al: Quality of RCTs in periodontology—a systematic review, *J Dent Res* 81(12):866–870, 2002.
56. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al: A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee, *N Engl J Med* 347(2):81–88, 2002.
57. Nist E, Reader A, Beck M: Effect of apical trephination on postoperative pain and swelling in symptomatic necrotic teeth, *J Endod* 27(6):415–420, 2001.
58. Nowak R: Problems in clinical trials go far beyond misconduct, *Science* 264(5165):1538–1541, 1994.
59. Omenn GS: Human lung cancer chemoprevention strategies: Parker B. Francis lecture, *Chest* 125(Suppl 5):123S–127S, 2004.
60. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al: Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease, *N Engl J Med* 334(18):1150–1155, 1996.
61. Peterson M: Madison Ave. has growing role in the business of drug research. *New York Times*. November 22, 2002: A1.
62. Piskounova E, Agathocleous M, Murphy MM, et al: Oxidative stress inhibits distant metastasis by human melanoma cells, *Nature* 527(7577):186–191, 2015.
63. Prasad V, Cifu A, Ioannidis JP: Reversals of established medical practices: evidence to abandon ship, *JAMA* 307(1):37–38, 2012.
64. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators, *N Engl J Med* 321(6):406–412, 1989.
65. Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, et al: Surrogate end points, health outcomes, and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease, *JAMA* 282(8):786–790, 1999.
66. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, et al: Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis, *BMJ* 346:e8707, 2013.
67. Report of the Committee of Principal Investigators: WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up, *Lancet* 2(8043):600–604, 1984.
68. Roberts AH, Kewman DG, Mercier L, et al: The power of nonspecific effects in healing: implications for psychosocial and biological treatments, *Clin Psychol Rev* 13(5):375–391, 1993.
69. Ross PE: Lies, damned lies and medical statistics, *Forbes* (August):130–135, 1995.
70. Ryan M: *Who Really Said? The book that tests your "quote" I.Q.*, Hong-Kong, 1967, Great Quotations Publishing Company.
71. Sagan C: *The Demon-Haunted World*, New York, 1996, Ballantine Books.
72. Sloppy stats shame science, *The Economist* 2004.
73. Stram DO, Huberman M, Wu AH: Is residual confounding a reasonable explanation for the apparent protective effects of beta-carotene found in epidemiologic studies of lung cancer in smokers?, *Am J Epidemiol* 155(7):622–628, 2002.
74. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, et al: *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*, ed 4, Edinburgh, 2011, Elsevier/Churchill Livingstone.
75. Taubes G: Epidemiology faces its limits, *Science* 269(5221):164–169, 1995.
76. Taubes G: *Good calories, bad calories: challenging the conventional wisdom on diet, weight control, and disease*, New York, 2007, Knopf.
77. Teicholz N: The scientific report guiding the US dietary guidelines: is it scientific?, *BMJ* 351:h4962, 2015.
78. Temple RJ: A regulatory authority's opinion about surrogate endpoints. In Nimmo WS, Tucker GT, editors: *Clinical measurement in drug evaluation*, New York, 1995, Wiley.
79. The alpha-tocopherol, beta-carotene lung cancer prevention study: design, methods, participant characteristics, and compliance. The ATBC Cancer Prevention Study Group, *Ann Epidemiol* 4(1):1–10, 1994.
80. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease, *JAMA* 251(3):351–364, 1984.
81. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy, *N Engl J Med* 358(3):252–260, 2008.
82. Van Doren C: *Benjamin Franklin*, New York, 1938, Viking.
83. Vettore MV, Lamarca Gde A, Leao AT, et al: Periodontal infection and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of epidemiological studies, *Cad Saude Publica* 22(10):2041–2053, 2006.
84. Washburn EP, Orza MJ, Berlin JA, et al: Residential proximity to electricity transmission and distribution equipment and risk of childhood leukemia, childhood lymphoma, and childhood nervous system tumors: systematic review, evaluation, and meta-analysis, *Cancer Causes Control* 5(4):299–309, 1994.
85. Willett WC: Vitamin A and lung cancer, *Nutr Rev* 48(5):201–211, 1990.
86. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, et al: Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review, *BJOG* 113(2):135–143, 2006.
87. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, et al: Analyses and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized controlled trials, *JAMA* 266(1):93–98, 1991.
88. Zeger SL: RE: "Statistical reasoning in epidemiology." The author replies, *Epidemiology* 135(10):1187, 1992.

بخش دوم: اساس بیولوژیک پرئودنتولوژی

قسمت اول: پرئودنشیوم نرمال

فصل ۳

آناتومی، ساختار و عملکرد پرئودنشیوم

Joseph P. Fiorellini و Panagiota G. Stathopoulou

رئوس مطالب فصل

مخاط دهان	زائده آلوئولار
لثه	تکامل AHachmentApparatus
لیگمان پرئودنتال	نیروهای خارجی و پرئودنشیوم
سمنتوم	نحوه خونرسانی به ساختمان های پشتیبان دندان

چکیده

پرئودنشیوم نرمال ساپورت لازم برای نگهداری دندان ها در فانتکشن را فراهم می کند. پرئودنشیوم شامل ۴ جزء اصلی است: لثه، لیگمان پرئودنتال، سمنتوم و استخوان آلوئول. هر کدام از این اجزاء پرئودنتال از لحاظ محل، ساختار بافتی، ترکیب بیوشیمیایی و ترکیب شیمیایی متمایز است. اما همه این اجزاء با یکدیگر به عنوان یک واحد عمل می کنند. تحقیقات نشان داده است که اجزای ماتریکس خارج سلولی یک جزء پرئودنتال می تواند بر فعالیت سلولی ساختارهای مجاور تاثیر گذار باشد. بنابراین تغییرات پاتولوژیکی که در یک جزء پرئودنتال اتفاق می افتد، تاثیرات قابل توجهی بر نگهداری، ترمیم و رژنراسیون سایر اجزاء پرئودنشیوم می گذارد. در این فصل ابتدا اجزاء ساختاری پرئودنشیوم نرمال مورد بحث قرار می گیرد، سپس به تکامل، خونرسانی، عصب گیری و عملکرد آنها پرداخته می شود.

کلیدواژهها:

gingiva, alveolar boni, cementum, periodontal ligament



شکل ۳-۳ عرض متوسط لثه چسبنده در دندان‌های دائمی انسان.



شکل ۳-۱ لثه طبیعی در یک جوان بالغ. به افتراق بین لثه چسبنده و مخاط آلونولار (که تیره‌تر است) توجه کنید. فلش‌ها محل تلاقی مخاط با لثه (mucogingival line) را نشان می‌دهند.

از اثر بخشی آن به عنوان مانع در مقابل نفوذ میکروب‌ها و عوامل مضر به بافت‌های عمقی تر می‌باشد.

لثه مارژینال (لبه آزاد لثه)

لثه مارژینال یا لثه غیر چسبنده (آزاد) لبه یا حد نهایی لثه بوده و به صورت حلقه‌ای دندان‌ها را در بر گرفته است (اشکال ۱-۳ و ۲-۳). در حدود ۵۰ درصد موارد این ناحیه به کمک یک فرورفتگی خطی کم عمق موسوم به شیار لثه آزاد (free gingival groove) از لثه چسبنده جدا می‌شود.^۶

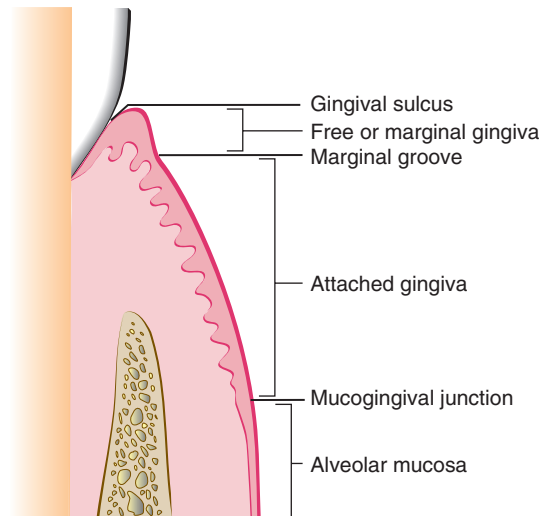
عرض لثه مارژینال به طور معمول حدود ۱ میلی متر است و دیواره بافت نرم سالکوس لثه را تشکیل می‌دهد. به کمک یک پروب پرئودنتال می‌توان آن را از سطح دندان جدا کرد.

اپیکالی ترین نقطه اسکالوپ لثه مارژینال، gingival zenith نامیده می‌شود ابعاد اپیکروکرونی و مزیدستیالی آن بین ۰/۰۶ و ۰/۹۶ متغیر است.^{۱۳}

سالکوس لثه

سالکوس لثه فضا یا شیار کم عمقی است که بین سطح دندان از یک سمت و اپی تلیوم پوشاننده لثه آزاد از سمت دیگر قرار گرفته است. این فضا V شکل بوده و به سختی به پروب پرئودنتال اجازه ورود می‌دهد. از نظر کلینیکی اندازه گیری عمق این شیار یک معیار تشخیصی مهم بشمار می‌رود. در شرایط کاملاً طبیعی یا ایده آل عمق سالکوس صفر یا نزدیک به صفر است.^{۱۵} دستیابی به این حالت مطلق از سلامتی، تنها به صورت آزمایشگاهی در حیوانات عاری از باکتری و یا پس از رعایت برنامه‌های طولانی و دقیق کنترل پلاک امکان پذیر است.^{۱۳، ۲۹}

در انسان سالکوس لثه‌ای که از نظر کلینیکی سالم است کمی عمق دارد. عمق سالکوس لثه در برش‌های بافت‌شناسی به طور میانگین ۱/۸ میلی‌متر گزارش شده که تغییراتی از صفر تا ۶ میلی‌متر را در بر گرفته است.^{۱۹} در سایر مطالعات ارقامی نظیر ۱/۵ تا ۲/۹۹ و ۳/۶۹ میلی‌متر گزارش شده‌اند. روش کلینیکی که از آن جهت تعیین عمق سالکوس بهره گرفته می‌شود، استفاده از یک وسیله فلزی (پروب پرئودنتال) و اندازه‌گیری میزان نفوذ آن به داخل سالکوس (عمق پروب) است. عمق سالکوس حاصل از روش‌های هیستولوژیک لزوماً با عمق نفوذ پروب یکسان نیست. عمق نفوذ پروب به فاکتورهای متعددی همچون اندازه پروب، نیروی پروب کردن و میزان التهاب بستگی دارد.^{۹۱} در نتیجه، عمق پروب لزوماً دقیقاً برابر با عمق هیستولوژیک سالکوس نیست. آنچه که به عنوان عمق نفوذ پروب (Probing depth) خوانده می‌شود، در سالکوس لثه‌ای که از نظر کلینیکی سالم است، بین ۲ تا ۳ میلی‌متر می‌باشد (به فصل ۳۲ مراجعه شود).



شکل ۳-۲ دیاگرامی که نواحی شاخص آناتومیک در لثه را نشان می‌دهد.

مخاط دهان شامل ۳ منطقه است:

- ۱- لثه و بافت پوشش دهنده کام سخت که مخاط جونده (masticatory mucosa) خوانده می‌شود. لثه قسمتی از مخاط دهان است که زواید آلونولار فکین را پوشانده و ناحیه طوق دندان‌ها را احاطه می‌کند.
- ۲- قسمت پشتی (dorsum) زبان که توسط مخاط تخصص یافته (specialized mucosa) پوشانده می‌شود.
- ۳- مخاطی که سایر نواحی دهان را پوشش می‌دهد.

نمای کلینیکی

در بالغین، لثه طبیعی استخوان آلونول و ریشه دندان را تا حد درست کرونیالی تر نسبت به حد فاصل مینا و سمتموم (cemento enamel junction) می‌پوشاند. لثه از نظر آناتومیکی به سه قسمت تقسیم می‌شود: لثه مارژینال، لثه چسبنده و ناحیه بین‌دندانی. اگرچه انواع لثه، بر اساس نیازهای فانکشنال خود، تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای را از نظر تمایز (differentiation)، بافت‌شناسی، و ضخامت نشان می‌دهند، تمام انواع به طور اختصاصی طوری سازمان یافته‌اند تا در مقابل آسیب مکانیکی و میکروبی به طور مناسب عمل کنند.^۷ به عبارتی، ساختار اختصاصی لثه تمایز یافته، انعکاسی